

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

TESI DI LAUREA

**ECOCARDIOGRAFIA SOTTO SFORZO E PARAMETRI
DI DEFORMAZIONE MIOCARDICA IN GIOVANI
PAZIENTI AFFETTI DALLA COARTAZIONE
AORTICA CORRETTA CON SUCCESSO**

Relatore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatrice: Dott.ssa J. Fumanelli

Laureanda: Serena Graziano

Anno accademico 2023/2024

INDICE

1 RIASSUNTO	1
1.1 PRESUPPOSTI DELLO STUDIO	1
1.2 SCOPO DELLO STUDIO	1
1.3 MATERIALI E METODI	1
1.4 RISULTATI	1
1.5 CONCLUSIONI	2
1.6 BACKGROUND	3
1.7 AIM OF THE STUDY	3
1.8 MATHERIALS AND METHODS	3
1.9 RESULTS	3
1.10 CONCLUSIONS	4
2 INTRODUZIONE.....	5
2.1 DEFINIZIONE E STORIA.....	5
2.2 EPIDEMIOLOGIA ED	
EZIOLOGIA.....	8
2.3 PATOGENESI E MORFOLOGIA.....	10
2.3.1 Patogenesi della CoA.....	10
2.3.2 Morfologia della CoA.....	15
2.4 ALTERAZIONI ANATOMICHE ASSOCIATE E VARIANTI	
MORFOLOGICHE.....	18
2.4.1 Bicuspidia aortica.....	18
2.4.2 Complesso di Shone	18

2.5 FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA	20
2.5.1 Modalità di presentazione clinica.....	20
2.5.2 Esame obiettivo	23
2.5.3 Elettrocardiogramma	25
2.6 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	26
2.6.1 Ecocardiografia fetale	27
2.6.2 Ecocardiografia transtoracica (TTE).....	30
2.6.3 Radiografia toracica.....	35
2.6.4 Tomografia computerizzata cardiaca (TC cardiaca).....	36
2.6.5 Risonanza magnetica cardiaca (CMR).....	37
2.6.6 Cateterismo cardiaco	38
2.7 TRATTAMENTO.....	39
2.7.1 TECNICHE CHIRURGICHE	42
2.7.1.1 Resezione con anastomosi end-to-end.....	42
2.7.1.2 Anastomosi end-to-end estesa	43
2.7.1.3 Aortoplastica con patch protesico.....	43
2.7.1.4 Aortoplastica con lembo succlavio.....	44
2.7.1.5 Resezione con interposizione di innesto.....	45
2.7.1.6 Correzione extra-cardiaca.....	45
2.7.2 GESTIONE ENDOVASCOLARE.....	47
2.7.2.1 Angioplastica con palloncino.....	47
2.7.1.2 Impianto di stent	47
2.8 PROGnosi E SOPRAVVIVENZA	49
2.9. COMPLICANZE A LUNGO TERMINE	50

2.9.1	Recoartazione e reintervento.....	50
2.9.2	Aterosclerosi precoce.....	51
2.9.3	Ipertensione arteriosa.....	52
2.9.4	Aneurismi cerebrali.....	53
2.10	ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING ED INDICI DI DEFORMAZIONE MIOCARDICA.....	55
3	SCOPO DELLO STUDIO	60
4	MATERIALI E METODI	61
4.1	PAZIENTI E PROTOCOLLO DI SELEZIONE	61
4.2	RACCOLTA DEI DATI	62
4.2.1	Dati anagrafici e biometrici	62
4.2.2	Dati clinici	62
4.2.3	Dati elettrocardiografici	62
4.2.4	Dati di ecocardiografia	63
4.3	ANALISI STATISTICA.....	69
5.	RISULTATI.....	70
5.1	SELEZIONE DEI PAZIENTI	70
5.2	DATI ELETTROCARDIOGRAFICI.....	73
5.3	DATI DI ECOCARDIOGRAFIA.....	74
6.	DISCUSSIONE.....	85
6.1	Limitazioni.....	88
7.	CONCLUSIONI.....	90
8.	BIBLIOGRAFIA.....	91

1. RIASSUNTO

1.1 BACKGROUND

La Coartazione Aortica è una delle più comuni cardiopatie congenite caratterizzata da restringimento del lume dell'aorta in prossimità del dotto arterioso. Nonostante i trattamenti risolutivi, i pazienti affetti da CoA sviluppano complicanze nel lungo termine con un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione sana.

1.2 SCOPO DELLO STUDIO

Valutare il valore predittivo dell'ecostress e dello strain del ventricolo sinistro nel follow up dei pazienti con coartazione aortica.

1.3 MATERIALI E METODI

Questo è uno studio di coorte monocentrico, prospettivo. Sono stati inclusi 35 pazienti consecutivi affetti da CoA trattati con successo presso l'U.O.C. di Cardiologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale di Padova. Durante il follow up tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami strumentali quali ecocardiogramma trans-toracico a riposo e sotto sforzo, elettrocardiogramma e cateterismo cardiaco. I risultati a riposo sono stati confrontati con valori ottenuti per un gruppo di individui sani.

1.4 RISULTATI

È stata selezionata una coorte di 35 pazienti, di cui 24 maschi e 11 femmine, di età media pari a 25.2 ± 13 anni.

Rispetto al gruppo dei controlli, i pazienti coartati presentano una normale geometria ventricolare sinistra, una funzione diastolica compromessa ed una funzione sistolica ai limiti inferiori di norma.

Durante il test da sforzo, si è verificato un incremento statisticamente significativo del gradiente transistmico associato, per quasi la metà dei pazienti,

alla comparsa di runoff diastolico in aorta discendente. (17.9 ± 9.2 vs 34.5 ± 15.5 mmHg, p value < 0.0001)

Nei pazienti con *ecostress positivo*, definito sulla base di elementi clinici ed ecografici, sono stati documentati, rispetto al gruppo di pazienti *ecostress negativo*, valori di flussimetria aortica statisticamente alterati oltre ad un trend inferiore del GLS basale-sforzo. ($-18.1 \pm 1.7\%$ a riposo, $-18.7 \pm 1.5\%$ al picco).

Durante il follow up 9 pazienti sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco per indicazione clinica. Questi pazienti presentavano un quadro di importante stenosi residua in aorta e di riduzione del LV GLS ($-17.4 \pm 1.7\%$ vs $-18.9 \pm 1.6\%$, p value 0.02)

1.5 CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra l'importanza dell'ecostress e della valutazione dell'LV GLS nel follow up dei pazienti con coartazione aortica

ABSTRACT

BACKGROUND

Aortic coarctation is one of the most common congenital heart defects characterized by narrowing of the aorta lumen near the arterial duct. Despite successful treatments, patients with CoA develop long-term complications with a reduced life expectancy compared to the healthy population.

AIM OF THE STUDY

To evaluate the predictive value of echo stress and left ventricular strain in the follow-up of patients with aortic coarctation.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective, single-center cohort study. Thirty-five consecutive patients with CoA successfully treated at the Pediatric Cardiology Department of the Padua Hospital were included. During follow-up, all patients underwent instrumental exams such as resting and exercise transthoracic echocardiogram, electrocardiogram, and cardiac catheterization. The resting results were compared with values obtained for a group of healthy individuals.

RESULTS

A cohort of 35 patients, 24 males and 11 females, with a mean age of 25.2 ± 13 years has been selected. Compared to the control group, coarctated patients had normal left ventricular geometry, compromised diastolic function, and borderline systolic function. During exercise stress test, a statistically significant increase of transisthmic gradient has been observed and then associated with the appearance of diastolic runoff at the descending aorta in nearly half of the patients (17.9 ± 9.2 vs 34.5 ± 15.5 mmHg, p value < 0.0001). Patients with a *positive echo stress test* (definition is based on clinical and echocardiographic findings) exhibited statistically altered aortic flow values compared to the *negative echo stress* group and a lower trend in basal-to-

exercise GLS. ($-18.1 \pm 1.7\%$ at rest, $-18.7 \pm 1.5\%$ at peak). During follow-up, 9 patients underwent cardiac catheterization for clinical indications; this population group showed significant residual isthmic stenosis and reduced LV GLS ($-17.4 \pm 1.7\%$ vs $-18.9 \pm 1.6\%$, p value 0.02).

CONCLUSIONS

Our study demonstrates the importance of echo stress and LV GLS evaluation of patients with aortic coarctation during their long-term follow-up.

2. INTRODUZIONE

2.1 DEFINIZIONE E STORIA DELLA COARTAZIONE AORTICA

La coartazione aortica (CoA) è una cardiopatia congenita. I pazienti affetti sviluppano durante l'embriogenesi un restringimento del lume dell'aorta a livello dell'istmo aortico con conseguente ostruzione al flusso sanguigno.

Il termine “coartazione” deriva dal latino *coarctatio*, che letteralmente significa “tirare insieme per stringere”. La primissima descrizione di questa patologia è attribuibile a Johann Freidrich Meckel, anatomista prussiano, che mostrò il caso di una donna di 18 anni presso la Royal Academy of Science di Berlino nel 1750; nello stesso periodo storico anche l'anatomista Giovanni Battista Morgagni si era interessato alla CoA, descrivendo uno dei primi casi in letteratura. [1]

In quegli anni si sviluppò un forte interesse nello studio di questa patologia e numerosi medici diedero il loro contributo alla conoscenza della fisiopatologia e della clinica. Nel 1791 il medico M.Paris, nel descrivere il caso di una donna di 50 anni, riportava una descrizione alquanto interessante della CoA: infatti affermava che “la parete dell'aorta oltre l'arco, [...], era così ristretta che aveva al massimo lo spessore di una penna d'oca. Nessuno di questi primi casi ha rivelato alcuna causa, né nell'aorta né nelle sue vicinanze, a cui si potesse attribuire questa condizione straordinaria” [1]

Lo studio della coartazione aortica è sempre stato finalizzato alla comprensione delle caratteristiche del restringimento quali il grado di ostruzione, la localizzazione ed i rapporti anatomici, così da poter mettere a punto un trattamento risolutivo.

La prima classificazione, risalente al 1903, prevedeva la distinzione sulla base di significative differenze fisiopatologiche in due tipi ovvero la forma infantile anche detta *preduttale* e quella adulta altresì definita *postduttale* a seconda del rapporto con il dotto arterioso di Botallo.

I primi studi anatomopatologici evidenziavano un coinvolgimento aterosclerotico dell'aorta e dei grandi vasi da questa derivati. In virtù di questi reperti si riteneva estremamente pericoloso qualsiasi tipo di trattamento e pertanto si prediligeva così un atteggiamento di natura conservativa.

Solo nel 1944 il chirurgo svizzero Crafoord dimostrò la fattibilità dell'approccio chirurgico eseguendo la prima operazione di anastomosi termino-terminale dell'aorta. [2]. I risultati di questo approccio permisero di comprendere i benefici legati alla rimozione dell'area stenotica in termini di sopravvivenza e di qualità di vita, dando il via ad un'importante ricerca in ambito chirurgico per altri possibili interventi.

Nel 1961 fu ideata la tecnica dell'aortoplastica con patch protesico; contemporaneamente i cardiocirurghi Waldhausen e Nahrwold misero a punto la procedura di aortoplastica con lembo succlavio, strategia in grado di ridurre gli alti tassi di restenosi, condizione frequentemente riscontrata negli altri approcci.

Negli anni 80 venne proposta la tecnica dell'angioplastica con palloncino come valida alternativa alla chirurgia open: infatti questo approccio fu rapidamente introdotto nella pratica clinica di routine diventando, così, un'opzione consolidata per i pazienti affetti da CoA. Nonostante l'evidente efficacia, le complicanze maggiormente associate a questa tecnica risultavano essere sempre la re-coartazione, lo sviluppo di aneurismi aortici e la dissezione aortica.

Nel decennio successivo, quindi, la semplice angioplastica venne implementata con l'utilizzo di stent espandibili endovascolari adatti sia ai casi di CoA nativa sia alla CoA recidivante. L'utilizzo di questi dispositivi permise infatti di sostenere la dilatazione indotta dal balloon e di preservare l'integrità della parete, riducendo al minimo la possibilità di lacerazione e pertanto di dissezione o aneurismi.

Grazie ai progressi nel trattamento e nella gestione della CoA, la mortalità dei pazienti è risultata drasticamente diminuita. [1]

Ad oggi, la scelta del trattamento viene confezionata ad hoc sul paziente, considerando diversi parametri fra cui le caratteristiche morfologiche della coartazione. Infatti la classificazione della patologia che guida l'iter terapeutico si basa non solo sul rapporto con il dotto arterioso di Botallo, come avveniva in passato, ma anche su ulteriori parametri, quali il grado di restringimento, le anomalie associate e i rapporti con i vasi che originano dall'arco.

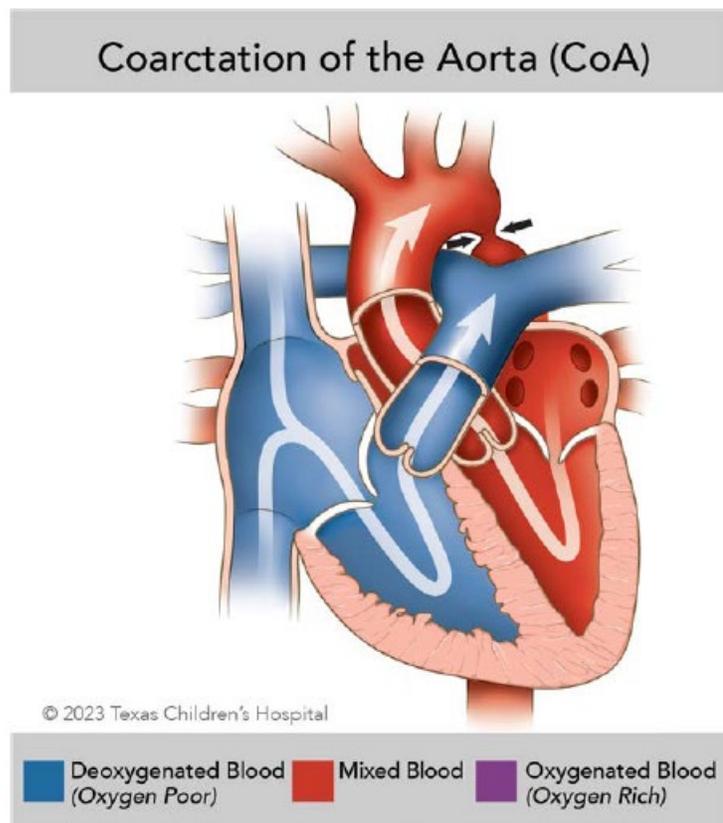


Figura 1- Nel pannello è raffigurata la Coartazione Aortica data dal restringimento a livello dell'istmo aortico in posizione distale rispetto all'arteria succlavia sinistra. [3]

2.2 EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DELLA COARTAZIONE AORTICA

La coartazione aortica è il quinto difetto cardiaco congenito più comune e si presenta nel 5-8% delle pazienti nati con difetti cardiaci congeniti, con un'incidenza stimata di 1 su 2500 nascite. Colpisce più spesso i neonati di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile, con un rapporto segnalato nei maschi compreso fra 1,27:1 e 1,74:1. [4]

L'eziologia risulta essere multifattoriale e pertanto sono coinvolti diversi fattori di rischio sia ambientali che genetici.

Sulla base delle alterazioni istologiche riscontrate nei tessuti coartati si è analizzato il coinvolgimento di eventuali mutazioni a carico di geni che vengono espressi durante il differenziamento embriologico.

Particolare attenzione è stata dedicata al coinvolgimento della pathway di NOTCH: questo è un gene chiave nello sviluppo precoce embriologico e nella regolazione di numerosi processi di differenziamento, in particolare nella formazione delle strutture cardiache. A sostegno di tale ipotesi alcune mutazioni di questo gene sono state associate a malformazioni cardiache congenite, in particolare a quadri di CoA.

Freylikhaman et al. hanno evidenziato l'associazione della variante genica R1279H di NOTCH con lo sviluppo del fenotipo coartato. Questa sostituzione a livello del dominio EGF like determina una ridotta attivazione di NOTCH1 indotta dal ligando nelle cellule NIH3T3. Dal punto di vista patogenetico questa variante funzionalmente compromessa causa una alterata regolazione della transizione endotelio-mesenchimale, con l'insorgenza di eventuali malformazioni strutturali nonché di disfunzioni della valvola aortica. [5]

Oltre allo studio di NOTCH1, è stato valutato anche il coinvolgimento del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Questo fattore agisce come chemo-attraente e stimola la migrazione degli angioblasti verso la formazione del vaso, svolgendo un ruolo vitale nello sviluppo dell'aorta.

Nel 2004 Peterson et al. hanno dimostrato che mutazioni a carico del gene HEY2 nel pesce zebra sembrano causare alterazioni simili alla CoA ed indurre un'aumentata espressione del VEGF nelle prime fasi di sviluppo è sufficiente a sopprimere il fenotipo simile alla CoA. [6,7]. Tuttavia, studiando l'eliminazione del gene HEY2 nel topo si è notato che la perdita di questa proteina ha comportato alcune malformazioni, come il difetto interventricolare ma non la CoA. Anche negli esseri umani la valutazione di diverse mutazioni in questi domini è raramente associata a questa malattia cardiaca congenita.

Quindi, nonostante queste mutazioni siano state associate al fenotipo di coartazione nei pesci zebra, il ruolo del gene nella CoA umana rimane ancora poco chiaro.

Altri geni candidati includono MCTP2 e MATR3. È stato descritto inoltre un caso di bicuspidia aortica e CoA in associazione ad una mutazione a carico di KCNJ2, maggiormente associata ad aritmie nei pazienti con sindrome di Andersen- Tawil. [8]

La sindrome più associata alla CoA è quella di Turner (45X): in presenza di questa sindrome circa il 10% dei pazienti risulta affetto dalla coartazione. [36].

Si ricordano altri fenotipi sindromici come la sindrome DiGeorge, la sindrome di Noonan, la sindrome di William- Beuren e sindromi velocardiofacciali [4]

Inoltre anche la sindrome PHACE, data dall'associazione di grandi emangiomi infantili della testa e del collo, presenta diversi difetti fra cui quelli cardiaci. In particolare in questi pazienti la CoA è una delle malattie più diffuse con caratteri più complessi sia per localizzazione sia per anatomia rispetto alla forma tipica. Diverse analisi a livello clinico, radiologico e istopatologico hanno evidenziato che il difetto vascolare primario nella sindrome PHACE risulta essere una displasia delle arterie di dimensioni medie e grandi e quindi alla luce di questi dati è fondamentale svolgere la sorveglianza a lungo termine delle arterie principali in tutti i pazienti con questa sindrome. [9, 10]

2.3 PATOGENESI E MORFOLOGIA DELLA COARTAZIONE AORTICA

2.3.1 Patogenesi della coartazione aortica

L'eziologia della Coartazione aortica non è completamente definita; infatti, nonostante siano stati studiati casi familiari e descritte associazioni con varie mutazioni genetiche, non vi sono prove sperimentali che supportino una teoria unificante. Inoltre la ricerca eziopatogenetica risulta complicata dall'assenza di un modello animale da studiare durante lo sviluppo embriologico.

L'embriogenesi delle strutture cardiache, soprattutto dell'aorta, è estremamente complessa e inizia dalla terza settimana di gestazione. In questa fase uno sviluppo anomalo può determinare una serie di anomalie dell'arco aortico, spesso associate anche ad altri tipi di malattia coronarica. [11] Sono infatti stati riscontrati pattern anormali di migrazione delle cellule della cresta neurale, struttura da cui si formano l'arco aortico ed il tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Inoltre si suppone che una riduzione del flusso ematico del ventricolo sinistro possa determinare anomalie morfologiche delle strutture sinistre del cuore. In particolare una diminuzione del volume di sangue che scorre attraverso l'aorta ascendente comporterebbe lo sviluppo della CoA spesso associata ad ulteriori anomalie quali difetto interventricolare, ostruzione del deflusso ventricolare sinistro e ipoplasia tubulare dell'arcata trasversale aortica.

Elzenga e Gittenberger-de Groot ipotizzano inoltre che in epoca gestazionale la coartazione si formi sempre in posizione pre-duttale e che solo nel periodo post-natale, in alcuni casi, a seconda del flusso emodinamico la stenosi potrebbe spostarsi a livello duttale (forma duttale) fino ad oltrepassare il legamento arterioso (forma post-duttale). Pertanto, secondo questa teoria, modelli di flusso alterati dopo la nascita potrebbero determinare uno spostamento del sito della coartazione, causando l'insorgenza di diverse forme di CoA. [12]

La teoria più accreditata e studiata risulta essere la teoria duttale, anche detta *Skodiana* dall'anatomista che la elaborò nel 1855: secondo quest'ultima, la CoA è attribuibile alla presenza aberrante di tessuto duttale che tende ad infiltrare la parete aortica.

Nei soggetti sani la giunzione fra il dotto muscolare e l'aorta elastica è ben definita, con un'estensione del dotto nella parete aortica che non eccede il 30%.

Già nel 1991, Russel et al. hanno evidenziato come in reperti anatomopatologici di CoA si potesse riscontrare un quadro massivo di infiltrazione del tessuto duttale sotto forma di anello circolare attorno al lume aortico. In particolare, in casi selezionati, sono state descritte "lingue" di tessuto duttale che si estendono o lungo la curva interna, formata dalla giunzione del dotto arterioso di Botallo (DA) con l'aorta, o lungo l'aorta di fronte all'inserzione con il DA. [13]

Da un punto di vista istologico, il tessuto duttale fetale si caratterizza per la presenza di cellule muscolari lisce, senza fibre elastiche; con la microscopia elettronica sono rilevabili miofilamenti contrattili ben sviluppati che contribuiscono in modo fondamentale alla chiusura di questa struttura nel periodo postnatale. Al momento della nascita, il dotto arterioso si oblitera subendo una serie di cambiamenti istologici che includono la contrazione vascolare e la proliferazione intimale; si assiste inoltre ad un ispessimento della tonaca media con degenerazione ischemica della stessa, fino alla completa occlusione del lume per necrosi e fibrosi. [13]

Alla luce della forte connessione fra queste strutture anatomiche è intuibile come nei segmenti coartati siano presenti diverse somiglianze istologiche con il tessuto duttale postnatale. Infatti nei reperti istologici di aorta coartata si riscontrano ispessimento intimale con espansione della matrice extracellulare e presenza di cellule muscolari lisce con frammentazioni della lamina elastica, tutti elementi tipici del dotto arterioso di Botallo. Inoltre, a supporto di questa tesi, in questi frammenti sono state isolate cellule apoptotiche con evidenza di necrosi mediale cistica, eventi che di norma condurrebbero alla chiusura del dotto. [8]

Un'ulteriore evidenza dell'invasione del tessuto duttale all'interno della parete aortica risiede nel beneficio che i pazienti affetti da CoA ricevono dalla somministrazione di prostaglandine (PGE1), che ritardano la chiusura del DA.

