

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DELLA SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Chiar. mo Giorgio Perilongo

U.O.C. DI CARDIOLOGIA PEDIATRICA

Direttore: Prof. Chiar. mo Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA

Impianto percutaneo della valvola polmonare: analisi delle tecniche di impianto

Relatore: **Prof. Giovanni Di Salvo**

Correlatore: **Dott. Biagio Castaldi**

Laureanda/o: **Manuela Salvatore**

Matricola: **1151687**

Anno accademico: **2021/2022**

INDICE

1. RIASSUNTO.....	1
1. ABSTRACT IN ITALIANO.....	1
2. ABSTRACT IN INGLESE.....	2
2. INTRODUZIONE:	4
1. CARDIOPATIE CONGENITE (CHD).....	4
2. VALVOLA POLMONARE	5
2.1 STENOSI POLMONARE.....	6
2.2 INSUFFICIENZA POLMONARE.....	7
2.3 TRATTAMENTO E FOLLOW-UP.....	9
3. TETRALOGIA DI FALLOT (ToF).....	111
3.1 CLINICA.....	13
3.2 DIAGNOSI.....	14
3.3 TRATTAMENTO.....	16
3.3.1 Shunt palliativo.....	16
3.3.2 Intervento correttivo primario.....	17
3.4 FOLLOW-UP.....	21
4. SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA POLMONARE (SVP).....	25
4.1 APPROCCIO CHIRURGICO.....	29
4.1.1 Valvole biologiche.....	29
4.1.2 Valvole meccaniche.....	29
4.1.3 Valvole umane decellularizzate.....	30
4.1.4 Progetto ESPOIR.....	30
4.1.5 Tecnica chirurgica.....	32
4.2 APPROCCIO PERCUTANEO.....	33
4.2.1 Medtronic Melody.....	35
4.2.2 Sapien XT (Edwards Lifesciences).....	37
4.2.3 Sapien S3.....	38
4.2.4 Medtronic Harmony TPV.....	40
4.2.5 Tecnica di impianto.....	40
4.2.6 Complicanze.....	42
4.2.7 Outcome.....	44
4.3 CONFRONTO TRA GLI APPROCCI.....	44
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	46
4. MATERIALI E METODI.....	47
5. RISULTATI.....	49
1. PAZIENTI PPVI.....	49

2. CONFRONTO MELODY vs SAPIEN.....	53
3. CONFRONTO SULLA BASE DELL'INDICAZIONE.....	57
4. CONFRONTO ToF E DORV.....	58
5. CONFRONTO ToF E NON-ToF.....	58
6. DISCUSSIONE.....	60
6.1 PROSPETTIVE FUTURE.....	62
7. CONCLUSIONI.....	64
8. BIBLIOGRAFIA.....	65

1. RIASSUNTO

L'impianto percutaneo della valvola polmonare è una tecnica sviluppata a partire dagli anni 2000, come alternativa non chirurgica e meno invasiva per il trattamento della disfunzione del tratto di efflusso destro. Ad oggi viene ampiamente utilizzata in pazienti con patologie come la stenosi polmonare congenita, il tronco arterioso, la Tetralogia di Fallot i quali, dopo esser stati sottoposti ad intervento chirurgico correttivo nel primo anno di vita, possono sviluppare un progressivo deterioramento della funzione della valvola polmonare nativa o protesica, generalmente tra i 10 e i 30 anni dall'intervento. In particolare, i dispositivi che vengono impiantati sono la Medtronic Melody e le valvole Sapien, XT e S3, quest'ultime tendenzialmente per RVOT di diametri maggiori. I risultati in termine di outcome e di complicanze sono ottimi e non inferiori alla chirurgia.

Lo scopo di questo studio monocentrico è di analizzare retrospettivamente tecniche di impianto e outcome delle valvole polmonari impiantate per via percutanea, confrontando i dati per indicazione, tipo di valvola utilizzata e patologia sottostante.

Sono stati arruolati 86 pazienti che sono andati incontro ad impianto percutaneo della valvola polmonare dal 2008 al 2022.

La valvola Melody è stata impiantata in 46 pazienti (53%), mentre la Sapien in 40 (47%), I pazienti in cui è stata utilizzata una valvola Melody hanno presentato un maggior numero di anomalie associate a livello dei rami polmonari, mentre l'impianto della valvola Sapien ha necessitato di procedure più lunghe e con maggiore esposizione radiologica. Le protesi Melody hanno registrato una percentuale più alta di eventi (10 vs 2,5%) senza tuttavia significatività statistica. Sono stati necessari artifici tecnici maggiori in 20 pazienti (23%), con stenting in jailing della biforcazione polmonare in 10 pazienti, anchoring della guida in 6 casi, accesso giugulare in 2 casi e impianto di valvole nei rami polmonari in due pazienti. Di questi, solo due

(entrambi per impianto in posizione eterotopica) sono stati eseguiti tra il 2008 e il 2018.

In conclusione, la migliore conoscenza dei dispositivi e l'implementazione di varianti tecniche per l'avanzamento e il posizionamento della protesi polmonare hanno progressivamente ampliato il range di pazienti candidabili a sostituzione percutanea della valvola polmonare e migliorato gli outcome di efficacia delle procedure pianificate. L'ottimizzazione delle protesi esistenti e l'imminente immissione in commercio di nuovi dispositivi permetterà una scelta sempre più confacente all'anatomia dell'efflusso destro di questi pazienti.

1.1 ABSTRACT

Pulmonary valve implantation is a safe technique developed for the first time in 2000, as a nonsurgical and less invasive alternative for the treatment of RVOT dysfunction. Nowadays it is used to treat patients with diseases like, for example, congenital Pulmonary Stenosis, Truncus Arteriosus, Tetralogy of Fallot, whom undergo surgical repair in their first year. These patients can develop progressive deterioration of native or prosthetic pulmonary valve, generally 10 or 30 years after the intervention. In particular, available devices are the Medtronic Melody and the Sapien valves, XT and S3, the latter have indications for larger RVOT. Results about outcome and complications are excellent and not inferior than surgery.

The aim of this retrospective study is to evaluate retrospectively the implantation techniques and outcome of percutaneous pulmonary valve implantation, comparing data based on indication, the type of valve used and the clinical condition below.

A 2008 to 2022 retrospective monocenter study was performed in Università degli Studi di Padova and it includes 86 patients who underwent percutaneous pulmonary valve implantation in this period.

In this population, Melody valve was implanted in 46 patients (53%), while the Sapien valve in 40 (47). Furthermore, patients with Melody had more anomalies of the pulmonary branches, while Sapien valve implantation required longer procedures, with a major radiological exposition. Melody

valve, instead, registered a higher percentage of events (10 vs 2.5%), but without statistic value. Technical artifices have been necessary in 20 patients (23%), such as stenting in jailing of pulmonary bifurcation in 10 patients, guidewire anchoring in 6, jugular access in 2 and valve implantation in pulmonary branches in 2 patients. About them, only 2 (both for heterotopic implant) were carried out between 2008 and 2018.

In conclusion, an improved knowledge about devices and the implementation of technical variations regarding the advancement and positioning of pulmonary prosthesis progressively enlarged the range of patients which can undergo percutaneous pulmonary substitution and got better efficacy outcomes of planned procedures. Existing devices optimization and imminent placing on the market of new devices will allow to choose the most suitable device according to patient's right ventricular outflow tract.

2. INTRODUZIONE:

1. CARDIOPATIE CONGENITE (CHD)

Le cardiopatie congenite sono le anomalie congenite più comuni e la loro incidenza in diversi studi varia da 4/1,000 a 50/1,000 nati vivi⁽¹⁾. In particolare, queste patologie sembrano colpire maggiormente i nati pretermine, che hanno un rischio più che raddoppiato di svilupparle rispetto ai nati a termine ed il 16% di tutti i bambini con malformazioni cardiache sono prematuri⁽²⁾.

Alla base delle CHD c'è uno sviluppo non corretto del cuore fetale in utero durante la gravidanza. Alcuni fattori di rischio sono: eccessivo consumo di alcol durante la gravidanza, infezioni materne virali come la rosolia o il morbillo contratte durante il primo trimestre e familiarità⁽³⁾.

Esistono diversi tipi di patologie appartenenti alle CHD e, attualmente, la loro incidenza è in apparente aumento grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche, soprattutto nei difetti “minori” piuttosto che in quelli più seri⁽⁴⁾. Le malformazioni possono riguardare qualsiasi componente cardiaca e, in particolare, la forma più comune di CHD è la valvola aortica bicuspidale, anche se in molti studi non viene considerata come cardiopatia vera e propria perché è una variante anatomica della valvola aortica. Detto ciò, si può affermare come la condizione più frequente sia il difetto del setto interventricolare (DIV), con un'incidenza del 2-5% dei nati vivi, che potrebbe risultare addirittura maggiore se tutti i neonati venissero visitati e non solo quelli con una clinica indicativa. Fortunatamente, tra l'85 ed il 90% di questi difetti vanno incontro a chiusura spontanea nel primo anno di vita. Incidenza minore hanno invece il dotto arterioso pervio (PDA), i difetti interatriali (DIA) soprattutto di tipo ostium secundum, la coartazione aortica (CoA), i difetti del setto atrioventricolare completi, transizionali o parziali (DSAV)⁽¹⁾.

Le malformazioni possono anche riguardare più elementi contemporaneamente, associandosi in forme dette cardiopatie complesse, aventi una prognosi peggiore. Tra queste, la condizione più frequente è la tetralogia di Fallot (TOF).

In passato il tasso di mortalità di queste patologie era molto elevato ma ad oggi, grazie ai miglioramenti nel campo diagnostico e nel trattamento medico o chirurgico, le probabilità di sopravvivenza sono nettamente aumentate⁽⁵⁾. In particolare, tutto ciò è stato reso possibile dall'attuazione di tecniche quali la circolazione extra-corporea (CEC) e la cardioplegia, che hanno permesso un migliore out-come degli interventi cardiocirurgici e successivamente grazie ai progressi nell'emodinamica interventistica che, con l'introduzione di nuove tecnologie, hanno portato a metodi sempre più performanti e meno invasivi per via percutanea, allargando lo spettro di patologie che possono essere trattate e riducendo le degenze e le complicanze post-operatorie.

Ad oggi, dati precisi sulla popolazione adulta GUCH (grown-up congenital heart disease) sono ancora in fase di acquisizione e in cambiamento costante, ma quello che dimostrano è un aumento del numero, soprattutto per quanto riguarda i difetti più gravi⁽⁶⁾. Da ciò ne deriva che le cardiopatie congenite nella popolazione adulta si presentano nel 28% dei casi con difetti complessi, nel 54% significativi e nel 18% dei casi sono minori⁽⁵⁾.

La 32° Conferenza di Bethesda del 2000 ha stimato circa 2800 adulti\1.000.000 con CHD, con più della metà aventi difetti moderati o severi, che richiedono cure specialistiche⁽⁶⁾.

2. VALVOLA POLMONARE

La valvola polmonare è una delle 4 valvole cardiache ed una delle due semilunari, chiamate anche "a nido di rondine". E' costituita da tre pieghe membranose a tasca, le semilune, poste in corrispondenza della giunzione fra porzione di efflusso del ventricolo destro e origine dell'arteria polmonare, stabilizzata dall'anello fibroso. Ogni semiluna presenta una faccia superiore, concava, rivolta verso l'arteria, ed una faccia inferiore, convessa, che guarda verso il ventricolo. In corrispondenza del punto di mezzo del margine libero di ogni semiluna è presente un ispessimento, chiamato nodulo di Morgagni che, quando la valvola si chiude, si incontra con i noduli delle altre tasche garantendo una migliore chiusura della valvola stessa.

La funzione della valvola è di permettere il passaggio di sangue non ossigenato dal ventricolo destro all'arteria polmonare durante la sistole,

grazie all'allontanamento dei lembi che si verifica quando la pressione in ventricolo supera quella in arteria. Viceversa, quando il gradiente pressorio si inverte e diventa maggiore in arteria polmonare, durante la fase di diastole, le tasche si dispiegano e la valvola si chiude impedendo il reflusso di sangue.

La valvola polmonare può essere interessata da malformazioni, generalmente di origine congenita piuttosto che acquisita, che esitano in stenosi o insufficienza.

La più comune anomalia emodinamica che interessa questa valvola è la stenosi polmonare, tendenzialmente ben tollerata nelle forme lieve e moderata⁽⁷⁾.

La valvola può inoltre essere coinvolta in diverse patologie complesse quali: tetralogia di Fallot (ToF), stenosi polmonare congenita (SPc), atresia polmonare con setto ventricolare intatto (PA/IVS), tronco arterioso (TA).

2.1 STENOSI POLMONARE

La stenosi della valvola polmonare è la quarta lesione congenita del cuore in ordine di frequenza⁽⁸⁾, rappresenta circa l'8% di tutti i difetti congeniti e può essere valvolare, sottovalvolare, tipica della ToF, sopravvalvolare, infundibulare, o riguardare i rami polmonari. E' una conseguenza, in epoca gestazionale, dell'incompleto riassorbimento del tessuto infundibolare o dell'insufficiente canalizzazione delle arterie polmonari periferiche. Consiste in un restringimento del tratto di efflusso destro, con ostruzione del passaggio di sangue.

Clinicamente, i sintomi variano in base al grado di ostruzione presente: nei casi più lievi è asintomatica, mentre in quelli moderati e severi si manifesta con dispnea da sforzo, cianosi e affaticamento precoce.

All'esame obiettivo si può riscontrare un soffio sistolico eiettivo a livello del secondo spazio intercostale.

Per la diagnosi, l'ECG e l'RX sono utili solo nei casi più importanti e le principali alterazioni che si possono riscontrare sono la deviazione assiale destra e l'ipertrofia ventricolare destra. La conferma diagnostica e la valutazione della gravità si hanno poi con l'ecocolordoppler cardiaco. In particolare, utilizzando il Doppler a livello del flusso attraverso il RVOT nella

finestra in asse corto-parasternale o, più raramente, dalla finestra sottocostale, ed utilizzando l'equazione di Bernoulli ($\Delta Pressure = 4v^2$), si riesce a stimare il gradiente pressorio trans-valvolare. Il Doppler a onde continue (CW) permetterà di verificarne la severità e quello pulsato (PW) di asserirne la localizzazione.

Questo è utile per classificare le stenosi polmonari sulla base della gravità in:

- Lieve: < 36 mmHg (picco di velocità < 3 m/s)
- Moderato: 36-64 mmHg (picco di velocità 3-4 m/s)
- Grave: > 64 mmHg (picco di velocità > 4 m/s)⁽⁹⁾.

Oltre a ciò, bisogna considerare alcune condizioni che potrebbero impedire o rallentare il flusso trans-valvolare, come una disfunzione del ventricolo destro o un'insufficienza tricuspida severa, che potrebbero comportare una sottostima del livello di ostruzione.

2.2 INSUFFICIENZA POLMONARE

L'insufficienza polmonare è una condizione patologica di incontinenza valvolare, che comporta un flusso retrogrado dall'arteria polmonare al ventricolo destro durante la diastole. In realtà, un rigurgito funzionale talvolta è presente e caratterizzato da un piccolo e corto getto centrale. Un'insufficienza patologica si differenzia da quella fisiologica grazie alla durata del flusso, che è più lungo nel primo caso.

Clinicamente, nella maggior parte dei casi è asintomatica. Le manifestazioni sono secondarie al sovraccarico del ventricolo destro, arrivando talvolta anche allo scompenso.

All'esame obiettivo caratteristico è il soffio di Graham-Steell, diastolico a livello del focolaio polmonare, che aumenta con l'inspirazione.

Le cause di insufficienza polmonare (IP) sono: anomalie congenite (quadricuspide o bicuspidi), prolasso ed ipoplasia fino all'atresia valvolare. Altre cause acquisite di IP sono derivate da esiti di precedenti interventi percutanei o chirurgici sulla valvola polmonare stessa (soprattutto la riparazione chirurgica della ToF), le endocarditi infettive, la sindrome del carcinoide e la cardiopatia valvolare reumatica.

L'insufficienza polmonare dipende sia dalla componente anterograda, che da quella retrograda del flusso: un'elevata pressione diastolica del ventricolo destro ed una fisiologia restrittiva diminuiscono l'entità del rigurgito; mentre un'elevata compliance nella porzione prossimale delle arterie polmonari associata ad una bassa compliance della porzione distale lo aumentano. Allo stesso modo un'ostruzione valvolare causerà una riduzione del rigurgito mentre un'ostruzione distale ne aumenterà la severità⁽⁸⁾.

Per quanto riguarda la diagnosi, la valvola polmonare è quella meno studiata in assoluto ecograficamente. Questo è dovuto prevalentemente alla sua posizione antero-laterale rispetto alla valvola aortica, che non la rende facilmente visualizzabile. Viene studiata dalla finestra parasternale asse-corto con angolazione anteriore e, occasionalmente, dalle proiezioni soprasternali e sottocostali, specialmente nei pazienti obesi⁽¹⁰⁾.

La valutazione ecocardiografica dell'IP include l'analisi dei seguenti criteri:

- ampiezza del jet di rigurgito all'origine in rapporto al diametro dell'RVOT:
 1. Lieve: $< 1/3$
 2. Moderato: tra $1/3$ e $2/3$
 3. Severo: $> 2/3$ ($>65\%$ del RVOT)⁽¹¹⁾;
- flow reversal nelle arterie polmonari;
- pressure half-time (PHT) $< 100\text{ms}$, la quale è stata correlata con un'IP emodinamicamente significativa per pressioni elevate all'interno del ventricolo⁽¹⁰⁾;
- rapporto tra la durata dell'IP e la durata della diastole ≤ 0.77 , il quale è stato correlato ad una frazione di rigurgito dell'IP $\geq 24.5\%$ tramite la cardio RM⁽¹²⁾.

Un'altra modalità di imaging che ci consente di studiare in maniera completa l'anatomia del ventricolo destro ed in particolare, sia la valvola polmonare che il tratto di efflusso ventricolare destro, è costituita dalla Risonanza Magnetica Cardiaca (RNM). Tramite l'uso di sequenze come le gradient recall echo (GRE) o le steady-state free precession (SSFP) è possibile studiare sia l'anatomia dei suddetti segmenti, sia eventuali locali alterazioni della cinetica segmentaria⁽¹³⁾. Attualmente, la RMN è considerata il gold standard per la

quantificazione dell'IP infatti, attraverso l'utilizzo delle sequenze phase contrast, vengono analizzati i flussi trans valvolari e, nel caso di rigurgiti valvolari, vengono fornite le frazioni rigurgitanti⁽¹³⁾.

Il grado di IP è determinato da:

- Area dell'orifizio di rigurgito;
- Compliance del Vdx;
- Differenza pressoria diastolica tra l'AP comune e il Vdx;
- Capacitanza delle AP;
- Durata della diastole⁽¹⁴⁾.

2.3 TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Secondo molti studi, le *stenosi polmonari* di grado lieve presentano tipicamente un'evoluzione favorevole, per cui in questi casi è possibile ottenere una cura spontanea della condizione senza intervenire, osservando nel follow-up che molti pazienti restano asintomatici e con un gradiente pressorio ridotto o invariato⁽¹⁵⁾.

Nei casi in cui sia necessario intervenire, la prima scelta è la valvuloplastica percutanea con o senza stent, procedura molto ben tollerata e con poche complicazioni⁽¹⁶⁾. L'efficacia di questo trattamento raggiunge anche il 95% dei pazienti con stenosi severa⁽¹⁷⁾.

Le indicazioni alla valvuloplastica percutanea restano ancora controverse ma, ad oggi, viene effettuata quando si riscontra:

- una dotto-dipendenza del circolo polmonare, e quindi bambini in cui non si possono sospendere le prostaglandine perché altrimenti il dotto si chiude e non arriva sangue ai rami polmonari,
- un sovraccarico sistolico del ventricolo destro dimostrabile con segni ECG oppure con un gradiente trans-valvolare polmonare > 60-70mmHg.

Prima di procedere all'intervento, bisogna valutare all'ecografia il diametro dell'anulus polmonare in modo quanto più preciso possibile perché, in base a questo dato, si sceglie il pallone da utilizzare: tendenzialmente, la dimensione è 1.1 - 1.2 volte il valore dell'anulus polmonare, con un massimo di rapporto tra il diametro del palloncino e dell'anulus di 1.4. E' importante calcolare il

Balloon-annulus ratio (BAR) perché studi hanno dimostrato come l'efficacia della procedura dipenda molto da questo valore e come le complicanze siano notevolmente ridotte quando il pallone scelto ha un diametro corretto, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza polmonare ed i reinterventi⁽¹⁸⁾.

