

**Università degli studi di Padova**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

Dipartimento Salute della Donna e del Bambino - DIDAS

Direttore: Ch.mo Prof. Giorgio Perilongo

U.O.C di Cardiologia Pediatrica

Direttore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA

**Utilità dell'ecocardiografia e della risonanza magnetica  
cardiaca nella gestione dei pazienti con Tetralogia di Fallot:  
studio retrospettivo multicentrico**

**Relatore:** Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

**Correlatore:** Dott.ssa Jolanda Sabatino

**Laureanda:** Alessia Fattoretto

**Anno Accademico: 2021 / 2022**

# INDICE

<b>1</b>	<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
1.1	PRESUPPOSTI DELLO STUDIO .....	1
1.2	SCOPO DELLO STUDIO .....	1
1.3	MATERIALI E METODI .....	1
1.4	RISULTATI.....	2
1.5	CONCLUSIONI .....	2
1.6	BACKGROUND .....	3
1.7	AIM OF THE STUDY .....	3
1.8	MATERIALS AND METHODS.....	3
1.9	RESULTS .....	4
1.10	CONCLUSIONS .....	4
<b>2</b>	<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
2.1	DEFINIZIONE E STORIA DELLA TETRALOGIA DI FALLOT ..	5
2.2	EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DELLA TETRALOGIA.....	8
2.3	PATOGENESI E MORFOLOGIA DELLA TETRALOGIA .....	9
2.3.1	Difetto del setto interventricolare.....	12
2.3.2	Stenosi dell'efflusso polmonare.....	12
2.3.3	Aorta a cavaliere .....	13
2.3.4	Ipertrofia del ventricolo destro.....	13
2.4	ALTERAZIONI ANATOMICHE ASSOCIATE E VARIANTI MORFOLOGICHE DELLA TETRALOGIA .....	13
2.4.1	Alterazioni anatomiche associate.....	13
2.4.2	TOF con atresia polmonare (TOF/PA) .....	14
2.4.3	TOF con aplasia polmonare (TOF/APV).....	14
2.4.4	TOF con ventricolo destro a doppia uscita (TOF/DORV).....	15
2.4.5	TOF con canale atrioventricolare (TOF/CAV).....	16

2.5	FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA.....	17
2.5.1	Modalità di presentazione clinica.....	17
2.5.2	Esame obiettivo .....	19
2.5.3	Elettrocardiogramma.....	19
2.6	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI .....	20
2.6.1	Ecocardiografia fetale .....	20
2.6.2	Ecocardiografia transtoracica (TTE) e transesofagea (TEE) .....	21
2.6.3	Radiografia toracica .....	23
2.6.4	Cateterismo cardiaco .....	23
2.6.5	Risonanza magnetica cardiaca (CMR) e TC .....	24
2.7	TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	25
2.7.1	Trattamento palliativo .....	25
2.7.2	Trattamento chirurgico correttivo .....	26
2.7.2.1	Approccio trans-ventricolare .....	27
2.7.2.2	Approccio transatriale – transpolmonare.....	28
2.8	PROGNOSI E SOPRAVVIVENZA .....	30
2.8.1	Complicanze a lungo termine e gestione dei pazienti.....	30
2.9	REINTERVENTO .....	33
2.9.1	PVR.....	33
<b>3</b>	<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>36</b>
4.1	PAZIENTI E PROTOCOLLO DI SELEZIONE.....	36
4.2	RACCOLTA DEI DATI.....	37
4.2.1	Dati anagrafici e biometrici.....	37
4.2.2	Dati clinici.....	37
4.2.3	Dati elettrocardiografici .....	38
4.2.4	Dati di risonanza magnetica .....	38
4.2.5	Dati di ecocardiografia.....	41
4.2.6	Outcomes .....	46
4.2.7	Dati del test da sforzo cardiopolmonare.....	47

4.3	ANALISI STATISTICA.....	48
<b>5</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>49</b>
5.1	PAZIENTI .....	49
5.2	DATI DI ELETTROCARDIOGRAFIA.....	50
5.3	DATI DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA.....	50
5.4	DATI DI ECOCARDIOGRAFIA .....	52
5.5	CORRELAZIONI TRA RISULTATI DI ECOCARDIOGRAFIA E CMR.....	53
5.6	OUTCOMES .....	54
5.7	DATI DEL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE .....	55
<b>6</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>57</b>
6.1	LIMITAZIONI.....	60
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>62</b>

## 1 RIASSUNTO

### 1.1 PRESUPPOSTI DELLO STUDIO

La Tetralogia di Fallot (TOF) è la più comune cardiopatia congenita responsabile di cianosi e la popolazione di pazienti in sp-TOF (status post correzione) è in rapida crescita. I bambini e, più frequentemente, i giovani adulti in sp-TOF sviluppano complicanze nel lungo termine; in particolare, la morte cardiaca improvvisa e le aritmie ventricolari potenzialmente fatali risultano essere un problema di importante rilevanza clinica.

### 1.2 SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è stato di descrivere e analizzare il follow up dei pazienti in sp-TOF, al fine di identificare parametri e fattori di rischio utili nel predire l'insorgenza di complicanze a lungo termine.

### 1.3 MATERIALI E METODI

Questo è uno studio di coorte retrospettivo multicentrico. Sono stati inclusi 176 pazienti in sp-TOF non sottoposti a procedura di sostituzione valvolare polmonare. L'età media dei pazienti era di  $22,9 \pm 8,8$  anni. I dati elettrocardiografici (ECG), del test da sforzo cardiopolmonare (CPET), dell'ecocardiografia e della risonanza magnetica cardiaca (CMR) sono stati analizzati retrospettivamente. I pazienti sono stati suddivisi tenendo conto dell'età al momento dell'intervento correttivo (< e > di 12 mesi) e del tempo trascorso da quest'ultimo (< e  $\geq$  di 25 anni).

È stato utilizzato un end-point composito costituito da eventi cardiovascolari maggiori (morte improvvisa cardiaca, tachicardia ventricolare sostenuta e non, morte improvvisa cardiaca abortita o sincope).

## 1.4 RISULTATI

Nei pazienti operati da più di 25 anni, i valori di CPET non sono risultati essere significativamente differenti, mentre è stato evidenziato come la FE del VS, misurata tramite CMR o ecocardiografia, fosse leggermente ma significativamente ridotta.

I pazienti di età più avanzata al momento della chirurgia (> di 12 mesi) presentavano valori significativamente ridotti di VO<sub>2</sub> max al CPET, mentre l'area dell'AD e dell'AS, nonché il diametro basale del VD, risultavano essere significativamente più dilatati.

Nel corso di un follow up medio di  $2,6 \pm 1,32$  anni, 1 paziente è morto improvvisamente, 5 hanno presentato TV, 3 hanno presentato tachiaritmie atriali e 4 hanno avuto episodi sincopali.

All'analisi univariata, l'area dell'atrio sinistro/BSA (P=0,044) e lo strain longitudinale del VD (P=0,010) mostravano una correlazione significativa con l'end-point combinato. Pazienti con TV all'Holter ECG riportavano, invece, una significativa riduzione della funzione ventricolare destra in termini di CMR-FE e di FAC ecocardiografica.

Infine, pazienti con TOF e valori di VO<sub>2</sub> max borderline o ridotti presentavano uno strain longitudinale della parete libera del VD significativamente peggiore.

## 1.5 CONCLUSIONI

La sopravvivenza a lungo termine e le condizioni cliniche post correzione di TOF durante l'infanzia sono generalmente buone e lo status funzionale dei pazienti può essere eccellente fino a 25 anni dopo l'operazione. Pazienti di età più avanzata al momento della chirurgia presentano una riduzione relativa dello status funzionale rispetto ai pazienti che vengono sottoposti all'intervento più precocemente.