L'analisi e la comprensione delle interazioni fra queste strutture risultano essenziali nel guidare la scelta terapeutica più duratura possibile. Infatti nel caso in cui si preferiscano tecniche chirurgiche, quali la riparazione con il lembo di succlavia e l'aortoplastica, è possibile che permanga l'anello circolare persistente di tessuto duttale e così le cellule apoptotiche rimaste in sede possono predisporre ad eventi fatali, fra cui l'aneurisma aortico.

Tuttavia il limite di queste teorie è legato all'incapacità di spiegare i cambiamenti diffusi riscontrabili sia nelle strutture del cuore sinistro, quali anomalie della valvola mitrale e della valvola aortica spesso bicuspidale, sia nelle strutture vascolari superiori del corpo, fra cui gli aneurismi cerebrali. [14]

È infatti noto che la CoA debba essere considerata come un'arteriopatia generalizzata. Nella sindrome della Coartazione esistono anomalie funzionali nel letto vascolare della parte superiore del corpo anche dopo correzione chirurgica. Tali anomalie sono state studiate con diversi metodi diagnostici fra cui l'ecocardiografia bidimensionale, la misurazione della dilatazione mediata dal flusso e l'analisi della velocità dell'onda pulsata.

In questo contesto, lo studio di Vogt et al. è stato volto alla ricerca di una base anatomopatologica per spiegare i dati funzionali alterati relativi alle proprietà elastiche. I reperti istologici analizzati hanno supportato l'ipotesi di una malattia vascolare sistemica nelle arterie precoatate in quanto l'analisi volumetrica ha evidenziato più collagene e meno massa muscolare liscia rispetto all'aorta post-occlusiva. Inoltre, l'analisi di alcuni pazienti ha confermato che anomalie, come la necrosi cistica della tonaca media, fossero presenti nel segmento aortico coartato alla nascita o subito dopo. Questi risultati hanno supportato, pertanto, la teoria secondo la quale le modifiche

morfologiche della parete aortica si sviluppano già in utero, sebbene non si conoscano ancora i meccanismi alla base. [14]

Alla luce di queste evidenze, è possibile affermare che interventi di riparazione precoci non modificano completamente la storia naturale della patologia; infatti grazie alle analisi condotte in una popolazione adulta si è dimostrato che le alterazioni elastiche dell'aorta permangono nonostante la correzione in età neonatale. [1]

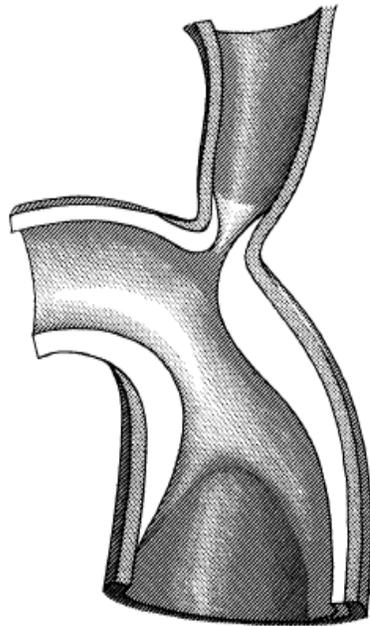


Figura 2- Questa rappresentazione permette di comprendere la distribuzione del tessuto duttale e della tonaca media aortica in sezione. [13]

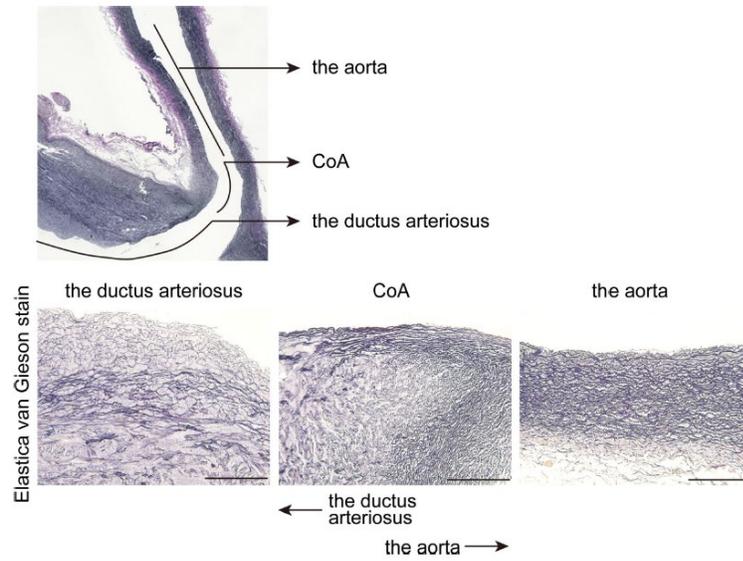


Figura 3- In questi preparati è possibile valutare la formazione delle fibre elastiche a livello del dotto arterioso e della zona in cui è presente la CoA. In particolare, nel pannello inferiore, la formazione di fibre elastiche risulta compromessa nella zona del dotto arterioso e le fibre elastiche risultano abbondanti nella zona aortica di CoA. [1]

2.3.2 Morfologia della Coartazione aortica

Sebbene la relazione fra CoA e dotto arterioso sia talvolta difficile da determinare, tradizionalmente la CoA viene classificata in tre tipi in base al rapporto anatomico con questa struttura:

- Coartazione *preduttale*: il restringimento è prossimale al dotto arterioso, quindi il flusso dipende principalmente dal dotto arterioso. Normalmente è presente principalmente nei neonati e nei bambini;
- Coartazione *duttale*: il restringimento si presenta in corrispondenza del dotto arterioso e si verifica nella maggioranza dei casi (98%);
- Coartazione *postduttale*: la coartazione è distale rispetto all'inserzione del dotto arterioso ed è tipico degli adulti. È associato al segno definito “notching of the ribs” per la presenza dei circoli collaterali che irrorano il tratto poststenotico.

La localizzazione tipica si riscontra a livello dell'istmo aortico nel punto di passaggio fra l'arco aortico e l'aorta discendente toracica; tuttavia nelle forme atipiche, meno comuni, qualsiasi punto dell'aorta, dall'arco aortico fino alla biforcazione dell'aorta addominale, può risultare interessato. [15]

L'entità del restringimento, caratteristica fondamentale nella descrizione della CoA, risulta estremamente variabile: si può passare da una forma di lieve stenosi a livello istmico, con lesione localizzata a mensola, fino a raggiungere una condizione di atresia completa del lume aortico. Questa stenosi si distingue dalla patologia dell'interruzione dell'arco aortico per la continuità anatomica dell'arco aortico.

In passato, la CoA veniva distinta in forma *infantile*, caratterizzata da un segmento lungo e stretto, ed in forma *adulta*, con la presenza di una forte strozzatura localizzata; tuttavia il limite principale di questa classificazione era legato ai numerosi casi di CoA attribuita alla forma adulta riscontrata nei neonati. [1] Per ovviare a questa nomenclatura incompleta, negli anni 80 Elzenga e Gittenberger-de Groot hanno

proposto una distinzione fra l'*ipoplasia tubolare*, da usare in caso di segmento lungo e stretto, e *coartazione aortica*, adatta al quadro di un importante restringimento. [12]
Attualmente, il sistema di classificazione della CoA non si basa esclusivamente sul rapporto con il dotto arterioso, bensì su una serie di parametri clinicamente significativi quali il grado di restringimento, le anomalie cardiache associate ed i rapporti anatomici con i vasi che originano dall'arco. Inoltre la valutazione di queste caratteristiche aiuta nella definizione dell'iter terapeutico da intraprendere. [15]

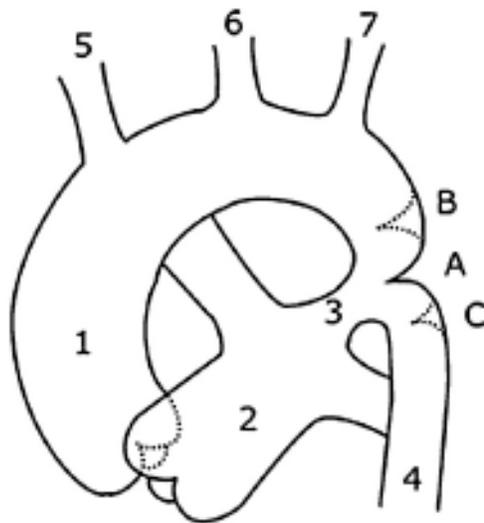


Figura 4 - Il diagramma mostra i diversi siti di coartazione aortica (1: aorta ascendente, 2: arteria polmonare, 3: dotto arterioso, 4: aortica discendente toracica, 5: tronco brachiocefalico, 6: arteria carotide sinistra, 7: arteria succlavia sinistra.). "A" rappresenta la forma duttale, "B" la forma preduttale, "C" la forma postduttale. [16]

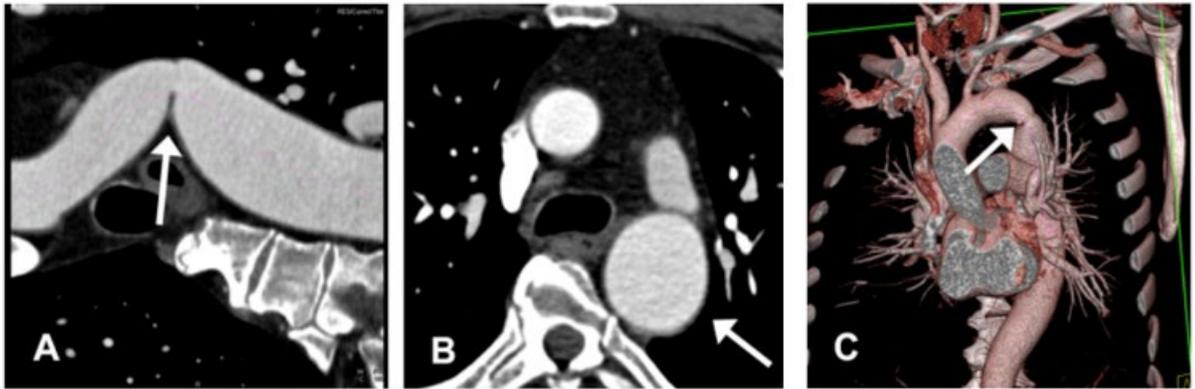


Figura 5- Sono riportate delle ricostruzioni multiplanari curve che mostrano una lesione localizzata simile ad una mensola in corrispondenza dell'istmo aortico (pannello A); è inoltre apprezzabile un'ectasia liscia dell'aorta discendente distale alla coartazione (pannello B). Si propone nel pannello C una ricostruzione tridimensionale in cui sono valutabili le relazioni anatomiche con un minuscolo diverticolo duttale residuo indicato con la freccia. [15]

2.4 ALTERAZIONE ANATOMICHE ASSOCIATE E VARIANTI MORFOLOGICHE DELLA COARTAZIONE AORTICA

Il restringimento dell'istmo aortico senza altre anomalie intracardiache significative è definito come "*CoA semplice*". Dal 7 al 13% dei casi la CoA è associata ad ulteriori difetti cardiaci congeniti e pertanto viene definita "*CoA complessa*".

I difetti concomitanti più comuni sono la bicuspidia aortica, riscontrabile nel 60%, ed i difetti del setto interventricolare di tipo perimembranoso. Altre malformazioni associabili sono l'ipoplasia dell'arco aortico, il difetto interatriale, la stenosi del tratto di efflusso ventricolare sinistro.

La valvola mitralica può risultare alterata e si possono riscontrare malformazioni quali prolasso mitralico, displasie mitraliche, cleft isolati e quadri di alterazioni dell'apparato muscolare, come accade nella forma a paracadute, presente nel complesso di Shone. [16]

Meno frequentemente si associa ad altre cardiopatie congenite tipo il ventricolo destro a doppia uscita tipo TGA, detto anche Taussing Bing, trasposizione corretta dei grandi vasi.

2.4.1 Bicuspidia aortica

La CoA è comunemente associata alla valvola aortica bicuspidica presente dal 45% al 75% dei pazienti. Si ritiene generalmente che la valvola aortica bicuspidica sia ereditata in modo dominante autosomico con espressività variabile, quindi è consigliato uno screening ecocardiografico dei parenti di primo grado dopo la diagnosi. [3]

2.4.2 Complesso di Shone

Il classico *complesso di Shone* consiste in una serie di anomalie morfologiche quali la coartazione aortica, una membrana sottovalvolare aortica, la valvola mitrale a paracadute ed infine l'anello sopravalvolare mitrale.

La deformità chiamata “valvola mitrale a paracadute” si ha quando la valvola presenta i due lembi valvolari ma le corde convergono per inserirsi in un unico papillare, invece di divergere in due muscoli diversi. Ciò determina un vizio valvolare di tipo prevalentemente stenotico, risultato dall’ipomobilità dei lembi valvolari a causa di lembi valvolari ridotti in lunghezza. Il rigurgito mitralico è dovuto alle corde allungate che tendono a prollassare in atrio.

La combinazione di questi elementi è rara; si riscontrano più comunemente le ostruzioni del lato sinistro e le anomalie mitraliche. [17]

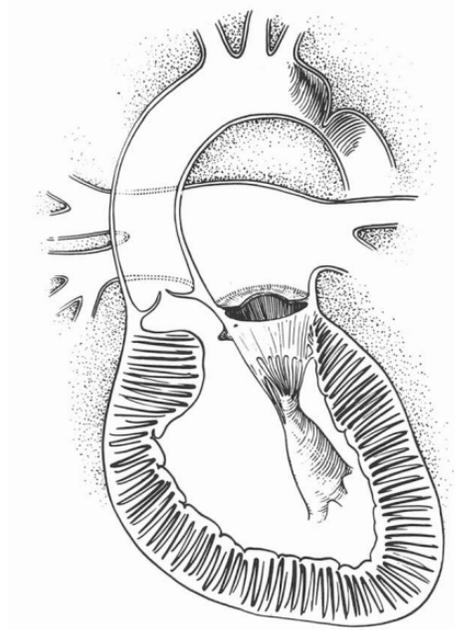


Figura 6 - La rappresentazione evidenzia le quattro caratteristiche del complesso di Shone: l’anello sopraventricolare a livello dell’atrio sinistro, la valvola mitralica a paracadute, la stenosi subaortica e la coartazione aortica, elencate secondo l’ordine di flusso del sangue. [17]

2.5 FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

2.5.1 Modalità di presentazione clinica

La presentazione clinica dei pazienti affetti da CoA è molto variabile e strettamente dipendente dal grado di ostruzione più o meno importante a livello aortico.

L'anatomia cardiaca anormale fa sì che a causa dell'ostacolo presente a livello dell'istmo aortico non sia permesso un corretto flusso anterogrado nelle arterie che originano a partire dall'aorta discendente. Si viene quindi a stabilire una condizione di sproporzione in termini di irrorazione fra le strutture superiori del corpo, normalmente perfuse, e quelle inferiori, che risultano ipoperfuse in misura proporzionale al grado di ostruzione. Questa condizione si esprime a livello clinico attraverso la presenza di un gradiente pressorio fra gli arti superiori e gli arti inferiori.

Nelle forme gravi di CoA, il neonato o l'infante diventano rapidamente gravemente sintomatici.

Nel tipo *neonatale*, visto che non è presente una circolazione collaterale adeguata, la pervietà del dotto arterioso permette di preservare l'irrorazione omogenea di tutti i distretti del corpo. Entro le prime 48-72 ore di vita si assiste alla chiusura funzionale del dotto arterioso ed entro 2-3 settimane alla chiusura anatomica dello stesso; la chiusura del dotto determina il passaggio effettivo dalla circolazione fetale a quella post-natale.

A seguito di questo evento si altera drasticamente il sistema circolatorio, in quanto si oblitera l'unica struttura in grado di vicariare l'aorta che risulta gravemente ristretta. Ciò porta ad ipoperfusione del corpo inferiore con quadri di acidosi e insufficienza renale acuta. A livello cardiaco, il ventricolo sinistro si scompensa e tende a dilatarsi a causa dello squilibrio del postcarico per l'aumento della resistenza sistemica. Inoltre anche le sezioni destre possono andare incontro ad un ingrandimento a causa di uno shunt massivo sinistro-destro attraverso il forame ovale. Pertanto si osserva uno

scadimento della performance cardiaca che può raggiungere anche quadri di shock cardiogeno.

A livello radiografico, questo si manifesta con una importante cardiomegalia. Clinicamente il paziente si trova in condizioni critiche. È necessario avviare immediatamente la rianimazione assieme all'infusione di Prostaglandine E1 ed allo stesso tempo sostenere la ridotta funzione cardiaca mediante terapia con inodilatatori e/o terapie vasoattive come la dobutamina. [18]

Sono stati riportati dei casi in letteratura in cui la chiusura tardiva del dotto arterioso ha comportato un ritardo diagnostico, in quanto il moderno screening basato sulla saturimetria neonatale non è in grado di rilevare queste condizioni; nonostante questo limite, la prognosi prenatale sta migliorando permettendo così un riconoscimento precoce della patologia che deve essere trattata tempestivamente. [3]

Nei casi favorevoli la Coartazione aortica isolata comporta un ostacolo lieve-moderato a seguito della chiusura completa del dotto arterioso. Questo quadro rappresenta la tipica forma "*adulta*" con la formazione di un flusso collaterale che inizia a svilupparsi a partire dalla vita fetale. Questa condizione permette di mascherare così la lesione che viene scoperta solo in seguito per le sue conseguenze o in corso di indagini radiologiche condotte per altri motivi.

La storia della patologia inoltre presenta diverse complicanze tardive, quali ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra con successiva insufficienza cardiaca congestizia, aneurisma/rottura aortica e lesioni aneurismatiche intracraniche. Lo scompenso cardiaco nella CoA presenta una distribuzione bimodale: si verifica nel 65% dei neonati affetti da una forma grave e si sviluppa nuovamente nel 65% dei pazienti che sopravvivono più di 40 anni per le sequele che l'arteriopatia generalizzata determina. [18]

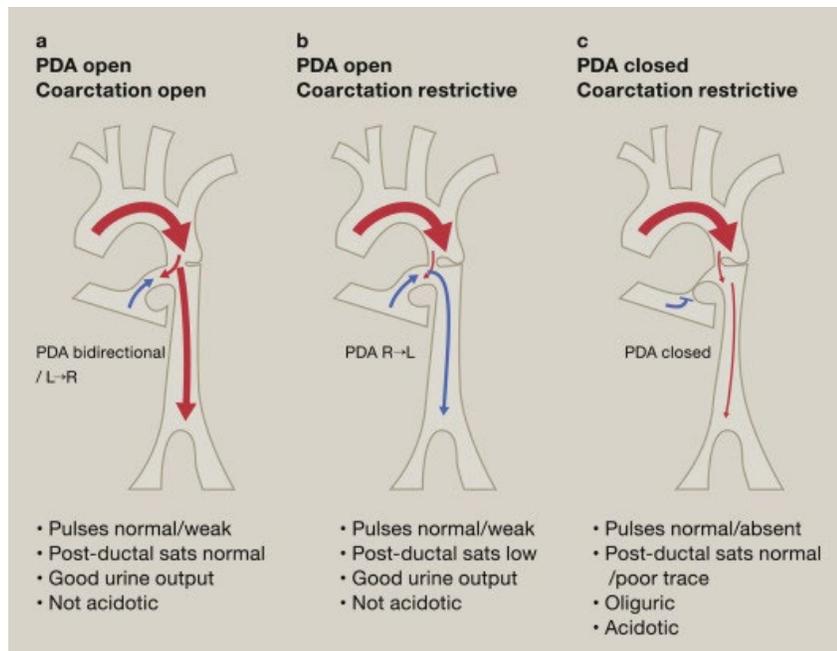


Figura 7 - Sono proposti schematicamente i diversi scenari clinici che si associano alle varie forme di CoA. La figura (a) evidenzia che in presenza di una coartazione lieve/moderata con dotto arterioso aperto i polsi femorali sono normali e non sono presenti segni di ipoperfusione tissutale; nella figura (b) si rappresenta la situazione in cui il restringimento è restrittivo ed il dotto arterioso risulta ancora pervio, tipicamente riscontrabile nei primi giorni di vita dei neonati affetti da CoA grave, e si osserva come la presenza dello shunt destro-sinistro a livello del dotto arterioso assicuri una corretta irrorazione anche delle zone inferiori dell'organismo. Lo schema (c) mostra un quadro di CoA restrittivo in assenza del dotto arterioso: questa manifestazione è estremamente grave in quanto si associa ad ipoperfusione dei distretti inferiori del corpo, con insufficienza renale acuta ed acidosi metabolica. [19]

2.5.2 Esame obiettivo

Alcuni segni e reperti auscultatori rinvenibili nei pazienti con Coartazione aortica si rivelano utili soprattutto nel caso di pazienti asintomatici.

All'ispezione i neonati affetti dalla CoA si presentano con i segni tipici dello scompenso cardiaco quali mancato accrescimento, affaticamento che comporta incapacità di alimentarsi e irritabilità.

Il classico ritrovamento clinico all'esame obiettivo è rappresentato dall'ipofigmia fino alla completa assenza dei polsi femorali; questo reperto si accompagna alla presenza del gradiente pressorio rilevabile fra gli arti superiori e gli arti inferiori, che risulta significativo quando è maggiore di 20 mmHg.