Nonostante sia una procedura molto sicura, non è esente dal rischio di complicanze. Tra queste si possono riscontrare: perforazione dei lembi o dell'anulus della valvola polmonare, lesione della valvola tricuspide, perforazione del RVOT, interruzione del tronco polmonare e tamponamento cardiaco⁽¹⁹⁾.

Ad ogni modo, la complicanza più frequente della valvuloplastica polmonare è l'insufficienza valvolare, che può riguardare anche il 57% dei pazienti nel periodo immediatamente successivo all'intervento ed il 30% nel follow-up a lungo termine⁽²⁰⁾, soprattutto in quelli con una stenosi molto severa. La maggior parte dei pazienti con stenosi polmonare congenita isolata ha presentato solamente un lieve aumento del grado di incontinenza valvolare dopo un singolo intervento di valvuloplastica⁽²¹⁾.

In ultimo, tra i pazienti sottoposti a valvuloplastica con successo, il 21% necessita di procedure addizionali durante il FUP, che includono la ripetizione della stessa, un allargamento chirurgico del RVOT o uno shunt arterioso sistemico-polmonare⁽²²⁾.

Se la valvuloplastica percutanea non potesse essere possibile per diversi motivi, si ricorrebbe alla valvulotomia chirurgica.

Le indicazioni alla chirurgia sono:

- insuccesso della procedura percutanea;
- grave ipoplasia anulare perché, anche se si aggiustassero i lembi della valvola, con un anulus piccolo rimarrebbe la stenosi;
- stenosi sopra- o sotto-valvolare associata.

Il vantaggio della chirurgia è che il chirurgo può esporre la valvola polmonare, vedere le zone di fusione e tagliare lungo quelle zone, mentre con il palloncino della procedura percutanea la valvola cede nel punto di minor resistenza, che però non sempre è quello che consente una migliore apertura e chiusura della valvola, potendo addirittura causare la rottura di una delle cuspidi.

Con la valvulotomia chirurgica, aprendo il tronco della polmonare in caso di una valvola polmonare bicuspidale, il chirurgo può incidere e renderla tricuspide e quindi normale, mentre se invece si usasse il palloncino, questo cedrebbe nel punto più debole e non necessariamente si otterrebbe una apertura armonica.

Nel caso dell'*insufficienza polmonare* la terapia invece sarà prevalentemente eziologica, volta ad eliminare la causa dell'insufficienza e, se dovesse insorgere una sintomatologia da scompenso cardiaco, potrebbe portare alla necessità di sostituzione valvolare, la quale può essere applicata sia con tecniche percutanee, che cardiocirurgiche a seconda dell'indicazione.

3. TETRALOGIA DI FALLOT (ToF)

La tetralogia di Fallot è la più comune cardiopatia congenita responsabile di cianosi alla nascita. Ha una prevalenza di 0.2-0.3 casi per 1000 nati vivi, rappresentando circa il 7% di tutte le cardiopatie congenite e circa il 10% delle cardiopatie fetali. Detta inizialmente “malattia blu”, venne ribattezzata nel 1924 da Abbott e Dawson⁽²³⁾, in quanto fu Etienne-Louis Arthur Fallot il primo a descrivere interamente, nel 1888, tutte le peculiarità malformative di questa sindrome. Dal punto di vista anatomico, sono presenti quattro difetti strutturali: difetto interventricolare (DIV), aorta a cavaliere, stenosi all'efflusso polmonare e, come conseguenza di quest'ultima, ipertrofia ventricolare destra (*Figura 1*).

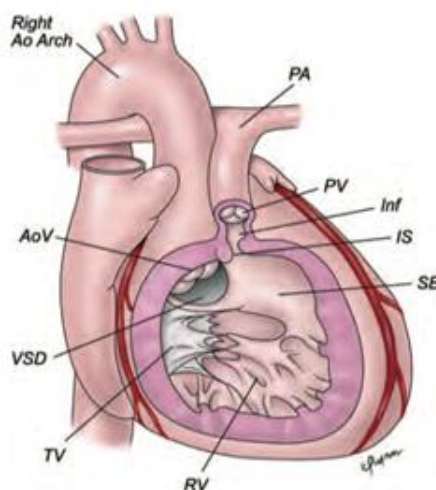


Figura 1. ToF con stenosi polmonare. Diagramma che mostra la deviazione anteriore-sinistra del setto infundibolare (IS) rispetto al setto ventricolare muscolare, infundibulo sub-polmonare ristretto (Inf), stenosi della valvola polmonare (PV), ipertrofia ventricolare destra (RV), aorta a cavaliere e arco aortico destro. Il difetto del setto ventricolare (VSD) è racchiuso anteriormente e postero-inferiormente tra i lembi della banda settale (SB) e superiormente alla giunzione del lembo anteriore della banda settale e dalla parete libera del RV. Questo tipo di malallineamento anteriore del difetto del setto conoventricolare è tipico del ToF (23)

Queste 4 componenti sono tutte il risultato di un unico difetto, ovvero la deviazione antero-cefalica del setto infundibolare, che avviene precocemente durante la gestazione, tra la terza e la quarta settimana. Normalmente a livello del difetto interventricolare dovrebbe essere presente il setto conale o infundibolare: nei pazienti con tetralogia di Fallot il setto conale, invece che trovarsi nella sua normale posizione, risulta deviato superiormente e anteriormente e ciò determina la formazione di questa soluzione di continuità, nonché il restringimento dell'efflusso polmonare.

Oltre a queste anomalie caratterizzanti, ce ne possono essere altre associate, quali DIA e/o forame ovale pervio nel 83% dei casi, arco aortico a destra nel 20% dei casi e atresia/aplasia della VP. Inoltre, circa il 15% dei pazienti diagnosticati di ToF, presenta una delezione del cromosoma 22q11 (Sindrome Di George) ad eredità autosomica dominante e frequente esordio precoce di depressione o patologie psichiatriche⁽²⁴⁾, o altre anomalie che riguardano i cromosomi 21, 18 e 13.

L'eziologia è multifattoriale, ma sono state trovate associazioni con il diabete materno non trattato in modo adeguato, la fenilchetonuria e l'assunzione di acido retinoico. Il rischio di ricorrenza nelle famiglie è del 3%⁽²⁵⁾.

Secondo la Congenital Heart Surgeons' Society, la ToF è classificata in tre gruppi principali:

1. ToF con diversi gradi di stenosi polmonare;
2. ToF con canale atrioventricolare comune (CAV), nel 1,7% dei casi di ToF e in 6,2% dei casi con CAV completo⁽²⁶⁾;
3. ToF con valvola polmonare assente, nel 3-6% dei casi di ToF⁽²⁷⁾.

Invece la ToF con atresia polmonare è stata classificata sotto la categoria di atresia polmonare con DIV⁽²⁸⁾: essa rappresenta la variante morfologica di ToF più severa.

Dal 1944, anno dell'introduzione dell'intervento palliativo di shunt di Blalock-Taussing, che fu il primo per le CHD cianotiche⁽²⁹⁾, seguito poi dalla prima riparazione intracardiaca riuscita tramite circolazione extracorporea, effettuata da Lillehei nel 1954⁽³⁰⁾ ed implementata con l'ossigenatore a pompa da Kirklin et al. nel 1955, la sopravvivenza è nettamente migliorata.

Fu così che per almeno due decenni la strategia principale fu quella di praticare una palliazione iniziale e solo in seguito una riparazione⁽³¹⁾.

In seguito, all'inizio degli anni '80 fu praticata la riparazione primaria nella prima infanzia da Castaneda et al.⁽³²⁾, Barratt-Boyes e Neutze⁽³³⁾, e molti altri. Questo approccio ha ottenuto un ampio consenso tra gli esperti e molti chirurghi hanno così preferito mettere in atto una strategia terapeutica basata sulla riparazione primaria precoce in assenza di controindicazioni anatomiche specifiche o comorbidità come anomalie maggiori non cardiache⁽³¹⁾, piuttosto che l'uso di shunt.

3.1 CLINICA

La clinica della tetralogia di Fallot è una conseguenza della fisiopatologia sottostante, la quale dipende da due elementi:

- il grado di ostruzione all'efflusso del ventricolo dx;
- la presenza del dotto arterioso pervio o di altre fonti di flusso polmonare aggiuntive.

Più la stenosi del tratto di efflusso del ventricolo destro è accentuata, maggiore sarà l'entità dello shunt destro-sinistro a livello ventricolare, secondario ad essa e permesso dal DIV, più aumenterà la cianosi, peggiorando la saturazione e la clinica del paziente.

Sulla base della clinica e della cianosi, possiamo distinguere la ToF in:

- Fallot rosa, condizione transitoria caratterizzata da flusso polmonare adeguato e saturazione normale, senza shunt destro-sinistro perché l'ostruzione dell'RVOT è meno severa. Il neonato ha quindi una situazione bilanciata senza cianosi apparente, con un soffio dovuto alla stenosi polmonare. Col tempo si assisterà ad un progressivo peggioramento;
- Fallot blu, dove predomina la cianosi dovuta allo shunt secondario ad un'importante ostruzione al tratto di efflusso, visibile già nei neonati. All'obiettività il soffio è assente in quanto la stenosi è serrata e i due ventricoli si ritroveranno ad avere la stessa pressione con l'arteria polmonare senza flusso. In questo caso è indispensabile dare

tempestivamente Prostaglandine E1 (PGE1) in modo da preservare il PDA che rappresenta l'unica sorgente di flusso sanguigno polmonare.

La cianosi ad oggi fortunatamente non si vede quasi più perché questi bambini vengono operati precocemente tra i 3 ed i 6 mesi, quando ancora asintomatici. Quando ciò non avveniva, però, le crisi cianotiche, chiamate anche cyanotic spells, potevano essere osservate in alcuni momenti precisi, ovvero durante il pianto o in corso di alimentazione. In concomitanza di questi momenti la cianosi diventava molto più marcata alle labbra, alle mani ed ai piedi.

Un segno tipico nei bambini un po' più grandi del fatto che stanno avendo una crisi cianotica è il fatto che assumono una posizione accovacciata chiamata manovra di squatting. Assumere questa posizione, cosa che loro fanno inconsapevolmente, migliora infatti la cianosi.

Nelle crisi ipossiche estremamente gravi ci può essere perdita di coscienza prolungata, comparsa di episodi comiziali ed emiparesi, fino a portare anche al decesso del paziente. Inoltre, in virtù dello shunt intracardiaco destro-sinistro, i pazienti con ToF non corretta hanno un elevato rischio di tromboembolismo ed accessi cerebrali.

In generale, il quadro clinico della ToF è evolutivo, essendo solitamente lieve alla nascita ed evolvendo gradualmente in proporzione all'incremento della stenosi polmonare e dell'ipertrofia infundibolare, diventando significativa tra i 6 ed i 12 mesi di vita⁽³¹⁾. Nella piccola percentuale di pazienti che presenta cianosi alla nascita o immediatamente dopo, l'ostruzione dell'RVOT è quasi sempre legata all'annulus polmonare ipoplastico⁽³³⁾. In quest'ultima classe di pazienti la cianosi è costante proprio perché la natura dell'ostruzione del flusso sanguigno polmonare è fissa, con evoluzione dinamica della stenosi muscolare che può portare a spasmi infundibolari⁽³¹⁾.

3.2 DIAGNOSI

La tetralogia di Fallot può essere diagnosticata durante la vita uterina a partire dalla dodicesima settimana di gestazione. In circa la metà dei casi la diagnosi è posta partendo da un sospetto insorto durante un'ecografia di controllo precedente, mentre nel 18% dei pazienti a causa di anomalie extracardiache e nel 23% come risultato di un aumento della translucenza nucale⁽³⁴⁾.

La diagnosi prenatale ecografica di ToF non è sempre ovvia nella visione a 4-camere. Dalla visione a 5-camere possiamo osservare l'aorta a cavaliere e dall'asse corto basale si può notare la deviazione del setto conale, il DIV e la stenosi sottopolmonare.

Talvolta, feti con la ToF possono presentarsi all'ecografia con solo un DIV o l'aorta a cavaliere e la stenosi polmonare non è sempre presente, ma questo reperto può comparire in un secondo momento o peggiorare nel corso della gravidanza. In aggiunta, un diametro aortico normale non permette di escludere la ToF⁽³⁵⁾.

E' stato dimostrato che diverse misure ecografiche risultano utili nel predire la severità della presentazione clinica post-natale e il timing necessario per l'intervento:

- Scarsa crescita delle arterie polmonari, minore AP comune e z-score della valvola polmonare;
- Rapporto tra aorta ascendente o valvola aortica e valvola polmonare;
- Aumento della velocità Doppler nel RVOT;
- Flusso retrogrado nel dotto arterioso⁽³⁶⁻³⁸⁾.

In questi feti sono raccomandate valutazioni ecocardiografiche seriali per la valutazione della progressione della stenosi polmonare o dell'ipoplasia dei rami dell'AP.

Dopo la nascita, oltre alla clinica (*capitolo 3.1*), diverse indagini strumentali permettono di definire la diagnosi di Tetralogia di Fallot. A questo proposito viene utilizzato l'ECG, che generalmente presenta una deviazione assiale destra, associata all'ipertrofia ventricolare destra.

La radiografia al torace mostra, invece, il caratteristico "cuore a stivale", la concavità del profilo cardiaco di sinistra corrispondente all'ipoplasia dell'arteria polmonare e, in alcuni casi, l'aplasia timica, caratteristica del paziente con Sindrome di DiGeorge.

La diagnosi, però, si basa sull'ecocardiogramma che consente di vedere l'anatomia cardiaca in vivo e di valutare tutte e quattro le componenti della tetralogia di Fallot e in più permette, grazie al Doppler, di valutare la presenza, l'entità e la direzione dello shunt.

In ultimo, attualmente viene eseguito sempre meno a scopo diagnostico, ma in passato tra gli approfondimenti pre-chirurgici si ricorreva spesso al cateterismo cardiaco. Oggi viene eseguito sempre di più a scopo terapeutico.

3.3 TRATTAMENTO

La storia naturale della ToF è la progressione della stenosi polmonare e la cianosi.

Il razionale del trattamento è che quando passa poco sangue nell'arteria polmonare, accade che questa non si sviluppa e questi bambini nascono con l'ipoplasia del tronco polmonare, la cui entità varia a seconda del livello di stenosi: maggiore è il grado di stenosi, meno sangue passa nella polmonare, più le arterie polmonari di questi bambini saranno ipoplasiche. L'entità di sviluppo del circolo polmonare può variare da un grado moderato fino ad una ipoplasia severa con addirittura agenesia del tronco polmonare.

Di conseguenza, la gestione clinica è definita dal grado e dal tipo di ostruzione del tratto di efflusso, in combinazione con le preferenze e l'esperienza del centro riguardo al timing dell'intervento chirurgico.

L'infusione di prostaglandine viene inizialmente somministrata per mantenere la pervietà del dotto arterioso, in modo tale da garantire un adeguato flusso di sangue ai polmoni: per quei pazienti che presentano un flusso adeguato attraverso l'RVOT dopo la chiusura del dotto, la gestione clinica consiste nella stretta osservazione⁽³⁹⁾.

Qualora si verificassero le crisi ipossiche, si somministrerebbe ossigeno, solfato di morfina per rilassare l'infundibolo polmonare e sedare il bambino, e un agonista α -adrenergico (tipicamente la fenilefrina), per aumentare in acuto le resistenze vascolari periferiche⁽⁴⁰⁾. Oltre al trattamento farmacologico, è importante mettere il bambino in posizione rannicchiata. Il verificarsi di crisi ipossiche è indicazione a procedere con il trattamento chirurgico.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, in generale, alcuni centri preferiscono procedere immediatamente con la riparazione in tutti i neonati a differenza di altri, che optano in prima istanza per la palliazione e tra i 4 e i 6 mesi per la riparazione⁽³⁹⁾, periodo utile per i pazienti anche per aumentare di peso. Attualmente si sta assistendo ad un abbandono della gestione in due fasi,

a favore dell'intervento riparativo primario, ad un progressivo abbassamento dell'età della riparazione e alla preferenza di tecniche che evitino o riducano la ventricolotomia⁽⁴¹⁾.

3.3.1 Shunt palliativo

Un tempo, quando la chirurgia riparativa non era così ben sviluppata, nei bambini con tetralogia di Fallot si eseguiva l'intervento di Blalock – Taussing shunt, che sfruttava l'arteria succlavia destra, connettendola direttamente al ramo destro dell'arteria polmonare. Ad oggi questa procedura è stata modificata utilizzando un tubicino in goretex che fa da ponte tra le due strutture, per evitare la possibile ipoperfusione dell'arto. In questo modo si aumenta la quantità di sangue che va ad ossigenarsi nel circolo polmonare.

Altri interventi di shunt meno utilizzati sono quello di Potts e quello di Waterston, due tipologie di shunt centrale, che consistono nell'anastomosi dell'arteria polmonare sinistra con l'aorta discendente, o dell'arteria polmonare destra con l'aorta ascendente, rispettivamente. Contrariamente allo shunt di Blalock-Taussig, questi tipi di shunt sono stati abbandonati a causa della tendenza all'iperafflusso polmonare, alla difficoltà della loro demolizione al momento della correzione e all'inevitabile distorsione dell'albero polmonare⁽⁴²⁾.

L'intervento di shunt era preferito perché, oltre ad avere un ottimo outcome, si pensava comportasse una crescita dell'anulus polmonare permettendo una riduzione di patching transanulare (TAP) durante l'intervento di correzione.

Tutto ciò allo scopo di preservare la valvola riducendo l'incidenza di IP.

Attualmente però non viene più considerata una tecnica sicura nei neonati e sono poche le probabilità che preservi l'anulus della valvola polmonare⁽³¹⁾.

Adesso che c'è la disponibilità di eseguire riparazioni intra-cardiache grazie alla circolazione extracorporea, lo shunt palliativo è riservato solo a casi particolari in cui l'intervento correttivo primario è controindicato perché, ad esempio, il difetto è molto grave, il neonato è prematuro, ha crisi asfittiche ipercianotiche, oppure presenta anomalie delle coronarie e AP ipoplastiche⁽⁴³⁾.

Al giorno d'oggi, gli interventi palliativi possono essere eseguiti anche per via percutanea in sala di emodinamica. Infatti, invece che fare il BT shunt si può

inserire uno stent nel dotto arterioso per mantenerlo pervio, oppure lo si può posizionare nel tratto di efflusso destro.

Inoltre, è stato dimostrato come lo stent posizionato nel tratto di efflusso destro comporti una crescita più importante dell'arteria polmonare ed una saturazione più efficiente⁽⁴⁴⁾.

3.3.2 Intervento correttivo primario

L'intervento correttivo intracardiaco primario viene eseguito nel periodo compreso tra i 3 e i 12 mesi di vita, a meno di situazioni complicate come nei pazienti sintomatici che mostrano un peggioramento dei livelli di ossigeno nel sangue, gravi crisi asfittiche ipercianotiche e/o dipendenza dalle prostaglandine nel periodo neonatale. Questo perché altrimenti il rischio operatorio sarebbe troppo alto, quindi il rapporto rischio/beneficio sarebbe sfavorevole.

La riparazione consiste in due fasi principali: chiusura del setto interventricolare e ricostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro, con aumento delle dimensioni della valvola e delle arterie polmonari.

Recenti studi hanno dimostrato che la riparazione precoce in neonati sintomatici presenta risultati eccellenti. Essa inoltre comporta multipli vantaggi che includono: la prevenzione di complicanze legate allo shunt, precoce sollievo dell'ipossia, promozione di un normale sviluppo del polmone, prevenzione dell'ipertrofia e fibrosi ventricolare, e comfort psicologico della famiglia.

Le tecniche chirurgiche per l'intervento correttivo primario sono state modificate progressivamente nelle ultime decadi. Nelle prime procedure si utilizzava il bypass cardiopolmonare con un periodo di arresto circolatorio ipotermico profondo (DHCA). Recentemente, invece, molti chirurghi hanno provato ad evitare il DHCA, preferendo piuttosto l'ipotermia moderata continua⁽³¹⁾.