I risultati del nostro studio, infine, evidenziano come la valutazione della funzione del VD (mediante ecocardiografia, CMR, o analisi dello strain) sia indispensabile, perché, generalmente, valori alterati sono correlati a prognosi peggiore, ricorrenza di TV e riduzione dello status funzionale nei pazienti in sp-TOF.

## 1.6 BACKGROUND

Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common cyanotic congenital heart disease and the population of TOF repair survivors is growing rapidly. Children and, more frequently, young adults with repaired TOF develop late complications. Sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmia remain a concern in patients with repaired tetralogy of Fallot.

## 1.7 AIM OF THE STUDY

The aim of this study was to describe and analyze long-term follow-up of patients with repaired TOF to identify parameters and risk factors, helpful in predicting the onset of complications.

## 1.8 MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective multi-centre cohort study. Consecutive 176 patients with repaired TOF who did not undergo pulmonary valve replacement were included. Mean age of all patients was  $22.9 \pm 8.8$  years. The electrocardiographic (ECG), cardiopulmonary exercise testing (CPET), echocardiographic and cardiac magnetic resonance (CMR) data were reviewed retrospectively. Patients were screened according to the age at surgery (<12 months and >12 months) and the time since the repair (< 25 years and  $\geq 25$  years).

A composite end point of major adverse cardiovascular events (sudden cardiac death, sustained and non-sustained ventricular tachycardia, resuscitated sudden cardiac death, or syncope) was used.

## 1.9 RESULTS

CPET values were not significantly different in patients with more than 25 years since the repair. Left ventricular ejection fractions measured either by CMR or echocardiography were slight but significantly reduced in patients with more than 25 years since the corrective surgery.

Patients with older age at surgery (>12 months) had significantly reduced  $VO_2$  max at CPET, larger RA and LA areas and larger RV basal diameter.

During a median follow-up of 2.9 years, 1 patient died suddenly, 5 had documented ventricular tachycardia, 3 had atrial tachyarrhythmia and other 4 had syncope.

On univariate analysis, echocardiographic left atrial area/BSA ( $P=0.044$ ) and right ventricular longitudinal strain ( $P=0.010$ ) were significantly related to the combined end point.

Patients with reported VT at Holter ECG presented significantly reduced right ventricular function in terms of CMR-EF and echocardiographic FAC.

Finally, TOF patients with borderline/impaired predicted  $VO_2$  max at CPET presented with significantly reduced RV freewall longitudinal strain.

## 1.10 CONCLUSIONS

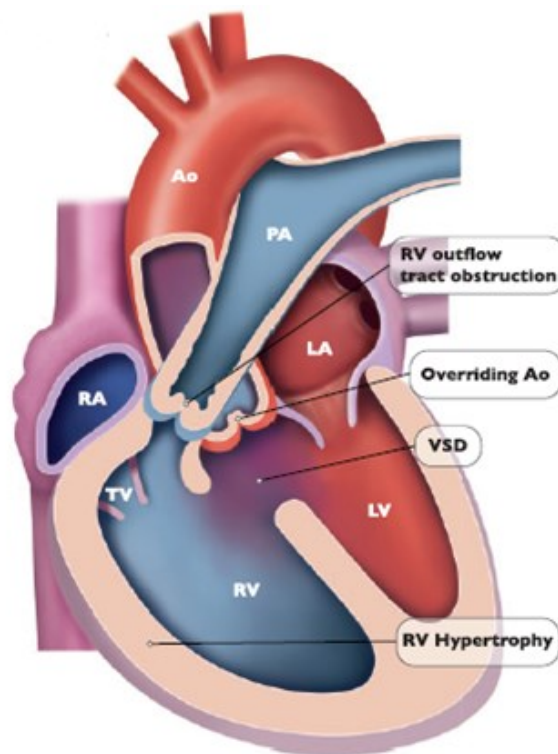
Long-term survival and clinical condition after surgical correction of TOF in infancy are generally good and the late functional status in TOF - operated patients could be excellent up to 25 years after the repair. However, patients with older age at surgery have relative reduced functional status compared with those undergoing early repair. The echocardiographic and CMR evaluation of RV function is crucial, since abnormal values of RV function in our study are related to worse prognosis, recurrency of VT and reduced functional status in patients with repaired TOF.



## 2 INTRODUZIONE

### 2.1 DEFINIZIONE E STORIA DELLA TETRALOGIA DI FALLOT

La Tetralogia di Fallot (TOF) è la più comune cardiopatia congenita responsabile di cianosi. I pazienti affetti sviluppano, nel corso dell'embriogenesi, la malformazione correlata all'insorgere della patologia, ovvero la deviazione anterocefalica del setto conale o infundibolare, da cui scaturiscono le quattro anomalie caratterizzanti la Tetralogia: il difetto interventricolare (DIV), l'aorta a cavaliere del setto interventricolare, l'ostruzione dell'efflusso ventricolare destro e l'ipertrofia del ventricolo destro, conseguenza emodinamica dell'ostruzione dell'efflusso (Figura 1) [1].



**Figura 1** – L'immagine è stata ottenuta tagliando idealmente la parete anteriore del ventricolo destro e sinistro: è visibile il difetto interventricolare (VSD), l'aorta a cavaliere, la stenosi del tratto di efflusso del ventricolo destro e l'ipertrofia a livello del ventricolo destro [2].

La Tetralogia di Fallot prende nome da Etienne-Louis Arthur Fallot, medico e professore dell'università di Marsiglia, che nel 1888 pubblicò sulla rivista *Marseille Médical Journal* un articolo in cui esponeva l'anatomia cardiaca di pazienti cianotici utilizzando per la prima volta il termine "tetralogia" per descrivere le quattro alterazioni presenti nel cuore di questi soggetti. Fallot nominò la patologia "maladie bleue" o "cyanose cardiaque" e formulò la teoria secondo cui alla base di quest'ultima era presente un unico processo patologico a livello della valvola polmonare e dell'infundibolo subpolmonare, che rendeva quindi l'associazione delle quattro anomalie non casuale [3].

Fu però Niel Stensen, anatomista danese, il primo a descrivere già nel 1671 un cuore di anatomia anormale molto simile a quella presente nella Tetralogia di Fallot, riscontrata in un feto con ectopia cordis.

Negli anni altri anatomisti e cardiologi diedero il loro contributo alla conoscenza della fisiopatologia e della clinica della patologia; tra questi Eduard Sandifort, medico olandese, il quale nel 1777 evidenziò la possibilità che la presenza del dotto arterioso pervio potesse migliorare la clinica di pazienti con stenosi a livello dell'efflusso polmonare, William Hunter, anatomista scozzese, e Thomas Bevil Peacock, cardiologo inglese, che nel 1784 e 1846 rispettivamente riportarono sintomi come la cianosi, la scarsa tolleranza all'esercizio fisico e la morte prematura nei pazienti affetti.

Nonostante ci siano dei riferimenti storici che rivelano come già verso la fine del XIX secolo Pierre Marie, medico e professore francese, avesse utilizzato l'eponimo attuale della patologia nel corso di alcune dissertazioni tenute all'Università di Parigi, storicamente si considera Maud Elizabeth Seymour Abbott, medico canadese e fondatrice della cardiologia pediatrica, come la prima ad averla intitolata "Tetralogia di Fallot" nel 1924 [4].