La differenza pressoria fra gli arti si ripercuote anche sulla perfusione distale che risulta quindi diminuita: l'utilizzo del saturimetro potrebbe rilevare la ridotta saturazione negli arti inferiori, dovuto allo shunt sinistro-destro per la presenza del dotto arterioso. Questa condizione si definisce come "*cianosi differenziale*" per la disomogeneità del trasporto di ossigeno nei diversi distretti del corpo. [8]

La tipica ipertensione bilaterale degli arti superiori si verifica quando l'arteria succlavia sinistra risulta prossimale al sito di CoA; esistono infatti delle varianti anatomiche nelle quali le arterie succlavie originano distali rispetto al restringimento e pertanto le pressioni risultano tutte ugualmente diminuite. Nonostante la variabilità della pressione sanguigna nelle estremità, il flusso regionale si autoregola da meccanismi fisiologici quali vasodilatazione nelle aree ipertese e vasocostrizione nelle aree ipotese. [20]

I sintomi e le complicanze secondarie all'ipertensione, pertanto, includono cefalea, epistassi, intolleranza all'esercizio fisico, angina, mancanza di respiro a causa di disfunzione ventricolare sinistra. A livello cardiaco si può instaurare un quadro di endocardite infettiva, oltre alla rottura aortica.

I pazienti, inoltre, possono presentare anche arti inferiori più freddi e affaticati, angina abdominis e claudicatio dovuta all'ischemia degli arti inferiori. [4, 20]

Oltre al gradiente pressorio, in caso di presenza di circoli collaterali, si può avvertire un ritardo radiofemorale dovuto al tempo necessario perché il sangue attraversi le arterie collaterali. [4]

All'auscultazione cardiaca, sovente è presente un soffio continuo con rinforzo sistolico; tuttavia, in caso di bassa gittata cardiaca, il soffio può non essere apprezzabile. È avvertibile un ritmo di galoppo nel caso in cui si sviluppi un quadro di scompenso cardiaco.

2.5.3 Elettrocardiogramma

In caso di Coartazione Aortica, l'elettrocardiogramma presenta aumentati voltaggi nelle derivazioni precordiali, condizione legata alla presente ipertrofia ventricolare sinistra.

Si presenta un pattern di stiramento del ventricolo sinistro nelle derivazioni laterali (I, aVL, V5-V6). Può essere presente un'inversione asimmetrica dell'onda T che si origina dall'appiattimento del segmento ST, questa condizione tende a slatentizzarsi principalmente sotto sforzo.

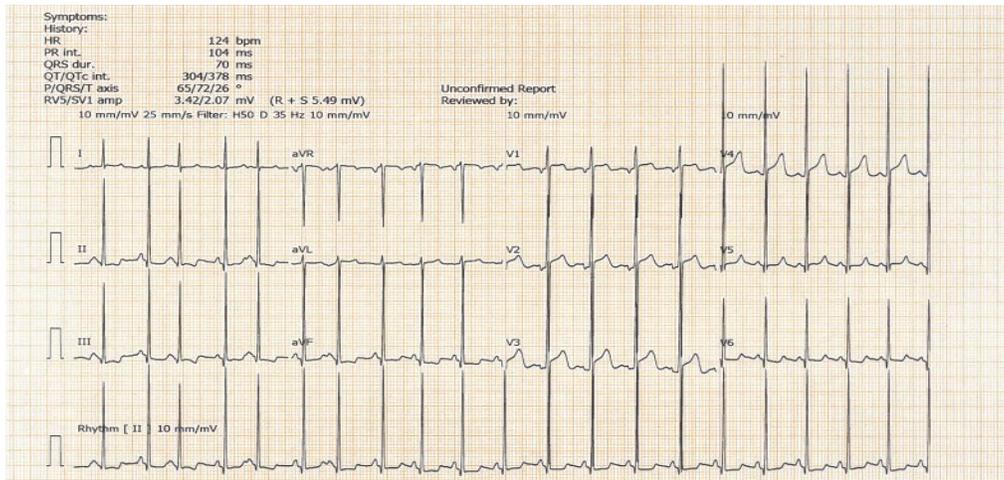


Figura 8 - L'ECG tipico del bambino affetto da CoA mostra un'ipertrofia del ventricolo sinistro ed anomalie della ripolarizzazione, quali appiattimenti del tratto ST e dell'onda T, come risultati dello stiramento del ventricolo sinistro.

2.6 DIAGNOSI PER IMMAGINI DELLA COARTAZIONE AORTICA

La coartazione aortica è una patologia che permane per tutta la vita dell'individuo affetto; infatti nonostante il trattamento avvenga con successo, si attesta un elevato tasso di ri-operazioni, stimato intorno al 50% entro i primi 50 anni.

Pertanto un approccio multimodale di imaging gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel successivo follow up della CoA. In particolare diverse tecniche, quali l'ecocardiografia transtoracica, la risonanza magnetica cardiaca e la tomografia computerizzata cardiaca, vengono integrate per ottenere una visione completa così da gestire al meglio il paziente.

Secondo le linee guida ACC/AHA 2022 per la diagnosi e il management delle patologie aortiche, la diagnosi di CoA si basa sull'evidenza di ipertensione degli arti superiori (in condizioni basali, al monitoraggio pressorio ambulatoriale, o con una risposta ipertensiva patologica durante un esercizio massimale) e/o di ipertrofia del ventricolo sinistra in associazione ad almeno uno dei seguenti gradienti [21] :

- 1) Una differenza pressoria >20 mmHg fra gli arti superiori e gli arti inferiori;
- 2) Un gradiente *peak-to-peak* >20 mmHg a livello del restringimento rilevato durante il cateterismo nel contesto della ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra o in presenza di circoli collaterali;
- 3) Un gradiente medio >20 mmHg attraverso la coartazione rilevato dal Doppler ecografico; o un gradiente >10 mmHg attraverso la coartazione rilevato dal Doppler nel contesto della ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra o in presenza di circoli collaterali.

2.6.1 Ecocardiografia fetale

Nonostante i progressi nel campo dell'ecocardiografia fetale, la Coartazione Aortica viene ancora considerata come il "tallone d'Achille" della cardiologia pediatrica. Infatti, si stima che questa patologia risulti essere la malattia coronarica non rilevata più frequente nei feti. Inoltre, anche se sono state segnalate diverse anomalie dell'arco aortico fin dal primo trimestre, è importante sottolineare che nella maggior parte dei casi la Coartazione Aortica può essere confermata solo in epoca postnatale. [22]

Tuttavia, nonostante gli effettivi limiti della diagnosi prenatale, lo studio anatomico delle strutture cardiache, in particolare quelle aortiche, deve essere sempre effettuato soprattutto per le gravidanze nelle quali vengono riscontrati fattori di rischio per la CoA. Una anamnesi familiare positiva per Coartazione o per qualsiasi altra anomalia del tratto di efflusso sinistro predispone il feto a sviluppare questa malformazione; parimenti anche una translucenza nucale superiore al 95° percentile durante il primo trimestre e/o la presenza di un DIV durante l'ecografia del 2° trimestre sono elementi che dovrebbero comportare la ricerca di un'eventuale Coartazione.

Un ulteriore segnale di allarme per il rischio di CoA è rappresentato dal riscontro di dimensione ventricolare asimmetrica nel secondo trimestre di gravidanza, elemento che spesso comporta il trasferimento del parto in un centro di III livello in grado di assicurare il necessario monitoraggio cardiologico. Al contrario un'asimmetria sinistra pronunciata sviluppatasi nel terzo trimestre è generalmente funzionale e pertanto raramente va incontro ad un quadro di Coartazione stabilizzato. [18]

L'esame morfologico dell'istmo può aumentare la specificità della diagnosi, infatti può identificare ipoplasia dell'istmo aortico ($< 3^\circ$ percentile) e dell'arco trasverso, segni altamente specifici di CoA. La presenza di uno *shelf* della parete posteriore a livello dell'istmo viene considerato come segno patognomico di CoA. [16]

In letteratura vengono riportate diverse anomalie anatomiche e/o funzionali associabili alla CoA prenatale, fra queste è possibile ricordare quadri di drenaggio della vena cava

superiore nel seno coronarico e inversione del flusso sanguigno attraverso il forame ovale. Da questi reperti, è intuibile che la presenza di un flusso sanguigno retrogrado nell'istmo aortico e nella porzione orizzontale dell'aorta sia un segnale di allarme per una cardiopatia dotto-dipendente che coinvolge il cuore sinistro. [16]

Alla luce delle difficoltà riscontrate nel processo diagnostico fetale, la ricerca ha cercato di identificare in modo sistematico vari marcatori ecocardiografici in grado di aumentare i tassi di rilevamento prenatale e ridurre il rischio di falsi positivi.

I parametri da screenare includono il diametro dell'istmo aortico, standardizzato attraverso Z score, il rapporto arteria polmonare/aorta, il rapporto istmo/ dotto, la presenza dello *shelf* posteriore a livello dell'istmo. Inoltre, un aumento della velocità di picco Doppler nell'aorta ascendente, un'età gestazionale precoce e un indice dell'arteria carotide-succlavia $<0,78$ sono stati associati a un aumentato rischio di intervento postnatale.[22]

Una volta che sono state evidenziate caratteristiche suggestive della CoA allo screening ecografico, l'iter da intraprendere dovrebbe prevedere l'esecuzione di un'ecografia cardiaca fetale specializzata di 2° livello. Nella maggior parte dei casi, l'ecocardiografia fetale può suggerire una coartazione come risultato della dimensione asimmetrica delle camere cardiache (dimensione del ventricolo sinistro inferiore al 33% del ventricolo destro) e/o flusso retrogrado attraverso l'arco aortico attraverso il dotto arterioso. La diagnosi verrà confermata alla nascita dopo la chiusura del dotto arterioso.

Oltre alla valutazione della CoA, è necessario ricercare la presenza di anomalie associate, che possono modificare la prognosi postnatale. Pertanto, è necessario studiare l'anatomia valvolare aortica nell'ipotesi di trovare la presenza di inserimento di corde mitraliche aberranti sotto al piano valvolare, oppure alterazioni morfologiche come l'apertura a cupola della valvola, indice di stenosi. Le anomalie dello sviluppo mitralico, invece, comprendono la valutazione dell'ipoplasia dell'anello mitralico, la membrana pre-mitralica, anomalie delle corde mitraliche. Bisogna porre particolare

attenzione all'indagine per un possibile difetto interventricolare conale, che spesso si associa a microdelezioni 22q11 nel cariotipo fetale. [16]

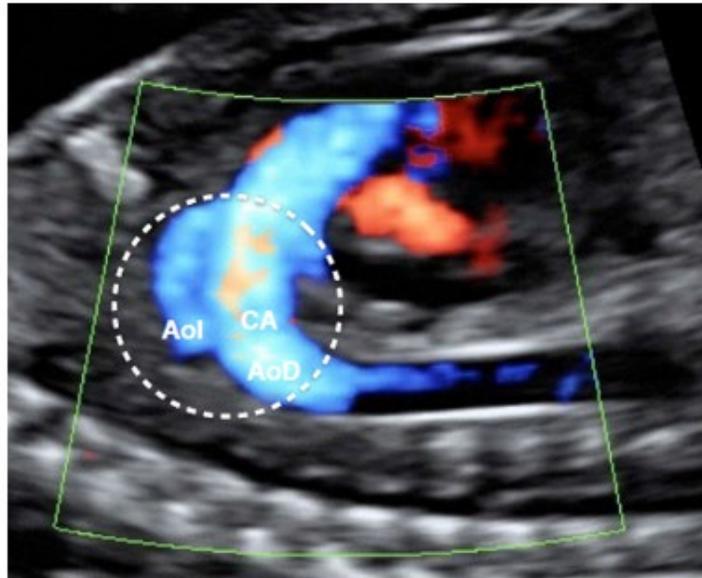


Figura 9 -Viene riportata la sezione sagittale obliqua dell'arco aortico valutata in un feto di 30 settimane; si presenta un'indentazione nella parete posteriore, patognomica di CoA. (AoI: istmo aortico, CA: dotto arterioso, AoD: aorta discendente). [18]

2.6.2 Ecocardiografia transtoracica (TTE)

Dopo la nascita, la TTE è la prima linea di indagine per la diagnosi di CoA, sia nei neonati che nei pazienti più anziani.

Lo studio ecografico prevede la definizione dell'arco aortico in diversi segmenti attraverso metodi di quantificazione definiti nelle linee guida dell'American Society Echocardiography. [23]

Questa struttura si suddivide come segue:

- Arco trasversale prossimale, ovvero il segmento dell'arco aortico tra l'arteria anonima e l'arteria carotide comune sinistra;
- Arco trasversale distale, ovvero il segmento dell'arco aortico tra l'arteria carotide comune sinistra e le arterie succlavia sinistra;
- Istmo aortico, ovvero segmento più stretto dell'arco aortico distale rispetto all'arteria succlavia sinistra.

La proiezione soprasternale permette di visualizzare l'anatomia dell'arco aortico e di valutare l'eventuale presenza di coartazione, che solitamente si presenta come una zona iperecogena della parete posteriore dell'aorta nella regione dell'arteria succlavia sinistra.

Per lo studio funzionale, invece, si utilizza la tecnica del Doppler a livello del restringimento aortico. [22] L'ecocolordoppler permette di visualizzare la turbolenza in associazione al sito dell'ostruzione.

Il Doppler a onde continue (CW) consente di stimare il gradiente di picco attraverso il sito di coartazione e di mostrare il pattern di flusso in aorta discendente, che si presenta con persistenza di flusso anterogrado diastolico con aspetto "a dente di sega". Ulteriori parametri da considerare sono il gradiente sistolico medio e il rapporto tra la velocità massima attraverso la coartazione nella vista soprasternale e la velocità di picco nell'aorta addominale nella vista subcostale.[8,18]

Per una valutazione completa del quadro, è necessario studiare il modello di flusso nell'aorta addominale con Pulsed wave (PW) Doppler, in quanto fornisce informazioni riguardo alle conseguenze a valle della coartazione. Infatti una ridotta pulsatilità ridotta con picco sistolico basso e la persistenza diastolica di flusso anterogrado associata all'assenza di inversione del flusso sono elementi suggestivi di coartazione aortica. [22]

Fra i limiti di queste stime, bisogna considerare che quando il CoA viene riscontrato in giovani adolescenti, un significativo flusso collaterale rende i gradienti inaffidabili e spesso sottostimati; pertanto in casi selezionati è necessario ricorrere ad ulteriori tecniche di imaging.

Oltre alla valutazione morfo-funzionale dell'arco aortico, l'ecografia trans-toracica prevede anche lo studio dell'anatomia e della funzione cardiaca. In particolare è possibile stimare alcuni parametri delle camere cardiache quali lo spessore, la massa, la funzione ventricolare ed eventualmente l'identificazione di ulteriori difetti cardiaci. Si citano in particolare difetti del setto interventricolare, bicuspidia aortica, anomalie mitraliche.

Nello studio funzionale del cuore, si ricorre a parametri che permettono di stimare la funzionalità sistolica nonché diastolica del ventricolo sinistro.

Il parametro ecocardiografico più utilizzato della funzione sistolica del ventricolo sinistro è dato dalla frazione di eiezione (FE), definita dal rapporto fra il volume che viene espulso dal ventricolo durante la sistole e il volume presente nel ventricolo sinistro alla fine della diastole. Tuttavia questo indice presenta una sensibilità insufficiente per identificare una eventuale disfunzione sistolica subclinica. [24]

Al contrario, la valutazione della contrazione cardiaca attraverso la tecnica Speckle Tracking offre informazioni significative riguardo alla deformazione miocardica globale e regionale nello studio del ventricolo sinistro in pazienti con diagnosi di cardiopatia congenita. Infatti, mediante l'utilizzo dello speckle tracking, è possibile indagare il comportamento dei diversi cardiomiociti per definire tre componenti di

deformazioni: longitudinale, radiale e circonferenziale. Lo stiramento longitudinale (GLS) indica l'accorciamento del ventricolo sinistro lungo l'asse longitudinale e risulta un indice di disfunzione miocardica più sensibile rispetto alla sola frazione di eiezione. [22]

La coartazione aortica è caratterizzata da un aumentato post-carico del ventricolo sinistro con conseguente incremento dello stress parietale che determina nel tempo con quadri di ischemia subendocardica. Sulla base di queste evidenze, nei neonati affetti da CoA il GLS risulta marcatamente ridotto rispetto ai valori standard e questo trend negativo tende a peggiorare durante la vita del paziente in caso di mancato trattamento. [22]

Per quanto riguarda la funzionalità diastolica, in corso di esame ecocardiografico, i parametri che possono indicare una disfunzione diastolica sono i seguenti:

- Flusso pulsato transmitralico: si basa sul rapporto fra i due picchi E ed A, che rappresentano rispettivamente la velocità massima raggiunta dal flusso nella fase di riempimento ventricolare rapido e la velocità del flusso durante la contrazione atriale.
- Tempo di decelerazione (DT) dell'onda E, che misura la velocità di decelerazione del flusso transmitralico nella fase di riempimento ventricolare rapido;
- Tissue Doppler Imaging (TDI), che viene eseguito a livello del tessuto perianulare mitralico: si misurano l'onda Em di decontrazione ventricolare precoce) e l'onda Am decontrazione ventricolare tardiva.

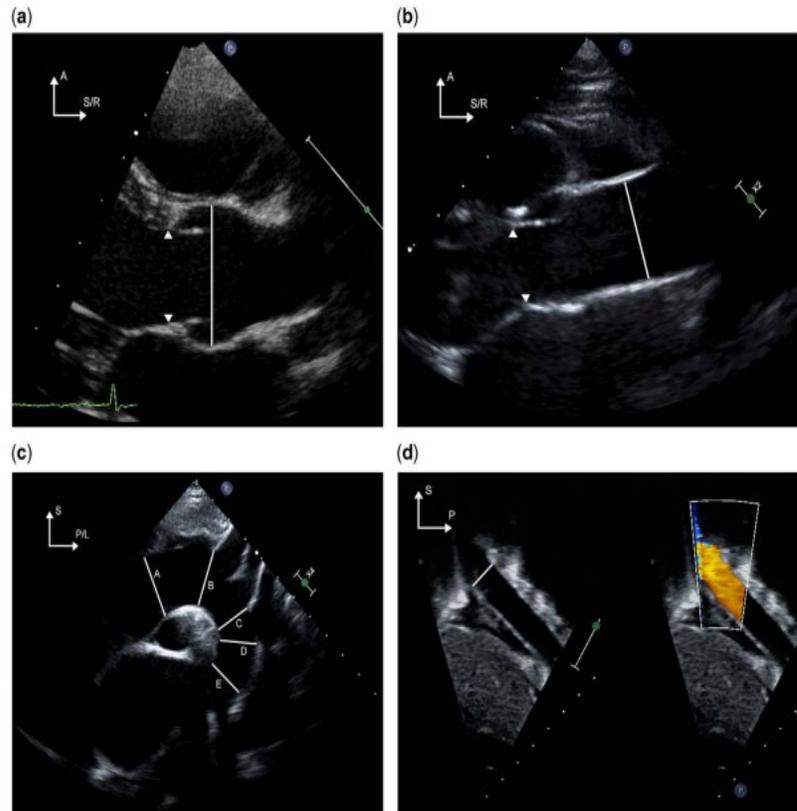


Figura 10 - Vengono riportati esempi per le tecniche per l'imaging delle varie sezioni dell'aorta da varie finestre ecocardiografiche. Nel pannello a, la valvola aortica e la radice vengono riprese dalla finestra parasternale dell'asse lungo. Il diametro della radice aortica è misurato in sistole dal bordo interno, come mostrato dalla linea continua. Spostandosi con la sonda verso uno o due spazi intercostali più in alto rispetto alla finestra parasternale tradizionale, l'aorta ascendente viene ripresa nel suo asse lungo (b). L'imaging dell'incisura soprasternale consente la visualizzazione dell'arco aortico, compresa l'aorta ascendente distale (A), l'arco trasversale prossimale (B), l'arco trasversale distale (C), l'istmo aortico (D) e l'aorta toracica discendente prossimale (E). Nel pannello (d), l'aorta addominale discendente viene ripresa in corrispondenza e al di sotto del livello del diaframma dal piano sagittale sottocostale. [23]

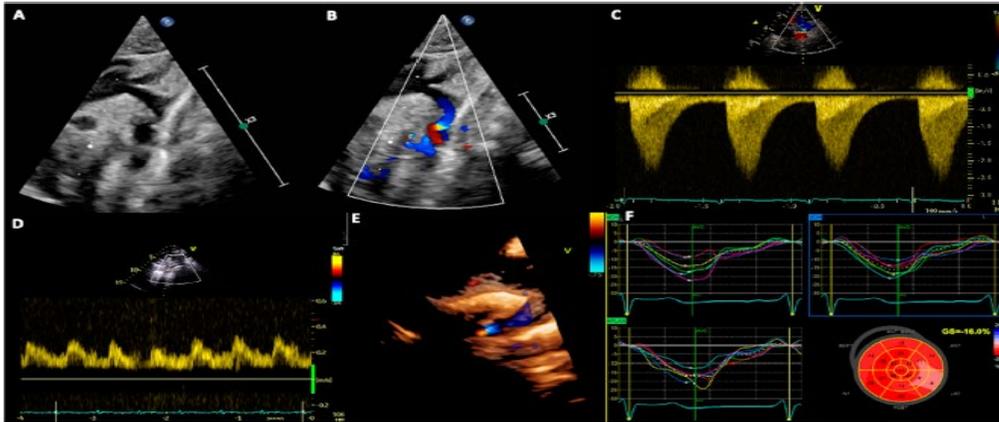


Figura 11 - Nel pannello A e B è possibile valutare la Coartazione Aortica mediante 2D e color Doppler. Nel pannello C si presenta lo schema di flusso con Doppler continuo, che mostra il tipico aspetto a dente di sega con flusso anterogrado che si estende fino alla diastole. Nel pannello D si valuta il tipico schema di flusso dell'aorta addominale. Nel pannello E si mostra una ricostruzione tridimensionale della CoA. Nel pannello F, è possibile osservare le curve del GLS con relativo Bulls Eye, tipicamente ridotto nei segmenti basali. [22]

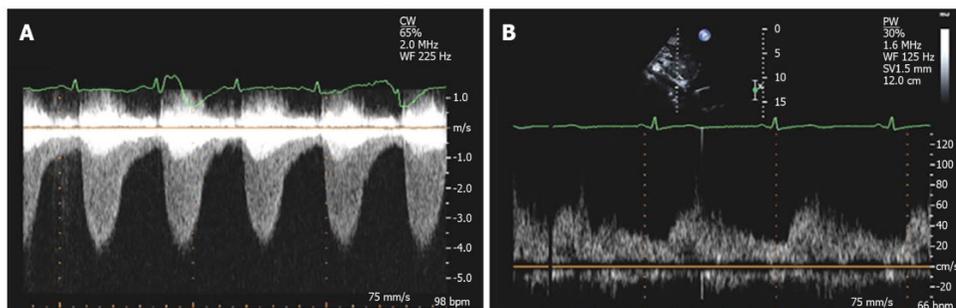


Figura 12 - Sono riportati alcuni reperti ecocardiografici Doppler nella Coartazione Aortica. Nel pannello A si può valutare il Doppler ad onda continua attraverso il segmento coartato visto dalla proiezione soprasternale e si valuta un aumento significativo della velocità di flusso di picco di 4m/s, paragonabile a un gradiente di picco di 64 mmHg. Nel pannello B, il Doppler in aorta addominale risulta anomalo.[18]

2.6.3 Radiografia toracica

A livello radiografico, la Coartazione Aortica si può presentare con il “*segno della figura del 3*”: questo è dato dalla dilatazione pre-stenotica dell’arco aortico e dell’arteria succlavia sinistra, dalla rientranza nel sito di coartazione e dalla dilatazione post-stenotica dell’aorta discendente.