La tecnica chirurgica più utilizzata dai chirurghi prevede la chiusura del difetto interventricolare simultaneamente all'allargamento del tratto di efflusso del ventricolo destro e del tronco polmonare tramite posizionamento di un patch transanulare (TAP). Questo patch viene inserito se il diametro del

punto più ristretto dell'RVOT, misurato con i dilatatori di Hegar, è inferiore al valore minimo accettabile del diametro dell'anulus valvolare, standardizzato per età e peso del paziente⁽⁴⁵⁾.

Tale approccio comporta spesso lo sviluppo di un'insufficienza cronica della valvola polmonare, che è causa di dilatazione e disfunzione del ventricolo destro: per questo motivo, di recente, le strategie chirurgiche di molti centri sono volte a preservare la valvola polmonare⁽⁴⁶⁾.

In generale, questo tipo di intervento può essere eseguito con due tipi di approcci: transatriale (TA) e transventricolare (TV), associati o meno a TAP.

L'approccio TA di riparazione del ToF è stato introdotto per minimizzare o evitare il danno strutturale al Vdx, inevitabile nell'approccio TV, e per preservare la funzione dello stesso⁽⁴⁷⁾. Infatti, questa tecnica è meno impattante per il Vdx⁽⁴⁸⁾ e prevede: incisione della parete atriale destra, con esposizione della cavità atriale e chiusura del DIV con patch attraverso la valvola tricuspide, allargamento del RVOT tramite miotomia e miectomia e incisione dell'anulus polmonare (+/- infundibolotomia minima e TAP)⁽⁴⁹⁾.

Nell'approccio transventricolare classico, descritto da Lillehei et al. nel 1955, si incide longitudinalmente il corpo del VD, anche fino all'infundibulo e attraverso l'anulus polmonare. A questo punto si procede alla chiusura del DIV con un patch protesico o in pericardio autologo attraverso la ventricolotomia⁽⁴²⁾.

Questo approccio è stato però associato ad un maggior rischio di ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana) e re-intervento chirurgico prima della dimissione, senza differenza nella mortalità ospedaliera⁽⁵⁰⁾. Un altro svantaggio di questa procedura prevalentemente utilizzata in passato è che, facendo una grossa incisione sul ventricolo, si crea una cicatrice fibrotica, che non solo altera la geometria del ventricolo stesso, ma risulta anche aritmogena; inoltre, essendo ulteriormente compromessa la valvola polmonare, c'è un continuo reflusso di sangue, che favorisce la dilatazione del ventricolo.

Possibili complicanze specifiche per l'intervento correttivo della Tof sono:

- disfunzione del ventricolo destro;

- blocco atriventricolare, che in passato era prevalentemente completo, mentre ad oggi riguarda soprattutto la branca destra (<3%);
- tachicardia ectopica giunzionale (<5%);
- deiscenza del patch con DIV residuo;
- residua ostruzione del tratto di efflusso destro⁽⁵¹⁾.

Confrontando le varie procedure si è visto che l'approccio trans-atriale, rispetto a quello trans-ventricolare, garantisce risultati superiori o equivalenti in termini di: preservazione delle funzioni e del volume del ventricolo destro; aritmie ventricolari; sostituzione valvolare futura. Non sono state dimostrate differenze della sopravvivenza a lungo termine. D'altro canto, l'incidenza di una stenosi residua del tratto di efflusso destro risulta essere maggiore nell'approccio TA⁽⁵²⁾.

Durante gli ultimi decenni, l'interesse nel garantire la funzione e l'integrità della valvola polmonare ha stimolato molti chirurghi a mettere in atto tecniche di preservazione della valvola durante gli interventi correttivi, con lo scopo di non alterare la funzionalità del ventricolo destro⁽⁵³⁾.

Questa procedura è più facilmente applicabile in soggetti con valvola bicuspidale o tricuspide (che rappresentano più del 90% della popolazione con ToF), indipendentemente dal grado di displasia dei lembi⁽⁵⁴⁾.

L'integrità dell'anulus polmonare e della funzione valvolare possono essere preservati in pazienti candidati a riparazione primaria di ToF grazie a una dilatazione con palloncino dell'anulus⁽⁵⁵⁾. Questa procedura viene preferita per preservare il ventricolo destro dal sovraccarico di volume.

All'ecografia pre-operatoria è importante calcolare lo z-score dell'anulus polmonare, valore soggetto a variabilità ed operatore-dipendenza, per decidere se adottare una tecnica di riparazione con TAP o valve-sparing (VSS)⁽⁵⁶⁾. Le criticità circa questo sistema riguardano il fatto che non sia stato ancora stabilito un cut-off oggettivo oltre al quale procedere con TAP. Infatti, ci sono alcuni centri che adottano la VSS a partire da valori di z-score superiori a -2 mentre altri, tra cui attualmente anche Padova, ritengono accettabili valori addirittura minori o uguali a -4⁽⁴⁶⁾.

In quest'ultimo caso, la dilatazione dell'anulus viene effettuata con una serie

di palloncini di diametro progressivo, per evitare rotture improvvise delle fibre dello stesso.

Questo implica che lo z-score determinato all'ecocardiografia non è sempre predittivo del potenziale risparmio valvolare e che non può essere il solo elemento sulla base del quale si decide il destino della valvola. Di conseguenza, la valutazione intra-operatoria della misura della valvola dopo la liberazione dalle ostruzioni ad ogni livello è un indicatore più affidabile, nonostante non ci siano studi randomizzati che supportino questo approccio⁽⁵⁶⁾.

La valvuloplastica polmonare può evitare l'IP precoce post-operatoria, migliorando l'outcome clinico a breve-termine⁽⁴⁷⁾. Ciononostante la funzione dei lembi spesso deteriora nel tempo portando ad un'IP progressiva.

Altre tecniche per preservare la continenza valvolare sono: l'impianto di valvola monocuspide, il condotto VD-AP valvolato e l'homograft polmonare⁽⁵⁷⁾.

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, queste sono molte, specialmente nel caso dei pazienti sindromici: da una revisione di vari articoli a riguardo ne sono state riportate fino a 102. La più comune è il versamento pleurico, che si presenta nel 5,1% dei casi, principalmente in forma di chilotorace. Al secondo posto ci sono poi le infezioni, che necessitano di trattamento antibiotico nel 4,7% dei pazienti, conseguenze sia delle infezioni nei siti chirurgici, che per polmoniti; si ha sepsi nel 2,4%; re-intervento nel 4,4% e cateterismo cardiaco nel 2,5%; una ventilazione prolungata oltre 48h è stata necessaria nel 2,2% dei casi. Solo 1,1% dei pazienti ha presentato aritmie⁽⁵⁸⁾.

3.4 FOLLOW-UP

La sopravvivenza globale di questi pazienti post chirurgia è notevolmente migliorata nel corso degli anni, con percentuali di sopravvivenza a 30 anni variabili dal 68 al 90%⁽⁵⁷⁾. Questo comporta il costante incremento di una popolazione adulta di pazienti con TOF, che necessitano di essere seguiti in centri specializzati.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia, prevedono per tutti i pazienti con TOF un follow up annuale⁽⁵⁹⁾, al fine di monitorare e/o prevenire lo sviluppo di complicanze a lungo termine, quali:

- *Lesioni residue*, come ad esempio la presenza di ostruzioni residue a livello del tratto di efflusso destro, della valvola polmonare e/o dei rami polmonari, o di shunt a livello del setto interventricolare;
- *Insufficienza polmonare*, presente soprattutto nei pazienti operati con TAP e molto importante perchè il rigurgito polmonare cronico severo è causa di dilatazione e disfunzione ventricolare destra. Solitamente questa è ben tollerata per anni e diventa generalmente sintomatica in concomitanza con la disfunzione ventricolare destra, che si associa a ridotta tolleranza allo sforzo, episodi di scompenso cardiaco e all'insorgenza di aritmie;
- *Disfunzione biventricolare*;
- *Aritmie atriali e/o ventricolari*, infatti circa il 20% dei pazienti con TOF svilupperanno aritmie (principalmente flutter atriale e/o fibrillazione atriale) nel corso della vita. Fattori di rischio per lo sviluppo di aritmie ventricolari e di morte cardiaca improvvisa, che bisogna considerare nella valutazione dell'impianto del defibrillatore, comprendono: durata del QRS $>_{180}$ ms, disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro e l'induzione di tachicardie ventricolari allo studio elettrofisiologico⁽⁶⁰⁾. Substrato comune per lo sviluppo delle aritmie ventricolari è la presenza di fibrosi ventricolare, quantificabile mediante CMR;
- *Dilatazione dell'aorta ascendente e sviluppo di insufficienza aortica*, nel 15% degli adulti;
- *Coronaropatia*;
- *Endocardite*.

Viste le numerose complicanze a cui possono andare incontro, in questa tipologia di soggetti è molto importante un FUP attento e ristretto, che valuti tutti i sintomi, eventi, cambiamenti in trattamenti e stile di vita tramite l'esame obiettivo e la valutazione di criteri oggettivi di evoluzione del quadro. Inoltre,

la mortalità inizia ad aumentare circa 25 anni dopo l'intervento chirurgico, per complicanze legate sia al progredire della storia naturale, sia agli esiti della chirurgia, quali le aritmie, l'insufficienza polmonare cronica e la dilatazione ventricolare e questo enfatizza il fatto che negli adulti sia necessario un follow-up più ristretto⁽⁶¹⁾.

In aggiunta alla valutazione clinica, il follow-up dei pazienti con TOF prevede⁽⁶⁾:

- *Elettrocardiogramma*;
- *EcocolorDoppler cardiaco transtoracico*: strumento diagnostico di prima linea per valutare la presenza di ostruzioni residue dell'RVOT, il rigurgito polmonare, il DIV, le dimensioni e la funzione del ventricolo destro. E' stato visto che le dimensioni ventricolari destre, calcolate con approccio ecocardiografico bidimensionale, hanno una buona correlazione con i volumi ventricolari calcolati tramite metodiche di CMR⁽⁶²⁾;
- *Cardio-RM*: nei casi in cui non sia controindicata, attualmente è considerata il gold standard per una valutazione completa e approfondita di morfologia e funzione del Vdx⁽⁶³⁾ e la metodica di scelta per la quantificazione del rigurgito polmonare (definito come severo in presenza di una frazione di rigurgito >40%), dei volumi del ventricolo destro e per la determinazione della fibrosi miocardica⁽⁶⁴⁾. Tuttavia, rispetto all'ecocardiografia, è più costosa, prevede tempi di esecuzione più lunghi e risulta, in genere, meno largamente disponibile; pertanto, se ne limita l'utilizzo con esami periodici ogni 2-3 anni circa;
- *Test cardiopolmonare (CPET)*: viene utilizzato per valutare la tolleranza all'esercizio fisico dei pazienti. Fornisce inoltre informazioni utili dal punto di vista prognostico e contribuisce a determinare il timing di un eventuale re intervento⁽⁶⁵⁾. Si tratta di un test da sforzo su una cyclette, che permette l'analisi della risposta cardiaca, respiratoria, muscoloscheletrica e ematologica del sistema. Fornisce, inoltre, dati sullo scambio dei gas: uptake di ossigeno (VO₂), output di anidride carbonica (VCO₂), ventilazione minuta (V_e), soglia

anaerobica di ventilazione, quoziente respiratorio ed altre variabili quali traccia ECG, pressione sanguigna e saturazione di ossigeno⁽⁶⁶⁾;

- *Monitoraggio Holter ECG periodico e/o studio elettrofisiologico*: importanti per stratificare i pazienti a rischio di aritmie o di coronaropatie;
- *Cateterismo cardiaco*: va riservato ai pazienti per cui è previsto un intervento percutaneo, ad esempio di valvola polmonare, o per valutazioni anatomiche e fisiologiche specifiche. In particolare è utile per l'analisi delle resistenze vascolari polmonari, della funzione diastolica dei ventricoli, dei gradienti pressori e la quantificazione di shunt quando le manovre non-invasive non sono dirimenti e lasciano dubbi, e per fare un'angiografia coronarica.

Pertanto, il follow-up clinico dei pazienti con ToF operata deve definire le caratteristiche morfo-funzionali delle cavità ventricolari, per permettere la stratificazione del rischio aritmico e definire il timing ottimale per l'intervento chirurgico o percutaneo⁽⁴³⁾. Questo perché, nonostante la storia naturale della malattia sia stata modificata nettamente, il problema sottostante rimane perché la chirurgia non cura la malattia, e il cuore di questi pazienti rimane anatomicamente, fisiologicamente ed elettricamente anormale⁽⁴³⁾.

Ciò è dimostrato anche dal fatto che la sopravvivenza a distanza di tali pazienti differisce da quella della popolazione generale⁽⁶⁷⁾: studi a riguardo documentano come per un adulto di circa 30 anni con ToF operata vi sia un rischio di morte annuo pari allo 0.5% (3 volte superiore rispetto alla norma per un maschio, 8 volte superiore se femmina)⁽⁶⁸⁾. Inoltre, tale rischio aumenta con il progredire dell'età: il rischio annuale di mortalità aumenta dello 0.1% ogni decade⁽⁶⁷⁾. Il motivo di questo peggioramento della sopravvivenza a distanza è da ricondursi alla lenta evoluzione della fisiopatologia postoperatoria che, benché ancora non completamente chiarita, va definendosi con l'aumentare dell'esperienza⁽⁴³⁾.

Nel follow-up clinico del paziente adulto con cardiopatia congenita, la sostituzione della valvola polmonare (SVP) è la procedura più frequentemente messa in atto, con un rischio operatorio pari a circa 1% e sopravvivenza a 5 anni del 92% e dell'86% a 10⁽⁶⁹⁾.

Il follow-up a lungo termine indica un rischio annuo pari allo 0.8% di necessità di SVP, con una maggiore incidenza nei pazienti con TF e atresia polmonare o aplasia polmonare⁽⁴³⁾.

Nella ToF, è sicuramente indicata nei pazienti con sintomi attribuibili all'IP, con sovraccarico di volume moderato o severo a livello del VD e con aritmie riconducibili all'allargamento o alla disfunzione ventricolare secondaria all'IP, (pressione sistolica del VD >60 mmHg, velocità di rigurgito tricuspide >3.5 m/s); ma dovrebbe essere considerata anche nei pazienti asintomatici che presentano una tra le seguenti condizioni⁽⁵⁹⁾:

- riduzione della capacità di esercizio fisico;
- volume telediastolico indicizzato del ventricolo destro ≥ 160 mL/m² e/o telesistolico ≥ 80 mL/m²⁽⁷⁰⁾, e/o almeno moderata insufficienza tricuspide;
- ostruzione dell'efflusso destro con pressione ventricolare destra >80 mmHg e velocità di rigurgito tricuspide >4.3 m/s;
- disfunzione sistolica del ventricolo destro;
- aritmie atriali/ventricolari sostenute.

Sebbene la SVP consenta una riduzione del volume ventricolare, elimini l'IP, migliori i sintomi e gli eventi aritmici⁽⁷¹⁾, attualmente, un netto beneficio in termini di riduzione della mortalità non è stato ancora dimostrato⁽⁷²⁾.

4. SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA POLMONARE (SVP)

Gli interventi a livello della valvola polmonare vengono effettuati generalmente in condizioni di stenosi, insufficienza o atresia della stessa. Sono quindi eseguiti in soggetti con malattie della VP per diverse indicazioni, a seconda della severità della condizione e la presenza o meno di segni e sintomi clinici associati.

Generalmente, ogni qualvolta sia possibile, si preferisce sempre riparare la valvola piuttosto che sostituirla, questo perché l'intervento è meno pesante per il paziente e si ha un minor rischio di infezione e di disfunzione valvolare, eliminando la necessità di farmaci anticoagulanti, necessari in alcuni casi di

sostituzione. Inoltre l'intervento non è scevro di rischi, infatti ci potranno essere sanguinamento, coaguli di sangue, disfunzione delle protesi valvolari, aritmie, infezioni, infarto, morte.

La decisione dipende da vari fattori quali:

- Severità della patologia valvolare;
- Età e condizioni generali del paziente;
- Presenza di altre patologie cardiache che necessitano di intervento chirurgico oltre alla malattia valvolare in modo che entrambe le condizioni possano essere trattate in una sola volta.

L'intervento di **riparazione** viene eseguito solo in casi limitati e consiste in diverse procedure cardiocirurgiche o percutanee come:

- *Commissurotomia*, con separazione di lembi valvolari fusi tra loro;
- *Ricostruzione* di uno o più lembi con tessuto autologo o pericardico;
- *Rimozione di pregressi patch*, inseriti in un precedente trattamento di riparazione del CHD come nel ToF, e *unione dei lembi valvolari* in modo da creare una valvola funzionante;
- *Anuloplastica*, che prevede il serraggio o rinforzo dell'anulus valvolare mediante l'impianto di un anello artificiale, suturato lungo la circonferenza esterna dell'orifizio valvolare;
- *Valvulotomia con palloncino*, tecnica da raccomandare quando possibile poiché consente di evitare un intervento a cuore aperto. Consiste nell'andare ad inserire un tubicino flessibile (catetere) dotato all'estremità di un piccolo palloncino sgonfio in un'arteria del braccio o dell'inguine e fatto scorrere fino a raggiungere la valvola stenotica. Il palloncino viene quindi gonfiato rapidamente, allargando così l'orifizio valvolare e consentendo il flusso di un volume maggiore di sangue. Il contro di questa procedura è che spesso richiede successivi interventi negli anni.

Anche il trattamento di **sostituzione** può essere effettuato tramite intervento cardiocirurgico open, con inserimento di una protesi meccanica, biologica o

decellularizzata, oppure tramite procedura interventistica con installazione percutanea della valvola.

In pazienti con cardiopatie congenite riparate che coinvolgono anomalie dell'RVOT, spesso è necessario inserire una valvola polmonare chirurgica, perlopiù una bioprotesi valvolare (BPV) stentata⁽⁷³⁾, o un condotto per ripristinare la competenza valvolare e/o alleviare l'ostruzione^(74,75).

In particolare, il rischio di re-intervento a livello dell'RVOT accresce quando troviamo:

- un rapporto pressorio tra V_{dx} e $V_{sx} > 0.75$,
- un gradiente massimo $>40\text{mmHg}$ attraverso il RVOT o $>15\text{mmHg}$ attraverso l'AP sx⁽⁷⁶⁾.

La maggior parte di questi casi sono rappresentati da pazienti affetti da patologie quali ToF (tra il 65 e 75%), DORV, tronco arterioso e soggetti sottoposti ad intervento di ROSS.

Per quanto riguarda la longevità e le complicanze della BPV e del condotto stentato, come ad esempio la disfunzione valvolare e la necessità di re-intervento, nessuno dei due dispositivi ne è scevro e l'outcome è simile per entrambe. Ciò implica che la scelta del tipo di trattamento non influenza la performance valvolare. In aggiunta, non sono state riscontrate differenze significative nemmeno per le complicanze acute, a dimostrazione del fatto che sono ugualmente sicuri⁽⁷⁴⁾.

Ad ogni modo, sia le valvole biologiche, sia i condotti sono destinati a fallire inevitabilmente negli anni perché hanno entrambe una durata di vita limitata, portando a disfunzione progressiva dell'RVOT e con possibile manifestazione di stenosi o insufficienza polmonare, mentre nel caso di ricostruzione con TAP generalmente si presenta più che altro IP.

Quindi, per evitare sternotomie ripetute nel corso della vita, Bonhoeffer et al. hanno sviluppato un sistema innovativo per l'impianto percutaneo di stent combinato con la sostituzione della valvola e nel 2000 la utilizzarono, a Parigi, per la prima volta su un essere umano, un ragazzo di 12 anni con stenosi ed insufficienza del condotto protesico⁽⁷⁷⁾. Questa valvola, chiamata Melody (Medtronic) fu la prima ad entrare in mercato e successivamente ne furono sviluppate altre.

Il momento in cui procedere con l'impianto della valvola è basato su un equilibrio tra l'intervenire prima che sia troppo tardi, cioè quando la disfunzione del VD è così avanzata che non verrà mai ripristinata, e troppo presto considerando che, una volta inserita la valvola, molto probabilmente questa necessiterà di multipli reinterventi⁽⁷⁸⁾.

Indicazioni. Le indicazioni sono le stesse per l'approccio chirurgico o percutaneo.

Il timing ottimale per l'impianto di valvola in pazienti con disfunzione del RVOT non è ancora stato stabilito in modo definito da precise linee guida.