A partire dalla prima descrizione della Tetralogia studi successivi hanno evidenziato l'ampia variabilità nella presentazione dei difetti anatomici principali e come questi possano essere associati ad alterazioni minori. In particolare, il grado di ostruzione a livello del ventricolo destro (RVOTO), che può essere presente a livello infundibolare, della valvola polmonare, dell'arteria polmonare principale o dei rami dell'arteria polmonare è il fattore che

condiziona il flusso sanguigno anterogrado ai polmoni e che limita l'ossigenazione del sangue prima che esso giunga alla circolazione sistemica. Di conseguenza gli sforzi di ricerca si sono concentrati nel cercare di risolvere questa anomalia: Alfred Blalock, chirurgo statunitense, con la collaborazione della cardiologa Helen Taussig, effettuò nel 1944 il primo intervento palliativo al fine di favorire l'ossigenazione sanguigna ed evitare che l'immissione in circolo di sangue deossigenato causasse ipossia nei bambini affetti. Venne creata un'anastomosi termino-laterale tra arteria succlavia e arteria polmonare, che prese il nome di "shunt di Blalock-Taussig" [5]. Negli anni seguenti, poi, le tecniche chirurgiche vennero implementate e vennero anche modificati il timing della correzione chirurgica e la gestione postoperatoria dei pazienti, portando ad un miglioramento progressivo della sopravvivenza dei malati, che, secondo molteplici studi, ad oggi si attesta all'85% a 30 anni dalla nascita [1].

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DELLA TETRALOGIA

La prevalenza della Tetralogia di Fallot è di 3 ogni 10.000 neonati nati vivi ed essa costituisce approssimativamente il 7-10% di tutti i difetti congeniti cardiaci. È la più comune cardiopatia congenita responsabile di cianosi alla nascita e i maschi vengono colpiti in modo leggermente più frequente rispetto alle femmine [5]. La maggior parte dei casi sembra essere sporadica, ma il rischio di ricorrenza tra fratelli è del 3% se un fratello è affetto e dell'8% se più di un fratello è affetto [6].

L'eziologia è multifattoriale e si possono distinguere fattori di rischio di tipo ambientale e genetico. Una maggior incidenza della patologia è stata associata all'assunzione di acido retinoico da parte della madre nel primo trimestre di gravidanza, diabete materno non trattato e fenilchetonuria materna [5].

Circa 50 sindromi sono state correlate all'insorgenza di TOF [7] e le anomalie cromosomiche riguardano fino al 25% dei pazienti. Tra queste ci sono la trisomia 21, 18 e 13 e le più frequenti microdelezioni del cromosoma 22q11.2, presenti nel 94% dei pazienti con sindrome di Di George, sindrome da immunodeficienza primaria associata a ipoplasia o assenza del timo e delle paratiroidi, malformazioni del palato, alterazioni dell'apprendimento e anomalie cardiache e nell'83% dei pazienti con sindrome velo-cardio-facciale. Le microdelezioni sono state rilevate nel 40% dei pazienti con TOF e atresia polmonare e nel 20% dei pazienti con TOF e stenosi polmonare e la microdelezione del gene *TBX1*, codificante per un fattore di trascrizione essenziale nell'embriogenesi, sembra essere quella maggiormente legata all'insorgenza della patologia [8].

È stata riscontrata, inoltre, un'associazione tra la Tetralogia e le mutazioni dei geni *JAG1*, situato nel cromosoma 20p12 e più raramente di *NOTCH2*, generalmente presenti nei pazienti con sindrome di Alagille, disordine multisistemico caratterizzato da ipoplasia o agenesia dei dotti biliari, malformazioni vertebrali e alterazioni oculari in aggiunta alle anomalie cardiache [9].

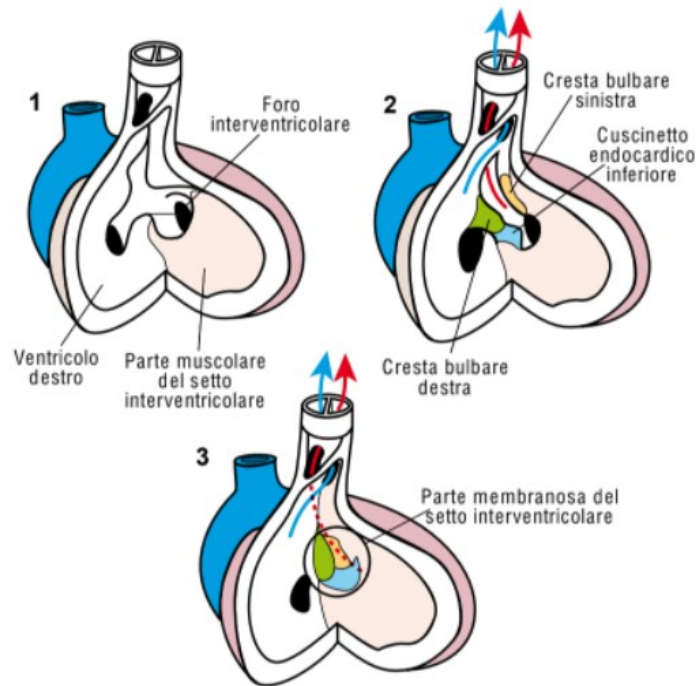
Ulteriori mutazioni sono state individuate nei pazienti con TOF non sindromica a livello dei geni *NKX2.5* e *ZFMP2/FOG2*, che codificano per fattori di trascrizione e regolatori di fattori di trascrizione implicati nella morfogenesi cardiaca [10,11]. Anche il polimorfismo del gene *MTHFR* ha mostrato determinare un incremento del rischio di sviluppo della patologia [12].

### 2.3 PATOGENESI E MORFOLOGIA DELLA TETRALOGIA

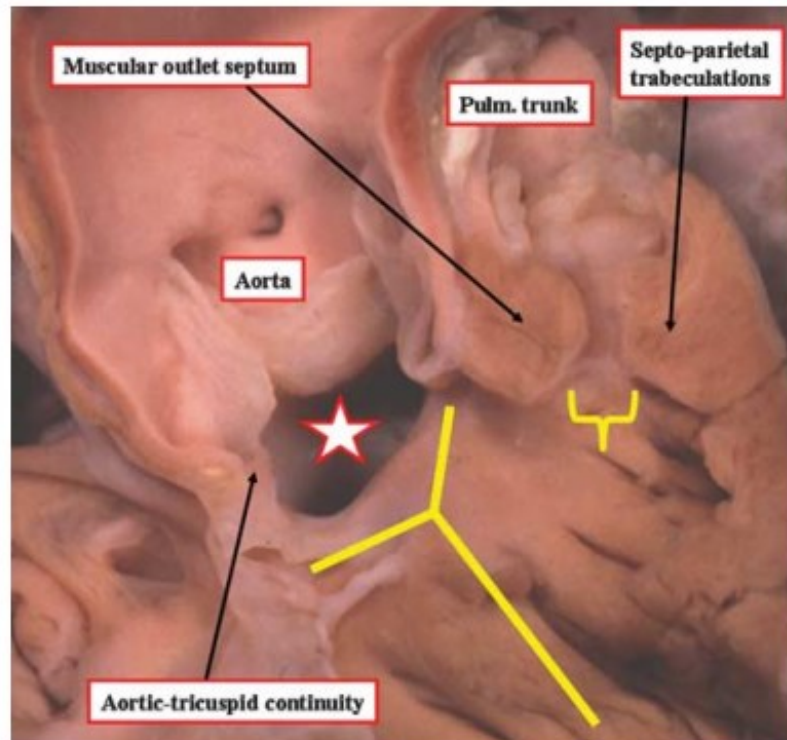
La Tetralogia di Fallot ha origine in seguito ad una malformazione della regione tronco-conale a livello del tratto di efflusso cardiaco (OFT). Le conoscenze a questo proposito non sono ancora complete, ma è stato evidenziato come nei pazienti con anatomia cardiaca normale, nel corso dell'embriogenesi, ci sia una sottopopolazione di cellule della cresta neurale che migra verso il cuore attraverso gli archi faringei, colonizzando i cuscini tronco-conali destro e sinistro (anche detti creste tronco-conali/bulbari). I cuscini tronco-conali si fondono progressivamente con andamento spiraliforme contribuendo alla formazione del setto aortico-polmonare (setto conale o infundibolare); in questo modo si viene a formare a livello del ventricolo destro il cono arterioso o infundibolo da cui ha origine l'arteria polmonare e nel ventricolo sinistro il vestibolo aortico da cui si diparte l'aorta. I cuscini tronco-conali successivamente si uniscono al cuscinio atrioventricolare endocardico inferiore che costituisce la parte muscolare del setto interventricolare, andando a chiudere intorno alla quinta settimana di embriogenesi il forame ventricolare che teneva in comunicazione i due ventricoli e formando la parte membranosa del setto interventricolare (Figura 2) [13].