Inoltre, si può riscontrare il “*segno di Roesler*” a livello dell’incisura della costa inferiore; questo reperto è secondario alla presenza di circolati collaterali dilatati che riforniscono l’aorta discendente in quanto i vasi dilatati e tortuosi nel lungo termine tendono ad erodere i margini inferiori delle coste determinando così la presenza di queste incisure. Solitamente le coste interessate sono dalla quarta fino all’ottava, occasionalmente possono estendersi dalla terza alla nona; pertanto in base alle caratteristiche dell’incisura riscontrata è possibile supporre la localizzazione del restringimento. [25]

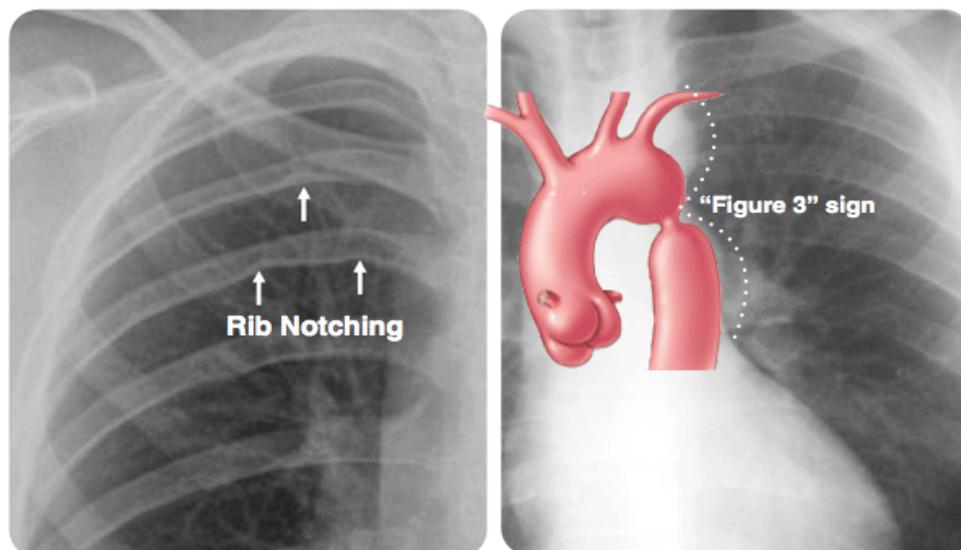


Figura 13 - Nel pannello a sinistra, è possibile visualizzare il cosiddetto *rib notching* ovvero l’incisura a livello delle coste dovuta all’erosione per la presenza dei circoli collaterali. Nel pannello a destra, è proposta una rappresentazione esplicativa del “segno della figura 3”, dovuto alla CoA.

2.6.4 Tomografia computerizzata cardiaca (TC cardiaca)

La Tomografia computerizzata cardiaca è la tecnica di imaging che presenta la più alta risoluzione spaziale nella definizione delle strutture cardiache e non cardiache, inclusa l'intera aorta e i suoi rami collaterali, consentendo la ricostruzione bidimensionale e tridimensionale dell'anatomia vascolare. Tuttavia, tramite la TC non è possibile ottenere informazioni emodinamiche come il gradiente di pressione attraverso il sito di CoA e il grado di circolazione collaterale.

Inoltre i tempi di scansioni brevi ne facilitano l'utilizzo nella popolazione pediatrica, con la possibilità di acquisire un set completo di dati in uno o pochi cicli cardiaci, superando la necessità di trattenere il respiro, tipico della Risonanza Magnetica.

Il principale svantaggio della TC è stata la dose cumulativa di radiazioni da esami ripetuti, specialmente nella popolazione pediatrica. Inoltre, un'ulteriore problematica è data dall'utilizzo di mezzi di contrasto iodati, che possono comportare nefrotossicità.

Negli ultimi anni, per ridurre drasticamente le dosi di radiazioni e consentire così un uso più frequente sono state introdotte nuove tecniche associate alla TC, come la TC multidetettore con ricostruzione iterativa. [4, 8, 22]

2.6.5 Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)

La risonanza magnetica cardiaca è la modalità di imaging avanzata preferita per la diagnosi non invasiva e il follow up della CoA: questa permette di visualizzare in modo completo l'anatomia vascolare con la caratterizzazione dei tessuti e di ottenere una valutazione dei volumi cardiaci e del flusso emodinamico.

La CMR con gadolinio tridimensionale fornisce un'eccellente rappresentazione della morfologia aortica ed in caso di CoA individua la posizione, il grado di stenosi e l'eventuale presenza di circoli collaterali.

In caso di CoA tramite l'analisi del flusso a fase contrastata si stima il gradiente pressorio transistmico, in base al quale è possibile valutare precisamente la gravità della patologia.

Altri parametri utili nella definizione del quadro risultano essere: la dimensione minima del lume, il picco di flusso post-stenotico, la presenza di prolungamento diastolico del flusso anterogrado in aorta discendente e l'aumento del flusso misurato nell'aorta discendente rispetto al pre -livello stenotico, che riflette la presenza di flusso collaterale.

Un grande vantaggio della CMR è la mancanza di radiazioni ionizzanti, che la rende idealmente adatta per ripetuti imaging.

Nonostante i numerosi vantaggi di questa tecnica diagnostica, i lunghi tempi di acquisizione associata alla necessità di trattenere il respiro durante la scansione rende l'esame poco adatto ai bambini piccoli e ai pazienti claustrofobici; in casi selezionati, si può ricorrere alla sedazione o addirittura all'anestesia. Un ulteriore limite della CMR è dato dalla presenza di stent metallici che causando artefatti rende immagini meno sensibili. [4,22]

2.6.7 Cateterismo cardiaco

Il cateterismo cardiaco è considerato il metodo di riferimento per valutare precisamente il gradiente di pressione attraverso il CoA in quanto permette di acquisire immagini ad alta risoluzione dell'aorta, ricostruendo così la geometria aortica nello spazio tridimensionale.

Un ulteriore vantaggio di questa metodica è rappresentato dalla possibilità di ricostruire con precisione la circolazione collaterale.

Tuttavia, nonostante sia stato a lungo lo standard tradizionale per l'imaging della Coartazione, la sua natura invasiva e il carico radioattivo rappresentano importanti svantaggi; pertanto con l'avvento della RM e della TC, attualmente, si ricorre a questa tipologia di esame nel momento in cui viene posta indicazione correttiva per via percutanea tramite angioplastica con eventuale stent oppure nel caso di trattamento di re-stenosi trattabili con l'inserimento di uno stent o dilatazione dello stesso nel caso di pregressa correzione endovascolare.[4]

2.7 TRATTAMENTO

La gestione dei pazienti affetti da Coartazione Aortica dipende dalla gravità dei sintomi nonché dagli elementi morfo-funzionali finora descritti. Sono utilizzati interventi chirurgici e tecniche interventistiche transcateretere. L'obiettivo del trattamento è rappresentato dalla completa riduzione del gradiente transistmico così da preservare le funzioni ventricolari sistoliche e diastoliche nel tempo e prevenire nel tempo eventuali complicanze, quali l'ipertensione sistemica e la malattia aterosclerotica precoce. Il trattamento deve essere quanto più precoce possibile, in quanto l'età avanzata al momento dell'intervento è associata ad un aumentato rischio di ipertensione, presenza di aneurismi e mortalità.

Le linee guida della Società Cardiologica Europea (ESC) prevedono diverse indicazioni per il trattamento della CoA e della re-CoA [26]:

- la riparazione della CoA o della re-CoA sia chirurgica sia endovascolare è indicata nei pazienti ipertesi con un aumento del gradiente non invasivo tra arti superiori e inferiori valutato confermato dalla misurazione invasiva (picco-picco >20 mmHg) con preferenza per il trattamento con catetere, se tecnicamente fattibile con classe di evidenza I C;
- il trattamento endovascolare con inserimento di stent dovrebbe essere considerato in pazienti ipertesi con restringimento aortico del $\geq 50\%$ rispetto al diametro aortico a livello del diaframma, anche se il gradiente picco-picco invasivo risulta <20 mmHg, se tecnicamente fattibile, con classe di evidenza IIa C;
- il trattamento endovascolare con inserimento di stent dovrebbe essere considerato in pazienti normotesi con un aumento del gradiente non invasivo confermato con misurazioni invasive (picco-picco >20 mmHg), se tecnica fattibile, con classe di evidenza IIa C;
- il trattamento chirurgico con inserimento di stent dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti normotesi con restringimento aortico del $\geq 50\%$ rispetto al diametro aortico a livello del diaframma, anche se il gradiente picco-

picco invasivo risulta <20 mmHg, se tecnicamente fattibile, con classe di evidenza IIb C.

La forma neonatale di CoA, solitamente, esordisce con un quadro acuto di grave insufficienza cardiaca congestiva a seguito della chiusura del dotto arterioso; pertanto, in questa condizione viene richiesto un trattamento immediato basato sull'impiego di prostaglandine E1 (PGE1) per stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico in vista di una futura correzione chirurgico. Le tecniche chirurgiche più comunemente utilizzate nei neonati e lattanti sono l'anastomosi end-to-end estesa, l'aortoplastica con lembo succlavio e l'aortoplastica con patch.

Dopo i primi 3 mesi di vita, l'angioplastica con palloncino viene considerata un'opzione adeguata in diversi centri; infatti prima di questa età le tecniche endovascolari non vengono utilizzate a causa dell'alto rischio di re-CoA per la presenza di tessuto del dotto arterioso reattivo e per le proprietà estremamente elastiche dell'aorta. [4]

Dopo 1 anno di età, l'intervento chirurgico risulta più impegnativo con un rischio di sanguinamento più elevato a causa dello sviluppo dei flussi collaterali. Possono essere usate le stesse tecniche impiegate nei neonati e nei lattanti, valutando sempre il singolo caso.

Nei pazienti adulti, il trattamento chirurgico della coartazione aortica negli adulti è oggi raramente indicato, infatti l'angioplastica con palloncino con posizionamento di stent è considerata il trattamento di prima scelta in molti centri. Un'anastomosi termino-terminale può essere considerata difficile da eseguire a causa della complessa mobilizzazione dell'aorta e della presenza di arterie collaterali grandi e fragili. Pertanto in casi selezionati, si può prendere in considerazione l'aortoplastica con patch così come la resezione del segmento coartato con interposizione di innesto. [27]

Quando sono presenti anomalie intracardiache associate nei neonati o nei bambini, è possibile eseguire riparazioni in una o due fasi. Nell'approccio in due fasi, la coartazione aortica viene prima riparata attraverso una toracotomia sinistra, con o senza bendaggio associato dell'arteria polmonare, e la riparazione intracardiaca viene posticipata; nell'approccio in una sola fase, la coartazione aortica viene riparata attraverso una sternotomia mediana, solitamente con l'ausilio della circolazione extracorporea (ECC) e dell'arresto circolatorio, immediatamente prima della riparazione intracardiaca. [27]

Per quanto concerne la riparazione elettiva della coartazione aortica isolata, ad oggi è indicata a 3-6 mesi di vita o al momento della diagnosi. Infatti, il rimodellamento duttale è completo a questa età, diminuendo così il rischio di ricoartazione, mentre la sopravvivenza a lungo termine e lo stato normoteso tardivo non sono diversi dalla riparazione neonatale. [18]

2.7.1 Tecniche chirurgiche

Le tecniche chirurgiche per la riparazione della CoA sono varie. L'approccio chirurgico classico è la toracotomia laterale sinistra, meno frequenti sono la toracotomia laterale destra e la sternotomia.

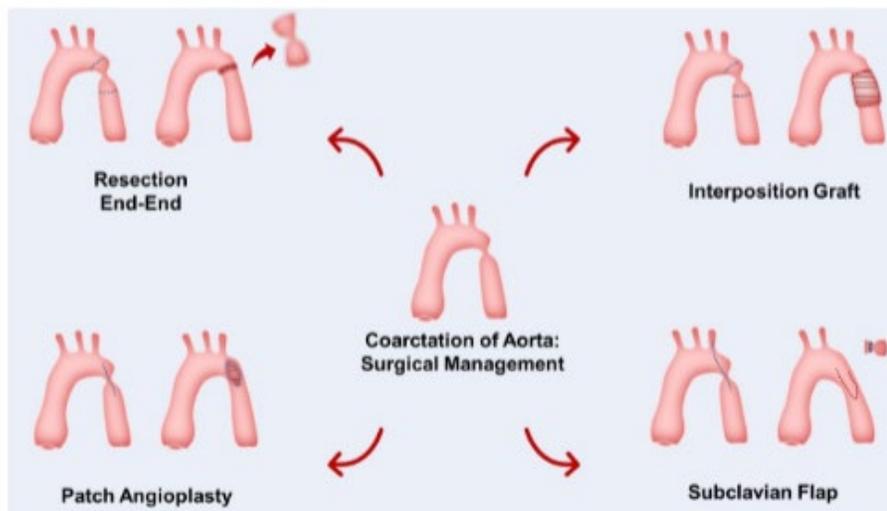


Figura 15 - Nel pannello sono rappresentate le diverse possibilità di trattamento chirurgico. [36]

2.7.1.1 Resezione con anastomosi end-to-end

L'intervento, eseguito per la prima volta da Crafoord e Gross nel 1945, prevede la resezione del segmento coartato seguito dall'anastomosi suturale diretta delle estremità sezionate. L'incidenza di ricoartazione è stata relativamente alta dopo la riparazione iniziale, con tassi di incidenza dal 41% al 51% e più alta nei neonati. [27]

2.7.1.2 Anastomosi end-to-end estesa

Questa tecnica si basa sul confezionamento di un'anastomosi più ampia in quanto l'arco aortico viene clampato prossimalmente a livello dell'arteria succlavia e distalmente a livello del segmento coartato. L'estensione prossimale dell'anastomosi nella concavità dell'arco aortico insieme alla resezione completa del tessuto di coartazione anomalo sono considerati passaggi essenziali per la prevenzione della ricoartazione, che si presenta con un tasso intorno al 4-13%. In virtù dell'approccio radicale, la resezione viene solitamente eseguita in bambini nel periodo neonatale o nella prima infanzia, con una mortalità compresa fra lo 0% e il 26%. [18, 27, 28].

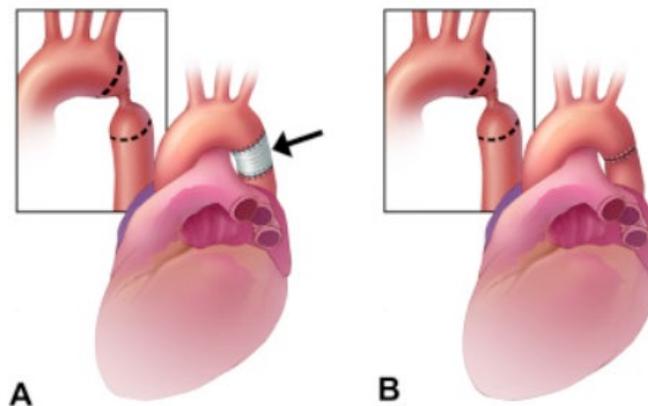


Figura 16 - Nel pannello viene rappresentata la resezione estesa e l'anastomosi end-to-end, con (figura A) e senza (figura B) l'interposizione di un graft. [15]

2.7.1.3 Aortoplastica con patch protesico

L'utilizzo del patch protesico permette di aumentare il calibro dell'aorta. Le sue indicazioni nel tempo sono notevolmente diminuite in quanto, nonostante gli innesti abbiano dimostrato un basso tasso di ri-coartazione, la complicanza maggiormente associata a questo intervento è legata all'insorgenza di aneurisma aortico. Pertanto, l'impiego del patch protesico può essere utile in casi selezionati quali quadri di

Coartazione non migliorata dall'angioplastica con palloncino, in caso di segmenti aortici lunghi e stretti, nei rari neonati moribondi che non rispondono all'infusione di PGE1. [18, 27]

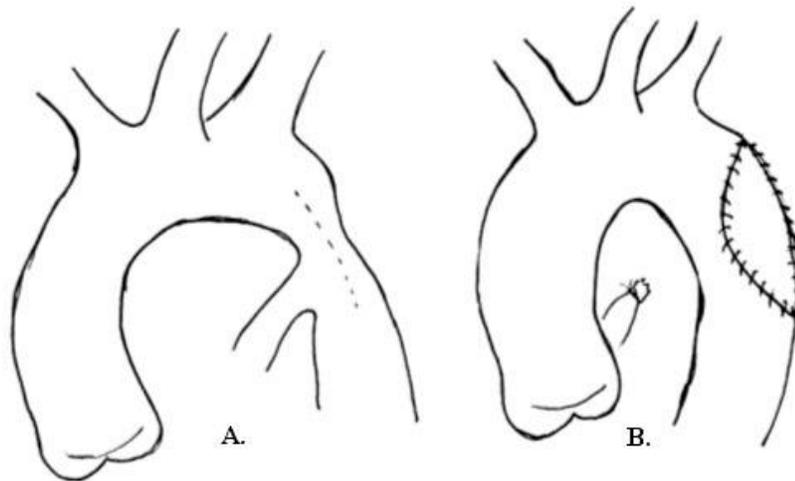


Figura 17 - Nella seguente immagine viene riportata schematicamente la tecnica di aortoplastica con patch protesico. [29]

2.7.1.4 Aortoplastica con lembo di succlavia

In questa tecnica, l'arteria succlavia sinistra viene clampata prossimalmente a livello dell'arteria vertebrale e viene praticata un'incisione lungo il vaso così da creare un lembo; viene effettuata un'aortotomia che si estende attraverso l'istmo e l'arteria succlavia sinistra così da trasporre il lembo per allargare così l'area stenotica.

L'aortoplastica con lembo di succlavia viene impiegata soprattutto nei neonati così da favorire la crescita dell'anastomosi; tuttavia bisogna ricordare che i tassi di ricoartazione sono vicini al 3% nei bambini più grandi, ma fino al 23% nei neonati. Inoltre l'impiego di materiale autologo favorisce una migliore emostasi e comporta una minore dissezione. L'utilizzo dell'arteria succlavia potrebbe causare claudicatio nel braccio sinistro a lungo termine, anche se di solito non provoca ischemia del braccio sinistro. [18]

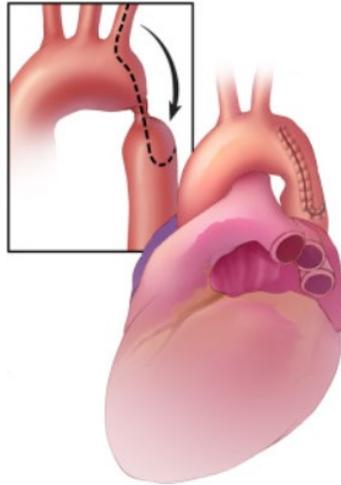


Figura 18 - Viene rappresentata l'aortoplastica con lembo di succlavia. [15]

2.7.1.5 Resezione con interposizione di innesto (graft)

La resezione della porzione coartata con successivo inserimento di un innesto è stata descritta per la prima volta da Gross nel 1951 ed è l'approccio preferito negli adulti. Un innesto tubulare di homograft aortico o di Dacron viene cucito nell'aorta, dopo aver bloccato l'aorta e averne resecato il segmento ad arco. Questo approccio è utile nei pazienti che presentano una CoA a segmento lungo, tuttavia può essere complicato dalla presenza di estesi circoli collaterali o dalle eventuali calcificazioni aortiche, tipiche dell'età adulta. A causa dell'inserimento del graft non risulta adatto ai pazienti pediatrici. [27, 28]

2.7.1.6 Correzione extra-cardiaca

Questa procedura è utile quando è necessario affrontare procedure cardiache concomitanti come l'innesto di bypass coronarico o la sostituzione della valvola aortica. Viene eseguita in pazienti adulti con sternotomia mediana con supporto di bypass cardiopolmonare e fornisce flusso sanguigno aggiuntivo all'aorta distale lasciando l'aorta stenosata in situ. Viene inserito un condotto protesico e anastomizzato

prossimalmente all'aorta ascendente o distalmente all'arteria succlavia, bypassando il segmento ad arco. [27]

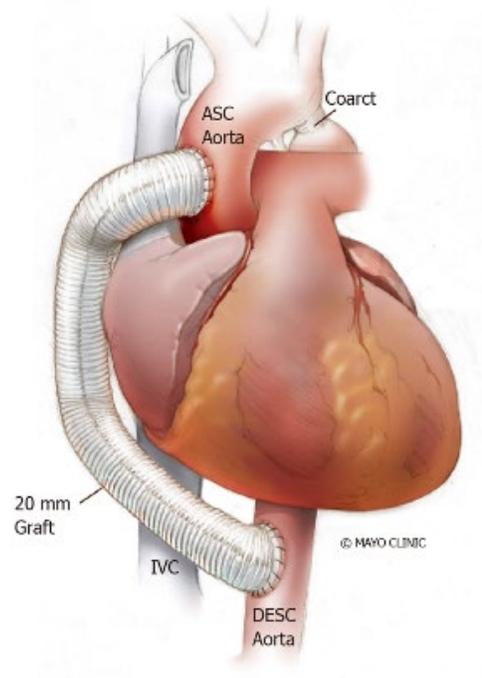


Figura 19 - Viene rappresentato l'inserimento di bypass aortico. [27]

2.7.2 Gestione endovascolare

Le procedure transcaterete svolgono un ruolo importante e in evoluzione nella riparazione della CoA nativa e nel trattamento di eventi di ricoartazione e di aneurismi a seguito della riparazione iniziale.