Si ritiene attualmente che abbiano indicazione alla sostituzione valvolare pazienti con:

- insufficienza polmonare moderata e/o pressione sistolica del Vdx > 2/3 della pressione sistemica;
- scompenso cardiaco sintomatico che necessita di terapia farmacologica;
- Gradiente doppler di picco e medio attraverso la VP > 50mmHg e 30mmHg rispettivamente;
- QRS \geq 180ms⁽⁷⁹⁾.

Per i pazienti asintomatici, invece, la decisione viene presa in base a parametri ecocardiografici e di cardio-RM, quali:

- RVEDVi > 150-160 mL/m²;
- RVESVi > 80-82 mL/m²;
- Disfunzione del Vdx significativa (FE < 40-45%);
- Disfunzione del Vsx,
- RVEDV \geq 2*LVEDV (Volume telediastolico del Vsx);
- Lesioni coesistenti significative: insufficienza tricuspide progressiva nel contesto di un Vdx dilatato, insufficienza aortica significativa, residuo DIV,
- Aritmie sostenute con un Vdx dilatato.

4.1 APPROCCIO CHIRURGICO

Le protesi disponibili per la sostituzione valvolare sono di due tipi: biologiche e meccaniche.

4.1.1 Valvole biologiche

Le *valvole biologiche* possono essere costituite da tessuto biologico bovino, suino, pericardico e da cadavere (homograft), stented e stentedless e con diverse e varie proprietà geometriche. Queste protesi valvolari sono state sviluppate e approvate dall'FDA inizialmente per essere posizionate a livello aortico, ma ne è stato fatto un uso estensivo anche a livello polmonare⁽⁸⁰⁾. Dati riguardanti il posizionamento a livello aortico suggeriscono che la valvola derivante dal pericardio bovino è più duratura di quella porcina, ma questa differenza non è stata ancora dimostrata in posizione polmonare⁽⁸¹⁾.

Queste hanno un ottimo outcome a breve termine, mentre a lungo termine vanno solitamente incontro alla deposizione di calcio, che porta alla necessità di re-intervento circa dopo 10 anni⁽⁸²⁾ per via dell'aumento di rigidità nei lembi.

4.1.2 Valvole meccaniche

Le *valvole meccaniche* sono costruite con materiali particolarmente resistenti, come il carbonio, e il loro vantaggio principale è sicuramente la durata teoricamente illimitata. D'altro canto però, lo svantaggio è legato alla necessità di assumere per tutta la vita farmaci anticoagulanti, poiché il contatto tra il sangue e i materiali artificiali con cui sono costruite queste valvole tende a provocare fenomeni tromboembolici e ciò aumenta il rischio di sanguinamento, motivo per il quale nelle donne in età fertile o in gravidanza non vanno posizionate.

Un altro problema importante riguardo a queste valvole è che nessuna di loro sia in grado di crescere insieme al paziente e ciò può comportare molteplici re-interventi nei neonati e nei bambini lungo il corso della loro vita, con aumentato rischio di endocardite infettiva.

In generale quindi, la sostituzione della valvola cardiaca è soggetta a problemi quali degrado biologico del trapianto, immunogenicità ed elevato rischio di coagulazione, nel caso di valvole meccaniche.

4.1.3 Valvole umane decellularizzate

Per far fronte a questi problemi, dal 2013, grazie a degli studi condotti presso l'Università di Hannover, sono disponibili anche delle *valvole umane decellularizzate* (VUD), le quali sono costituite di tessuti o valvole prelevate da donatori che vengono trattate in modo tale da permettere una completa integrazione della valvola con i tessuti circostanti del ricevente e una conseguente crescita proporzionale a quella del paziente, senza necessità di anticoagulazione.

4.1.4 Progetto ESPOIR

Proprio riguardo a quest'ultimo tipo di valvola, a partire dal gennaio 2012 l'Unione Europea finanzia il progetto **ESPOIR** (European clinical study for the application of regenerative heart valves), coordinato dall'Università di Hannover, avente lo scopo di trattare le valvole cardiache omologhe (valvole umane preservate) in modo da essere meglio tollerate dal sistema immunitario, durature nel tempo e, per i pazienti in età pediatrica, con buona capacità di crescita insieme al bambino.

Il consorzio è costituito da otto dei principali centri di cardiocirurgia pediatrica europei, di cui Padova è l'unico centro italiano, due banche di tessuti e Corlife, responsabile della decellularizzazione.

Ad oggi, i risultati a medio termine sono risultati molto promettenti⁽⁸³⁾.

Un'analisi europea a 5 anni dall'impianto ha mostrato dati molto convincenti riguardo alla sopravvivenza, all'espianto funzionale o chirurgico e alle endocarditi. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi severi inaspettati, come ad esempio la rottura della protesi o la deiscenza tardiva⁽⁸⁴⁾.

Purtroppo però, un certo numero di valvole decellularizzate si è complicato con stenosi e/o insufficienza, dovute soprattutto alla stenosi distale dell'anastomosi, che non è un reperto così inusuale nei pazienti andati incontro a multiple procedure a livello delle arterie polmonari. Questa è una

scoperta sicuramente molto importante che dimostra la suscettibilità delle VUD a queste problematiche e sottolinea l'importanza di un impianto chirurgico adeguato per via della loro morbidezza, che altrimenti potrebbe condurre facilmente ad insufficienza qualora la valvola venisse impiantata in modo subottimale. Tuttavia, in un periodo di 10 anni, il gradiente valvolare non è risultato aumentato con le VUD, a differenza degli homograft polmonari criopreservati e dei condotti con vene giugulari bovine (Contegra)⁽⁸⁵⁾.

Le *complicanze* riguardo questo tipo di valvole possono essere di due tipi:

- Generali: non correlate alla valvola in sé, ma all'intervento, quindi associati al tipo di chirurgia o al periodo post-operatorio;
- Relative: legate alla valvola, come la degenerazione precoce della stessa, con conseguente disfunzione valvolare, o la sua mancata crescita.

I benefici sono invece:

- Minor possibilità di re-intervento;
- Crescita paziente-valvole proporzionale (elemento molto utile nei soggetti pediatrici);
- Diminuito rischio di endocardite infettiva.

Tra i *Criteri di Inclusione allo studio* si trovano:

- Consenso informato firmato dal paziente o dal tutore legale;
- Età ≤ 30 anni;
- Indicazione all'intervento di sostituzione di valvola polmonare secondo le attuali linee guida per le malattie cardiache congenite.

Invece i *Criteri di Esclusione dallo studio* sono:

- Assenza di consenso informato firmato dal paziente o dal tutore legale;
- Ipersensibilità o allergia a sostanze come il sodio dodecilsolfato (SDS), il sodio desossicolato (SDC), al collagene umano (o altre fibre elastiche) o al Benzozonase;

- Comorbidità come malattie dei tessuti connettivi (es. Sindrome di Marfan o di Ehlers-Danlos), malattia reumatica attiva, o severa calcificazione asimmetrica dell'anello valvolare;
- Anomalie delle arterie coronarie o severa calcificazione.

4.1.5 Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica utilizzata viene scelta in base all'anatomia specifica di ogni paziente, il quale tendenzialmente ha già subito diversi interventi correttivi della sua cardiopatia, che possono averla più o meno alterata.

Si procede con l'anestesia generale, intubazione orotracheale e canalizzazione del paziente. Poi si procede a posizionare il paziente in decubito supino e a disinfettarlo, con preparazione del campo sterile. A questo punto bisogna eseguire un'incisione a livello inguinale in modo tale da isolare vene e arteria femorale, più frequentemente destre e alla sternotomia mediana a livello del mediastino anteriore, dopodiché si vanno ad isolare aorta ascendente, vena cava inferiore e superiore e atrio destro. Lo step successivo consiste nell'incannulare l'aorta e le due vene cave per attivare la circolazione extracorporea (CEC), dopo aver somministrato eparina. In seguito bisogna portare la temperatura del paziente attorno ai 34°C, clampare l'aorta (CA) e indurre l'arresto cardioplegico. Qui termina la fase preparatoria.

Nella seconda fase dell'intervento si va ad incidere longitudinalmente il tronco medio dell'arteria polmonare e, a seconda dell'anatomia del singolo paziente, si valuta la posizione polmonare per l'accoglienza della protesi. Fatto ciò, si può procedere all'impianto della valvola, che viene suturata, e si valuta la presenza di eventuali stenosi residue o di discrepanze tra essa e i rami adiacenti, in modo da adattarla nel modo migliore.

Terminata questa fase bisogna riscaldare il paziente riportandolo alla temperatura ottimale e declampare l'aorta. Dopo aver verificato il ritorno del ritmo sinusale, si può procedere a svezzare il paziente dalla CEC. Viene dunque somministrata protamina e rimosse le cannule intravascolari. Si continua posizionando degli elettrodi temporanei epicardici ventricolari e dei tubi di drenaggio pleuro-mediastinici. A questo punto si può procedere ad effettuare un'ecocardiografia trans-esofagea post-operatoria per studiare la

funzionalità contrattile e la funzione della protesi valvolare appena impiantata, o per verificare l'assenza di complicanze.

Infine si procede alla chiusura dello sterno mediante punti metallici e incisioni chirurgiche a strati.

4.2 APPROCCIO PERCUTANEO

Per la sostituzione percutanea della valvola polmonare, attualmente ci sono quattro dispositivi disponibili: la valvola Medtronic Melody, la Edwards Lifesciences SAPIEN XT, la nuova versione di quest'ultima, la Sapien S3 e la Medtronic Harmony TPV (non ancora disponibile in Europa).

A queste si stanno aggiungendo altri devices recentemente progettati e ancora in fase di studio, quali: la Venus p-valve, che di recente ha ricevuto il marchio europeo CE, l'Altera Adaptive PreStent e la valvola Pulsta.

Il primo report riguardante l'impianto percutaneo della valvola polmonare è stato pubblicato da Bonhoeffer et al. nell'agosto del 2000⁽⁸⁶⁾, nel quale si dimostrava la fattibilità dell'impianto non chirurgico di una vena giugulare bovina contenente una valvola nativa suturata in uno stent vascolare in posizione polmonare negli agnelli. Nell'ottobre del 2000, lui stesso documentò la buona riuscita del primo impianto di VPP in un ragazzo di 12 anni con disfunzione del condotto RV-AP precedentemente impiantato per atresia polmonare con difetto del setto interventricolare⁽⁷⁷⁾ e nel 2002 è stato pubblicato il primo studio clinico che mostrava il successo della procedura⁽⁸⁷⁾. Il dispositivo fu chiamato valvola polmonare Melody transcateretere (TPV). Nonostante queste valvole siano state approvate per essere utilizzate in condotti circonfenziali disfunzionali dell'RVOT, ad oggi si tende ad usarle sempre più off-label nei pazienti con TAP, senza condotto⁽⁸⁸⁾.

La mortalità peri-procedurale globale è di circa 1,4%, mentre la libertà da re-interventi del RVOT è di circa il 100% a 4 mesi e del 70% a 70 mesi secondo diversi studi pubblicati⁽⁷⁶⁾.

Valutazione preoperatoria. Per definire l'indicazione a un impianto di VPP, il paziente deve essere sottoposto ad un protocollo di analisi standardizzato⁽⁸⁹⁾ che comprende:

- *ECG e 24h Holter-ECG* per rilevare aritmie e definire la durata del QRS;
- *Ecocardiografia*, la quale permette di determinare la presenza di stenosi residua dell'RVOT individuandone la sede, la severità e la causa. La stima del gradiente pressorio è ricavata dal valore della velocità di flusso trans-polmonare tramite l'equazione di Bernoulli, applicando il Doppler a onde continue parallelamente al flusso attraverso l'RVOT, solitamente tramite la finestra in asse corto-parasternale o, più raramente, dalla finestra sottocostale. Il grado di stenosi è definito severo quando il picco di velocità è $> 4\text{m/s}$, moderato quando è tra 3 e 4 m/s e lieve quando inferiore a 3m/s ⁽⁹⁾. D'altro canto, l'ecocardiografia è utile per definire la gravità del rigurgito polmonare sulla base dell'ampiezza del jet di rigurgito all'origine in rapporto al diametro dell'RVOT il quale, se maggiore del 65% dell'RVOT, è indice di severità. Inoltre, quest'esame è usato per valutare le dimensioni del ventricolo destro, la funzione sistolica dello stesso (solitamente attraverso la velocità sistolica del picco s' anulare della tricuspide e l'escursione sistolica del piano anulare tricuspide) e per stimare la pressione in ventricolo destro in base al jet di rigurgito della tricuspide (TR velocity $> 2.8\text{-}2.9\text{ m/s}$, considerando una pressione in atrio destro di 3-5mmHg, indica un'elevata pressione sistolica in VD). In ultimo, l'ecocardiografia permette anche la valutazione delle camera sinistre e di lesioni associate⁽⁷⁶⁾.
- *CPET*;
- *Cardio RM*, gold standard per quantificare il rigurgito polmonare e volumi e funzione del VD, nei casi in cui non sia controindicata. I volumi tele-diastolici e tele-sistolici e derivati come la gittata sistolica, la frazione d'iezione e la massa miocardica sono ottenuti dal contouring endocardico ed epicardico⁽⁷⁶⁾;
- *TC*: permette una buona analisi della relazione tra tronco polmonare e aortico, dell'anatomia delle coronarie e della dimensione del RVOT. Permette anche di identificare pazienti con un rischio intermedio-alto di compressione coronarica, secondo la distanza tra le stesse e la

landing zone, individuando anche i casi in cui la SVP può risultare fallimentare⁽⁹⁰⁾;

- *Stampante 3D*: tecnica di imaging molto all'avanguardia che permette di ricostruire un modello tridimensionale dell'anatomia specifica di ogni paziente e di capire la complessa relazione con il decorso delle coronarie, tramite la ricostruzione delle immagini ottenute da diverse modalità di acquisizione, come ad esempio la TC. Permette di avere una visione migliore in quei casi in cui i candidati hanno un'anatomia post-chirurgica particolarmente complessa. Serve, inoltre, a testare l'impianto prima della procedura⁽⁹¹⁾.

Controindicazioni. Diversamente dalla procedura chirurgica, la quale è sempre possibile in caso sia indicato l'intervento, l'approccio percutaneo ha delle limitazioni e non può essere applicato in caso di:

- Dimensioni dell'RVOT < 16mm o > 26mm;
- Peso < 20kg e asse venoso non integro;
- Compressione delle coronarie alla dilatazione della valvola e anomalie nell'anatomia delle arterie coronarie⁽⁹²⁾;
- Dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso destro, o presenza di un TAP nello stesso;
- Endocardite attiva o pregressa, ma da meno di un anno;
- Rischio di deformazione della radice aortica all'impianto della valvola, con conseguente insufficienza aortica severa⁽⁹³⁾.

La presenza di stenosi a livello di rami polmonari non costituisce, invece, una controindicazione alla procedura.

4.2.1 Medtronic Melody

La Medtronic Melody Valve (*Figura 2*) è costituita da uno stent CP (Cheatham platinum) di platino-iridio, con all'interno una valvola proveniente da vena giugulare bovina. Questo dispositivo ha ricevuto nel ottobre 2006 il marchio europeo CE, è stata impiantata per la prima volta negli Stati Uniti nel gennaio 2007 e nel 2010 è diventata la prima, tra questo tipo di valvole, a ricevere l'approvazione da parte dell'FDA secondo le linee guida

per l'esenzione dei dispositivi umanitari per l'impianto in condotti circonfenziali. L'approvazione completa nel mercato è avvenuta nel gennaio 2015 e nel 2017 ha ricevuto l'approvazione FDA per l'impianto in valvole bioprotesiche fallite.

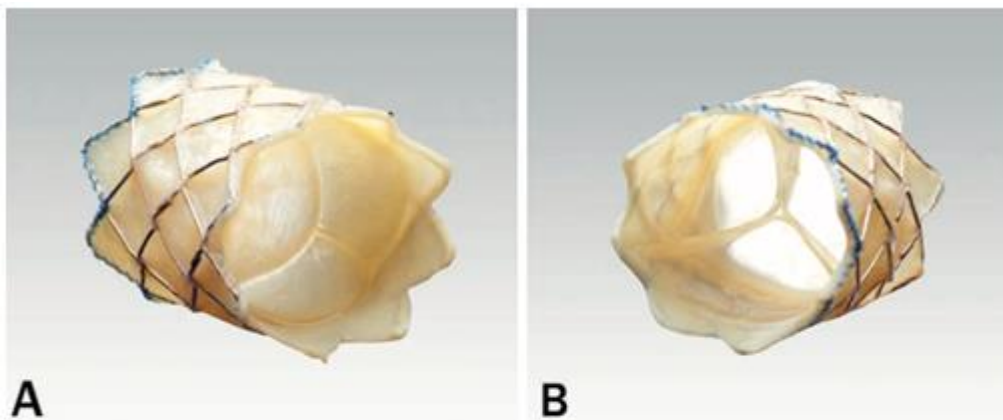


Figura 2. A) Visuale di valvola Medtronic Melody, dalla porzione di afflusso (dal Vdx) della valvola. B) Visuale dalla porzione di efflusso (polmonare), che mostra una valvola venosa naturale con lembi sottili.

L'uso della valvola Melody è stato approvato per pazienti con indicazione clinica all'intervento e un condotto RVOT disfunzionale, o con insufficienza polmonare della valvola bioprotesica moderata o severa e/o un gradiente attraverso il tratto di efflusso $> 35\text{mmHg}$ ⁽⁸⁸⁾.

Attualmente è disponibile in due dimensioni:

- *VPP 20*, è composta da una vena giugulare bovina di 16mm e ha un'altezza di 30mm quando non espansa. La si può applicare per diametri fino a 20mm;
- *VPP 22*: costituita da una vena di 18mm ed è alta 28mm quando non espansa. Può essere impiantata per diametri fino ai 22mm⁽⁸⁸⁾.

Le valvole Melody vengono trasportate attraverso il sistema di rilascio Medtronic Ensemble (*Figura 2.1*), il quale è costituito da un palloncino, una lunga guaina Teflon di 22 Fr nella porzione distale dove copre la valvola e di 16 Fr per il resto della lunghezza, e un introduttore. Si basa sulla tecnologia Balloon-in-Balloon (BiB), ovvero 2 palloni concentrici, uno



Figura 2.1. Ensemble delivery system with crimped Melody valve (Medtronic). Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.

esterno e l'altro interno, il quale è più corto e ha un diametro dimezzato rispetto al primo, che vengono gonfiati consequenzialmente, prima quello interno al cappuccio che ricopre la valvola e poi quello esterno. Il sistema Ensemble è disponibile in tre misure: 18, 20 e 22mm. Questi valori corrispondono al diametro esterno nominale del pallone BIB utilizzato⁽⁸⁸⁾.

In determinate situazioni può essere adattato anche a diametri di 16 e 24 mm⁽⁷⁶⁾. L'intera lunghezza funzionante del Sistema Ensemble è di 100cm⁽⁹⁴⁾.

Su questa valvola sono stati fatti molti studi prospettici nell'ultima decade. In particolare in tre studi⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾ sono stati arruolati e seguiti 313 pazienti per 8 anni: il tasso di successo nell'impianto della valvola nel sito corretto è stata del 90-95%, con un gradiente peak-to-peak del VD-AP < 35mmHg post-impianto, IP minima e privo di espianto a 24h dall'impianto. Inoltre, il gradiente attraverso l'RVOT è sceso da 32-38mmHg a 15-19mmHg ad un anno e questo risultato è stato riconfermato anche a 5 anni. In aggiunta, netti miglioramenti ci sono stati anche riguardo al grado di rigurgito polmonare, infatti la maggior parte dei pazienti avevano, prima dell'impianto, un grado severo/moderato di IP, che è passato immediatamente a lieve o addirittura assente. Anche quest'ultimo risultato è stato riconfermato al follow-up dopo 5 anni⁽⁹⁶⁾.

Uno studio di Cheatham e al. ha valutato in un follow-up di 7 anni l'outcome di 150 pazienti trattati con valvola Melody. Gli autori hanno dimostrato come questa procedura abbia un tasso di fallimento raro e con disfunzione che si presenta soprattutto a causa di fratture dello stent, perdita dell'integrità strutturale e stenosi ricorrente. I pazienti che non sono andati incontro a re-intervento a 5 anni sono stati il 76%, con libertà dall'espianto del 92%⁽⁹⁸⁾.