Nei pazienti con TOF, invece, vi è un arresto della migrazione delle cellule della cresta neurale e questo porta ad un'errata rotazione dei cuscini tronco-conali. Si verifica quindi un'anomala formazione del setto conale, il quale devia antero-superiormente e non si allinea correttamente con il setto interventricolare muscolare sottostante, costituito in massima parte da tessuto muscolare e percorso lungo tutta la sua superficie di destra dalla trabecola setto-marginale (detta anche banda settale). Quest'ultima, a livello dell'efflusso ventricolare destro, si biforca in due bande a forma di Y, una più craniale, che supporta i lembi della valvola polmonare e una più caudale che dà origine al muscolo papillare mediale [14]. Fisiologicamente, la cresta sopraventricolare (anche detta "muscular outlet septum"), ovvero la porzione muscolare del setto conale presente a livello dell'efflusso destro e che separa la porzione di afflusso da quella di efflusso del ventricolo destro, dovrebbe inserirsi tra le due bande determinando la chiusura del setto interventricolare. Ciò non avviene nei pazienti con TOF perché il setto conale è deviato antero-superiormente e quindi permane un difetto a livello del setto

(VSD). Generalmente è associata alla deviazione del setto conale un'alterazione, più comunemente un'ipertrofia, delle trabecole setto-parietali, la quale contribuisce alla determinazione dell'ostruzione a livello dell'efflusso ventricolare destro (RVOTO) (Figura 3) [15].



**Figura 2** – Sepimentazione fisiologica dei ventricoli: il movimento spiraliforme delle creste bulbari (cuscinetti conali) porta alla loro fusione e alla formazione della parte membranosa del setto interventricolare [13].



**Figura 3** – Sezione del cuore che mette in evidenza il fenotipo tipico della Tetralogia di Fallot. Il setto conale (muscular outlet septum) è deviato antero-superiormente rispetto alla trabecola setto-marginale (Y gialla). Il tratto di efflusso del ventricolo destro (parentesi gialla) viene stenotizzato dalla deviazione del setto conale e dalla presenza dell'ipertrofia a livello delle trabecole setto-parietali. È evidente la presenza di comunicazione interventricolare (segnata dalla stella bianca) data da malallineamento tra setto conale e trabecola setto-marginale e la continuità tra i lembi delle valvole aortica e tricuspide a livello del margine postero-inferiore della comunicazione interventricolare [16].

### 2.3.1 Difetto del setto interventricolare

Il difetto interventricolare nella Tetralogia di Fallot è generalmente perimembranoso (o conoventricolare) e diversi studi hanno mostrato come i limiti anatomici di questo difetto siano variabili: superiormente è delimitato dal setto conale o da un residuo fibroso derivante dall'errata muscolarizzazione del setto conale, mentre postero-inferiormente il margine è costituito in alcuni pazienti da un'area di continuità fibrosa tra i lembi delle valvole aortica e tricuspide, che coinvolge anche un residuo della porzione interventricolare del setto membranoso ed in altri dalla continuità tra il lembo postero-inferiore della trabecola setto-marginale e la piega ventricolo-infundibolare (parte della cresta sopraventricolare) [15]. La dimensione del difetto può variare, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un difetto non restrittivo, che consente uno shunt bidirezionale; un difetto restrittivo non è comune e, in uno studio condotto su 269 pazienti, è risultato essere presente solo nell'1.5% dei casi [17].

### 2.3.2 Stenosi dell'efflusso polmonare

La stenosi dell'efflusso polmonare è determinata dal malallineamento del setto interventricolare ed è un'entità di tipo dinamico, il cui grado può essere esacerbato da una scarica catecolaminergica o da uno stato di basso volume intravascolare. L'ostruzione dell'efflusso coinvolge primariamente l'infundibolo subpolmonare, ma può estendersi anche oltre, dato che la valvola polmonare spesso risulta essere ipoplasica, stenotica, di morfologia bicuspidale o con semilune a funzione anomala. Inoltre, può esserci una stenosi a livello della giunzione sinotubulare, del tronco polmonare e delle arterie polmonari di destra e di sinistra [15]. La stenosi determina shunt destro-sinistro attraverso il DIV conoventricolare.



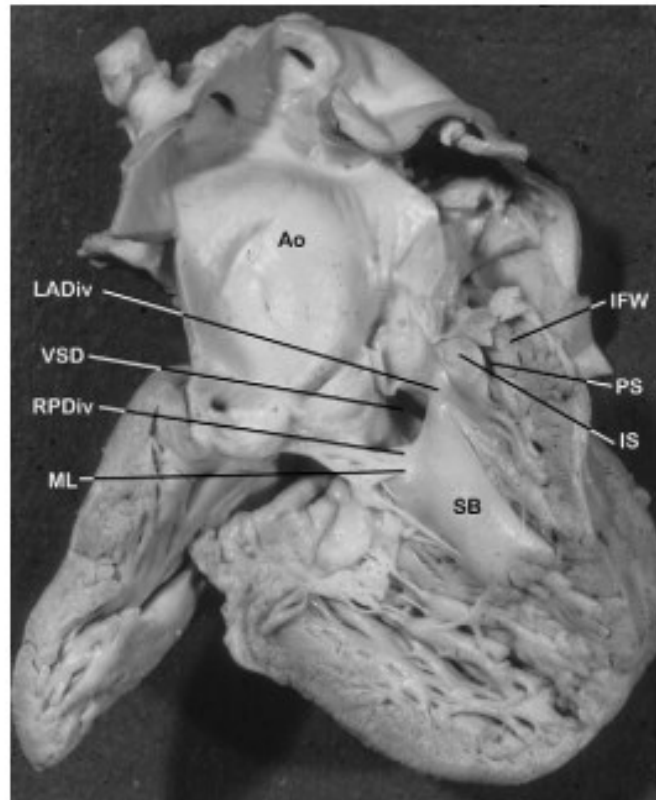
### 2.3.3 Aorta a cavaliere

La deviazione antero-superiore del setto conale determina un'alterazione nella posizione delle valvole semilunari: la valvola polmonare si trova posteriormente, a sinistra e inferiormente rispetto alla valvola aortica, la quale si colloca anteriormente, a destra e superiormente. È da sottolineare inoltre che nei pazienti con anatomia cardiaca normale sia il lembo coronarico sinistro che quello non coronarico della valvola aortica sono in continuità con il lembo anteriore della valvola mitrale tramite un anello fibroso, mentre nei pazienti con TOF solo il lembo coronarico sinistro della valvola aortica risulta essere collegato al lembo mitralico. Complessivamente queste alterazioni anatomiche determinano un'anomala posizione della radice aortica, deviata verso destra e a cavaliere del setto interventricolare [14].