2.7.2.1 Angioplastica con palloncino (balloon angioplasty)

L'angioplastica transcaterete con palloncino si basa sull'impiego di un catetere a palloncino che viene inserito a livello del segmento ostruito e gonfiato per indurre una lacerazione della tonaca intima e della tonaca media limitata nella parete arteriosa. Rimane un potenziale rischio di formazione di aneurisma successivo, specialmente se si tratta una CoA nativa.

Confrontando questo approccio con quello chirurgico, è evidente che questo approccio presenti un aumento delle complicanze aortiche durante il follow up, quali ricoartazione e aneurismi. Pertanto, l'angioplastica con palloncino può essere ragionevolmente utilizzata per stabilizzare i neonati gravemente malati come palliazione prima della chirurgia e un'alternativa per la coartazione lieve negli adolescenti. [27]

2.7.2.2 Impianto di stent

L'impianto di stent è diventato il cardine del trattamento interventistico per la CoA, con una riduzione di gradiente residuo clinicamente significativo e delle anomalie della parete aortica rispetto alla sola angioplastica con palloncino. La procedura prevede il posizionamento di uno stent che viene dilatato con il gonfiaggio di un palloncino, per facilitarne il corretto posizionamento si può ricorrere alla stimolazione ventricolare rapida così da ridurre il volume sistolico.

I benefici di questa tecnica si esplicano a vari livelli: migliora il diametro luminale con una distribuzione più uniforme delle forze lungo la parete del vaso, si accompagna con un gradiente minimo di pressione di picco residua e quindi si associa ad una stabilità

emodinamica sostenuta nel tempo. Inoltre l'inserimento dello stent previene il "recoil" vascolare con minor rischio di ricoartazione permettendo così la stabilizzazione dei lembi intimali alla parete aortica.

Alla luce di questi vantaggi, l'angioplastica con successivo inserimento di stent è diventato il trattamento di scelta per i bambini con peso >25 kg e per gli adulti; per i bambini piccoli, invece, l'utilizzo di questa tecnica è controverso a causa della scarsa adattabilità del device nelle strutture aortiche ancora in via di sviluppo. [4, 27]

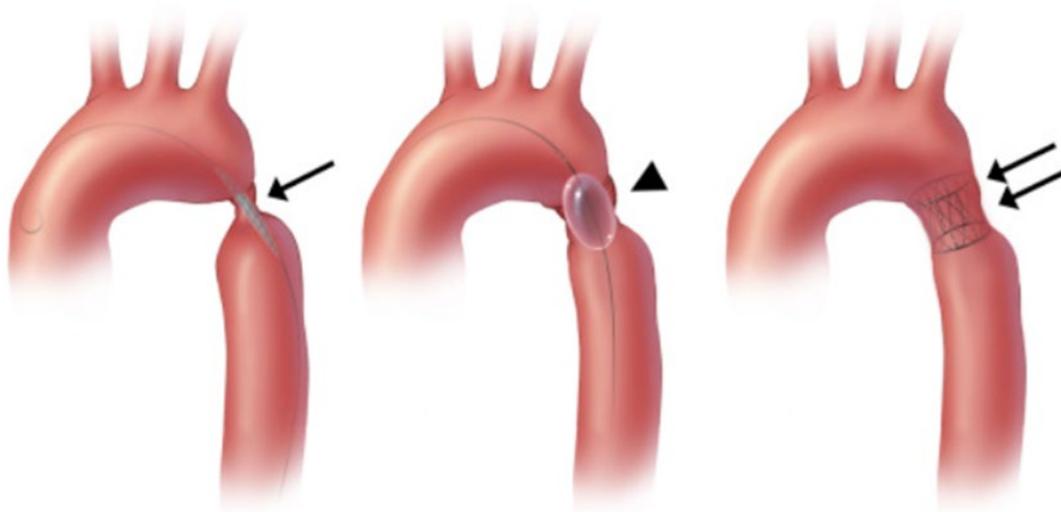


Figura 20 - Si rappresenta l'angioplastica con inserimento di stent: innanzitutto viene inserita una guida, successivamente viene allargato il sito di coartazione con la metodica di angioplastica ed infine viene inserito uno stent nudo o ricoperto. [15]

2.8 PROGNOSE E SOPRAVVIVENZA DELLA COARTAZIONE AORTICA

A partire dalla prima riparazione della coartazione, le tecniche diagnostiche nonché quelle chirurgiche si sono evolute permettendo una diagnosi il più tempestiva possibile con lo scopo di trattare il paziente e ridurre le eventuali sequele nel lungo periodo. Infatti sebbene la coartazione sembri essere una lesione concettualmente semplice, la gestione nel lungo termine risulta complessa. Diventa pertanto essenziale garantire un'adeguata sorveglianza delle complicanze aortiche del sito di riparazione, l'impiego di misure di riduzione del rischio cardiovascolare ed una corretta gestione della malattia coronarica e della malattia vascolare intracranica. [15]

Gli studi degli anni '80 riportavano un'età mediana di morte di 38 anni; lo studio condotto da Choudhary et al. ha stimato che i tassi di sopravvivenza fossero del 98% all'età di 40 anni, del 98% all'età di 50 anni e dell'89% all'età di 60 anni, con sopravvivenza libera da eventi fino a 50 anni nel 63% dei pazienti. [30]

Il netto miglioramento della sopravvivenza è da attribuire non solo all'impiego di terapie più efficaci e tempestive ma anche alla gestione del paziente nel follow up; nello specifico i pazienti vengono valutati per evidenziare, quanto più precocemente, possibili segni di ipertensione e/o disfunzione ventricolare, ipertensione arteriosa e malattia aterosclerotica precoce.

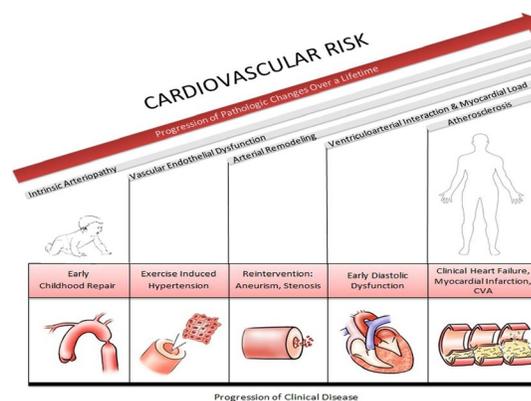


Figura 21 – Nel pannello vengono riassunti schematicamente i diversi effetti che la coartazione aortica può determinare sull'apparato cardiovascolare nel corso della vita. [31]

2.9 COMPLICANZE A LUNGO TERMINE

Nonostante il trattamento sia risolutivo nella maggior parte dei casi, i pazienti affetti da CoA presentano una aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione sana in quanto sono presenti numerose complicanze che inficiano in particolare la funzionalità cardiaca. [8]

Fra le varie complicanze a lungo termine si possono citare l'ipertensione arteriosa, quadri di disfunzione sisto-diastolica ventricolare sinistra, aneurismi dell'aorta con possibile rottura, eventi di re-coartazione e malattia aterosclerotica precoce. L'insorgenza della malattia aterosclerotica prematura può creare un territorio favorevole per eventi maggiori quali infarto del miocardio e patologie cerebrovascolari. Nei pazienti trattati per CoA sono suggeriti programmi di follow up volti a riconoscere tempestivamente le sequele nel lungo periodo della malattia. In particolare, si utilizzano esami quali il monitoraggio della pressione arteriosa con l'ausilio di Holter pressori, l'ecocardiografia con cadenza annuale, l'ecocardiografia sotto sforzo ogni 3-5 anni, la Risonanza magnetica cardiaca (MRI) ogni 3-5 anni sotto indicazioni ecografiche.

Inoltre è importante consigliare ai pazienti di praticare regolarmente attività fisica, in particolare aerobica, così da abbattere l'incidenza dei fattori di rischio cardiovascolari.

2.9.1 Recoartazione e reintervento

I reinterventi cardiovascolari sono comuni (25%) fra i pazienti con CoA; le indicazioni principali sono (1) la re-coartazione dell'aorta, (2) la disfunzione della valvola aortica e (3) malformazioni cardiache.

In particolare, la recoartazione è stata osservata nel 4-14% dei pazienti e risulta causata da diversi fattori quali la presenza di tessuto duttale residuo, gli esiti cicatriziali di precedenti operazioni, una eventuale ipoplasia dell'arco non completamente trattata ed in caso di inserimento di stent l'iperplasia intimale.

La diagnosi di recoartazione viene confermata in presenza di un restringimento $>50\%$ del diametro dell'aorta mediante l'impiego di imaging di secondo livello, quale angioTC e/o cardioRMN.

L'eziologia di questa complicanza non è ancora completamente definita.

Lo studio svolto da Hager et al. riguardo alla valutazione a lungo termine della coartazione ha evidenziato che uno dei fattori di rischio principali nel caso di restenosi sia da ricercare nell'impiego di materiale protesico, quale "tube graft" o patch, sia durante le procedure chirurgiche sia per gli approcci interventistici. Infatti solitamente questi presidi vengono utilizzati nei soggetti in cui l'aorta non risulta mobilizzabile per poter effettuare l'anastomosi termino-terminale e pertanto la ridotta compliance aggravata dall'impiego di protesi causa un aggravamento della rigidità aortica, con possibile restenosi. [32]

2.9.2 Aterosclerosi precoce

È ormai risaputo che la disfunzione endoteliale rappresenta un evento precoce nel processo aterosclerotico e spesso questa incipiente alterazione è riscontrabile nei pazienti trattati con successo per coartazione aortica. I meccanismi alla base di questo processo patologico non sono ancora completamente chiariti. Sono stati osservati cambiamenti istologici a livello dell'aorta, quali aumento delle fibre collagene e diminuzione del contenuto di muscolatura liscia e questi determinano un peggioramento delle capacità dinamiche dell'aorta, contribuendo a questo processo patologico. Infatti la misurazione del rapporto fra lo spessore della tonaca media e lo spessore della tonaca intima delle carotidi viene considerato come un indicatore della malattia aterosclerotica e solitamente questo indicatore risulta alterato nei soggetti affetti da CoA, evidenziando una maggiore rigidità dell'aorta. [33]

2.9.3 Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle complicanze a lungo termine più frequenti nella Coartazione Aortica ed è associata a una significativa morbidità e mortalità precoce.

Si riscontra nel 35-68% dei pazienti coartati e, sebbene il trattamento precoce sembri ritardare l'insorgenza di ipertensione, un terzo dei pazienti affetti da CoA diventa iperteso entro l'adolescenza. I dati analizzati da Hager et al. documentano ipertensione arteriosa in circa il 90% dei pazienti con età avanzata, compresa fra i 50 e 72 anni, suggerendo l'ipotesi che questa patologia rappresenti una conseguenza inevitabile della CoA. L'età di riparazione precoce sembra essere protettiva soprattutto se i pazienti sono stati trattati nel periodo neonatale con la tecnica di resezione ed anastomosi end-to-end. [32]

I meccanismi alla base dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da CoA non sono ancora completamente noti. Fra i diversi sistemi coinvolti nella regolazione della pressione, nei pazienti coartati è documentato la riduzione della reattività vascolare a livello dell'albero arterioso pre-stenotico sin dalle prime fasi della patologia. Sulla base di questa evidenza si è ipotizzato che la disfunzione endoteliale diffusa influenzi anche la resistenza vascolare periferica con effetti importanti sui valori medi e diastolici della pressione arteriosa. [34]

Un'ulteriore ipotesi riguarda l'elevata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in quanto i livelli di renina pre-intervento risultano spesso alterati. Tuttavia si è notato che l'eventuale successo terapeutico induce una normalizzazione del sistema RAAS verso valori fisiologici, a differenza della pressione arteriosa che persiste aumentata, suggerendo così che l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone non sia il meccanismo primario coinvolto nello sviluppo del quadro ipertensivo nei pazienti coartati. [35]

Risulta ancora da validare l'ipotesi secondo la quale alla base dell'ipertensione nella CoA sia presente una disfunzionalità dei barocettori dell'arco aortico nell'area prestenotica. Questi, attivandosi meno, sarebbero caratterizzati da una minore sensibilità ad una eventuale pressione. Non è ancora completamente chiaro se il riflesso barocettore risulti alterato sin dalla tenera età, diventando così elemento predittivo di ipertensione arteriosa, o se diventi progressivamente meno sensibile durante l'infanzia, in concomitanza di cambiamenti della funzione vascolare.

A causa della mancata comprensione dei meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione, il trattamento medico ottimale non può essere completamente definito. Il cardine del trattamento consiste in un corretto follow up basato sull'impiego di Holter pressorio, con la durata di 24 ore, e sul test da sforzo per slatentizzare un'eventuale risposta ipertensiva.

Dal punto di vista medico vengono impiegate alcune classi di farmaci quali i beta-bloccanti, gli ACE inibitori, i sartanici, i calcio antagonisti. [4, 6]

2.9.4 Aneurismi cerebrali

In letteratura sussiste una correlazione fra la Coartazione aortica e l'insorgenza di aneurismi cerebrali (AI). La prima associazione con la rottura di aneurismi intracranici è stata riportata già nel 1871 da Eppinger. La presenza di un aneurisma cerebrale si esplicita clinicamente quando se ne verifica la rottura, che può evolvere in un'emorragia subaracnoideale.

Nonostante la reale incidenza di aneurismi cerebrali sia ancora dibattuta, con una percentuale che varia dall'1% al 5%, la CoA è stata strettamente e direttamente collegata agli AI e alla loro rottura. Per spiegare questa correlazione sono stati presi in considerazione due principali fattori eziopatologici ovvero le anomalie dello sviluppo vascolare e la presenza di fattori di rischio modificabili fra cui l'ipertensione arteriosa. Infatti le arterie cardiache, l'arco aortico e le arterie cervicocefaliche provengono tutte dal tessuto della cresta neurale e l'associazione tra patologie cardiache e IA è stata spiegata come un'anomalia dello sviluppo di questa struttura embrionale. [36]

In virtù di questa associazione, nelle linee guida dell'American Heart Association del 2018, è presente una raccomandazione di classe IIb per lo screening per aneurismi cerebrali attraverso tomografia computerizzata della testa (angioTC) o risonanza magnetica. [37]

Tuttavia, negli ultimi anni sono stati condotti studi volti a comprendere i reali benefici di questo programma di screening per gli aneurismi cerebrali nella CoA. Lo studio condotto dall'equipe di Donti ha preso in considerazione una popolazione più giovane rispetto alle coorti analizzate da altri studi precedenti. I risultati dello screening non hanno evidenziato alcun evento di IA nei 10 anni successivi alla riparazione. Infatti valutando questi risultati, si è ipotizzato che la relazione fra CoA e IA suggerita da diversi dati in letteratura sia maggiormente attribuibile a fattori predisponenti che i soggetti affetti dalla patologia sviluppano nel corso della vita.

Fra i vari fattori di rischio si citano soprattutto l'abitudine tabagica, l'ipertensione e il ritardo e/o assenza del trattamento, la storia familiare di malattia aneurismatica e la presenza di sindromi genetiche. Pertanto alla luce di questi risultati, risulta preferibile riservare lo screening attraverso AngioTC cerebrale e/o AngioRM ai soli pazienti a maggior rischio in base ad altre comorbidità. [36, 38]

2.10 ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING ED INDICI DI DEFORMAZIONE MIOCARDICA

Attraverso le sequenze ecocardiografiche è possibile studiare la deformazione miocardica, elemento estremamente importante per valutare la funzionalità sistolica del cuore. In passato, si impiegava il Doppler tissutale per poter ottenere una mappa del ventricolo sinistro attraverso la quale poter studiare la funzione miocardica regionale, tuttavia fra i limiti principali di questa metodica era presente l'impossibilità di distinguere il movimento locale da quello traslazionale del cuore.

La tecnica più recente per la deformazione miocardica prevede l'impiego dell'ecocardiografia speckle tracking (STE).

Gli "speckle" sono dei gruppi di pixel miocardici che vengono regolarmente creati dall'interazione fra i fasci ultrasonici e il miocardio e presentando delle specifiche caratteristiche possono essere identificati e tracciati durante il ciclo cardiaco.

Un certo numero di "speckle", definito in base all'algoritmo utilizzato, forma una struttura ed è possibile studiarne sia il movimento in termini di dimensioni, la velocità e la distanza rispetto al punto iniziale.

Valutando lo spostamento degli *speckle* che formano l'immagine ecocardiografica bidimensionale durante il ciclo cardiaco è possibile ottenere una valutazione oggettiva dell'ispessimento, dell'accorciamento e della rotazione miocardica.

Per poter comprendere le diverse misurazioni ottenute dalla STE, è necessario ricordare che dai diversi studi anatomopatologici riguardo all'anatomia cardiaca si è evinto che la massa cardiaca è formata da 3 strati separati.

Lo strato intermedio, anche detto *ansa basale*, occupa circa la metà della massa muscolare e presenta fibre circolari orientate trasversalmente che avvolgono entrambi i ventricoli, risparmiando l'apice cardiaco e il setto ventricolare. Lo strato obliquo interno (segmento discendente) e lo strato obliquo esterno (segmento ascendente) occupano ciascuno circa un quarto della massa muscolare e sono formati da fibre oblique avvolte in modo opposto disposte a forma di elica comprendendo anche l'apice.

La contrazione del segmento discendente comporterà la rotazione dell'apice in senso orario, viceversa la contrazione del segmento esterno ne comporterà la rotazione in senso antiorario. Pertanto è intuibile come l'interazione dei 3 strati muscolari permetta il movimento del cuore durante il ciclo cardiaco. [53]

I parametri di deformazione miocardica indicano in percentuale l'ispessimento o la deformazione alla quale va incontro il miocardio durante il ciclo cardiaco.

La *deformazione radiale* e la *deformazione trasversale* sono valori che indicano l'ispessimento della parete miocardica durante il movimento verso l'interno del ventricolo rispettivamente nelle finestre dell'asse corto e nelle finestre apicali e in quanto tali sono parametri positivi.

La *deformazione longitudinale* indica la diminuzione in percentuale del miocardio durante la sistole quando la base si sposta verso l'apice, solitamente viene riportata con il segno negativo in quanto indica un accorciamento.

La *deformazione circonferenziale*, infine, misura la variazione della lunghezza lungo il perimetro circolare e dato che il diametro del ventricolo sinistro diminuisce durante la sistole risulta un valore negativo. [39]

Tra i vari parametri di deformazione miocardica ottenibili attraverso l'ecocardiografia speckle tracking, è emerso che *il global longitudinal strain (GLS)* risulta essere un indicatore estremamente efficace per valutare la funzione sistolica ventricolare sinistra e pertanto è stato inserito nelle valutazioni routinarie ecocardiografiche. Infatti diversi studi hanno permesso di dimostrare una maggiore sensibilità di questo parametro rispetto alla frazione di eiezione (FE) nell'evidenziare condizioni di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, soprattutto in condizioni iniziali.

Tuttora la valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è di fondamentale importanza nella definizione di diverse patologie cardiologiche. Ad esempio, per lo scompenso cardiaco sono definite tre classi in base alla frazione di eiezione che può essere: ridotta (HFrEF), moderatamente ridotta (HFmrEF) e

preservata (HFpEF). Questa classificazione guida anche il processo terapeutico, diverso a seconda della classe di appartenenza.

Tuttavia Park et al. hanno condotto uno studio includendo ben 4.312 pazienti per confrontare i parametri predittori di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro ed hanno dimostrato che nella definizione dello scompenso cardiaco la valutazione della deformazione longitudinale miocardica presenta un valore predittivo di mortalità maggiore rispetto alla sola EF. Infatti è emerso che la EF nelle condizioni iniziali di disfunzione sistolica risulta essere completamente preservata e pertanto comporta una sottostima dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, a differenza del GLS che in queste condizioni iniziali risulta già alterato. [40, 41]

Per quanto riguarda la misurazione, il GLS del ventricolo sinistro viene calcolato attraverso le finestre apicali a quattro, tre, due camere e per poter garantire parametri affidabili è preferibile che ci sia una buona qualità dell'immagine, con un frame rate minimo di 40 fotogrammi/s. [42]

In un'ampia metanalisi su più di 2500 volontari sani i valori normali di GLS ventricolare sinistro variavano da -15.9% a -22.1%: infatti le oscillazioni derivano da una serie di fattori quali il sesso, l'età, l'indice di massa corporea, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Le linee guida non descrivono ancora i cut off del GLS, ma suggeriscono che -20% debba essere considerato un valore normale. [39]

Inoltre, a partire dall'ecocardiografia bidimensionale speckle tracking si ottengono diversi modelli di deformazione attraverso i quali è possibile comprendere l'efficacia dell'accorciamento ventricolare; oltre alla riduzione dell'accorciamento, i pattern possono essere influenzati anche da dissincronie ventricolari.