4.2.2 Sapien XT (Edwards Lifesciences)

SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) è una valvola approvata dal FDA a marzo 2016 per l'uso in condotti RVOT disfunzionali, utilizzando gli stessi criteri precedentemente descritti per la valvola Melody⁽⁹⁹⁾.

Essa è costituita da tre lembi in tessuto pericardico bovino posizionati all'interno di uno stent in cromo-cobalto (*Figura 3*) ad elevata resistenza radiale ed è stata inizialmente disegnata per l'utilizzo in posizione aortica, così

come il suo sistema di rilascio Edward Lifesciences Novaflex (*Figura 4*). Quest'ultimo consiste in un catetere guida e un singolo pallone di 18, 19 o 20 Fr a seconda della dimensione della valvola utilizzata.

La Sapien XT è disponibile in 3 dimensioni: 23, 26 e 29mm. Rispetto alla valvola Melody è più corta, con un'altezza che varia dai 14.3mm per la valvola di 23mm, 17.2 per quella di 26mm, ai 19.1mm per la valvola di 29mm⁽⁸⁸⁾.

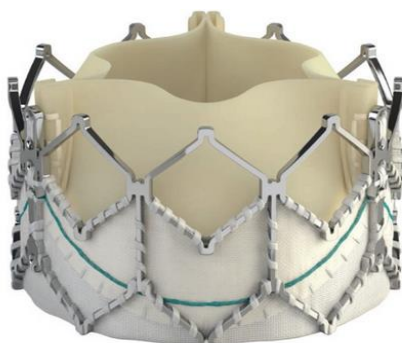


Figura 3. SAPIEN XT valve (Edwards Lifesciences). Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.



Figura 4. Novaflex delivery system (Edwards Lifesciences). Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.

4.2.3 Sapien S3

Rappresenta l'ultima generazione di valvola Sapien ideata e, nonostante non abbia ancora ricevuto l'approvazione da parte dell'FDA per essere impiantata in posizione polmonare, attualmente è sottoposta a trial clinici ed il suo uso è off-label.



Figura 5. Sapien S3 valve (Edwards Lifesciences). Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.

Così come la Sapien XT, la S3 (*Figura 5*) è una valvola trans-catetere costituita da tre lembi di tessuto pericardico bovino suturati in uno stent in cromo-cobalto. Come differenza rispetto alla precedente, essa presenta una gonnellina esterna sigillante in polietilene tereftalato (PET), potenzialmente in grado di eliminare leak paravalvolari moderati o severi.

E' disponibile in 4 diametri: 20, 23, 26 e 29mm e può essere introdotta con l'introduttore espandibile Shear 14Fr e 16Fr. La valvola viene portata in posizione tramite un sistema di rilascio Edward Commander, che ha un profilo più basso e una minore rigidità rispetto al Novaflex⁽⁸⁸⁾.

L'altezza della valvola è leggermente maggiore rispetto alla versione XT, varia tra 15,5mm per la valvola di 20mm fino a 22,5mm per la valvola di 29mm.

E' associata ad una riduzione delle principali complicanze vascolari, con incidenza di ictus invalidante del 1% e la mortalità generale è dell'1,1%, il 75% inferiore rispetto all'intervento chirurgico.

Quando si impiantano le valvole Sapien, è quasi sempre necessario un intervento di pre-stenting precedente all'apposizione della protesi valvolare stessa, mentre in quelle Melody è solo raccomandato. Questo perché è stato visto come dia dei vantaggi in termini di stabilità del sistema e di minore incidenza di complicanze, perché conferisce all'area di impianto un assetto più rigido, stabile e circolare. In questo modo avremo un device più efficace con ridotto rischio di fratture.

Essendo le valvole Melody le prime e le più utilizzate, gli studi riguardo le Sapien sono nettamente minori, ma tutti dimostrano ottimi outcomes⁽¹⁰¹⁾.

Ad esempio lo studio COMPASSION è un trial prospettico, multicentrico e non-randomizzato che ha valutato pazienti con IP sottoposti a impianto di valvola Sapien per trattare condotti RVOT disfunzionali, di cui 91% è stato sottoposto ad un pre-stenting. Complessivamente il tasso di successo dell'intervento è risultato essere pari al 95,2% con libertà dal re-intervento del 97,1% ad un anno e del 93,7% a 3 anni. La libertà da eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori a 3 anni è dell'87.5%.

Così come per la valvola Melody, anche in questo caso si evidenzia una riduzione importante del picco di gradiente attraverso la stenosi già ad un mese (da 37,5mmHg a 18,7mmHg) che viene riconfermato anche a 3 anni di distanza (17.8mmHg) e una riduzione dell'IP drastica, dal 89,9% a 8,8% a 3 anni.

Gli stessi risultati sono stati confermati anche dai risultati di uno studio francese⁽¹⁰³⁾.

4.2.4 Medtronic Harmony Transcatheter Pulmonary Valve



Figura 6. Harmony valve (Medtronic) viewed from inflow portion.
Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.

Ultima arrivata nella famiglia, ha ricevuto l'approvazione dall'FDA solamente ad inizio 2021. Attualmente non è ancora disponibile in Europa. E' costituita da una valvola di tessuto pericardico porcino montata su una struttura auto-espandibile ricoperta da Nitinol⁽⁸⁸⁾ (Figura 6). Il primo dispositivo appartenente a questo gruppo, la TPV22, è disponibile in una sola misura, ovvero lunghezza 55mm e i diametri di efflusso/afflusso rispettivamente di 34 e 42mm. Successivamente è stata introdotto la TPV25, che ha diametri

maggiori, ma è più corta.

Entrambe le valvole sono trasportate con un sistema 25Fr ed introdotte tramite vene a livello inguinale o giugulare⁽⁸⁸⁾.

4.2.5 Tecnica di impianto

L'intervento (Figura 7) è svolto solitamente sotto anestesia generale. Una volta pronto il paziente si procede prendendo un accesso venoso e uno arterioso, preferibilmente a livello femorale per facilitare il posizionamento del catetere, ma eventualmente anche a livello giugulare. A questo punto bisogna somministrare un antibiotico pre-procedurale intravenoso e l'eparina intra-procedurale per mantenere il tempo di coagulazione attivato (ACT) >200s.

Si procede effettuando uno studio emodinamico in cui si misurano le pressioni in atrio destro, ventricolo destro, tronco polmonare e nelle arterie polmonari ramificate. La pressione sistemica va misurata durante tutta la procedura.

Fatto ciò, viene posizionato un filo guida rigido in un ramo polmonare periferico per eseguire uno studio angiografico 2D e/o 3D del VD e del tronco polmonare.

Il passo successivo consiste nel sizing, ovvero la misurazione dei diametri dell'RVOT tramite un *pig-tail* centimetrato, o con un catetere Mullins. Quindi bisogna scegliere un catetere a pallone di diametro e lunghezza adeguati, procedendo al gonfiaggio di quest'ultimo per testare la distensibilità del condotto (o della via nativa). Il sizing è quindi una procedura molto importante per valutare la corretta dimensione della valvola da inserire. Nel caso in cui non si riesca ad indurre un'occlusione completa dell'RVOT tramite un pallone con diametro di 30mm, allora l'impianto di VPP non sarà possibile in quanto il RVOT risulta troppo largo.

Importante è anche verificare, con lo stesso pallone gonfio nel RVOT (che simula la presenza dello stent), e contemporaneamente all'aortografia e alla coronarografia selettiva sinistra e destra, la non interferenza del sistema con la circolazione coronarica, la quale altrimenti controindicherebbe l'intervento.

La fase successiva è quella di pre-stenting, che non è sempre eseguita nel caso di impianto di valvola Melody, mentre è necessaria in presenza di condotti stenotici severamente calcifici e di condotti VD-AP malfunzionanti. Nelle valvole Sapien invece è sempre eseguito in RVOT nativi. Attualmente, in casi limitati, è possibile anche un impianto diretto della valvola Sapien grazie alla sua alta forza radiale e scarsa tendenza alla frattura della stessa⁽¹⁰⁴⁾.

A questo punto la valvola viene portata in sede tramite i dispositivi precedentemente descritti ed espansa. Infine, bisogna controllare che la

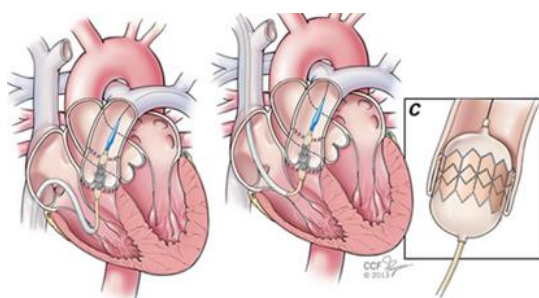


Figura 7. Illustration shows that percutaneous pulmonary valve implantation can be performed via 2 approaches in the catheterization laboratory. A) The femoral venous approach has the advantage of being a relatively easier position for the interventional cardiologist to work from. The Melody valve is seen uncovered with its delivery sheath withdrawn, and positioned across the dysfunctional pulmonary valve. However, in some patients, the Melody valve system cannot be advanced easily across the right ventricular outflow tract from a femoral venous approach (because of difficult angles in the heart and right ventricular outflow tract or a large right atrium). In such instances, B) the internal jugular vein approach is easier and faster. C) Once in position, the Melody valve is deployed by inflating the inner and outer balloons.

valvola sia ben posizionata e che non ci siano complicanze.

Gli accessi vascolari vengono rimossi, si esegue una compressione manuale per indurre l'emostasi nel punto di accesso e si esegue la sutura.

Dopo la procedura il paziente deve assumere solitamente una terapia antiaggregante per 6-12 mesi⁽¹⁰⁵⁾.

4.2.6 Complicanze

Nonostante l'intervento sia considerato sicuro, anche in esso si possono verificare delle complicanze immediate o tardive.

Le principali sono:

- *Frattura dello stent*, che può comportare perdita dell'integrità strutturale e necessità di re-interventi per via delle ostruzioni ricorrenti. Tra i fattori di rischio associati ci sono la giovane età, maggiore gradiente dell'RVOT pre e post procedurale, retrazione dello stent o compressione dopo il rilascio e posizionamento della valvola direttamente sotto allo sterno, minor diametro angiografico del condotto⁽⁷⁶⁾. Questa resta comunque un'evenienza rara, osservata ad oggi solo nelle valvole Melody. Cabalka et al. hanno analizzato dati provenienti da trial prospettici europei e americani, riportando come la frattura dello stent sia stata descritta in 81 pazienti su 251 (32%) a 5 anni. Inoltre, questo studio ha dimostrato come il pre-stenting diminuisca il rischio di questa complicanza, ulteriormente ridotto da multipli pre-stent⁽¹⁰⁶⁾. Per questo motivo sta iniziando a diventare procedura standard anche il pre-stenting quando si impianta la valvola Melody, fino a che il contraccolpo dello stent sia nullo o minimo (<1mm)⁽⁸⁸⁾. La frattura può essere di diversi gradi, fino a comportare la completa separazione ed embolizzazione del segmento di stent;
- *Compressione coronarica*, si riscontra in circa il 5% dei pazienti⁽⁹¹⁾ e può verificarsi anche durante la sostituzione con valvola bioprotesica, motivo per cui bisogna sempre controllarla durante la procedura tramite gonfiaggio del palloncino del diametro necessario per la valvola stessa, e contemporaneamente eseguire l'angiografia delle coronarie;
- *Endocarditi*, complicanza riportata per ogni tipo di valvola bioprotesica impiantata, sia per via chirurgica, che percutanea⁽¹⁰⁷⁾. E' un fenomeno tempo-correlato per cui, più il paziente è seguito nel tempo, più aumenta sensibilmente la probabilità di svilupparla. La maggior parte dei casi sembrano essere legati alle valvole Melody⁽¹⁰⁸⁾

anche se, visto che quest'ultima ha un maggior numero di dati riguardanti il follow-up a lungo termine, e che le endocarditi sono un fenomeno legato al tempo di follow-up, è prematuro concludere che abbia un rischio maggiore rispetto alla Sapien⁽⁸⁸⁾. Sono circa 4 volte più frequenti dopo l'impianto per via percutanea rispetto a quello per via chirurgica. Per quanto riguarda l'eziologia, consistono in infezioni da stafilococchi nel 43% e streptococchi nel 40% della popolazione pediatrica⁽¹⁰⁹⁾, come anche per le valvole e condotti chirurgici. E' molto importante che l'endocardite venga gestita in modo adeguato, perché minaccia la funzione a lungo-termine del cuore⁽¹¹⁰⁾, aumentando il rischio di re-interventi, finanche a condurre ad espianto della valvola⁽¹¹¹⁾. Dunque è molto importante raccomandare la profilassi antibiotica e un'adeguata igiene dentale per prevenire il rischio infettivo⁽¹¹⁰⁾;

- *Rottura del condotto*, evento avverso abbastanza comune associato alla dilatazione del condotto ostruito, che si presenta nel 19,5-22% dei pazienti sottoposti ad angioplastica^(112,113). Fortunatamente, la maggior parte di queste rotture non comportano instabilità emodinamica, tuttavia esiste la possibilità che la rottura sia potenzialmente letale, quindi l'operatore deve essere sempre pronto a gestire l'emergenza posizionando un CP stent, o chiamando il cardiocirurgo. Alcuni tra i fattori di rischio sono il diametro del condotto all'impianto ristretto (20 vs 22 mm), diametro del condotto pre-intervento più piccolo all'angiografia (10.5 vs 14.6 mm) e l'alto gradiente dell'RVOT al baseline (64.6 vs 57.6 mm Hg). Lo CP stent è risultato efficace nel trattare il 95% delle rotture del condotto⁽¹¹²⁾.

Più raramente a livello peri-procedurale possiamo ritrovare anche:

- *Embolizzazione o migrazione dello stent o della valvola*;
- *Compressione della radice aortica*, complicanza acuta individuabile tramite aortografia con pallone gonfiato nel RVOT. Se riconosciuta prima dell'impianto, ne costituisce una controindicazione ed il paziente sarà candidato al trattamento chirurgico⁽⁹⁶⁾;

- *Danneggiamento della valvola tricuspide;*
- *Dissezione dell'arteria polmonare:* potenzialmente mortale, quindi necessita di intervento CCH;
- *Complicanze all'accesso venoso;*
- *Edema polmonare:* in pazienti ad elevato rischio con funzionalità diastolica del VS anomala⁽⁷⁶⁾.

La gestione delle complicanze non è standardizzata, ma va definita in base al paziente. In generale, se possibile si cerca di risolverle direttamente durante l'intervento.

4.2.7 Outcome

Una metanalisi⁽¹¹⁴⁾ ha analizzato l'outcome negli anni nei pazienti che sono andati incontro all'impianto percutaneo della valvola polmonare e ciò che ne è emerso è stato:

- Miglioramento della struttura del VD e VS, inclusa la frazione d'eiezione. Tuttavia, in pazienti con RVEDVi >140mL/m² questo non si è verificato;
- Riduzione del gradiente attraverso il RVOT e miglioramento nella capacità di esercizio;
- Riduzione dell'IP fino al ritorno alla normalità;
- Le fratture dello stent dopo la VPP si verificano più comunemente in pazienti con condotti ostruiti.

4.3 CONFRONTO TRA GLI APPROCCI

La decisione riguardo all'approccio da intraprendere per la sostituzione valvolare si basa su una serie di criteri tra cui le condizioni del paziente, le preferenze dello stesso e l'esperienza del centro.

In entrambe le procedure si sono registrati ottimi risultati e medio-termine, con bassa mortalità peri-procedurale e senza significative differenze riguardo al re-intervento⁽¹¹⁵⁾.

Zhou *et al.*⁽¹¹⁶⁾ hanno studiato con una meta-analisi l'efficacia e la sicurezza dell'approccio percutaneo rispetto a quello chirurgico. Gli autori hanno considerato 11 studi osservazionali con età media dei pazienti compresa tra 12

e 32 anni. Ciò che ne è emerso è stato che, in relazione all'intervento chirurgico, la VPP è risultata avere un rischio ridotto di mortalità per tutte le cause, una minor ricorrenza di insufficienza polmonare e la degenza ospedaliera a 30 giorni inferiore, mentre il rischio per endocarditi infettive post-procedurali è stato maggiore negli impianti percutanei. Inoltre, il rischio di re-intervento è stato minore nell'approccio chirurgico.

Per quanto riguarda il rischio infettivo, si pensa che questo possa essere legato alla geometria irregolare della valvola, alla frizione tra la valvola e il condotto, alla presenza di stenosi valvolare soggiacente, all'incompleta apposizione della valvola sul condotto, alla scarsa endotelizzazione della valvola, o alla formazione di piccoli trombi sulla protesi⁽¹¹⁷⁾.

In conclusione, l'approccio chirurgico è il gold standard per pazienti con cardiopatie congenite. L'approccio percutaneo rimane comunque una valida e sicura alternativa per pazienti che sono andati incontro ad interventi chirurgici precedenti. Un'attenta valutazione emodinamica ed anatomica è essenziale per selezionare i candidati appropriati per quest'ultima procedura⁽⁹⁹⁾.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è valutare retrospettivamente le tecniche percutanee di impianto e l'outcome delle valvole polmonari attualmente disponibili in commercio, confrontando i dati in funzione dell'indicazione, del tipo di protesi e della patologia di base dei pazienti arruolati.

4. MATERIALI E METODI

In questo studio monocentrico retrospettivo sono stati valutati i pazienti che sono andati incontro a sostituzione percutanea della valvola polmonare presso il Policlinico Universitario di Padova, tra gli anni 2008 e 2022.

Il campione comprende 86 soggetti soddisfacenti i criteri indicativi per l'impianto (*per la metodologia di impianto si rimanda al capitolo 4*), ai quali è stata sostituita la valvola.

Per ogni paziente sono stati valutati parametri pre-procedurali come la diagnosi principale, il numero di interventi che hanno subito prima della SVP, eventuali stenosi dei rami polmonari o del tronco, angioplastiche e stent posizionati. Poi, per quanto riguarda l'intervento in sé, sono stati raccolti dati circa l'età al momento dell'intervento, l'indicazione (stenosi, insufficienza, steno-insufficienza), il numero di procedure (se pre-stenting e impianto sono state effettuate in uno o più tempi), il numero di accessi venosi, il tipo ed il diametro dello stent eventualmente impiantato, il tipo ed il diametro della valvola, il diametro della valvola finale, eventuali tecniche di de-jailing dei rami, di anchoring o di *flowering* dello stent. Inoltre, ogni procedura è stata valutata in termini di numero di tentativi, complicanze, durata dell'intervento e della scopia, DAP (Dose di radiazioni Assorbita dal Paziente) e mezzo di contrasto.

Per quanto riguarda il follow up, sono stati considerati parametri ottenuti mediante l'ecocardi Doppler a riposo eseguito da personale qualificato come la pressione in ventricolo destro, il gradiente trans-polmonare massimo e medio, rigurgiti lievi, moderati o severi successivi ed eventuali cateterismi con angioplastiche successive, interventi cardiocirurgici, trapianti o exitus.

STATISTICA

Sono state raccolte sia variabili quantitative, che qualitative: le prime sono state riportate come $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$, mentre le seconde sono espresse in valore assoluto o percentuale.

Il test *t* di Student è stato utilizzato per confrontare due gruppi. Il metodo ANOVA con analisi post-hoc secondo Bonferroni è stato utilizzato per analizzare 3 o più gruppi di pazienti.

Le variabili dicotomiche sono state analizzate con test del Chi-quadro o test di Fisher, quando appropriato.

Sono stati considerati significativi i valori di p-value $< 0,05$.

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software di statistica IBM SPSS v.28.

5. RISULTATI

5.1 PAZIENTI PPVI

In questo studio sono stati arruolati 86 pazienti andati incontro a SVP percutanea, dei quali 46 hanno ricevuto la Melody (53%) e 40 la Sapien (47%), dei quali 37 la XT e 3 la S3. L'età media al momento dell'impianto è di circa 24 anni, con valori compresi tra 8 e 62 e la fascia d'età più rappresentata è quella >25.

La diagnosi di base più frequentemente riscontrata è stata la ToF, in particolare nel 68% dei pazienti, seguita dal ventricolo destro a doppia uscita (DORV) nel 12%.

Precedentemente all'intervento di sostituzione percutanea della valvola polmonare, il 27% dei pazienti presentava stenosi a livello dei rami polmonari ed il 9% del tronco polmonare. Come conseguenza, il 28% dei soggetti è andato incontro ad angioplastica dei rami con posizionamento di stent nel 10% del totale. In media, gli 86 pazienti hanno subito 1.06 ± 1.32 interventi prima della sostituzione (range 0-4; mediana 1) (Tabella I).