A lungo termine, come conseguenza emodinamica dell'aumentato flusso aortico, derivante da entrambe le camere ventricolari, si avrà dilatazione della radice aortica [18].

### 2.3.4 Ipertrofia del ventricolo destro

L'ipertrofia del ventricolo destro non è una malformazione congenita, ma viene acquisita nel periodo post-natale in seguito al sovraccarico emodinamico a cui viene sottoposto il ventricolo. In seguito all'ostruzione dell'efflusso e alla presenza del difetto interventricolare, si genera una pressione ventricolare importante, a cui il ventricolo cerca di far fronte modificando la propria struttura [14].



**Figura 4** – Sezione di un ventricolo destro con severa ostruzione a livello dell’efflusso. Il setto infundibolare (IS), il ‘pavimento’ del tratto di efflusso dell’infundibolo subpolmonare e la parete libera infundibolare (IFW), ovvero il tetto del tratto di efflusso subpolmonare infundibolare, sono molto vicini l’un l’altro, determinando stenosi infundibolare subpolmonare (SP). Il setto infundibolare interseca il setto ventricolare anteriormente rispetto alla banda anteriore (LADiv), ramo di divisione della banda settale (SB), non unendosi a quest’ultima e determinando un difetto conoventricolare a livello del setto interventricolare (VSD). La banda posteriore destra (RPDiv), derivante dalla banda settale, è molto esile. Il muscolo di Lancisi, ovvero il muscolo papillare mediale (ML) costituisce invece il punto in cui il lembo anteriore della valvola tricuspide si inserisce a livello della banda settale ed è costituito dalla banda di divisione posteriore destra della banda settale. L’aorta ascendente (Ao) è dilatata per ragioni emodinamiche, dato che le arterie polmonari si fanno carico di una piccola parte del flusso di sangue uscente dal ventricolo destro, a causa dell’ostruzione polmonare [14].

## 2.4 ALTERAZIONI ANATOMICHE ASSOCIATE E VARIANTI MORFOLOGICHE DELLA TETRALOGIA

### 2.4.1 Alterazioni anatomiche associate

Oltre alle già elencate quattro anomalie principali, ulteriori alterazioni anatomiche possono modificare la presentazione clinica della patologia o condizionare il tipo di procedura chirurgica da attuare.

Nell'83% dei casi sono presenti difetti del setto interatriale, soprattutto di tipo ostium secundum e/o forame ovale pervio [19].

Nel 25% dei casi si individua un arco aortico destro, che non ha conseguenze emodinamiche, ma che può rendere complesse alcune procedure chirurgiche, come lo shunt di Blalock-Taussig.

Anomalie dell'origine delle arterie si verificano in 1/6 dei pazienti: le coronarie presentano generalmente origine ruotata in seguito a rotazione in senso orario della radice aortica, conseguenza della deviazione del setto conale e l'arteria discendente anteriore nasce nel 3% dei casi dall'arteria coronaria di destra, decorrendo in questo modo anteriormente al tratto di efflusso subpolmonare, potenziale sito di incisione chirurgica. A livello arterioso si possono riscontrare ulteriori anomalie, sebbene molto rare, come la presenza di una singola arteria coronaria destra o sinistra [20] o arterie polmonari incrociate tra loro, marker di delezione del cromosoma 22q11 [21].

Altre lesioni includono DIV muscolari multipli o di tipo canale atrioventricolare, che prendono contatto con il piano delle valvole atrioventricolari [20].

L'eventuale valvola tricuspide a cavaliere complica la chiusura del difetto interventricolare perimembranoso e spesso comporta una localizzazione anomala del tessuto di conduzione atrioventricolare [22].

Nell'11% dei pazienti con TOF, inoltre, è stata descritta una vena cava superiore sinistra che drena a livello del seno coronarico [20], mentre in un numero ristretto di casi sono state evidenziate anomalie a livello della parte sinistra del cuore, come malformazioni a livello valvolare aortico [23].

#### 2.4.2 TOF con atresia polmonare (TOF/PA)

La presenza di TOF con atresia polmonare (TOF/PA) rappresenta il quadro più severo di TOF, in quanto rende impossibile il flusso di sangue polmonare dal ventricolo destro verso la circolazione polmonare. La deviazione antero-cefalica del setto conale determina, oltre al DIV perimembranoso e all'aorta a cavaliere, una fusione del setto conale con la parete libera del ventricolo destro e con le trabecole setto-parietali con conseguente assenza di lume a livello del tratto di efflusso infundibolare [14].

Questa variante morfologica è caratterizzata da ampia variabilità a livello dell'irrorazione polmonare. Le arterie polmonari possono essere di dimensioni adeguate, confluenti e fornire irrorazione a tutti i segmenti polmonari grazie alla persistenza del dotto arterioso pervio (PDA) e l'atresia può limitarsi alla valvola polmonare o includere parte dei segmenti arteriosi polmonari. In alternativa è possibile lo sviluppo di arterie collaterali (MAPCAs) a partenza dall'aorta, toracica o addominale, che connettono il circolo sistemico con quello polmonare, in presenza di circolo arterioso polmonare centrale sviluppato, ipoplasico o in sua assenza, caso in cui le arterie collaterali forniranno irrorazione direttamente ai segmenti polmonari.

La gestione a lungo termine dei pazienti con atresia polmonare e MPCAs è complicata, in quanto le arterie collaterali presentano istologia molto simile a quella delle arterie muscolari sistemiche, con progressivo sviluppo di stenosi a seguito della proliferazione intimale e dell'ipertrofia muscolare. Il grado di stenosi è variabile: ci possono essere alcuni rami stenotici che determinano la non perfusione di alcuni segmenti polmonari ed altri non stenotici con tendenza all'iperafflusso e all'ipertensione polmonare [24,25].

#### 2.4.3 TOF con aplasia polmonare (TOF/APV)

La Tetralogia di Fallot con aplasia della valvola polmonare, anche detta "TOF con sindrome della valvola polmonare assente (APV)" è caratterizzata dalla presenza di lembi rudimentali della valvola polmonare e conseguente insufficienza polmonare, in aggiunta alle tipiche anomalie intracardiache della patologia.

La prevalenza nei pazienti con TOF si attesta tra il 3% e il 6%.

Nei neonati e nei bambini con TOF/APV vi è il riscontro di dilatazione aneurismatica dell'arteria polmonare o dei suoi rami con successiva compressione dell'albero tracheobronchiale, il che può causare severo distress respiratorio neonatale. Nel feto, invece, la progressiva dilatazione del ventricolo destro data dall'insufficienza polmonare e la correlata disfunzione ventricolare possono portare a idrope fetale.

Questi pazienti richiedono supporto ventilatorio preoperatorio e correzione chirurgica precoce durante il periodo neonatale; la prognosi è segnata da una consistente prevalenza di complicazioni respiratorie postchirurgiche con conseguente elevata mortalità [26].

#### 2.4.4 TOF con ventricolo destro a doppia uscita (TOF/DORV)

Questa variante si presenta, secondo la teoria di alcuni autori, nei pazienti in cui più del 50% della circonferenza dell'orifizio valvolare aortico trova sostegno in strutture del ventricolo destro, motivo per cui la radice aortica risulta essere destroposta.

La distinzione anatomica tra DORV e DORV associato a TOF è da ricondurre alla presenza di continuità fibrosa tra i lembi della valvola aortica e mitralica nei pazienti con TOF/DORV. Nei pazienti con DORV, invece, il cono subaortico, in posizione adiacente alla valvola aortica, nel corso dell'embriogenesi non viene riassorbito e pertanto vi è una perdita della continuità fibrosa tra la valvola semilunare e quella atrioventricolare sinistra.