Figura 22 – In queste immagini ecografiche attraverso la finestra parasternale del ventricolo sinistro in asse corto è stato possibile tracciare un ampio gruppo di pixel fotogramma per fotogramma. [39]

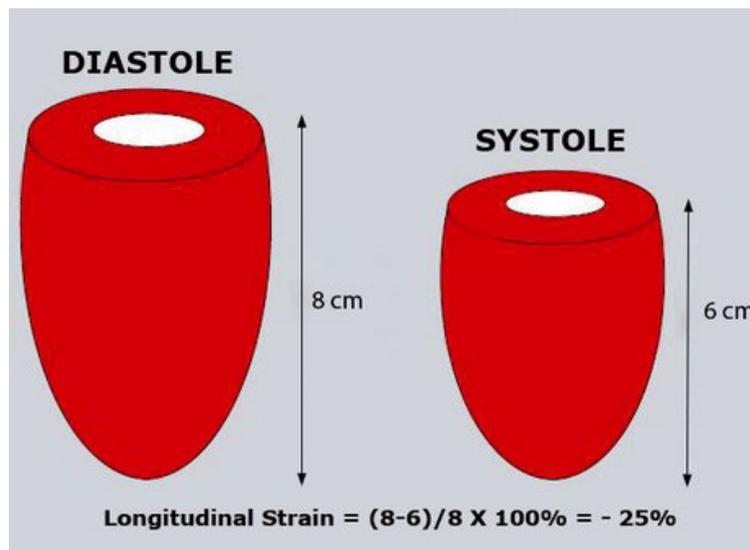


Figura 23 - La deformazione longitudinale è il risultato di un accorciamento della lunghezza ventricolare durante la sistole: nella figura a sinistra è possibile valutare il cuore in telediastole, nella figura a destra in telesistole. Valutando l'anulus mitralico come punto di riferimento si valuta la discesa verso l'apice durante la sistole e pertanto è possibile valutare in percentuale negativa questo valore. [39]

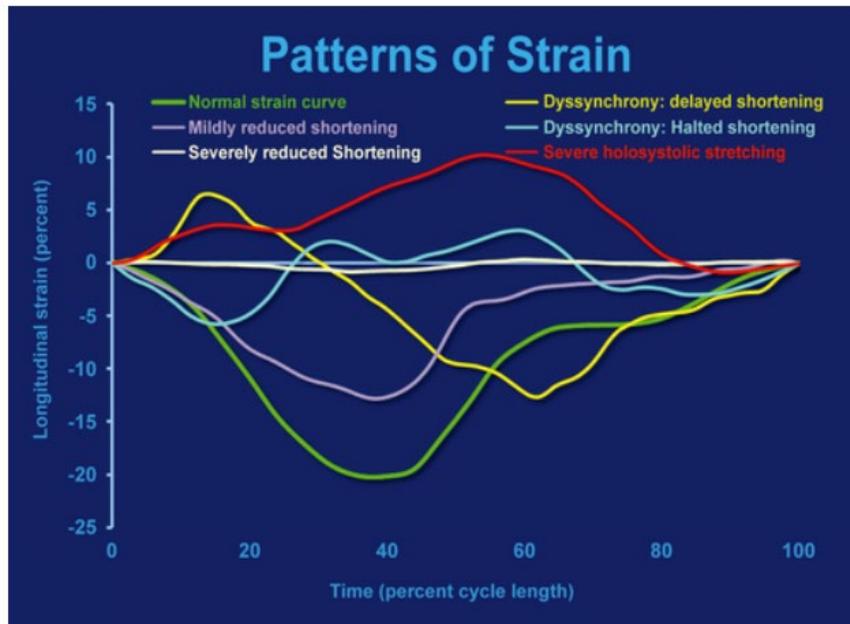


Figura 24 - Vengono riportati i diversi modelli di deformazione ottenuti dall'ecocardiografia bidimensionale. [39]

3. SCOPO DELLO STUDIO

Ad oggi, la Coartazione Aortica è una cardiopatia congenita trattabile mediante l'impiego di tecniche chirurgiche, quali la resezione con anastomosi termino-terminale, ed endovascolari, ovvero l'angioplastica con inserimento di stent.

Tuttavia nonostante il successo terapeutico, l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da CoA risulta ridotta a causa della presenza di diverse complicanze a lungo termine. Nello specifico, i pazienti sovente sviluppano ipertensione arteriosa sistolica, restenosi nel sito di coartazione, aterosclerosi precoce ed infine insufficienza cardiaca. Pertanto sono in atto programmi di follow up volti all'individuazione precoce di queste complicanze e al loro trattamento tempestivo.

L'obiettivo di questo studio è valutare la meccanica cardiaca in una popolazione di pazienti coartati, trattati con successo, sottoposti ad ecocardiografia da stress fisico nell'arco temporale di follow-up fra Giugno 2020 e Marzo 2024.

In secondo luogo si vuole indagare la possibilità di rilevare eventuali fattori predittivi delle complicanze nel medio-lungo termine, in particolar modo la presenza di possibile evento di re-coartazione.

4. MATERIALI E METODI

4.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Questo è uno studio di coorte prospettico che ha coinvolto pazienti seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Cardiologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale di Padova.

La selezione dei pazienti si è basata sui seguenti criteri di inclusione:

1. diagnosi prenatale o neonatale di cardiopatia congenita quale Coartazione Aortica, semplice o associata a difetti cardiaci minori, e conseguente procedura correttiva;
2. correzione chirurgica e/o interventistica della CoA ottenuta con successo (gradiente medio post procedura $\leq 20\text{mmHg}$);
3. presenza di valvulopatia di grado al massimo poco più che lieve;
4. l'esecuzione di un'ecocardiografia da stress fisico fra Giugno 2020 e Marzo 2024.

Sono stati arruolati 35 pazienti (24 maschi e 11 femmine) di età media \pm deviazione standard (DS) di $23,8 \pm 12,8$ anni, con un range di età di 10,7 – 59,5 anni.

Una sigla ed un numero identificativo sono stati assegnati ad ogni soggetto in modo da rendere le informazioni personali anonime e non riconducibili ai dati anagrafici del paziente.

Tramite la piattaforma “Galileo” dell'Azienda Ospedale di Padova è stato possibile consultare le cartelle cliniche digitali dei pazienti ottenendo tutti dati anagrafici, clinici, elettrofisiologici, strumentali (Holter pressorio, test da sforzo cardiopolmonare, eventuali dati di imaging di secondo livello quali angioTC o cardioRMN).

4.2 RACCOLTA DEI DATI

4.2.1 Dati anagrafici e biometrici

La raccolta dei dati anagrafici e biometrici ha compreso informazioni quali il sesso, la data di nascita, l'altezza, il peso, la superficie corporea (BSA) e l'indice di massa corporea (BMI) calcolati al momento dell'esecuzione dell'ecocardiografia sotto sforzo.

4.2.2 Dati clinici

I dati clinici valutati sono stati i seguenti: la diagnosi cardiologica primaria, le eventuali malformazioni cardiache associate, le sindromi e/o anomalie genetiche associate, la tipologia di intervento correttivo effettuato (chirurgico vs endovascolare) ed eventuali re-interventi eseguiti.

Per quanto riguarda il trattamento, sono stati impiegati approcci chirurgici, in particolare la resezione con anastomosi termino-terminale, oppure tecniche endovascolari, quali angioplastica con stenting.

Nel corso del follow up per alcuni pazienti si è reso necessario un secondo reintervento mediante angioplastica con inserimento e/o riapertura di stent per ristabilire il corretto calibro dell'aorta.

4.2.3 Dati elettrocardiografici

Tutti i pazienti sono stati studiati anche dal punto di elettrocardiografico: dapprima hanno svolto un ECG basale e successivamente sono stati monitorati con ECG in continuo durante l'intera esecuzione del test da sforzo.

Dai tracciati raccolti sono stati valutati i seguenti parametri elettrofisiologici: la durata del QRS, il burden aritmico e la presenza/insorgenza di eventuali aritmie.

In particolare, sono state considerate alcune anomalie quali la fibrillazione atriale (FA); il flutter atriale (FLA); battiti ectopici ventricolari (BEV) o sopraventricolari (BESV), talvolta presenti in coppie e/o triplette e/o quadriplete e/o organizzati in tratti di bigeminismo o trigeminismo; i blocchi atrioventricolari (BAV) di I o II grado; le anomalie della ripolarizzazione ventricolare, quali stiramento del tratto ST, onda T piatta/bifasica o negativa, elementi tipici di CoA.

4.2.4 Dati di ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita utilizzando l'ecografo GE Vivid E95 (GE HealthCare, Wauwatosa, WI, USA) con la sonda trasduttrice M5S.

Le immagini statiche e dinamiche sono state poi analizzate ed elaborate in post-processing mediante l'utilizzo del software Echopac™ (GE HealthCare).

Le misure sono state effettuate seguendo le linee guida dell'Associazione Europea di Ecocardiografia e dell'Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare. [43, 54]

La traccia ECG è stata ottenuta tramite il posizionamento di tre elettrodi sul torace del paziente; la registrazione elettrocardiografica è necessaria per calcolare parametri di funzione sistolica, in particolare il Global Longitudinal Strain, oltre a permettere di individuare in modo puntuale la fase telediastolica e telesistolica del ciclo cardiaco.

Attraverso la proiezione parasternale in asse lungo è risultato possibile misurare in M-mode:

- gli spessori ed i diametri del ventricolo sinistro, in particolare lo spessore del setto (IVSd in mm) e lo spessore della parete posteriore (PP in mm); il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (EDD in mm); il diametro telesistolico del ventricolo sinistro (ESD in mm);
- a partire dallo spessore delle pareti e dal diametro telediastolico è stata calcolata la massa (gr), indicizzata poi per la superficie corporea (gr/m^2).

Attraverso la proiezione parasternale in asse lungo sono state valutate le valvole mitrale ed aortica sia dal punto di vista morfologico sia dal punto di vista strutturale con il B-mode e il ColorDoppler:

- della valvola mitrale si sono studiati la morfologia, lo spessore dei lembi, le corde, gli spazi intercordali, le dimensioni dell'orifizio e i movimenti di apertura e chiusura. Successivamente attraverso l'uso del ColorDoppler è stato possibile valutare un'eventuale compromissione della valvola, con particolare attenzione alla possibile presenza di rigurgito mitralico.
- della valvola aortica sono state valutate le cuspidi e la relativa apertura in sistole in modo da definirne l'orientamento rispetto all'aorta. Inoltre con il ColorDoppler si è determinato la presenza di vizi valvolari quali stenosi o insufficienza aortica. Nel contesto della CoA, infatti, è importante ricercare la presenza della radice aortica, di cui solitamente viene calcolato il diametro in sistole.

Con la proiezione parasternale in asse corto è stato possibile indagare diverse sezioni anatomiche a seconda dell'inclinazione della sonda:

- in B mode si è valutata l'eventuale presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, che in caso di riscontro positivo è stata quantificata con l'M-mode;
- in B-mode, M-mode, Doppler si è studiato il tratto di efflusso destro con la valvola polmonare, il tronco e la biforcazione polmonare;
- in B-mode si è visualizzata l'anatomia morfologica della valvola aortica, in alcuni casi bicuspide, e nel caso di alterazioni è stata misurata l'area planimetrica.

Mediante la proiezione apicale delle 4 camere, si è proceduto dapprima in B-mode alla valutazione ispettiva dei ventricoli e degli atri di cui sono stati valutati alcuni parametri quali le dimensioni, la funzione sistolica e la cinesi regionale, con particolare attenzione alle valvole atrioventricolari.

Una volta conclusasi la fase ispettiva, sono stati calcolati i volumi ventricolari in telediastole (all'apice dell'onda R) ed in telesistole (al volume minore) così da ottenere la frazione di eiezione (EF), indice di funzionalità sistolica.

Successivamente è stato attivato il Doppler pulsato (PW-Doppler) e dopo averlo direzionato fra i lembi mitralici è stato possibile registrare il pattern trans-mitralico.

Sono stati misurati l'altezza dell'onda E, l'altezza dell'onda A, il tempo di decelerazione (dT) per valutare la funzione diastolica del ventricolo sinistro.

Il rapporto che si ottiene fra l'onda E e l'onda A (E/A) rappresenta il rapporto tra le velocità di riempimento precoce (E) e di riempimento tardivo (A) del ventricolo.

Il tempo di decelerazione (dT) indica la durata per l'equalizzazione della differenza di pressione fra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro.

Mediante poi il Doppler tissutale (TDI) a livello della parete laterale del ventricolo sinistro per calcolare il valore E/E'.

La presenza di alterazioni di questi parametri rappresenta una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Sempre in proiezione apicale, l'utilizzo del Color Doppler, del Doppler ad onda pulsata (PW-Doppler) e del Doppler ad onda continua (CW-Doppler) ha permesso di identificare e definire la presenza di possibili vizi valvolari a livello mitralico e tricuspidalico. L'eventuale rigurgito è stato classificato in lieve, moderato, severo attraverso dei parametri di tipo qualitativo, come morfologia della valvola ed entità del jet di rigurgito, e quantitativi, con la valutazione della reale area dell'orifizio rigurgitante e la quantificazione del volume rigurgitante.

In un successivo momento mediante software post-processing è stata utilizzata la tecnica Speckle Tracking (STE) per calcolare il Global Longitudinal Strain del ventricolo sinistro. Infatti per ottenere una valutazione più accurata della funzionalità sistolica è necessario ricorrere alla misurazione del GLS, indice negativo di accorciamento longitudinale sistolico.

È stato utilizzato l'algoritmo AFI eseguito sulle finestre apicali nel seguente ordine: finestra a 3 camere, finestra a 4 camere e finestra a 2 camere. Il bordo endocardico è stato tracciato manualmente. Dopo la convalida del tracciamento, il ROI (regione di interesse) poteva essere regolato manualmente per ogni segmento in modo da garantire la migliore qualità del tracciamento; infatti il posizionamento errato dei punti basali durante la definizione, così come l'ampiezza del ROI troppo stretta o troppo ampia, potevano essere la causa di una elaborazione errata.

Il software suddivideva il ventricolo in sei segmenti in ciascuna camera apicale per un totale di 17 segmenti così da ricoprire l'intero ventricolo, dalla base all'apice, ed effettuava automaticamente l'analisi fornendo i valori di deformazione longitudinale.

Per ogni paziente è stato quindi creato il grafico "a occhio di bue" anche detto "bull's eye" formato da 17 segmenti, dove l'anello interno rappresentava l'apice del LV, l'anello centrale i segmenti centrali, l'anello esterno i segmenti basali.

Inoltre l'omogeneità e l'entità della deformazione longitudinale sono state visualizzate in una mappa polare codificata a colori (rosso-rosa-blu):

- il rosso brillante indicava valori di deformazione normali ($< -16\%$),
- il rosso chiaro indicava un valore ridotto (da -16 a -11%),
- il rosa chiaro stava per valori da -10 a -6%
- il rosa pallido si associava a valori fortemente ridotti (da -5 a 0%)
- il blu rappresentava un valore positivo associato pertanto ad un'espansione sistolica paradossale.

Oltre a questa rappresentazione sono state valutate le curve dello strain longitudinale di ogni segmento analizzato. [44]

Attraverso la finestra soprasternale è stato possibile visualizzare l'aorta ascendente distale, l'arco aortico e l'aorta discendente distale prossimale.

Oltre alle misurazioni dell'aorta in B-mode, in questa sede attraverso l'ecocolorDoppler è stato possibile valutare il gradiente trans-istmico per quantificare il grado di coartazione; si è ricercato inoltre la presenza di run off diastolico, indice di persistenza di flusso in diastole.

È stata studiata l'aorta addominale attraverso il piano sagittale sottocostale; mediante l'ecocolorDoppler dell'aorta addominale è stato ricercato l'eventuale runoff diastolico, sempre indice di persistenza di flusso sanguigno durante la fase diastolica.

Le misurazioni ecocardiografiche sono state svolte sia in condizioni basali sia al picco dello sforzo; infatti i pazienti sono stati sottoposti ad un test da sforzo secondo il protocollo Bruce in modo da studiare la performance cardiaca durante un esercizio massimale.

Questo protocollo prevedeva l'impiego di un lettoergometro o bicicletta semi-supina con una potenza di pedalata crescente di 25 watt ogni 2 minuti. Durante l'esecuzione dell'esame, inoltre, è stata monitorata la pressione arteriosa in maniera non invasiva: mediante l'impiego di uno sfigmomanometro collegato ad un bracciale posizionato a livello del braccio destro (sede pre-duttale) sono stati rilevati i valori pressori sisto-diastolici ogni due minuti, associato al rilevamento della frequenza cardiaca.

Al raggiungimento della frequenza target, calcolata secondo la formula riportata, l'esame veniva ritenuto concluso con successo; al picco dello sforzo sono state registrate le varie finestre ecocardiografiche per calcolare i diversi parametri quali LVEF, LVGLS ed il gradiente transistmico.

$$\text{Frequenza target (bpm)} = (220 - \text{età del paziente in anni}) * 0.85$$

4.3 ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriche sono state presentate come percentuale (%), mentre le variabili continue come media \pm deviazione standard.

Sono stati utilizzati il test di Shapiro–Wilk e l'istogramma per verificare la normalità per ciascuna variabile. Il test t di Student è stato eseguito per variabili continue normalmente distribuite, mentre il test U di Mann–Whitney per variabili continue non parametriche. Il test chi-quadrato è stato eseguito per variabili categoriali per verificare se ci fossero differenze significative tra i gruppi. Viene attribuita significatività statistica per *p value* <0.05 .

5. RISULTATI

5.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nello studio sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da CoA, trattata con successo, sottoposti ad ecocardiografia da stress fisico nell'arco temporale di follow-up fra Giugno 2020 e Marzo 2024.

Il campione studiato è composto da 35 soggetti a prevalenza maschile con età media di 23.8 anni (10.7 – 59.5 anni).

Oltre ai casi con CoA semplice, sono stati arruolati pazienti in cui si sono riscontrati ulteriori difetti cardiaci quali bicuspidia aortica (68,6%), difetto del setto interventricolare (34,3%), stenosi subaortica (8,6%).

Per quanto riguarda la valvola mitralica, sono state notate anomalie quali la forma a paracadute (5,7%), la forma ad arcata (3,5%), la presenza di cleft mitralico isolato.

Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentassero vizi valvolari di grado moderato-severo.

In circa il 60% dei pazienti studiati (n=20) è stata rilevata una storia di ipertensione arteriosa basale. Questa condizione è stata definita dal riscontro di ipertensione sistolica basale al momento della valutazione ecocardiografica in assenza (n=8) o in presenza (n=2) di concomitante terapia anti-ipertensiva e/o dal riscontro puntuale di buon controllo pressorio in terapia antipertensiva già in atto (n=10).

I pazienti ipertesi non in terapia farmacologica seguivano terapia dietetico-comportamentali al momento della visita cardiologica.

Al momento della scelta della terapia anti-ipertensiva, sono stati impiegati principalmente alcune classi di farmaci quali i sartani (41,7%), i beta bloccanti (33,3%), gli ACE inibitori (16,7%), i calcio antagonisti (8,3%).

Per quanto riguarda il trattamento, la maggior parte dei pazienti arruolati sono stati sottoposti all'intervento correttivo nei primi anni di vita (età media alla correzione $2,4 \pm 4.2$ anni) e la tipologia maggiormente utilizzata è stata di natura chirurgica attraverso la resezione con anastomosi termino-terminale (74,3%). Il trattamento percutaneo è stato effettuato in 9 pazienti (25,7%) mediante angioplastica e stenting. Tutte le caratteristiche anagrafiche, biometriche, cliniche dei pazienti sono dettagliatamente riportate nella tabella I.

Variables	(N=35)
Male	24 (68.6%)
Age at last evaluation (years)	25.2 ±13
Age at CoA repair (years)	2.4 ± 4.2
Age at echocardiography (years)	23.8± 12.8
Weight at echocardiography (kg)	61.9±15.1
Height at echocardiography (cm)	169.3±11.6
BSA at echocardiography (m2)	1.7±0.2
BMI at echocardiography (kg/m2)	21.5±4.3
Associated defects:	
Bicuspid aortic valve	24 (68,6%)
Subaortic stenosis	3 (8,6%)
VSD	12 (34,3%)
Mitral valve anomalies	
Parachute mitral valve	2 (5,7%)
Mitral arcade	1 (3,5%)
Mitral dysplasia	3 (8,6%)
Isolated mitral cleft	1 (3,5 %)
Tricuspid dysplasia	1 (3,5%)
Type of correction	
End to end anastomosis	26 (74,3%)
Percutaneous dilation with stent	9 (25.7%)
SBP basal (mmHg)	127.6±15
DBP basal (mmHg)	72.2±8.8
History of systolic hypertension	20 (57,1%)
Anti-hypertensive therapy	12 (63.2%)
Beta-blockers	4 (33,3%)
ACE-inhibitor	2 (16,7%)
Sartanic	5 (41,7%)
Calcium channel blockers	1 (8,33%)

Tabella I – Dati elencati come media ± DS; conteggio (percentuale). BMI= body mass index; BSA= body surface area; VSD= ventricular septal defect; SBP=sistolic basal pressure; DBP= diastolic basal pressure.

5.2 DATI ELETTROCARDIOGRAFICI

Ad ogni paziente è stato eseguito un elettrocardiogramma a 12 derivazioni a riposo e successivamente durante l'esecuzione del test da sforzo è stato effettuato un monitoraggio elettrocardiografico costante a 12 derivazioni.

L'analisi dei tracciati elettrocardiografici a riposo mostrava le seguenti anomalie: alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (RV) quali onde T negative e stiramento del tratto ST in 5 casi (14,3%) ; blocco di branca di destra completo in 2 pazienti (5,7%); aumentati voltaggi ventricolari soddisfacenti i criteri per ipertrofia ventricolare sinistra in 1 soggetto (2,9%).

Durante *l'ecostress*, sia nella fase di esercizio che nella fase di recupero, non sono state documentate aritmie sopraventricolari, quali fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale (FLA), né aritmie ventricolari, fra cui la tachicardia ventricolare.

In un solo caso è stata rilevata la comparsa di sporadica extrasistolia ventricolare isolata monomorfa al termine del picco di sforzo, proseguita nella prima fase di recupero organizzandosi in bigeminismo ventricolare a breve durata (qualche secondo) e risoltasi con le manovre vagali (ponzamento) senza compromissione emodinamica.

Infine è stato registrato un caso di accentuazione delle alterazioni basali della RV sotto sforzo compatibili con aumentato sovraccarico pressorio.