PARAMETRI	VPPI
ETA' (anni)	23,74 ± 11,8
DIAGNOSI (%)	
TOF	68%
DORV	12%
TGA	1%
TA	3%
ROSS	6%
SP	7%
AP	2%
IP	1%
EVENTI PRE-VPP	
NUMERO PROCEDURE PRECEDENTI	1,06 ± 1,32
STENOSI RAMI POLMONARI (%)	27
ANGIOPLASTICHE RAMI (%)	28
STENT RAMI (%)	10
STENOSI TRONCO (%)	9

Tabella I. Caratteristiche ed eventi pre-intervento di PPVI

Per quanto riguarda invece la SVP, l'intervento è stato dilazionato in due o più procedure nel 53% dei soggetti.

Il pre-stenting è stato eseguito nel 93% dei soggetti, e la media di stent impiantati è di 1.10 ± 0.5 (range 1-4; mediana 1). Il tipo di stent più frequentemente utilizzato è il CP (50%), con lunghezza media di 41.18 ± 15.42 mm. In aggiunta, lo stent nella

maggior parte dei casi è stato montato su un pallone Atlas Gold (29)(vedi tabella II) con diametro medio di 21.94 ± 7.67 mm.

Sono stati raccolti anche dati tecnici riguardo alla procedura di pre-stenting, in particolare quelli riguardanti la durata dell'intero intervento e della scopia, la DAP ed il mezzo di contrasto. La procedura nel totale delle SVP ha avuto una durata media di 121.13 ± 41.20 min e la scopia di 33.32 ± 18.26 min, mentre la DAP media è risultata essere di $54,69 \pm 50$ Gy*cm² ed il MDC utilizzato di 253.2 ± 87.63 cc (Tabella II).

PARAMETRI	VPP
INTERVENTO ATTUALE	
INTERVENTI DILAZIONATI (%)	53
PRESTENTING	
PRESTENTING (%)	93
NUMERO STENT	$1,10 \pm 0,51$
TIPO STENT (%)	
CP	50
ANDRA	43
NUMED	1,5
GENESIS	1,5
LUNGHEZZA STENT (MM)	$41,18 \pm 15,42$
PALLONE (%)	
ATLAS GOLD	29
Z-MED	24
BiB	20
ALTRO	17
DIAMETRO PALLONE (mm)	$21,94 \pm 7,67$
DATI TECNICI PRE-STENTING	
DURATA PROCEDURA (min)	$121,13 \pm 41,20$
DURATA SCOPIA (min)	$33,32 \pm 18,26$
DAP (Gy*cm ²)	$54,69 \pm 50$
MDC (cc)	$253,2 \pm 87,63$

Tabella II. Pre-stenting

L'indicazione principale riscontrata tra il totale delle procedure è stata l'insufficienza valvolare (53% dei casi, seguita dalla stenosi (33%) e dalla steno-insufficienza (14%).

Per eseguire l'intervento sono stati presi due accessi venosi nel 73% dei pazienti, principalmente a livello femorale (dx e/o sx) o, in alternativa, giugulare destro.

Procedure come la plastica dello stent o il re-stenting sono state messe in atto nel 28 e nell'11% degli interventi, rispettivamente. Invece, nell'8% dei casi è stato riscontrato il jailing dei rami, nei quali si è tentato di eseguire il de-jailing con palloni Atlas Gold di diametro crescente.

Come detto precedentemente, degli 86 pazienti oggetto dello studio, 46 hanno ricevuto la valvola Melody (53%) e 40 la Sapien (47%). La misura media scelta è

stata di 24.32 ± 3.92 mm e, nella stragrande maggioranza dei casi (93%), la guida utilizzata è stata la Lunderquist, o in alternativa l'Amplatz Super-Stiff (7%), mentre non si sono riportati casi di utilizzo della Backup Meyer.

Sono stati necessari artifici tecnici maggiori in 20 pazienti (23%), con stenting in jailing della biforcazione polmonare in 10 pazienti, anchoring della guida in 6 casi, accesso giugulare in 2 casi e impianto di valvole nei rami polmonari in due pazienti. In 12 pazienti, tale approccio è stato richiesto per potersi ancorare adeguatamente all'unica landing zone possibile (10 anchoring, 2 impianti eterotopici), negli altri 8, l'anchoring e l'accesso giugulare sono stati gli approcci utili per superare tratti tortuosi o per ottenere angoli di impianto più favorevoli.

Di questi, solo due (entrambi per impianto in posizione eterotopica) sono stati eseguiti tra il 2008 e il 2018.

Il numero medio di tentativi di impianto valvolare è stato di 1.13 ± 0.34 . Tra gli 11 tentativi falliti, è stato cambiato accesso in uno, riposizionata la guida in 7 e sostituito il delivery system in 3. Le complicanze intra-procedurali, come ad esempio fibrillazione ventricolare, embolizzazione dello stent e sanguinamenti, si sono verificate nel 15% degli interventi. La maggior parte degli eventi avversi sono stati extrasistoli, vomito, emottisi e gemizio all'accesso inguinale, episodi di febbre, dolore toracico, versamento ematico pleurico ed eventi aritmici post impianto valvolare, mentre solo in rari casi si è arrivati alla fibrillazione ventricolare o allo scompenso cardiaco.

Come per la fase di pre-stenting, anche per la sostituzione in sé sono stati valutati dati riguardo alla durata della procedura e della scopia, la DAP ed il MDC.

La durata media della procedura, nel totale delle sostituzioni è stata di 122.43 ± 55.82 min e la scopia di 32.68 ± 23.82 min, mentre la DAP media è risultata essere di 39.94 ± 39.67 Gy*cm² ed il MDC utilizzato di 212.23 ± 95.64 cc (*Tabella III*).

PARAMETRI	VPP
VPP	
INDICAZIONE (%)	
STENOSI	33
INSUFFICIENZA	53
STENO-INSUFFICIENZA	14
NUMERO ACCESSI VENOSI	$1,74 \pm 0,51$
PLASTICA STENT (%)	28
RE-STENTING (%)	11

JAILING RAMI (%)	8
TIPO VALVOLA (%)	
DIAMETRO (mm)	24,32 ± 3,92
GUIDA	
LUNDERQUIST (%)	93
BACKUP MEYER (%)	0
AMPLATZ STIFF (%)	7
ANCHORING (%)	7
TIPO DI ANCHORING (%)	
SNARE	100
PALLONE	0
MILKING SU PALLONE	0
NUMERO DI TENTATIVI	1,13 ± 0,34
COMPLICANZE (%)	15
DATI TECNICI VPP	
DURATA PROCEDURA (min)	122,43 ± 55,82
DURATA SCOPIA (min)	32,68 ± 23,82
DAP (Gy*cm ²)	39,94 ± 39,67
MDC (cc)	212,23 ± 95,64
SOMMA INTERVENTI	
DURATA PROCEDURA (min)	175,14 ± 86,22
DURATA SCOPIA (min)	47,56 ± 35,25
DAP (Gy*cm ²)	62,77 ± 61,24
MDC (cc)	308,45 ± 122,91

Tabella III.VVPI

Per quanto riguarda il follow-up, questo è durato una media di 3.4 ± 2.5 anni.

Nello specifico, tra i pazienti si è riscontrato un gradiente trans-polmonare max (ΔP_{max}) di 24.04 ± 10.80 mmHg tra le procedure in generale, con gradiente trans-polmonare medio (ΔP_{medio}) di 12.69 ± 7.35 mmHg e pressione in VD (RVP) in media di 32.59 ± 12.58 .

Con l'ecocardiDoppler si è andato ad indagare anche l'eventuale presenza di insufficienza valvolare, trovando come questa fosse assente o lieve nel 92% dei soggetti seguiti in follow-up (in particolare 47 e 45% rispettivamente), mentre solo nell'8% moderata o severa (6 e 2%, rispettivamente).

D'altro canto, tra gli eventi clinici sono stati valutati eventuali angioplastiche, interventi chirurgici, trapianti, exitus o altri eventi come l'impianto dell'ICD.

I pazienti che sono andati incontro ad angioplastica sono stati il 7% del totale, mentre la chirurgia è stata eseguita nel 6% dei soggetti. Il 5% dei soggetti in esame hanno invece subito il trapianto e la stessa percentuale è andata incontro ad exitus. Altri interventi, come quelli sopra citati, hanno riguardato il 3% dei pazienti (Tabella IV).

PARAMETRI	VPP
FOLLOW-UP	
DATI ECO	
GRADIENTE POLMONARE MAX (mmHg)	24,04 ± 10,80
GRADIENTE POLMONARE MEDIO (mmHg)	12,69 ± 7,35
RVP-VPD (mmHg)	32,59 ± 12,58
INSUFFICIENZA VALVOLARE (%)	
ASSENTE	47
LIEVE	45
MODERATA	6
SEVERA	2
EVENTI NEL FOLLOW-UP	
ANGIOPLASTICA (%)	7
CHIRURGIA (%)	6
TRAPIANTO (%)	5
EXITUS (%)	5
ALTRO (%)	3

Tabella IV. Follow-up

5.2 CONFRONTO TRA MELODY vs SAPIEN

Statisticamente, non ci sono molte differenze eclatanti tra i due tipi di valvola.

Quello che si può notare è una significativa differenza di età al momento dell'impianto (p-value <0.001), infatti sembra che le valvole Sapien siano impiantate in pazienti più anziani.

La diagnosi principale per entrambe è la Tetralogia di Fallot, con percentuali variabili tra il 61% nei casi di Melody ed il 75% delle Sapien. Negli anni precedenti alla sostituzione valvolare, i pazienti a cui è stata destinata la valvola Melody sono andati incontro ad una media di 1.61 ± 1.47 interventi, mentre la popolazione Sapien ad una media di 0.43 ± 0.75 . Questo perché nel primo gruppo è stata riscontrata una stenosi dei rami polmonari nel 40% dei casi, a cui è seguita l'angioplastica e l'apposizione dello stent rispettivamente nel 39 e 16% dei pazienti; nel secondo gruppo, invece, le stenosi erano presenti solo nel 18% dei casi e l'angioplastica con o senza inserimento dello stent è stata svolta nel 15 e 5% dei pazienti. In generale, si può affermare che i pazienti in cui è stata impiantata la Melody hanno ovviamente tronchi o condotti polmonari più piccoli, tuttavia presentavano anche più spesso problemi associati sui rami polmonari (p-value 0.042) (Tabella V).

PARAMETRI	MELODY	SAPIEN	p-value
ETA' (anni)	20,13 ± 10	27,9 ± 11,98	0,001
DIAGNOSI (%)			
TOF	61	75	
DORV	17	5	

TGA	2	0	
TA	7	0	
ROSS	11	0	
SP	2	13	
AP	0	5	
IP	0	2	
EVENTI PRE-VPP			
NUMERO PROCEDURE PRECEDENTI	1,61 ± 1,47	0,43 ± 0,75	0,001
STENOSI RAMI POLMONARI (%)	40	18	0,042
ANGIOPLASTICHE RAMI (%)	39	15	0,01
STENT RAMI (%)	16	5	
STENOSI TRONCO (%)	13	2	

Tabella V. Melody e Sapien pre-intervento

L'intervento di PPVI è stato più frequentemente eseguito in un tempo unico nelle Melody, rispetto alle Sapien (p-value 0.001).

Inoltre, la fase di pre-stenting è stata eseguita nell'89% delle Melody e nel 100% delle Sapien, a conferma del fatto che in quest'ultima è sempre necessario un intervento di pre-stenting precedente all'apposizione della protesi valvolare stessa, mentre nelle prime è solo raccomandato, ma se ne fa largo uso per ridurre le complicanze.

Il numero di stent utilizzati mediamente è di 1.13 ± 0.62 per le Melody e 1.08 ± 0.35 nelle Sapien ed il tipo è il CP, soprattutto per le prime, dove la percentuale sale a 63, diversamente dalle seconde dove quello prevalentemente usato è ANDRA, nel 65% dei soggetti. La lunghezza media di questi è di 37.47 ± 15.87 mm per le prime e di 46.92 ± 12.88 mm per le seconde.

Il pallone più frequentemente utilizzato è l'Atlas Gold soprattutto nelle valvole Melody (50% dei pazienti), con diametro medio di 18.52 ± 5.99 mm, nettamente inferiore rispetto a quello della Sapien 25.61 ± 7.65 mm.

Dati tecnici riguardo l'intervento sono stati raccolti e ne è merso che per la valvola Melody la durata media della procedura è stata di 139.38 ± 44.60 min, con scopia di 47.64 ± 21.29 min, DAP di $42.4 \pm 66.64 \text{Gy} \cdot \text{cm}^2$ e MDC in quantità di 234.38 ± 107.49 cc.

Per la Sapien la procedura è durata in media 118.64 ± 32.13 min, la scopia 29.25 ± 14.62 min, con DAP media di $60.04 \pm 44.64 \text{Gy} \cdot \text{cm}^2$ e MDC di 265.94 ± 79.69 cc (Tabella VI).

PARAMETRI	MELODY	SAPIEN	p-value
INTERVENTO ATTUALE			
INTERVENTI DILAZIONATI (%)	43	57	0,001

PRESTENTING			
PRESTENTING (%)	89	97	
NUMERO STENT	1,13 ± 0,62	1,08 ± 0,35	
TIPO STENT (%)			
CP	63	30	
ANDRA	30	65	
NUMED	0	5	
GENESIS	2	0	
LUNGHEZZA STENT (MM)	37,47 ± 15,87	46,92 ± 12,88	0,004
PALLONE (%)			
ATLAS GOLD	50	8	
Z-MED	2	51	
BiB	13	30	
ALTRO	35	11	
DIAMETRO PALLONE (mm)	18,52 ± 5,99	25,61 ± 7,65	0,001
DATI TECNICI PRE-STENTING			
DURATA PROCEDURA (min)	139,38 ± 44,60	118,64 ± 32,13	
DURATA SCOPIA (min)	47,64 ± 21,29	29,25 ± 14,62	
DAP (Gy*cm ²)	42,4 ± 66,64	60,04 ± 44,64	
MDC (cc)	234,38 ± 107,49	265,94 ± 79,65	

Tabella VI. Melody e Sapien pre-stenting

Riguardo all'impianto della valvola in sé, andando più in dettaglio, l'indicazione più frequente che ha portato alla sostituzione con Melody è stata la stenosi (51%), a differenza della Sapien, dove invece la principale è l'insufficienza (67%).

Il diametro medio della valvola Melody è di 21.07±1.51mm, inferiore rispetto alle Sapien 27.92±1.78mm.

Per la valvola Melody la procedura è durata in media 132.91± 63.79min, con scopia di 34.17± 28.11min, DAP di 42.45± 45.55Gy*cm² e MDC in quantità di 226.71± 105.95cc.

Per la Sapien la procedura ha avuto una media 118.59± 45.49min di durata, la scopia 32.17±20.14min, con DAP media di 36.45± 34.04Gy*cm² e MDC di 197.75± 83.83cc.

In totale, cioè valutando sia il pre-stenting, che l'impianto, si è visto come vi sia un trend di procedure più lunghe e con maggiore esposizione radiologica per le Sapien, ma non significativo; l'unico marker di significativa maggiore complessità è il MDC utilizzato, che risulta maggiore nelle Sapien (p-value 0.035) (Tabella VII).

PARAMETRI	MELODY	SAPIEN	p-value
VPP			
INDICAZIONE (%)			
STENOSI	51	21	
INSUFFICIENZA	26	67	
STENO-INSUFFICIENZA	23	2	
NUMERO ACCESSI VENOSI	1,72 ± 0,54	1,76 ± 0,49	

PLASTICA STENT (%)	22	35	
RE-STENTING (%)	6	5	
JAILING RAMI (%)	7	11	
TIPO VALVOLA (%)	53	47	
DIAMETRO (mm)	21,07 ± 1,51	27,92 ± 1,78	
GUIDA			
LUNDERQUIST (%)	91	95	
BACKUP MEYER (%)	0	0	
AMPLATZ STIFF (%)	9	5	
ANCHORING (%)	2	14	
TIPO DI ANCHORING (%)			
SNARE	2	14	
PALLONE	0	0	
MILKING SU PALLONE	0	0	
NUMERO DI TENTATIVI	1,3 ± 0,34	1,11 ± 0,31	
COMPLICANZE (%)	20	11	
DATI TECNICI VPP			
DURATA PROCEDURA (min)	132,91 ± 63,79	118,59 ± 45,49	
DURATA SCOPIA (min)	34,17 ± 28,11	32,17 ± 20,14	
DAP (Gy*cm ²)	42,45 ± 45,55	36,45 ± 34,04	
MDC (cc)	226,71 ± 105,95	197,75 ± 83,83	
SOMMA INTERVENTI			
DURATA PROCEDURA (min)	165,71 ± 85,55	183,81 ± 87,09	
DURATA SCOPIA (min)	46,08 ± 40,11	48,91 ± 30,69	
DAP (Gy*cm ²)	53,05 ± 63,20	71,66 ± 58,89	
MDC (cc)	274,85 ± 105,49	350,048 ± 132,47	0,035

Tabella VII. Melody e Sapien PPVI

All'ecocolordoppler del follow-up, a seguito della sostituzione della valvola polmonare con la valvola Melody, il ΔP_{\max} è risultato essere di 26.31±11.02mmHg, quello medio di 16.11±4.91mmHg e la RVP di 34.44± 15.81 mmHg.

Per quanto riguarda la valvola Sapien, il gradiente max è stato di 21.9± 9.86 mmHg, quello medio di 11.34± 8.31mmHg e la pressione in VD di 31.3± 9.22 mmHg.

Al follow-up clinico non ci sono differenze di outcome, ma si è notata una maggiore incidenza di insufficienza valvolare e di grado maggiore nella Sapien, rispetto alla Melody, mentre eventi come angioplastiche, interventi chirurgici, trapianto o exitus sembrano prevalere in quest'ultima (*Tabella VIII*).

PARAMETRI	MELODY	SAPIEN	p-value
FOLLOW-UP			
DATI ECO			
GRADIENTE POLMONARE MAX (mmHg)	26,31 ± 11,02	21,24 ± 10,07	
GRADIENTE POLMONARE MEDIO (mmHg)	16,11 ± 4,91	9,27 ± 8,02	0,045
RVP-VPD (mmHg)	34,44 ± 15,81	31 ± 9,09	
INSUFFICIENZA VALVOLARE (%)			

ASSENTE	52	41
LIEVE	46	43
MODERATA	0	14
SEVERA	2	2
EVENTI NEL FOLLOW-UP		
ANGIOPLASTICA (%)	14	0
CHIRURGIA (%)	9	3
TRAPIANTO (%)	7	0
EXITUS (%)	7	3
ALTRO (%)	0	8

Tabella VIII. Melody e Sapien follow-up

5.3 CONFRONTO SULLA BASE DELL'INDICAZIONE

Valutando i pazienti sulla base dell'indicazione all'intervento, li si può dividere in due gruppi: al primo appartengono quelli sia con stenosi, che con steno-insufficienza (40), mentre al secondo ci sono quelli con solo insufficienza (46).

Si conferma che, in presenza di una stenosi, c'è una maggiore prevalenza di lesioni associate ai rami polmonari, tuttavia i dati procedurali vengono omogeneizzati dalla maggiore laboriosità per l'impianto delle Sapien (Tabella IX).

	STENOSI	INSUFFICIENZA	p-value
NUMERO PROCEDURE PRECEDENTI	1,55 ± 1,55	0,61 ± 0,83	>0,001
STENOSI RAMI POLMONARI (%)	54	36	
STENOSI TRONCO (%)	12	4	
ANGIOPLASTICA RAMI (%)	37	20	
PRESTENTING (%)	88	97	
NUMERO STENT	1,09 ± 0,62	1,09 ± 0,39	
LUNGHEZZA STENT (mm)	37,41 ± 17,57	45,50 ± 11,76	0,014
DIAMETRO PALLONE (mm)	19,10 ± 7,52	24,25 ± 7,167	0,002
COMPLICANZE (%)	17	14	
DURATA PROCEDURA (min)	158,88 ± 83,41	186,33 ± 86,51	
DURATA SCOPIA (min)	45,71 ± 38,32	48,92 ± 31,63	
DAP (Gy*cm ²)	50,81 ± 62,23	73,69 ± 57,22	
dP POLMONARE MAX (mmHg)	26,55 ± 11,19	21,42 ± 10,18	
dP POLMONARE MEDIO (mmHg)	14,44 ± 5,55	10,58 ± 8,36	
RVP-VPD (mmHg)	32,13 ± 15,96	32,07 ± 10,60	
ANGIOPLASTICA (%)	8	7	
INTERVENTI CHIRURGICI (%)	8	5	
TRAPIANTO (%)	5	2	
EXITUS (%)	8	2	
IMPIANTO MELODY (%)	83	27	

Tabella IX. Confronto sulla base dell'indicazione.