È importante riconoscere questa variante, dato che essa costituisce un fattore predittivo di ostruzione a livello del tratto di efflusso del ventricolo sinistro nel periodo postoperatorio: il patch utilizzato per chiudere il DIV, dovendo essere più lungo rispetto a quando l'aorta nasce dal ventricolo sinistro, potrebbe causare ostruzione [20].

#### 2.4.5 TOF con canale atrioventricolare (TOF/CAV)

La combinazione di TOF e canale atrioventricolare completo, patologia che determina la presenza di un'unica valvola atrioventricolare comune e di un difetto del setto interatriale di tipo ostium primum, è stata riscontrata nell'1.7% dei pazienti con TOF, risultando quindi essere una variante rara [27].

Tra i portatori di questa variante è stata evidenziata un'alta prevalenza di alterazioni genetiche e di anomalie extracardiache (87% dei pazienti) [28].

La presentazione clinica e la gestione iniziale di questi pazienti rimane uguale a quella dei pazienti con TOF, ma gli interventi chirurgici e il management postoperatorio risultano più complicati, nonostante studi recenti abbiano riportato outcomes favorevoli a lungo termine [27].

Il timing della riparazione completa non è ancora stato ben definito, ma una correzione radicale viene eseguita generalmente tra i 6 e i 12 mesi, più tardivamente rispetto ai pazienti che presentano TOF non complicata; se il neonato si mostra cianotico alla nascita, la maggior parte dei centri opta per un'iniziale palliazione piuttosto che per una correzione radicale [29].

## 2.5 FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

### 2.5.1 Modalità di presentazione clinica

La presentazione clinica dei pazienti affetti da TOF è molto variabile e strettamente dipendente dal diverso grado di deviazione antero-superiore del setto conale, responsabile di un'ostruzione più o meno importante a livello dell'efflusso ventricolare destro.

L'anatomia cardiaca anormale fa sì che il flusso sanguigno proveniente dal ventricolo destro si trovi ad avere due vie di uscita, la prima verso il circolo polmonare e la seconda in corrispondenza del setto interventricolare, a livello del quale vi è la presenza di uno shunt, la cui direzione sarà determinata dalla differenza di pressione ventricolare destra e sinistra.

Nei pazienti con lieve ostruzione dell'efflusso si riscontra uno shunt di tipo sinistro-destro, in quanto la pressione ventricolare destra è inferiore rispetto a quella del ventricolo sinistro, e alla nascita i neonati si mostrano in genere come asintomatici, con cute rosea, non cianotica, motivo per cui questa variante viene denominata "Pink Tetralogy of Fallot".

A lungo termine lo shunt sinistro-destro porterà ad avere un eccessivo flusso di sangue in direzione del ventricolo destro, che risulterà progressivamente dilatato fino a non riuscire più a reggere il carico cui sarà sottoposto. Si instaurerà quindi un quadro di insufficienza cardiaca congestizia.

Se invece l'ostruzione all'efflusso destro è moderata o severa, il ventricolo destro sviluppa una pressione maggiore rispetto a quella fisiologica, dovendo contrastare un'importante resistenza per cercare di immettere il flusso sanguigno a livello del circolo polmonare. La pressione intraventricolare destra sarà più alta rispetto a quella del ventricolo sinistro e lo shunt a livello del setto interventricolare sarà di tipo destro-sinistro, così che il sangue non ossigenato giungerà prima al ventricolo sinistro e da qui alla circolazione sistemica. La saturazione dell'emoglobina nel sangue arterioso periferico potrà raggiungere valori inferiori all'80-85% e i pazienti presenteranno cianosi, soprattutto a livello delle labbra e delle estremità di mani e piedi. In questo caso si parlerà di "Blue Tetralogy of Fallot".

La cianosi, in questi bambini, si rende evidente nel corso delle crisi ipossiche (in

inglese “Tet spells”), episodi determinati da un improvviso incremento dello shunt destro-sinistro e calo della saturazione di emoglobina a livello periferico. Non ci sono segni premonitori che segnalino l’insorgenza di una crisi cianogena, ma è noto come essa risulti essere scatenata da stati di agitazione come le crisi di pianto, l’allattamento e la defecazione, che favoriscono una liberazione massiva di catecolamine, determinanti spasmo a livello infundibolare e ostruzione dell’efflusso ventricolare destro. La disidratazione, il clima caldo e le infezioni sono fattori di rischio in quanto correlati a diminuzione della volemia e a calo delle resistenze periferiche, causanti decremento della pressione ventricolare sinistra e aumento dell’entità dello shunt [30].

Come conseguenza dello shunt destro-sinistro può insorgere cianosi centrale severa, iperpnea e immissione in circolo di emoglobina non ossigenata con ipossia tissutale e acidosi metabolica. Le crisi cianogene sono generalmente autolimitanti, ma occasionalmente il bambino può presentare convulsioni, sincope, accidenti cerebrovascolari e morte, in seguito alla compromissione di organi vitali [1,31].

Il trattamento consiste nel calmare il bambino, eventualmente sedarlo con 1 mg/kg di morfina, utile anche per ridurre lo stimolo all’iperpnea, fornire ossigeno e idratazione per incrementare il precarico destro e per diminuire l’ostruzione all’efflusso destro, prestando attenzione nell’evitare eccessive somministrazioni di fluidi che potrebbero causare edema cerebrale o polmonare. La somministrazione di 0.005-0.01 mg/kg di fenilefrina, farmaco  $\alpha$  agonista, è efficace nell’aumentare le resistenze periferiche. Si è rivelata indicata in questo senso anche la posizione accovacciata, detta “squatting”, assunta dai bambini per migliorare la cianosi e l’ossigenazione periferica: le gambe vengono avvicinate al petto in modo da comprimere le arterie femorali, aumentare le resistenze periferiche e la pressione ventricolare sinistra, in modo da controbilanciare lo shunt destro-sinistro. L’utilizzo di propranololo o esmololo risulta invece adeguato nel prevenire la severità delle crisi, avendo questi farmaci un effetto miorilassante a livello dell’infundibolo muscolare [30].



### 2.5.2 Esame obiettivo

Alcuni segni e reperti auscultatori riscontrabili nei pazienti con Tetralogia di Fallot si rivelano utili soprattutto nel caso di pazienti asintomatici.

I polsi periferici risultano ‘scozzanti’ in presenza di PDA o MAPCAs, per l’aumento del differenziale di pressione arteriosa.

Caratteristica è l’assenza dello sdoppiamento del secondo tono cardiaco, reperto fisiologico udibile durante l’inspirazione nei soggetti sani, ma mancante nei pazienti con Tetralogia di Fallot, in quanto la stenosi polmonare porta ad una riduzione importante del flusso a questo livello, che non rende quindi percepibile la chiusura della valvola polmonare.

È presente di norma un soffio sistolico eiettivo a livello del margine sinistro dello sterno, legato alla stenosi polmonare e al flusso turbolento attraverso l’arteria polmonare, la cui intensità e durata sono tanto minori quanto più grave è la stenosi; è pertanto assente nel corso delle crisi cianogene.

Essendo il DIV generalmente non restrittivo, invece, non è riscontrabile un soffio a questo livello [5].

Segni di ipossia cronica quali l’ippocratismo digitale o le anomalie scheletriche a livello della colonna sono ad oggi rari, in quanto la diagnosi precoce permette di identificare per tempo questi pazienti ed intervenire tramite interventi palliativi o di correzione radicale [5].