5.3 DATI DI ECOCARDIOGRAFIA

Tutte le immagini ecocardiografiche basali statiche e dinamiche di ogni singolo paziente sono state analizzate mediante software post-processing dedicato (Echopac™, GE Healthcare).

Comparando i dati dei nostri pazienti (casi) ai soggetti sani (83 controlli, età media 21 ± 16 anni) si è notato che per le dimensioni del ventricolo sinistro dei pazienti coartati non si sono presentate differenze statisticamente significative rispetto ai valori della popolazione sana. Anche la funzione sistolica, in termini di LVEF, è risultata conservata nel gruppo dei nostri pazienti (62.5 ± 5.7 vs $64 \pm 7\%$, p value 0.14). I valori di LVGLS erano ai limiti inferiori di normalità, ma significativamente ridotti rispetto ai valori riscontrati negli individui sani (-18.5 ± 1.7 vs -20.7 ± 1.3 % p value < 0.0001). Nonostante i dati assoluti di E/A non fossero alterati, i valori di deceleration time (DT) ed il rapporto E/E' sono risultati significativamente aumentati (8.2 ± 6.6 vs 5 ± 1 , p value pari 0.0001) evidenziando un iniziale quadro di disfunzione diastolica.

Infine, la massa cardiaca indicizzata per superficie corporea presentava un valore medio pari a 88.5 g/m^2 , dato non significativamente incrementato rispetto ai soggetti sani ($82 \pm 16 \text{ g/m}^2$).

I dati ecocardiografici a confronto sono stati riassunti nella tabella II.

	Casi (N=35)	Controlli (N=83)	P value
LVIVSd (mm)	9.8±2.9	9.5±2	0.52
LVPWd (mm)	8.6±1.8	8.3±2	0.45
LVEDD (mm)	47±6	48±7	0.46
LVMi (g/m²)	88.5±26.9	82±16	0.10
E/A	1.6±0.6	1.7±0.1	0.14
DT (ms)	209.5±107.6	150±15	0.0001
E/E' lateral	8.2±6.6	5±1	0.0001
LVEF (%)	62.5±5.7	64±7	0.14
LVGLS (%)	-18.5±1.7	-20.7±1.3	0.0001

Tabella II - Dati di ecocardiografia elencati come media ± DS. LVIVSd= left ventricular interventricular septum diastolic; LVPWd = left ventricular posterior wall diastolic; LVEDD= left ventricular end-diastolic diameter; LVEF= left ventricular ejection fraction; LVMi= left ventricular mass index; DT= deceleration time.

Durante il follow up, i soggetti coartati sono stati sottoposti ad un'ecocardiografia sotto sforzo ed al raggiungimento del picco dello sforzo sono state acquisite in maniera consequenziale:

- immagini ecografiche dalla finestra apicale (4 camere, 3 camere e 2 camere) per ottenere valori quali LVEF mediante il metodo Simpson e LVGLS;
- immagini ecografiche dalla finestra soprasternale per quantificare il gradiente trans-istmico e studiare la curva di flusso a livello dell'aorta discendente;
- immagini ecografiche dalla finestra sottocostale per valutare il flusso aortico addominale identificando un possibile run-off diastolico.

In condizioni basali il valore medio di EF risultava nei range di normalità ed era pari a $62.5 \pm 5.7\%$, per aumentare sotto sforzo in maniera statisticamente significativa ($65 \pm 5.1\%$) con p value 0.05.

La determinazione di funzione sistolica segmentaria, ovvero il Global Longitudinal Strain (GLS), a livello basale era ai limiti inferiori di norma e si manteneva tale anche durante l'esercizio. ($-18.5 \pm 1.7\%$ at basal, -18.8 ± 1.9 at peak, p value 0.3)

La valutazione del gradiente trans-istmico a riposo evidenziava la presenza di gradiente residuo medio pari a 17.9 ± 9.2 mmHg, che tende ad aumentare significativamente durante stress ($34,5 \pm 15.5$ mmHg,) con una p value < 0.0001 .

Inoltre è stata studiata la morfologia della curva di flusso sia a livello dell'aorta discendente sia addominale in condizioni di riposo e durante il picco di sforzo.

All'ecocardiografia basale, 9 pazienti (25.7%) presentavano la persistenza diastolica di flusso in aorta discendente, mentre al picco dello sforzo si registrava un incremento statisticamente significativo dei casi (n=17, 48,6%) con p value 0.05.

Durante l'esecuzione dell'intero esame è stata monitorata costantemente la pressione arteriosa in maniera non invasiva e dall'analisi del trend pressorio si evinceva un significativo incremento sia sistolico che diastolico al il picco di sforzo (p value < 0.0001). Questo andamento era sovrapponibile anche per la frequenza cardiaca (p value < 0.0001).

I dati relativi alla prova da sforzo sono stati riassunti nella tabella III.

	Basal (N=35)	Peak (N=35)	P value
SBP (mmHg)	127.6±15	168.5±31.5	<0.0001
DBP (mmHg)	72.2±8.8	87.4±19.4	<0.0001
HR (bpm)	73.8±17.7	141.0±21.6	<0.0001
Mean trans-isthmic gradient (mmHg)	17.9±9.2	34.5±15.5	<0.0001
Diastolic runoff at descendent aorta	9 (25,7%)	17 (48,6%)	0.05
Aortic abdominal runoff	18 (51.4%)	22 (62,9%)	0.33
LVEF (%)	62.5±5.7	65±5.1	0.05
LVGLS (-%)	-18.5±1.7	-18.8±1.9	0.30

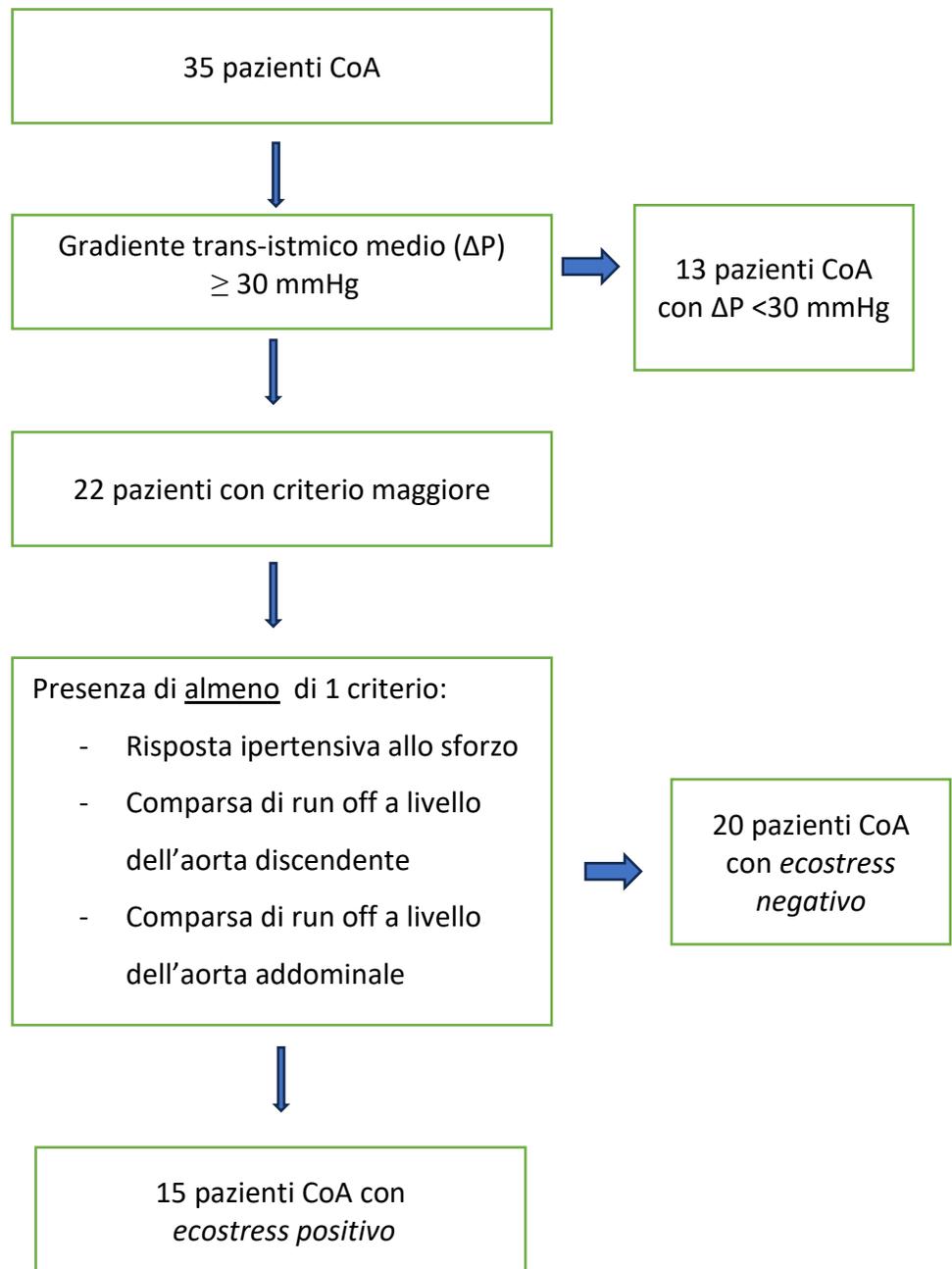
Tabella III- Dati della popolazione studiata in condizioni basali ed al picco dello sforzo come media± ds; conteggio (percentuali). SBP= sistolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; HR= heart time; LVGLS= left ventricular global longitudinal strain; LVEF= left ventricular ejection fraction.

Il campione è stato suddiviso in due gruppi sulla base dei risultati dell'ecostress, (pazienti con *ecostress positivo* vs pazienti con *ecostress negativo*), per ricercare possibili parametri predittivi di deterioramento della funzione cardiaca sotto sforzo.

Un *ecostress positivo* è stato definito tale per la presenza del gradiente transistmico medio sotto sforzo ≥ 30 mmHg (criterio maggiore) [43] associato ad almeno uno dei criteri minori ovvero:

- Comparsa di risposta ipertensiva allo sforzo; [45]
- Comparsa di run-off diastolico a livello di aorta discendente e/o addominale.

Viene riportata la flow chart di selezione del gruppo *ecostress positivo*.



Sono stati identificati 15 pazienti soddisfacenti i criteri sopra riportati.

Il gruppo positivo sviluppava dei valori pressori basali ed al picco dello sforzo significativamente più elevati rispetto al gruppo negativo (p value 0.04 e 0.05 rispettivamente). Parimente anche il gradiente transistmico medio risultava maggiore nei positivi a livello basale e questo incremento era particolarmente accentuato al picco dello sforzo (p value 0.03 e 0.0001 rispettivamente).

Nel gruppo ecostress positivo, la correlazione fra il gradiente transistmico e l'ipertensione arteriosa sistolica a riposo risultava essere debole. (r: 0,28, p value 0.32)

Nonostante fosse presente un incremento netto del gradiente transistmico nei pazienti positivi, la funzione sistolica del ventricolo sinistro si manteneva conservata, seppur tendente ai limiti inferiori nell'analisi di strain basale, senza differenza statisticamente significativa fra i due gruppi.

Nella tabella IV sono riportati i dati clinici ed ecocardiografici relativi ai due gruppi.

	ECO POS (N=15)	ECO NEG (N=20)	P value
Basal SBP	133±13.5	123.6±15.1	0.04
Peak SBP	180.3±28.2	159.7±31.7	0.05
History of hypertension	10 (66.7%)	10 (50%)	0.32
LVMi	87.8±28.6	89.1±26.4	0.9
Mean trans-isthmic gradient at basal (mmHg)	21.3±8.2	14.5±9.1	0.03
Mean trans-isthmic gradient at peak (mmHg)	44±13	25.1±11.5	<0.0001
Basal LVEF (%)	62.1±6.4	62.7±5.3	0.76
Peak LVEF (%)	66.4±5.6	63.6±4.3	0.10
Basal LVGLS (-%)	-18.1±1.7	-18.9±1.7	0.18
Peak LVGLS (-%)	-18.7±1.5	-18.9±2.3	0.78

Tabella IV – Dati di ecocardiografia del gruppo con ecostress positivo (N=15) e del gruppo con ecostress negativo (N=20) come media± ds; conteggio (percentuali).LVMi= left ventricular mass index; LV GLS= left ventricular global longitudinal strain; LVEF= left ventricular ejection fraction.

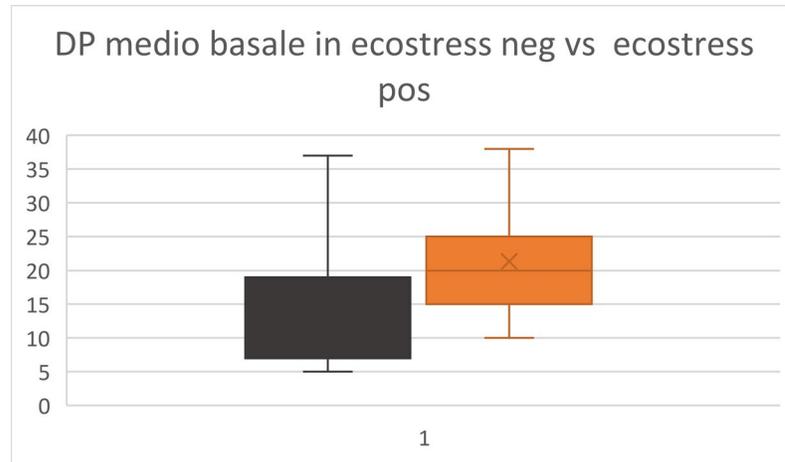


Grafico I- Boxplot che mostra la differenza dei valori di gradiente transistimico medio in condizioni basali fra pazienti con ecostress negativo (a destra, di colore arancione) e pazienti con ecostress positivo (a sinistra, di colore grigio).

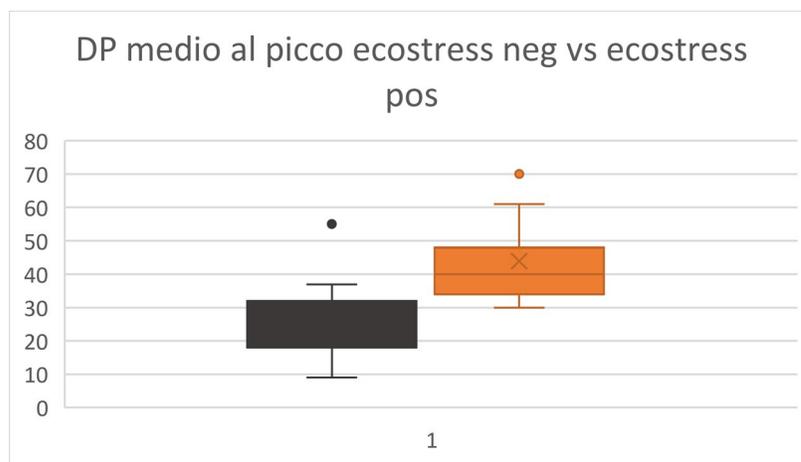


Grafico II- Boxplot che mostra la differenza dei valori di gradiente transistimico medio fra i due gruppi al picco dello sforzo.

Tra i 35 pazienti studiati 9 sono stati sottoposti a cateterismo interventistico.

L'indicazione a cateterismo cardiaco è stata data per la presenza di gradiente significativo sotto sforzo, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra e sintomi.

Il gruppo dei pazienti sottoposti alla procedura percutanea presentava valori di gradiente transistmico basale ed al picco da sforzo notevolmente più elevati in maniera significativa (p value 0.002 e 0.02 rispettivamente).

Inoltre, sotto sforzo la *shape* della curva di flusso a livello trans-istmico mostrava in circa 90% dei casi (n=8) *diastolic tail*, a differenza della condizione basale in cui si riscontra in 4 pazienti (44.4%).

La presenza di run-off diastolico addominale non assumeva significato statistico fra i due gruppi sia a livello basale che sotto sforzo.

Dal punto di vista della funzione cardiaca, i valori di EF sotto sforzo dei pazienti sottoposti poi a cateterismo risultavano comparabili con i valori del gruppo di pazienti non sottoposti a procedura (p value 0.8).

L'analisi avanzata con STE metteva in luce una riduzione di GLS a riposo nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco ($-17.4 \pm 1.7\%$ vs $-18.9 \pm 1.6\%$, p value 0.02), indicando un quadro di disfunzione sistolica subclinica, non associata tuttavia ad un miglioramento significativo sotto sforzo ($-18.2\% \pm 1.5$ vs $-18.7\% \pm 2$, p value 0.42).

La tabella V riassume il confronto fra i pazienti sottoposti a cateterismo e pazienti non sottoposti a cateterismo.

	NO CAT (N=26)	CAT (N=9)	P value
Mean trans-isthmic gradient at basal (mmHg)	14.9±7.8	25.1±8.4	0.002
Maximum trans-isthmic gradient at basal (mmHg)	30.8±17.5	43.6±17	0.07
Mean trans-isthmic gradient at peak (mmHg)	30.3±13.9	44.3±15.3	0.02
Maximum trans-isthmic gradient at peak (mmHg)	55.4±32.4	80.6±12.5	0.03
Basal diastolic runoff	5 (19,2%)	4 (44,4%)	0.14
Peak diastolic runoff	9 (34,6%)	8 (88,9%)	0.005
Basal abdominal aortic runoff	12 (46,2%)	6 (66,7%)	0.29
Peak abdominal aortic runoff	15 (57,7%)	7 (77,8%)	0.28
Basal LVEF (%)	62.3±5.8	63±5.8	0.76
Peak LVEF (%)	66.4±4.5	69.7±4.2	0.8
Basal LV GLS (%)	-18.9±1.6	-17.4±1.7	0.02
Peak LV GLS (%)	-18.7±2	-18.2±1.5	0.42

Tabella V – Dati di ecocardiografia del gruppo sottoposto a cateterismo (N=9) e del gruppo non sottoposto a cateterismo (N=26) come media± ds; conteggio (percentuali). LV GLS= left ventricular global longitudinal strain; LVEF= left ventricular ejection fraction.

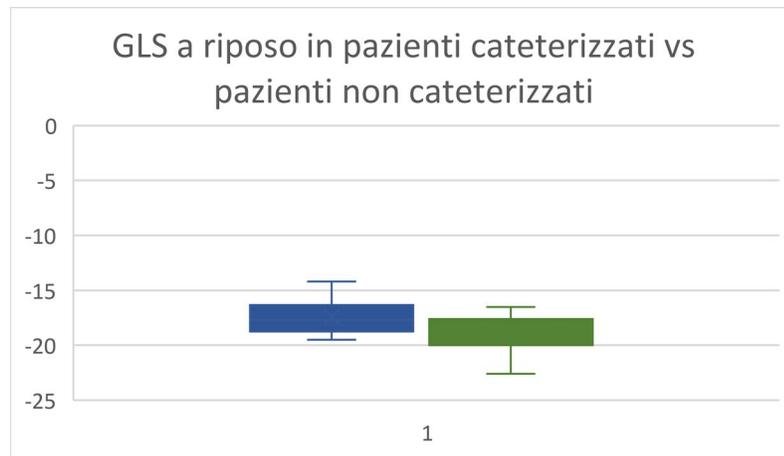


Grafico III- Boxplot che mostra la differenza del GLS nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco (blu) e i pazienti non sottoposti a cateterismo cardiaco (verde).

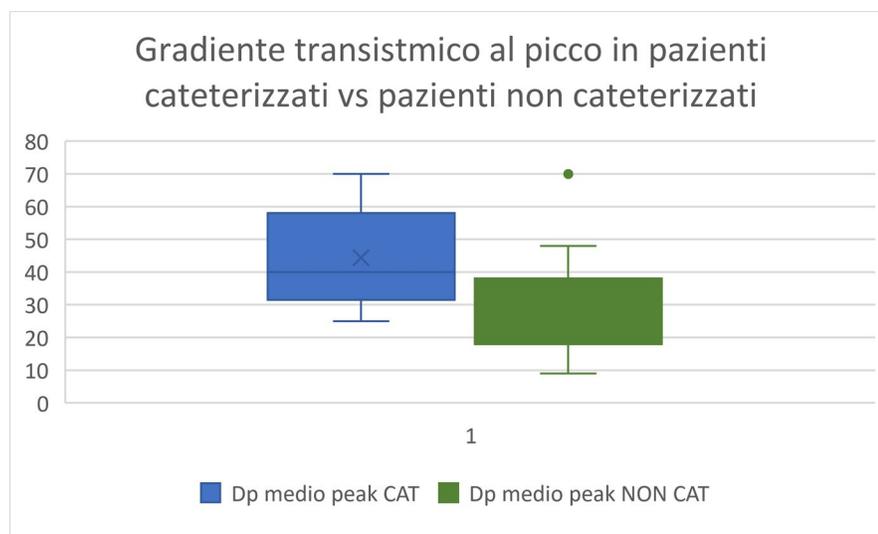


Grafico IV- Boxplot che evidenzia le differenze del gradiente trans-istmico sotto sforzo fra i pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco (blu) e pazienti non sottoposti a cateterismo cardiaco(verde).

6. DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra per la prima volta che una percentuale ampia (40%) di pazienti affetti da CoA trattati con successo sotto sforzo presenta un gradiente significativo. Questo si verifica più frequentemente nei pazienti che presentano un gradiente transistmico a riposo più alto.

I dati raccolti sono in linea con le analisi riportate in letteratura, secondo le quali in pazienti coartati il gradiente transistmico presenta valori aumentati, nonostante il successo terapeutico.

Infatti nel 2016 *Chen CK et al.*, nel valutare la risposta miocardica ed emodinamica ventricolare sinistra all'esercizio in pazienti trattati con stenting endovascolare, hanno evidenziato un incremento significativo del gradiente transistmico di picco a riposo e durante l'esercizio fisico. [46].

Analizzando le alterazioni istologiche riscontrate in pazienti affetti da CoA, è evidente che l'aumento della rigidità della parete aortica, accompagnata spesso da una ridotta sensibilità della parete del vaso e da una diminuita attività dei meccanoettori, determina una minor compliance al flusso emodinamico con conseguente incremento della pressione a livello dell'istmo aortico. [47]

La persistenza del gradiente transistmico insieme ad un importante aumento dello stesso durante uno sforzo fisico può essere pertanto definita come fattore predittivo negativo per eventi di iniziale recoartazione, che, spesso, richiedono un approfondimento mediante cateterismo cardiaco interventistico.