5.4 CONFRONTO TOF vs DORV

Volendo fare un confronto tra le due condizioni cliniche maggiormente riscontrate, ovvero la Tetralogia di Fallot (57 pazienti) ed il ventricolo destro a doppia uscita (10 pazienti), non si notano sostanziali differenze in termini di anomalie polmonari presenti prima della sostituzione della valvola polmonare, o di pre-stenting e di lunghezza dello stent usato. I dati risultano sovrapponibili anche circa la procedura in sé e le complicanze (*Tabella X*).

	ToF	DORV	P-VALUE
NUMERO PROCEDURE PRECEDENTI	0,95 ± 1,37	1,20 ± 1,03	
STENOSI RAMI POLMONARI (%)	49	70	
STENOSI TRONCO (%)	9	10	
ANGIOPLASTICA RAMI (%)	30	40	
PRESTENTING (%)	91	100	
NUMERO STENT	1,07 ± 0,53	1,30 ± 0,48	
LUNGHEZZA STENT (mm)	42,24 ± 15,98	46,50 ± 7,69	
DIAMETRO PALLONE (mm)	22,35 ± 7,61	22 ± 5	
COMPLICANZE (%)	14	30	
DURATA PROCEDURA (min)	121,75 ± 59,63	151,25 ± 65,23	
DURATA SCOPIA (min)	33,96 ± 28,01	30,12 ± 11,49	
DAP (Gy*cm ²)	37,63 ± 42,23	52,00 ± 30,24	
MDC (cc)	193,58 ± 75,55	238 ± 114,98	
dP POLMONARE MAX (mmHg)	24,56 ± 12,02	21,40 ± 4,72	
dP POLMONARE MEDIO (mmHg)	11,88 ± 7,64		
RVP-VPD (mmHg)	32,50 ± 12,61	40,40 ± 11,55	
ANGIOPLASTICA (%)	5	11	
INTERVENTI CHIRURGICI (%)	5	11	
TRAPIANTO (%)	4	11	
EXITUS (%)	7	0	
IMPIANTO MELODY (%)	47	80	

Tabella X. Confronto tra ToF e DORV

5.5 CONFRONTO TRA ToF E NON-ToF

L'ultima analisi valuta i pazienti operati con ToF (67, di cui 10 con DORV tipo Fallot), confrontandoli con gli altri con diagnosi diverse. Quello che si può notare è che la durata degli interventi riguardanti il primo gruppo è significativamente maggiore, con una media di 187.71± 92.74min, rispetto ai 131.94± 33.97 del secondo (p-value <0.002). Lo stesso discorso può esser fatto circa la durata della scopia, di durata media pari a 50.74±38.54min vs i 35.53±13.10

min per i pazienti senza la Fallot.

Da ciò se ne può ricavare il fatto che i Fallot richiedono procedure tecnicamente più complesse rispetto alle altre anatomie (soprattutto Ross e stenosi polmonare isolata) (Tabella XI).

	NON-ToF	ToF	P-VALUE
NUMERO PROCEDURE PRECEDENTI	1,33 ± 1,37	0,99 ± 1,32	
STENOSI RAMI POLMONARI (%)	23	52	
STENOSI TRONCO (%)	6	9	
ANGIOPLASTICA RAMI (%)	17	31	
PRESTENTING (%)	94	93	
NUMERO STENT	1,11 ± 0,47	1,10 ± 0,53	
LUNGHEZZA STENT (mm)	38,83 ± 16,21	42,91 ± 15,03	
DIAMETRO PALLONE (mm)	20,71 ± 9,35	22,30 ± 7,27	
COMPLICANZE (%)	6	16	
DURATA PROCEDURA (min)	131,94 ± 33,97	187,71 ± 92,74	<0,001
DURATA SCOPIA (min)	35,53 ± 13,10	50,74 ± 38,54	<0,002
DAP (Gy*cm ²)	51,35 ± 41,12	65,79 ± 65,52	
dP POLMONARE MAX (mmHg)	23,70 ± 9,15	24,14 ± 11,31	
dP POLMONARE MEDIO (mmHg)	14,80 ± 6,83	11,88 ± 7,64	
RVP-VPD (mmHg)	28,90 ± 12,40	33,86 ± 12,61	
ANGIOPLASTICA (%)	11	6	
INTERVENTI CHIRURGICI (%)	6	6	
TRAPIANTO (%)	0	5	
EXITUS (%)	0	6	

Tabella XI. Confronto tra non-ToF (1) e ToF (2)

6. DISCUSSIONE

L'impianto percutaneo della valvola polmonare è una tecnica che ha avuto un'ampia diffusione a partire dagli anni 2000.

Sono tanti gli studi circa l'outcome a breve termine di questa procedura, in particolare Bonhoeffer et al.⁽¹²⁰⁾, pionieri dell'uso di questa tecnica, hanno seguito ecograficamente 155 pazienti per un periodo medio di 28.4 mesi dopo l'impianto, documentando una significativa diminuzione immediata di pressione sistolica in VD (RVP), insieme al calo del gradiente pressorio trans-valvolare, al miglioramento della continenza valvolare ed una libertà dall'intervento del 70% a 70 mesi. A conferma di ciò, uno studio di Cheatham et al.⁽⁹⁸⁾ ha valutato in un follow-up di 7 anni l'outcome di 150 pazienti trattati con valvola Melody. I pazienti che non sono andati incontro a re-intervento a 5 anni sono stati il 76%, con libertà dall'espianto del 92%.

Dato che le valvole Melody storicamente sono state le prime ad essere ideate e le più utilizzate, ci sono molti studi a riguardo. D'altro canto, quelli riguardanti le Sapien sono nettamente minori, ma tutti dimostrano ottimi outcomes. Ad esempio, Kenny et al.⁽¹⁰¹⁾ hanno svolto uno studio multicentrico coinvolgente 4 centri per valutare l'outcome di impianto della valvola Sapien e da questo ne è risultata una riduzione del gradiente attraverso il condotto da 26.8 ± 18.4 mm Hg a 11.7 ± 8.0 mm Hg ($p < 0.001$), così come anche il gradiente di picco attraverso l'RVOT è passato da 41.9 ± 27.9 mm Hg to 19.1 ± 13.3 mm Hg ($p < 0.001$).

In aggiunta, lo studio COMPASSION⁽¹⁰²⁾ è un trial in cui vengono valutati pazienti con IP sottoposti a impianto di valvola Sapien per trattare condotti RVOT disfunzionali, di cui 91% è stato sottoposto ad un pre-stenting. Complessivamente il tasso di successo dell'intervento è risultato essere pari al 95,2% con libertà dal re-intervento del 97,1% ad un anno e del 93,7% a 3 anni, dato in linea con i nostri dati (97,5% a 3 anni).

FUNZIONALITA' VALVOLARE. Al nostro controllo ecocardiografico i valori medi del gradiente trans-valvolare sono risultati di $26,31 \pm 11,02$ mmHg per le Melody e di $21,24 \pm 10,07$ mmHg per le Sapien, in linea con quanto riportato nello studio di Lurz et al.⁽¹²⁰⁾. Invece, la pressione sistolica media in ventricolo destro è

stata misurata di $32,59 \pm 12,58$ mmHg, leggermente maggiore dopo la valvola Melody ($34,44 \pm 15,81$ mmHg), piuttosto che nella Sapien ($31 \pm 9,09$ mmHg), ma anche questi dati sono in linea con quelli presenti in letteratura. In generale si può affermare come entrambe le valvole comportino una riduzione importante dei parametri ecocardiografici del paziente, migliorandone il quadro emodinamico.

ENDOCARDITE. Per quanto riguarda il rischio infettivo, si pensa che questo possa essere legato alla geometria irregolare della valvola, alla frizione tra la valvola e il condotto, alla presenza di stenosi valvolare sottostante, all'incompleta apposizione della valvola sul condotto, alla scarsa endotelizzazione della valvola, o alla formazione di piccoli trombi sulla protesi⁽¹¹⁷⁾.

Dal nostro studio è emerso come le Melody abbiano un follow-up tendenzialmente più complesso e con tendenza ad andare incontro ad un numero maggiore di eventi successivi. Questa aumentata complessità del follow-up sembrerebbe essere legata anche al maggior rischio di endocardite infettiva correlato alle valvole Melody, dimostrato in alcuni studi⁽¹¹⁸⁾, che risulta avere un tasso di incidenza di 2.3% per persona/anno. Inoltre, secondo McElhinney et al.⁽¹¹⁰⁾, gli episodi di endocardite infettiva registrati non sono acuti, ma, sebbene in qualche caso si sia presentato già 50 giorni dopo l'impianto, la maggioranza si sono registrati dopo più di 6 mesi dall'impianto. Nel nostro studio, l'endocardite ha avuto una incidenza paragonabile (3 casi con un follow-up medio di 3 anni, ovvero 2,2%/anno), tuttavia, spesso questi pazienti presentano anatomie più complicate, con stenosi multi-site e con maggior numero di stent impiantati, e ciò potrebbe rappresentare una causa indipendente di infezione piuttosto che il tipo di valvola per sé.

COMPLICANZE PROCEDURALI. Queste sono state riportate in 13 casi (15%) e comprendono l'embolizzazione valvolare, rottura del pallone, gemizio degli accessi venosi, emotorace, scompenso cardiaco, complicanze aritmiche come flutter o fibrillazione ventricolare. L'attenta selezione dei dispositivi da usare sulla base dell'anatomia e dei diametri del paziente, l'uso di stent ricoperti per la preparazione della landing zone e lo stretto controllo della compressione coronarica aiutano a prevenire le complicanze intra-procedurali.

EVENTI CLINICI. Il nostro studio dimostra come l'impianto percutaneo di valvola polmonare sia una tecnica sicura ed efficace ed una valida alternativa meno invasiva dell'approccio chirurgico. In particolare, al follow-up durato in media 3.4 ± 2.5 anni, nelle valvole Melody si è notato un maggiore trend di eventi successivi all'impianto, come angioplastiche, intervento chirurgico, trapianto o exitus, non statisticamente significativo. In particolare, nel gruppo Melody sono stati registrati tre decessi, tuttavia in un paziente tale impianto era stato eseguito in shock cardiogeno, per permettere il downgrading della necessità di assistenza ventricolare da bi-VAD ad L-VAD. Dopo tale procedura il paziente è risultato stabile e ha ricevuto un trapianto d'organo, tuttavia è deceduto nel follow-up per complicanze infettive. In un secondo paziente, l'impianto è stato eseguito in simili condizioni di urgenza, con paziente assistito in terapia intensiva, trasferito da altro Centro con indicazione a trapianto cardiaco. Il paziente è deceduto circa 1 mese dopo l'impianto per scompenso biventricolare refrattario. In un terzo paziente il decesso è avvenuto per aritmia ventricolare maligna dopo 3 anni dall'impianto. Altri due pazienti hanno ricevuto un trapianto d'organo dopo l'impianto della valvola Melody, uno per complicanze legate alla procedura (occlusione iatrogena della coronaria sinistra) e uno per scompenso cardiaco refrattario 12 anni dopo l'impianto di due Melody nei rispettivi rami polmonari (quadro clinico già impegnativo all'epoca della suddetta procedura). Infine, la valvola Melody è stata re-dilatata 10 anni dopo l'impianto in una paziente. Tra le Sapien impiantate, si è registrato un decesso al follow-up per scompenso cardiaco e aritmie secondarie. Tali dati di sopravvivenza mostrano come, soprattutto nelle prime fasi di questa esperienza monocentrica, tale procedura veniva indicata quando si era già di fronte ad un quadro clinico importante. La maggiore padronanza della metodica, e la mole di dati di Letteratura hanno dimostrato che è importante correggere il vizio valvolare polmonare residuo prima che il deterioramento della funzione ventricolare diventi irreversibile.

6.1 PROSPETTIVE FUTURE

Attualmente si stanno sviluppando nuovi dispositivi, che potrebbero rendere possibile l'intervento percutaneo ad una corte di pazienti maggiore rispetto alle

indicazioni odierne. Tra questi si trovano la Medtronic Harmony, precedentemente descritta, non ancora disponibile in Europa, la Venus p-valve, che ha recentemente ricevuto il marchio CE ed è costituita da uno stent auto-espandibile di nitinol con all'interno la valvola di tessuto pericardico porcino; questa valvola è disponibile fino ad un diametro massimo di 34mm, che permette di trattare pazienti con RVOT anche di 30-32mm. A queste si aggiungono poi la valvola Pulsta, auto-espandibile e con le estremità svasate per adattarsi meglio a RVOT nativi di dimensioni maggiori, e l'Alterra Adaptive Prestent, per impiantare la Sapien S3 29mm in ROVT nativi⁽¹¹⁹⁾.

Inoltre, per ampliare ulteriormente le possibilità di PPVI, si utilizza l'introduttore Gore DrySeal, progettato per le valvole Sapien in modo tale da permettere l'impianto anche in situazioni anatomiche più rischiose e per prevenire l'insufficienza tricuspidaica peri-procedurale. In alcuni studi si è visto come il DrySeal faciliti il trasporto delle Sapien in RVOT disfunzionali⁽¹²¹⁾.

Infine, sempre per risolvere situazioni complicate dal punto di vista procedurale che altrimenti comprometterebbero l'approccio percutaneo, si sta insistendo molto su artifici, come le tecniche di anchoring per stabilizzare meglio la guida, che tendenzialmente viene posizionata nei rami polmonari distali, soprattutto nel lobo inferiore sinistro. Questa viene tenuta ferma tramite il gonfiaggio di un pallone o cateteri, come ad esempio il Mullins. Oltre a ciò esiste una tecnica chiamata "milking su pallone", usata per avanzare il Mullins su anatomie tortuose o kinking: consiste nel gonfiare un pallone, ricatturandolo successivamente avanzando sul Mullins. In questo modo si elimina la discrepanza di calibro tra pallone e Mullins e si raddrizza temporaneamente il vaso, permettendo il passaggio del Mullins e la prosecuzione dell'intervento.

7. CONCLUSIONE

In conclusione, questo studio dimostra come l'impianto percutaneo della valvola polmonare sia una tecnica a basso rischio di complicanze, attuabile come alternativa all'approccio chirurgico con sternotomia. I risultati dello studio sono in linea con quelli presenti in letteratura circa l'outcome della procedura ed il tasso di complicanze. Inoltre, si è visto come la valvola Sapien richieda procedure tendenzialmente più lunghe e con maggiore esposizione radiologica e che si associ ad un tasso di insufficienza nel follow-up maggiore rispetto alla Melody, la quale però è correlata ad un aumentato rischio di re-intervento post-impianto, soprattutto a seguito dello sviluppo di endocardite.

In futuro, ci si aspetta di aumentare il numero di persone che possono godere dei benefici di questa procedura, creando dispositivi riduttori del diametro del tratto di efflusso, aumentando il diametro delle valvola e migliorandone la struttura, o perfezionando tecniche capaci di far fronte anche alle anatomie dei vasi più complesse.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 19 giugno 2002;39(12):1890–900.
2. Tanner K. Cardiovascular Malformations Among Preterm Infants. *PEDIATRICS.* 1 dicembre 2005;116(6):e833–8.
3. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Jul;72(3):857-60. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6. PMID: 25638345.
4. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart.* 1 aprile 2000;83(4):414–9.
5. Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart.* 2001 Apr;85(4):438-43. doi: 10.1136/heart.85.4.438. PMID: 11250973; PMCID: PMC1729699.
6. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(23):2915-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehq249. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20801927.
7. Fitzgerald KP, Lim MJ. The pulmonary valve. *Cardiol Clin.* 2011 May;29(2):223-7. doi: 10.1016/j.ccl.2011.01.006. PMID: 21459245.
8. Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult.
9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan;10(1):1-25. doi: 10.1093/ejechocard/jen303. Epub 2008 Dec 8. Erratum in: *Eur J Echocardiogr.* 2009 May;10(3):479. PMID: 19065003.
10. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Jul;14(7):611-44. doi: 10.1093/ehjci/jet105. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733442.
11. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, Pagotto LT, Tani LY. Comparison of Doppler echocardiography with angiography for determining the severity of pulmonary regurgitation. *Am J Cardiol.* 2002 Jun 15;89(12):1438-41. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02365-2. PMID: 12062746.

12. Li W, Davlourous PA, Kilner PJ, Pennell DJ, Gibson D, Henein MY, Gatzoulis MA. Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):165-72. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00527-1. PMID: 14691436.
13. Myerson SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:7.
14. Geva, T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* **13**, 9 (2011).
15. Atik E. Mild pulmonary valve stenosis: the possible spontaneous cure in the natural history of the defect. *Arq Bras Cardiol*. maggio 2006;86(5):378–81.
16. Lip GY, Singh SP, de Giovanni J. Percutaneous balloon valvuloplasty for congenital pulmonary valve stenosis in adults. *Clin Cardiol*. 1999 Nov;22(11):733-7. doi: 10.1002/clc.4960221111. PMID: 10554689; PMCID: PMC6655877.
17. Lee M, Peng J, Tu G, et al. Major determinants and long-term outcomes of successful balloon dilation for the pediatric patients with isolated native valvular pulmonary stenosis: a 10-year institutional experience. *Yonsei Med J* 2008;49:416–421.
18. Pathak SJ, Pockett CR, Moore JW, El-Said HG. Effect of Balloon:Annulus Ratio on Incidence of Pulmonary Insufficiency Following Valvuloplasty. *Congenit Heart Dis*. 2016 Sep;11(5):415-419. doi: 10.1111/chd.12327. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26887667.
19. Weryński P, Rudziński A, Król-Jawień W, Kuźma J. Percutaneous balloon valvuloplasty for the treatment of pulmonary valve stenosis in children - a single centre experience. *Kardiol Pol*. 2009 Apr;67(4):369-75. PMID: 19492249.
20. Behjati-Ardakani M, Forouzannia SK, Abdollahi MH, Sarebanhassanabadi M. Immediate, short, intermediate and long-term results of balloon valvuloplasty in congenital pulmonary valve stenosis. *Acta Med Iran*. 2013 May 30;51(5):324-8. PMID: 23737317.
21. Poon, L., & Menahem, S. (2003). Pulmonary regurgitation after percutaneous balloon valvoplasty for isolated pulmonary valvar stenosis in childhood. *Cardiology in the Young*, 13(5), 444-450. doi:10.1017/S1047951103000933
22. Gudausky TM, Beekman RH. Current options and long term results for interventional treatment of pulmonary valvar stenosis. *Cardiol Young* 2006;16:418–427.
23. Abbott ME, Dawson WT. The clinical classification of congenital cardiac disease, with remarks upon its pathological anatomy, diagnosis and treatment. *Int Clin* 1924;4:156–188.
24. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Nov 1;138(4):307-13. doi: 10.1002/ajmg.a.30984. PMID: 16208694; PMCID: PMC3127862.

25. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1462-71. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60657-7. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19683809.
26. Suzuki K, Ho SY, Anderson RH, Becker AE, Neches WH, Devine WA, et al. Morphometric analysis of atrioventricular septal defect with common valve orifice. *J Am Coll Cardiol*. gennaio 1998;31(1):217-23.
27. Jekel L, Benatar A, Bennink GB, Woolley SR, van de Wal HJ. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. A continuing challenge. *Scand Cardiovasc J SCJ*. 1998;32(4):213-7.
28. Jacobs ML. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. aprile 2000;69(4 Suppl):S77-82.
29. Blalock A, Taussig HB. The Surgical Treatment of Malformations of the Heart: In Which There Is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia. *JAMA*. 27 aprile 1984;251(16):2123-38.
30. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, DeWall RA, et al. Direct Vision Intracardiac Surgical Correction of the Tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot, and Pulmonary Atresia Defects. *Ann Surg*. settembre 1955;142(3):418-42.
31. Lee C-H, Kwak JG, Lee C. Primary repair of symptomatic neonates with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. *Korean J Pediatr*. gennaio 2014;57(1):19-25.
32. Castaneda AR, Freed MD, Williams RG, Norwood WI. Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. settembre 1977;74(3):372-81.
33. Tamesberger MI, Lechner E, Mair R, Hofer A, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Early primary repair of tetralogy of fallot in neonates and infants less than four months of age. *Ann Thorac Surg*. 2008 Dec;86(6):1928-35. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.019. PMID: 19022010.
34. Poon LC, Huggon IC, Zidere V, Allan LD. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jun;29(6):625-7. doi: 10.1002/uog.3971. PMID: 17405110.
35. Lee W, Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Riggs T, Weinhouse E. Tetralogy of Fallot: prenatal diagnosis and postnatal survival. *Obstet Gynecol*. 1995 Oct;86(4 Pt 1):583-8. doi: 10.1016/0029-7844(95)00245-m. PMID: 7675384.
36. Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, et al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1 marzo 1995;25(3):739-45.
37. Hirji A, Bernasconi A, McCrindle BW, Dunn E, Gurofsky R, Manlhiot C, et al. Outcomes of prenatally diagnosed tetralogy of Fallot: Implications for valve-sparing repair versus transannular patch. *Can J Cardiol*. gennaio 2010;26(1):e1-6.
38. Escribano D, Herraiz I, Granados M, Arbues J, Mendoza A, Galindo A. Tetralogy of Fallot: prediction of outcome in the mid-second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. dicembre 2011;31(12):1126-33.
39. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:2. Published 2009 Jan 13. doi:10.1186/1750-1172-4-2.

40. Nelson. Manuale di pediatria[s.l.] : Elsevier, 2012. - ISBN 9788821432286. Nelson. Manuale di pediatria[s.l.] : Elsevier, 2012. - ISBN 9788821432286.
41. Pozzi M, Trivedi DB, Kitchiner D, Arnold RA. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Jun;17(6):631-6. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00415-2. PMID: 10856851.
42. Vohra HA, Adamson L, Haw MP. Is early primary repair for correction of tetralogy of Fallot comparable to surgery after 6 months of age? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Aug;7(4):698-701. doi: 10.1510/icvts.2008.180083. Epub 2008 May 19. PMID: 18490365.
43. Padalino M, Vida V, Stellin G. Il paziente adulto dopo correzione chirurgica di tetralogia di Fallot: la storia infinita [The adult patient after surgical repair of tetralogy of Fallot: the never-ending story]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2014 Oct;15(10):535-45. Italian. doi: 10.1714/1672.18304. PMID: 25424018.
44. Quandt D, Ramchandani B, Stickley J, Mehta C, Bhole V, Barron DJ, Stumper O. Stenting of the Right Ventricular Outflow Tract Promotes Better Pulmonary Arterial Growth Compared With Modified Blalock-Taussig Shunt Palliation in Tetralogy of Fallot-Type Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Sep 11;10(17):1774-1784. doi: 10.1016/j.jcin.2017.06.023. PMID: 28882285.
45. Christos Alexiou, Qiang Chen, Maria Galogavrou, James Gnanapragasam, Anthony P. Salmon, Barry R. Keeton, Marcus P. Haw, James L. Monro, Repair of tetralogy of Fallot in infancy with a transventricular or a transatrial approach, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 22, Issue 2, August 2002, Pages 174–183
46. Vida VL, Guariento A, Castaldi B, Sambugaro M, Padalino MA, Milanesi O, Stellin G. Evolving strategies for preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: mid-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):687-94; discussion 694-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.029. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24314789.
47. Stellin G, Milanesi O, Rubino M, Michielon G, Bianco R, Moreolo GS, Boneva R, Sorbara C, Casarotto D. Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: transatrial versus transventricular approach. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6 Suppl):S588-91. doi: 10.1016/0003-4975(95)00849-7. PMID: 8604942.
48. Giannopoulos NM, Chatzis AK, Karros P, Zavaropoulos P, Papagiannis J, Rammos S, Kirvassilis GV, Sarris GE. Early results after transatrial/transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Oct;22(4):582-6. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00403-7. PMID: 12297176.
49. Padalino MA, Vida VL, Stellin G. Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009;12:48–53.
50. Padalino MA, Pradegan N, Azzolina D, Galletti L, Pace Napoleone C, Agati S, Palma G, Marianeschi SM, Seddio F, Cascarano MT, Carro C, Gregori D, Vida VL, Stellin G. The role of primary surgical repair technique on late outcomes of Tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Eur*

- J Cardiothorac Surg. 2020 Mar 1;57(3):565-573. doi: 10.1093/ejcts/ezz270. PMID: 31603499.
51. Bacha E. Valve-sparing options in tetralogy of Fallot surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2012;15(1):24-6. doi: 10.1053/j.pcsu.2012.01.006. PMID: 22424504.
 52. Xin Tao Ye, Edward Buratto, Igor E Konstantinov, Yves d'Udekem, Does transatrial-transpulmonary approach improve outcomes compared with transventricular approach in non-neonatal patients undergoing tetralogy of Fallot repair?, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, Volume 29, Issue 6, December 2019, Pages 960–966.
 53. Vida VL, Guariento A, Zucchetta F, Padalino M, Castaldi B, Milanese O, et al. Preservation of the Pulmonary Valve During Early Repair of Tetralogy of Fallot: Surgical Techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2016;19(1):75–81.
 54. Vida VL, Angelini A, Guariento A, Frescura C, Fedrigo M, Padalino M, Sanders SP, Thiene G, Stellin G. Preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: Anatomic substrates and surgical strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 May;149(5):1358-63.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.030. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25983249.
 55. Vida VL, Padalino MA, Maschietto N, Biffanti R, Anderson RH, Milanese O, Stellin G. The balloon dilation of the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Nov 15;80(6):915-21. doi: 10.1002/ccd.24349. Epub 2012 May 2. PMID: 22552947.
 56. Sinha, R., Gooty, V., Jang, S., Dodge-Khatami, A., & Salazar, J. (2019). Validity of Pulmonary Valve Z-Scores in Predicting Valve-Sparing Tetralogy Repairs-Systematic Review †. *Children (Basel, Switzerland)*, 6(5), 67.
 57. Van der Ven, J., van den Bosch, E., Bogers, A., & Helbing, W. A. (2019). Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1530.
 58. Athanasiadis DI, Mylonas KS, Kasparian K, Ziogas IA, Vlachopoulou D, Sfyridis PG, et al. Surgical Outcomes in Syndromic Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Evidence Quality Assessment. *Pediatr Cardiol.* 1 agosto 2019;40(6):1105–12.
 59. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554. PMID: 32860028.
 60. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Wald RM, Hickey K, Powell AJ, Gatzoulis MA, Valente AM. Preoperative Predictors of Death and Sustained Ventricular Tachycardia After Pulmonary Valve Replacement in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Enrolled in the INDICATOR Cohort. *Circulation.* 2018 Nov 6;138(19):2106-2115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034740. PMID: 30030416.
 61. Daraban AM, Jurcuț R, Bădilă E, Bartoș D, Dan GA. Following up adult patients with tetralogy of fallot: The role of echocardiography. *J Clin*

- Ultrasound. 2017 Feb;45(2):79-95. doi: 10.1002/jcu.22411. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27861982.
62. Avesani M, Borrelli N, Krupickova S, Sabatino J, Donne GD, Ibrahim A, Piccinelli E, Josen M, Michielon G, Fraisse A, Iliceto S, Di Salvo G. Echocardiography and cardiac magnetic resonance in children with repaired tetralogy of Fallot: New insights in cardiac mechanics and exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2020 Dec 15;321:144-149. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.07.026. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32702408.
 63. Wald RM, Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Assenza GE, Schreier J, et al. Cardiac magnetic resonance markers of progressive RV dilation and dysfunction after tetralogy of Fallot repair. *Heart Br Card Soc.* novembre 2015;101(21):1724–30.
 64. Budts W, Miller O, Babu-Narayan SV, Li W, Valsangiacomo Buechel E, Frigiola A, van den Bosch A, Bonello B, Mertens L, Hussain T, Parish V, Habib G, Edvardsen T, Geva T, Roos-Hesselink JW, Hanseus K, Dos Subira L, Baumgartner H, Gatzoulis M, Di Salvo G. Imaging the adult with simple shunt lesions: position paper from the EACVI and the ESC WG on ACHD. Endorsed by AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 May 10;22(6):e58-e70. doi: 10.1093/ehjci/jeaa314. PMID: 33338215.
 65. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005 Aug 9;112(6):828-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800. Epub 2005 Aug 1. PMID: 16061735.
 66. Miliareisis C, Beker S, Gewitz M. Cardiopulmonary stress testing in children and adults with congenital heart disease. *Cardiol Rev.* 2014 Nov-Dec;22(6):275-8. doi: 10.1097/CRD.0000000000000039. PMID: 25162333.
 67. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, Webb GD, McCrindle BW. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):156-64; discussion 164. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.06.050. Epub 2008 Oct 9. PMID: 18848456.
 68. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 1;30(5):1374-83. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00318-5. PMID: 9350942.
 69. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2001 May 22;103(20):2489-94. doi: 10.1161/01.cir.103.20.2489. PMID: 11369690.
 70. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Hagler DJ, Warnes CA, Danielson GK. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy

- of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Feb;121(2):344-51. doi: 10.1067/mtc.2001.111209. PMID: 11174741.
71. Ferraz Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, de Azevedo OM Jr, de Vasconcelos Silva FP, Lins RF, Lima Rde C. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 10;62(23):2227-43. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.107. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24080109.
 72. Bokma JP, Geva T, Sleeper LA, Babu Narayan SV, Wald R, Hickey K, Jansen K, Wassall R, Lu M, Gatzoulis MA, Mulder BJ, Valente AM. A propensity score-adjusted analysis of clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Heart.* 2018 May;104(9):738-744. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312048. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29092913.
 73. Cheul Lee, Chang-Ha Lee, Jae Gun Kwak, Outcomes of redo pulmonary valve replacement for bioprosthetic pulmonary valve failure in 61 patients with congenital heart disease , *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 50, Issue 3, September 2016, Pages 470–475.
 74. Batlivala SP, Emani S, Mayer JE, McElhinney DB. Pulmonary Valve Replacement Function in Adolescents: A Comparison of Bioprosthetic Valves and Homograft Conduits. *Ann Thorac Surg.* 1 giugno 2012;93(6):2007–16.
 75. Khanna AD, Hill KD, Pasquali SK, Wallace AS, Masoudi FA, Jacobs ML, et al. Benchmark Outcomes for Pulmonary Valve Replacement Using The Society of Thoracic Surgeons Databases. *Ann Thorac Surg.* 1 luglio 2015;100(1):138–46.
 76. Giugno L, Faccini A, Carminati M. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Korean Circ J.* 2020 Apr;50(4):302-316. doi: 10.4070/kcj.2019.0291. PMID: 32157831; PMCID: PMC7067602.
 77. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000 Oct 21;356(9239):1403-5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02844-0. PMID: 11052583.
 78. Backer CL. Pulmonary valve replacement: A new paradigm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr;155(4):1710-1711. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.092. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29395196.
 79. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidu A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Apr 2;139(14):e637-e697. doi: 10.1161/CIR.0000000000000602. Erratum in: *Circulation.* 2019 Apr 2;139(14):e831-e832. PMID: 30586768.
 80. Emani SM. Options for prosthetic pulmonary valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2012;15(1):34-7. doi: 10.1053/j.pcsu.2012.01.015. PMID: 22424506.

81. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 1;55(22):2413-26. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.085. PMID: 20510209.
82. Geva T. (2013). Indications for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of fallot: the quest continues. *Circulation*, 128(17), 1855–1857.
83. Boethig D, Horke A, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Van Puyvelde J, et al. A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. settembre 2019;56(3):503–9.
84. Bobylev D, Horke A, Boethig D, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Dave H, Schmiady M, Ciubotaru A, Cheptanaru E, Vida V, Padalino M, Tsang V, Jashari R, Laufer G, Andreas M, Andreeva A, Tudorache I, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S. 5-Year results from the prospective European multi-centre study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Apr 15:ezac219. doi: 10.1093/ejcts/ezac219. Epub ahead of print. PMID: 35425983.
85. Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciubotaru A, Haverich A, Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug;50(2):281-90. doi: 10.1093/ejcts/ezw050. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27013071; PMCID: PMC4951634.
86. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):813-6. doi: 10.1161/01.cir.102.7.813. PMID: 10942752.
87. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, Merckx J, Kachaner J, Sidi D. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1664-9. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01822-3. PMID: 12020495.
88. Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019 Apr-Jun;15(2):122-132. doi: 10.14797/mdcj-15-2-122. Erratum in: *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019 Jul-Sep;15(3):236. PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.
89. Lurz P, Bonhoeffer P, Taylor AM. Percutaneous pulmonary valve implantation: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Jul;7(7):823-33. doi: 10.1586/erc.09.57. PMID: 19589118.
90. Tezza M, Witsenburg M, Nieman K, van de Woestijne PC, Budde RPJ. Cardiac CT to assess the risk of coronary compression in patients evaluated for percutaneous pulmonary valve implantation. *Eur J Radiol*. 2019 Jan;110:88-96. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.11.018. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30599879.
91. Massimo Chessa, Luca Giugno, Gianfranco Butera, Mario Carminati, Multi-modal imaging support in a staging percutaneous pulmonary valve implantation, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Page 66.

92. Morray BH, McElhinney DB, Cheatham JP, Zahn EM, Berman DP, Sullivan PM, Lock JE, Jones TK. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Oct 1;6(5):535-42. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000202. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24065444.
93. Lindsay I, Aboulhosn J, Salem M, Levi D. Aortic root compression during transcatheter pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Nov;88(5):814-821. doi: 10.1002/ccd.26547. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27121036.
94. McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody® valve and Ensemble® delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jul;1291(1):77-85. doi: 10.1111/nyas.12194. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23834411; PMCID: PMC3910161.
95. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 27;54(18):1722-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.034. PMID: 19850214.
96. ClinicalTrials.gov [Internet] Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; c2008. Melody Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) Post-Market Surveillance Study. 2015 Oct 29.
97. Armstrong AK, Balzer DT, Cabalka AK, Gray RG, Javois AJ, Moore JW, Rome JJ, Turner DR, Zellers TM, Kreutzer J. One-year follow-up of the Melody transcatheter pulmonary valve multicenter post-approval study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Nov;7(11):1254-62. doi: 10.1016/j.jcin.2014.08.002. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25459038.
98. Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Berman DP, Vincent JA, McElhinney DB. Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1960-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013588. Epub 2015 May 5. PMID: 25944758.
99. Bavishi C, Gordon PC, Sellke FW. Transcatheter pulmonary valve replacement: an option for some but not for all. *J Thorac Dis.* 2020;12(11):6422-6425. doi:10.21037/jtd-20-1621.
100. ClinicalTrials.gov [Internet] Bethesda, MD: US National Library of Medicine; c2018. COMPASSION S3 - Evaluation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Patients With Pulmonary Valve Dysfunction; 2018 Sep 6.
101. Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, Rhodes J, Mullen M, Makkar R, Shirali G, Fogel M, Fahey J, Heitschmidt MG, Cain C. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 15;58(21):2248-56. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.040. PMID: 22078433.
102. Kenny D, Rhodes JF, Fleming GA, Kar S, Zahn EM, Vincent J, Shirali GS, Gorelick J, Fogel MA, Fahey JT, Kim DW, Babaliaros VC, Armstrong AK, Hijazi ZM. 3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN

- Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Oct 8;11(19):1920-1929. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.001. PMID: 30286853.
103. Plessis J, Hascoët S, Baruteau A, Godart F, Le Gloan L, Warin Fresse K, Tahhan N, Riou JY, Guyomarch B, Petit J, Guérin P. Edwards SAPIEN Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: Results From a French Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Oct 8;11(19):1909-1916. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.050. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30219326.
 104. Ansari MM, Cardoso R, Garcia D, Sandhu S, Horlick E, Brinster D, Martucci G, Piazza N. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Present Status and Evolving Future. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 17;66(20):2246-2255. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.055. PMID: 26564602.
 105. Biernacka EK, Rużyłło W, Demkow M. Percutaneous pulmonary valve implantation - state of the art and Polish experience. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2017;13(1):3-9. doi: 10.5114/aic.2017.66180. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28344611; PMCID: PMC5364276.
 106. Cabalka AK, Hellenbrand WE, Eicken A, Kreutzer J, Gray RG, Bergersen L, Berger F, Armstrong AK, Cheatham JP, Zahn EM, McElhinney DB. Relationships Among Conduit Type, Pre-Stenting, and Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the Prospective North American and European Melody Valve Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Sep 11;10(17):1746-1759. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.022. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28823778.
 107. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation.* 2005 Aug 23;112(8):1189-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523266. Epub 2005 Aug 15. PMID: 16103239.
 108. Virk SA, Liou K, Chandrakumar D, Gupta S, Cao C. Percutaneous pulmonary valve implantation: A systematic review of clinical outcomes. *Int J Cardiol.* 15 dicembre 2015;201:487-9.
 109. Abdelghani M, Nassif M, Blom NA, Van Mourik MS, Straver B, Koolbergen DR, Kluin J, Tijssen JG, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ. Infective Endocarditis After Melody Valve Implantation in the Pulmonary Position: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 22;7(13):e008163. doi: 10.1161/JAHA.117.008163. PMID: 29934419; PMCID: PMC6064882.
 110. McElhinney DB, Benson LN, Eicken A, Kreutzer J, Padera RF, Zahn EM. Infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement using the Melody valve: combined results of 3 prospective North American and European studies. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Jun;6(3):292-300. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000087. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23735475.
 111. Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T, Busch R, Hess J, Berger F. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J.* 2011

- May;32(10):1260-5. doi: 10.1093/eurheartj/ehq520. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21273201.
112. Delaney JW, Goldstein BH, Bishnoi RN, Bisselou KSM, McEnaney K, Minahan M, Ringel RE; PARCS Investigators. Covered CP Stent for Treatment of Right Ventricular Conduit Injury During Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018 Oct;11(10):e006598. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006598. PMID: 30354627.
113. Hainstock MR, Marshall AC, Lock JE, McElhinney DB. Angioplasty of obstructed homograft conduits in the right ventricular outflow tract with ultra-noncompliant balloons: assessment of therapeutic efficacy and conduit tears. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(6):671-9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000073. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24254707.
114. Ran L, Wang W, Secchi F, Xiang Y, Shi W, Huang W. Percutaneous pulmonary valve implantation in patients with right ventricular outflow tract dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019 Jun 14;10:2040622319857635. doi: 10.1177/2040622319857635. PMID: 31236202; PMCID: PMC6572891.
115. Alassas K, Mohty D, Clavel MA, Husain A, Hijji T, Aljoufan M, Alhalees Z, Fadel BM. Transcatheter versus surgical valve replacement for a failed pulmonary homograft in the Ross population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr;155(4):1434-1444. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.141. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29395212.
116. Zhou Y, Xiong T, Bai P, Chu C, Dong N. Clinical outcomes of transcatheter versus surgical pulmonary valve replacement: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019 Dec;11(12):5343-5351. doi: 10.21037/jtd.2019.11.64. PMID: 32030252; PMCID: PMC6988062.
117. Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Houde C, Bédard E, et al. Prosthetic Valve Endocarditis After Transcatheter Valve Replacement: A Systematic Review. *JACC Cardiovasc Interv.* 1 febbraio 2015;8(2):334-46.
118. Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O, Uebing A, Dähnert I, Röhle R, Schneider H, Witsenburg M, Benson L, Gitter R, Bökenkamp R, Mahadevan V, Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J.* 2019 Jul 14;40(27):2255-2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201. PMID: 31005985.
119. Driesen BW, Warmerdam EG, Sieswerda GJ, Meijboom FJ, Molenschot MMC, Doevendans PA, Krings GJ, van Dijk APJ, Voskuil M. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Current Status and Future Perspectives. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(4):262-273. doi: 10.2174/1573403X15666181224113855. PMID: 30582483; PMCID: PMC8142351.
120. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning

- curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008 Apr 15;117(15):1964-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735779. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18391109.
121. Kenny D, Morgan GJ, Murphy M, AlAlwi K, Giugno L, Zablah J, Carminati M, Walsh K. Use of 65 cm large caliber Dryseal sheaths to facilitate delivery of the Edwards SAPIEN valve to dysfunctional right ventricular outflow tracts. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Sep 1;94(3):409-413. doi: 10.1002/ccd.28409. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31408262.