### 2.5.3 Elettrocardiogramma

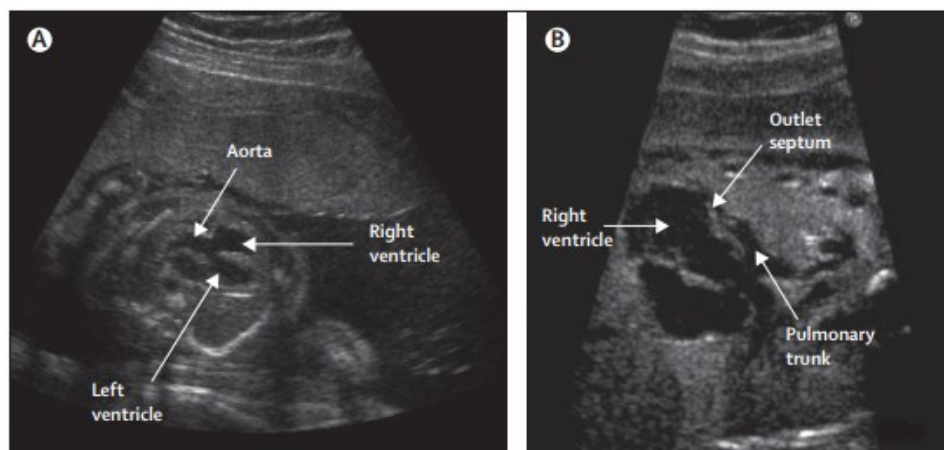
L’elettrocardiogramma mostra una deviazione assiale destra, onde R prominenti nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2) e profonde onde S nelle derivazioni precordiali laterali (V5, V6), alterazioni correlate all’ipertrofia ventricolare destra, successiva alla stenosi polmonare. Può essere presente un’ipertrofia a livello dell’atrio destro che si manifesterà con alte onde P nella derivazione V1. [32]

## 2.6 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

### 2.6.1 Ecocardiografia fetale

Nei paesi sviluppati, ad oggi, la Tetralogia di Fallot viene frequentemente diagnosticata in epoca prenatale, grazie all'utilizzo dell'ecocardiografia. Elementi che suggeriscono la probabile presenza di malformazioni cardiache fetali e che generalmente fanno sì che venga prescritta un'ecocardiografia sono: l'aumentata traslucenza nucale, la presenza di malformazioni extracardiache correlata all'eventuale concomitanza di quadri sindromici, la familiarità per cardiopatie congenite e la presenza di anomalie cromosomiche [33].

L'ecocardiografia fetale, tramite varie proiezioni e l'utilizzo dell'eco-Doppler, permette di identificare i difetti anatomici (Figura 5) e la loro gravità, consentendo non solo la diagnosi della cardiopatia, ma anche una migliore pianificazione della gestione perinatale del paziente, nel caso in cui, per esempio, sia presente una severa ostruzione all'efflusso e già nelle ore successive alla nascita il bambino sia a rischio di sviluppare complicanze molto gravi che ne mettono a rischio la sopravvivenza [34].



**Figura 5** – Proiezione in asse lungo di un'ecocardiografia fetale che mostra un ampio difetto a livello del setto interventricolare con aorta a cavaliere (immagine A). A destra invece si vede la tipica deviazione antero-cefalica del setto conale, causante ostruzione del flusso in direzione del circolo polmonare (immagine B) [33].

## 2.6.2 Ecocardiografia transtoracica (TTE) e transesofagea (TEE)

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) è la metodica di prima linea nella valutazione della Tetralogia di Fallot. Tramite ecocardiografia è possibile identificare e valutare in maniera non invasiva e in tempi ridotti la gravità dei difetti cardiaci maggiori, la presenza di eventuali anomalie o varianti anatomiche associate ed effettuare uno studio dinamico del cuore, grazie all'analisi dei flussi.

L'utilizzo dell'ecocardiografia è essenziale per la diagnosi, per la valutazione preoperatoria e quindi del timing chirurgico ottimale e per la gestione postoperatoria dei pazienti, con l'obiettivo di identificare le eventuali complicanze post correzione chirurgica. Una valutazione accurata e globale si ottiene se il cuore viene analizzato da tutte le proiezioni.

Attraverso le proiezioni sottoxifoidee, in particolare attraverso la proiezione destra anteriore obliqua sottoxifoidea, e attraverso la proiezione parasternale in asse corto è possibile identificare in maniera ottimale la deviazione del setto conale e la stenosi a livello dell'efflusso ventricolare destro, quantificando tramite Doppler il gradiente di efflusso del ventricolo destro (Figura 6).

La proiezione parasternale in asse lungo permette di misurare l'entità della stenosi a livello della valvola polmonare e di valutarne la morfologia, parametri importanti nella determinazione della necessità di un eventuale intervento di riparazione della valvola (Figura 7).

Le proiezioni parasternali e le proiezioni sottocostali unitamente alle proiezioni apicali consentono l'individuazione del DIV non restrittivo oltre che della direzione dello shunt tramite l'utilizzo del Doppler (Figura 7 e 8).

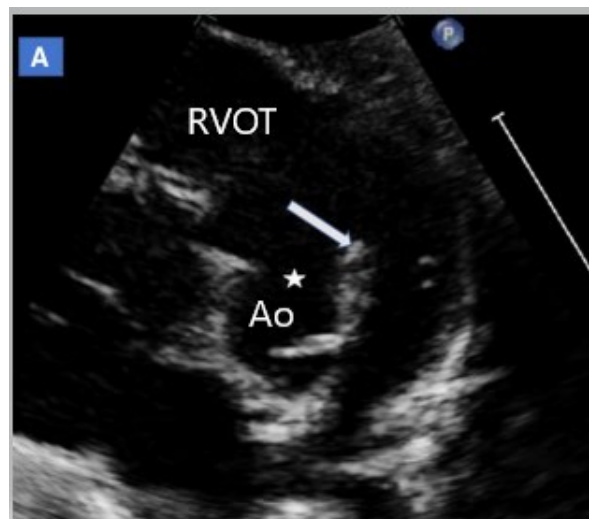
Un'eventuale dilatazione dell'aorta ascendente viene identificata soprattutto attraverso la proiezione parasternale in asse lungo. Tramite la stessa proiezione o tramite proiezione soprasternale è possibile osservare il dotto arterioso, anche se è difficile differenziare tra dotto arterioso pervio e collaterali aortico-polmonari in quanto entrambi generalmente prendono origine dallo stesso punto a livello dell'aorta discendente toracica.

Nella proiezione parasternale in asse corto, invece, è apprezzabile l'origine delle coronarie, la quale risulta ruotata in senso orario. È più complicato evidenziare anomalie coronariche come l'origine della discendente anteriore (LAD) dall'arteria

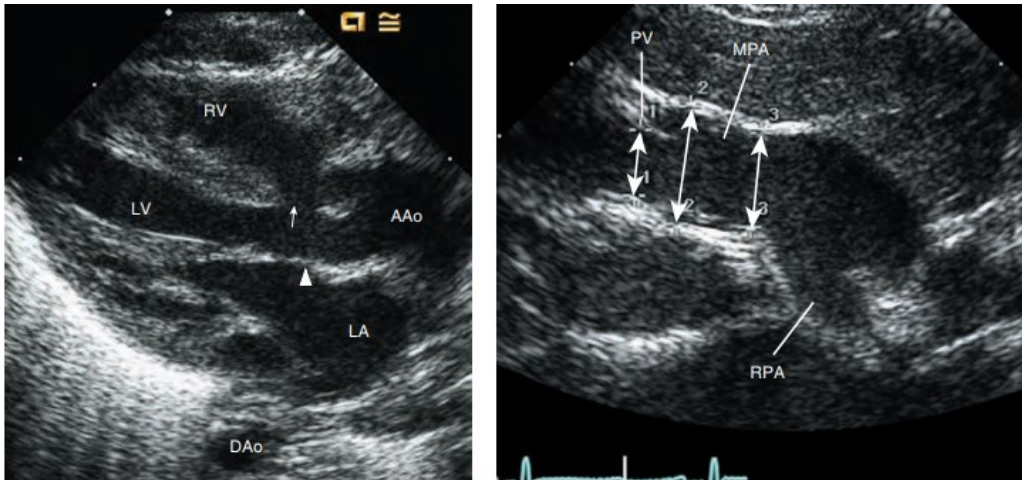
coronarica destra (RCA), riscontrabile talvolta in proiezione parasternale in asse lungo con la sonda inclinata verso la spalla sinistra.