L'ipertensione arteriosa sistolica rappresenta una delle principali complicanze a lungo termine della CoA e pertanto mantenere valori pressori nella norma costituisce uno dei principali obiettivi del follow up.

La popolazione di pazienti definita con *ecostress positivo* presentava valori pressori significativamente più elevati rispetto al gruppo con *ecostress negativo* sia a riposo sia durante lo sforzo.

La patogenesi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti coartati non è ancora completamente definita. Oltre alle evidenze istologiche di rigidità aortica, diversi studi

supportano ipotesi fisiopatologiche quali iperattivazione del sistema renina-angiotensina, legato ad uno stato di ipoperfusione renale, e disfunzioni neurologiche con anomalo funzionamento dei barocettori aortici.[35, 48]

L'influenza della stenosi residua nell'aorta discendente sulla pressione arteriosa risulta ancora controversa. Lo studio di Trojnaraska et al., in accordo con la maggior parte dei dati di letteratura, ha dimostrato che non sussiste alcuna associazione statistica fra ipertensione arteriosa e restringimento aortico residuo. Infatti anche le analisi statistiche condotte hanno evidenziato l'assenza di differenze significative tra la *stiffness* aortica e la reattività dei vasi periferici in pazienti con o senza re-coartazione. [49].

Nella popolazione con *ecostress* positivo è stato rilevato un aumentato trend pressorio, in linea con l'incremento dei valori di gradiente transistmico. Tuttavia, la nostra analisi statistica ha confermato l'assenza di una possibile correlazione fra ipertensione e gradiente residuo. In accordo con i dati di letteratura, la presenza di una residua stenosi in aorta sembra non essere implicata nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa.

Inoltre durante il follow up il 60 % dei pazienti con *ecostress* positivo sviluppava necessità di cateterismo interventistico secondo criteri clinici e strumentali. I pazienti che hanno necessitato di questa procedura presentavano una funzione sistolica globale (LVEF) nella norma, mentre un LVGLS ridotto già nel basale.

In letteratura sono stati condotti molteplici studi riguardo agli indici di deformazione miocardica per poter definire il loro utilizzo nella pratica clinica, con particolare attenzione alle cardiopatie congenite.

Per la prima volta, nel 2007, Di Salvo et al. hanno valutato il comportamento dello strain rate (SR) nei pazienti affetti da CoA trattati ed hanno evidenziato una riduzione del SR sistolico longitudinale in presenza di uno stress telediastolico diminuito, suggerendo quindi la presenza di una compromissione della funzione longitudinale del miocardio. [50]

Successivamente nel 2009, Stanton et al., nel condurre uno studio ecocardiografico su pazienti con compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra, hanno dimostrato che il GLS risulta essere un predittore superiore di esito rispetto all'EF

definendolo pertanto il parametro di riferimento per la valutazione della funzione sistolica globale. [24]

Nel 2013 Kutty. et al. hanno utilizzato la risonanza magnetica cardiaca per analizzare comportamento dei tre principali modelli di deformazione del ventricolo sinistro (longitudinale/radiale/ circonferenziale) in una coorte CoA trattata. I risultati hanno riportato una riduzione di GLS e di GRS, in presenza di una frazione di eiezione normale; inoltre la riduzione di GLS risultava ancora più evidente nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra. [51]

Anche le analisi condotte da Fusco nel 2022 hanno confermato il comportamento del LV GLS a riposo nei pazienti CoA, evidenziandone valori ai limiti inferiori per la normalità e significativamente ridotti rispetto agli individui senza malattie cardiovascolari. [52]

I risultati del nostro studio, in linea con la letteratura, confermano che nella gestione dei pazienti affetti da CoA gli indici di deformazione miocardica presentano una maggiore capacità rispetto all'ecocardiografia standard nell'individuare alterazioni sistoliche precliniche, in quanto rilevano anomalie precoci del miocardio e quadri iniziali di disfunzionalità contrattile.

In particolare i risultati raggiunti hanno evidenziato che le fibre subendocardiche risentono maggiormente dell'aumentato postcarico rispetto a quelle sub-epicardiche e circonferenziali. Infatti, il GLS diminuisce in relazione ad un aumentato afterload, testimoniato da valori elevati di gradiente transistmico. Questo trend è in linea con lo studio di Di Salvo nel quale lo strain rate sistolico longitudinale era significativamente ridotto, anche in assenza di stress telediastolici.

Dal punto di vista fisiopatologico, diversi elementi di questa patologia, quali la rigidità vascolare, la ricoartazione e l'ipertensione arteriosa, possono contribuire a determinare quadri di iniziale disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Nel lungo termine, poi, il graduale rimodellamento cardiaco, caratterizzato da ipertrofia inappropriata, aumentata fibrosi e rigidità ventricolare, può causare uno scadimento delle capacità funzionali, fino a raggiungere quadri di disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro.

In questo contesto, il GLS costituisce un parametro con una forte valenza prognostica nell'identificare quadri di disfunzione subclinica da trattare il più precocemente possibile. Inoltre, sulla base dei nostri risultati, è presumibile affermare che l'insorgenza della compromissione della funzione sistolica sia indipendente da eventuali modifiche dell'*afterload*.

Le prospettive future prevedono l'analisi del Myocardial Work a partire dalle nostre immagini ecografiche con lo scopo di studiare il comportamento del ventricolo sinistro durante un test da sforzo in pazienti affetti da Coartazione aortica trattata con successo.

6.1 LIMITAZIONI

Questo studio presenta delle limitazioni.

In primo luogo, si tratta di uno studio monocentrico prospettico e quindi la ridotta numerosità campionaria è stata in parte inficiata da esso. L'arruolamento dei pazienti ha previsto il soddisfacimento di criteri antropometrici ben precisi, in particolare la necessità di un'altezza minima di 140 cm, conditio sine qua non per poter svolgere l'esercizio sulla bicicletta semi-supina. Tale richiesta ha purtroppo escluso diversi pazienti potenzialmente candidabili.

La raccolta di tutte le informazioni ecocardiografiche è risultata in parte incompleta per alcuni pazienti. Ciò è correlato alla ridotta qualità di immagini durante la fase di esercizio, che risulta secondaria a diversi fattori: la repentina risposta cronotropa, il difficoltoso mantenimento della posizione sulla bicicletta da parte del paziente (pedalata costante contro sforzo sempre più crescente, stato di ipersudorazione, presenza di 15 elettrodi sul torace e dorso, bracciale dello sfigmomanometro), difficoltà da parte dell'operatore di ottenere immagini ecografiche ottimali per presenza di ipersudorazione-movimento del paziente sulla bicicletta o per interruzione precocissima dell'esame per mancata compliance muscolare.

Infine il tempo di follow up dei pazienti non è stato così ampio (pari a 3.75 anni) e questa condizione potrebbe aver influito sul limitato numero di complicanze insorte. Pertanto è necessario proseguire il follow-up di questi pazienti mediante

ecocardiografia con stress fisico sia per studiare in maniera più approfondita la deformazione cardiaca ed i suoi meccanismi sotto sforzo così come rilevare ulteriori parametri predittivi al fine di comprendere meglio l'evolutivezza della patologia.

7. CONCLUSIONI

Da questo studio emerge l'importanza di valutare il profilo ecografico dell'aorta dal momento che un aumento del gradiente a livello dell'istmo aortico ed alterazioni del flusso in aorta discendente sono associate significativamente ad eventi di recoartazione. Per ottenere una valutazione quanto più completa possibile è necessario ricorrere all'ecocardiografia sotto stress in quanto permette di analizzare eventuali peggioramenti in tale sede.

Per quanto concerne la valutazione della funzionalità sistolica, si sottolinea l'importanza di ricorrere all'analisi del Global Longitudinal Strain, oltre alla misurazione del LVEF. Infatti il GLS, metodica innovativa e facilmente riproducibile, risulta estremamente efficace nel predire un precoce indebolimento del cuore e nel rilevare una disfunzione cardiaca, che spesso risulta ancora in uno stato subclinico.

Il riconoscimento precoce dei primi segni di disfunzione sistolica subclinica permette di migliorare la diagnosi precoce delle complicanze e quindi di intervenire il più tempestivamente possibile.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Yokoyama, U., Ichikawa, Y., Minamisawa, S., & Ishikawa, Y. (2017). Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus. In *Journal of Physiological Sciences* (Vol. 67, Issue 2, pp. 259–270). Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0512-x>
2. THE JOURNAL OF THORACIC SURGERY. (n.d.).
3. Salciccioli, K. B., & Zachariah, J. P. (2023). Coarctation of the Aorta: Modern Paradigms Across the Lifespan. In *Hypertension* (Vol. 80, Issue 10, pp. 1970–1979). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19454>
4. Dijkema, E. J., Leiner, T., & Grotenhuis, H. B. (2017a). Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. In *Heart* (Vol. 103, Issue 15, pp. 1148–1155). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311173>
5. Freylikhman, O., Tatarinova, T., Smolina, N., Zhuk, S., Klyushina, A., Kiselev, A., Moiseeva, O., Sjoberg, G., Malashicheva, A., & Kostareva, A. (2014). Variants in the NOTCH1 gene in patients with aortic coarctation. *Congenital Heart Disease*, 9(5), 391–396. <https://doi.org/10.1111/chd.12157>
6. Kenny, D., & Hijazi, Z. M. (2011). Coarctation of the aorta: From fetal life to adulthood. In *Cardiology Journal* (Vol. 18, Issue 5, pp. 487–495). <https://doi.org/10.5603/CJ.2011.0003>
7. Peterson, R. T., Shaw, S. Y., Peterson, T. A., Milan, D. J., Zhong, T. P., Schreiber, S. L., MacRae, C. A., & Fishman, M. C. (2004). Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nature Biotechnology*, 22(5), 595–599. <https://doi.org/10.1038/nbt963>
8. Raza, S., Aggarwal, S., Jenkins, P., Kharabish, A., Anwer, S., Cullington, D., Jones, J., Dua, J., Papaioannou, V., Ashrafi, R., & Moharem-Elgamal, S. (2023). Coarctation of the Aorta: Diagnosis and Management. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132189>

- 9 Bayer, M. L., Frommelt, P. C., Blei, F., Breur, J. M. P. J., Cordisco, M. R., Frieden, I. J., Goddard, D. S., Holland, K. E., Krol, A. L., Maheshwari, M., Metry, D. W., Morel, K. D., North, P. E., Pope, E., Shieh, J. T., Southern, J. F., Wargon, O., Siegel, D. H., & Drolet, B. A. (2013). Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry). *American Journal of Cardiology*, 112(12), 1948–1952. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.025>
- 10 Chad, L., Dubinski, W., Hawkins, C., Pope, E., Bernstein, S., & Chiasson, D. (2012). Postmortem vascular pathology in phaces syndrome: A case report. *Pediatric and Developmental Pathology*, 15(6), 507–510. <https://doi.org/10.2350/12-05-1203-CR.1>
- 11 Singh, S., Hakim, F. A., Sharma, A., Roy, R. R., Panse, P. M., Chandrasekaran, K., Alegria, J. R., & Mookadam, F. (2015). Hypoplasia, Pseudocoarctation and Coarctation of the Aorta - A Systematic Review. In *Heart Lung and Circulation* (Vol. 24, Issue 2, pp. 110–118). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.08.006>
- 12 Elzenga, N. J., & Gittenberger-De Groot, A. C. (1983). Localised coarctation of the aorta An age dependent spectrum. In *Br Heart J* (Vol. 49).
- 13 Russell, G. A., Berry, P. J., Watterson, K., Dhasmana, J. P., & Wisheart, J. D. (1991). Patterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 102(4), 596–601. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(20\)31432-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(20)31432-x)
- 14 Vogt, M., Kühn, A., Baumgartner, D., Baumgartner, C., Busch, R., Kostolny, M., & Hess, J. (2005). Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: Proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation*, 111(24), 3269–3273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529792>
- 15 Nance, J. W., Ringel, R. E., & Fishman, E. K. (2016a). Coarctation of the aorta in adolescents and adults: A review of clinical features and CT imaging. In *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* (Vol. 10, Issue 1, pp. 1–12). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.11.002>
- 16 Gach, P., Dabadie, A., Sorensen, C., Quarello, E., Bonello, B., Pico, H., Hugues, N., Petit, P., & Gorincour, G. (2016). Multimodality imaging of aortic coarctation: From the fetus to the adolescent. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 97(5), 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.03.006>

- 17 Shone, J. D., ST I ms, R. D., C Anderson, R. A., Adams, P., WALTON LuI EHEI, U., mtd IEsSII EDWARDS, A. E., & Minneapolis, M. D. (n.d.). Clinical Studies The Developmental Complex of “Parachute Mitral Valve,” Supravalvular Ring of Left Atrium, Subaortic Stenosis, and Coarctation of Aorta*.
- 18 Abbruzzese, P. A., & Aidala, E. (2007). Aortic coarctation: an overview Definition and incidence. In Italian Federation of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). <http://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine>
- 19 Joshi G., Skinner G., Shebani S. O.. Presentation of coarctation of the aorta in the neonates with short and long term implications. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.12.003>
- 20 Agasthi, P., Pujari, S. H., Tseng, A., Graziano, J. N., Marcotte, F., Majdalany, D., Mookadam, F., Hagler, D. J., & Arsanjani, R. (2020). Management of adults with coarctation of aorta. In *World Journal of Cardiology* (Vol. 12, Issue 5, pp. 167–191). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i5.167>
- 21 Isselbacher, E. M., Preventza, O., Black, J. H., Augoustides, J. G., Beck, A. W., Bolen, M. A., Braverman, A. C., Bray, B. E., Brown-Zimmerman, M. M., Chen, E. P., Collins, T. J., DeAnda, A., Fanola, C. L., Girardi, L. N., Hicks, C. W., Hui, D. S., Jones, W. S., Kalahasti, V., Kim, K. M., ... Joseph Woo, Y. (2022). 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 146, Issue 24, pp. E334–E482). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106>
- 22 Leo, I., Sabatino, J., Avesani, M., Moscatelli, S., Bianco, F., Borrelli, N., De Sarro, R., Leonardi, B., Calcaterra, G., Surkova, E., & Di Salvo, G. (2024). Non-Invasive Imaging Assessment in Patients with Aortic Coarctation: A Contemporary Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13010028>
- 23 Parthiban, A., & Shirali, G. (2016). Assessment of the structure and function of the aorta by echocardiography. In *Cardiology in the Young* (Vol. 26, Issue 8, pp. 1543–1552). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1047951116001219>

- 24 Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009) Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:356–364. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
- 25 RADIOPAEDIA. (n.d.).
- 26 Baumgartner, H., de Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., Jung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., Windecker, S., Aboyans, V., ... Touyz, R. M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 6, pp. 563–645). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- 27 Agasthi, P., Pujari, S. H., Tseng, A., Graziano, J. N., Marcotte, F., Majdalany, D., Mookadam, F., Hagler, D. J., & Arsanjani, R. (2020). Management of adults with coarctation of aorta. In *World Journal of Cardiology* (Vol. 12, Issue 5, pp. 167–191). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i5.167>
- 28 Cardoso, G., Abecasis, M., Anjos, R., Marques, M., Koukoulis, G., Aguiar, C., & Neves, J. P. (2014). Aortic coarctation repair in the adult. In *Journal of Cardiac Surgery* (Vol. 29, Issue 4, pp. 512–518). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jocs.12367>
- 29 IC Omeje, R. P. M. S. M. N. e V. H. (n.d.). Surgical treatment of aortic coarctation.
- 30 Choudhary P., Canniffe C., Jackson DJ, Tanous D, Walsh K, Celemajer DS. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta. 2015 Aug;101(15):1190-5. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307035.
- 31 Bhatt, A. B., & Yeh, D. D. (2015). Long-term outcomes in coarctation of the aorta: An evolving story of success and new challenges. In *Heart* (Vol. 101, Issue 15, pp. 1173–1175). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307641>
- 32 Hager, A., Kanz, S., Kaemmerer, H., Schreiber, C., & Hess, J. (2007). Coarctation Long-term Assessment (COALA): Significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of

isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 134(3). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.027>

- 33 Brili, S., Tousoulis, D., Antoniadis, C., Aggeli, C., Roubelakis, A., Papathanasiu, S., & Stefanadis, C. (2005). Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis*, 182(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.030>
- 34 Kenny, D., Polson, J. W., Martin, R. P., Paton, J. F. R., & Wolf, A. R. (2011). Hypertension and coarctation of the aorta: An inevitable consequence of developmental pathophysiology. In *Hypertension Research* (Vol. 34, Issue 5, pp. 543–547). <https://doi.org/10.1038/hr.2011.22>
- 35 de Divitiis M., Rubba P., Calabrò R. Arterial hypertension and cardiovascular prognosis after successful repair of aortic coarctation: A clinical model for the study of vascular function. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.08.002>
- 36 Donti, A., Spinardi, L., Brighenti, M., Faccioli, L., Leoni, C., Fabi, M., Trossello, M. P., Gargiulo, G. D., & Bonvicini, M. (2015). Frequency of intracranial aneurysms determined by magnetic resonance angiography in children (mean age 16) having operative or endovascular treatment of coarctation of the aorta (Mean Age 3). *American Journal of Cardiology*, 116(4), 630–633. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.030>
- 37 Stout, K. K., Daniels, C. J., Aboulhosn, J. A., Bozkurt, B., Broberg, C. S., Colman, J. M., Crumb, S. R., Dearani, J. A., Fuller, S., Gurvitz, M., Khairy, P., Landzberg, M. J., Saidu, A., Valente, A. M., & Van Hare, G. F. (2019). 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(14), e698–e800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
- 38 Stout, K. K., Daniels, C. J., Aboulhosn, J. A., Bozkurt, B., Broberg, C. S., Colman, J. M., Crumb, S. R., Dearani, J. A., Fuller, S., Gurvitz, M., Khairy, P., Landzberg, M. J., Saidu, A., Valente, A. M., & Van Hare, G. F. (2019). 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(14), e698–e800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
- 39 Biswas, M., Sudhakar, S., Nanda, N. C., Buckberg, G., Pradhan, M., Roomi, A. U., Gorissen, W., & Houle, H. (2013). Two- and three-dimensional speckle

tracking echocardiography: Clinical applications and future directions. *Echocardiography*, 30(1), 88–105. <https://doi.org/10.1111/echo.12079>

- 40 Haugaa, K. H., & Dejgaard, L. A. (2018). Global Longitudinal Strain: Ready for Clinical Use and Guideline Implementation *. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 71, Issue 18, pp. 1958–1959). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.015>
- 41 Park, J. J., Park, J. B., Park, J. H., & Cho, G. Y. (2018). Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 1947–1957. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064>
- 42 Abou R., van der Bijl P., Bax Jeroen, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316215>
- 43 Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L., & Zamorano, J. L. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 14(7), 611–644. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>
- 44 Liu, D., Hu, K., Nordbeck, P., Ertl, G., Störk, S., & Weidemann, F. (2016). Longitudinal strain bull’s eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. In *European Journal of Medical Research* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y>
- 45 Clarke M., Zannino D., Stewart N., Glenning J., Pineda-Guevara S., (2021) Normative blood pressure response to exercise stress testing in children and adolescents. doi: 10.1136/openhrt-2021-001807
- 46 Ching Kit Chen, MD, Barbara Cifra, MD, Gareth J. Morgan, MD, Taisto Sarkola, MD, Cameron Slorach, RDCS, Hui Wei, MD, Timothy J. Bradley, MBChB, Cedric Manlhiot, BSc, Brian W. McCrindle, MD, Andrew N. Redington, MD, Lee N. Benson, MD, and Luc Mertens, MD, PhD, Toronto, Ontario, Canada. Left Ventricular Myocardial and Hemodynamic Response to Exercise in Young Patients after Endovascular Stenting for Aortic Coarctation. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.017

- 47 Beata Róg¹, Magdalena Okólska¹, Piotr Weryński², Piotr Wilkołek, Tomasz Pawelec⁴, Jacek Pająk⁵, Piotr Podolec³, Lidia Tomkiewicz-Pająk. Long-term observation of adults after successful repair of aortic coarctation 2019;15(4):455-464. doi: 10.5114/aic.2019.90220.
- 48 Beekman RH, Katz BP, Moorehead- Steffens, Rocchini AP, Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *AM J Cardiology* 52: 112, 1983
- 49 Olga Trojnarśka, Katarzyna Mizia-Stec, Marcin Gabriel, Ludwina Szczepaniak-Chicheł, Agnieszka Katarzyn'ska-Szymanska, Stefan Grajek, Andrzej Tykarski , Zbigniew Gasior, Lucyna Kramer. Parameters of arterial function and structure in adult patients after coarctation repair. *Heart Vessels* (2011) 26:414–420 DOI 10.1007/s00380-010-0063-7
- 50 Di Salvo, G., Pacileo, G., Limongelli, G., Verrengia, M., Rea, A., Santoro, G., Gala, S., Castaldi, B., D'Andrea, A., Caso, P., Russo, M. G., & Calabró, R. (2007). Abnormal regional myocardial deformation properties and increased aortic stiffness in normotensive patients with aortic coarctation despite successful correction: An ABPM, standard echocardiography and strain rate imaging study. *Clinical Science*, 113(5–6), 259–266. <https://doi.org/10.1042/CS20070085>
- 51 Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE et al (2013) Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29(1):141–150
- 52 Fusco, F., Scognamiglio, G., Merola, A., Palma, M., Abbate, M., Del Giudice, C., Papaccioli, G., & Sarubbi, B. (2023). Advanced echocardiographic assessment in adults with repaired aortic coarctation: myocardial work analysis provides novel insights on left ventricular mechanics. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 39(1), 51–60. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02704-x>
- 53 Buckberg G., Hoffman J., Nanda N., Coghlan C., Saleh S, Athanasuleas C. Ventricular torsion and untwisting: further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01448.x.
- 54 Lang, R. M., Badano, L. P., Victor, M. A., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Retzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>