Tramite la proiezione soprasternale si identificano l'arco aortico e eventuali anomalie a livello del drenaggio venoso sistemico [35].

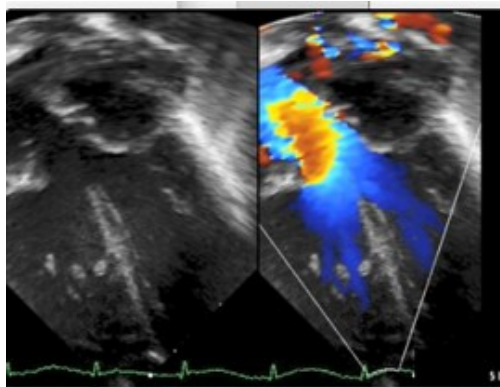
L'ecocardiografia transesofagea (TEE) viene svolta per avere una miglior definizione anatomica delle anomalie legate alla TOF o intra-operatoriamente per identificare lesioni emodinamicamente significative che potrebbero compromettere il management post-operatorio. Si utilizza per identificare eventuali residui di difetti interventricolari, ostruzioni dell'efflusso ventricolare, rigurgito polmonare e per stimare la funzionalità del ventricolo sinistro e destro, mentre nella valutazione dell'arco aortico la TTE generalmente è superiore alla TEE [35].



**Figura 6** – Proiezione parasternale in asse corto che mostra al centro la valvola aortica (Ao), la deviazione antero-superiore del setto conale (indicata dalla freccia) e il risultante difetto del setto interventricolare (a livello dell'asterisco). La deviazione antero-superiore del setto conale determina ostruzione in corrispondenza del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) [36].



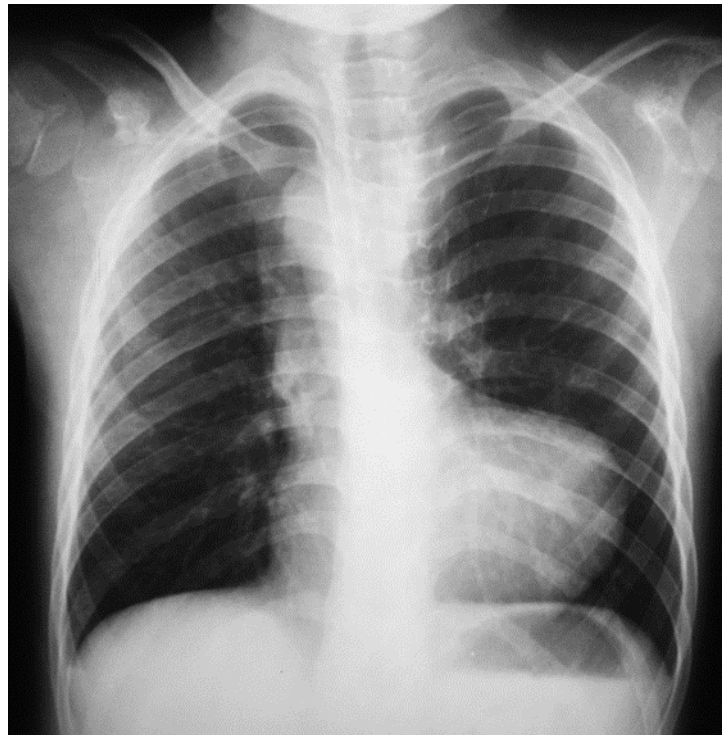
**Figura 7** – Proiezione parasternale in asse lungo. Nell’immagine di sinistra si vede il difetto interventricolare (indicato dalla freccia), con la radice aortica (AAo) che si pone a cavaliere del setto interventricolare. Inclinando la sonda verso la spalla sinistra è possibile ottenere l’immagine di destra, in cui si vedono la valvola polmonare (PV), il tronco polmonare (MPA) e la parte prossimale dell’arteria polmonare di destra (RPA). In questo modo si riescono ad effettuare delle misurazioni a livello della valvola polmonare e del tratto sopra-valvolare, utili in previsione di una sostituzione valvolare. LA = atrio sinistro, LV = ventricolo sinistro, RV = ventricolo destro, Dao = aorta discendente [36].



**Figura 8** – Proiezione apicale 4 camere con e senza Doppler, che mostra il difetto interventricolare e l’aorta a cavaliere a livello del setto interventricolare [35].

### 2.6.3 Radiografia toracica

La radiografia toracica di un paziente con Tetralogia di Fallot mostra un cuore a forma di stivale, in francese “coeur en sabot”, in cui si notano dimensioni cardiache normali o leggermente aumentate, apice sollevato in seguito a ipertrofia ventricolare destra e restringimento dell’ombra mediastinica con profilo concavo dell’arteria polmonare, dovuto a stenosi dell’efflusso ventricolare destro [1].



**Figura 9** – Radiografia toracica: “coeur en sabot” in un paziente con Tetralogia di Fallot

### 2.6.4 Cateterismo cardiaco

Data l’elevata sensibilità dell’ecocardiografia transtoracica, ad oggi il cateterismo cardiaco svolge un ruolo molto limitato nella diagnostica neonatale di Tetralogia di Fallot. Rimane un metodo efficace nel misurare le pressioni intracardiache e a livello dei vasi polmonari e nel delineare la presenza di rami aortico-polmonari collaterali (MPCAs) unitamente al decorso delle coronarie, il cui eventuale

passaggio attraverso l'infundibolo rende rischioso un intervento chirurgico a questo livello.

Più importante è il ruolo svolto dal cateterismo negli interventi palliativi transcatetere eseguiti per incrementare la saturazione dell'emoglobina e la crescita delle arterie polmonari prima della correzione chirurgica radicale (impianto di stent a livello del dotto arterioso o a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro nei pazienti con ipoplasia significativa dell'infundibolo o chiusura tramite spirali delle MPCAs al fine di favorire lo sviluppo dei vasi polmonari) [37].

#### 2.6.5 Risonanza magnetica cardiaca (CMR) e TC

Nella gestione preoperatoria del bambino con Tetralogia di Fallot, la CMR e la TC svolgono un ruolo secondario, ma sono utili nell'individuare alcune alterazioni non rilevate con l'ecocardiografia e nella pianificazione dell'intervento chirurgico.

La CMR è una metodica che non necessita dell'utilizzo di radiazioni e che, tramite le sequenze cinetiche di precessione libera stazionaria (SSFP), fornisce informazioni anatomiche e funzionali che permettono di avere una precisa definizione dei volumi delle diverse camere, del tratto di efflusso ventricolare e dei vasi polmonari. Tuttavia, immagini in apnea, necessarie nello svolgimento della CMR, non sono ottenibili nei bambini e spesso è necessario sedarli. Inoltre, la CMR richiede una notevole quantità di tempo per l'acquisizione delle immagini, fattore non favorevole in pazienti emodinamicamente instabili.

Tramite TC vengono indagate soprattutto le coronarie e l'anatomia delle MPCAs, talvolta in previsione di un cateterismo cardiaco [38].

## 2.7 TRATTAMENTO CHIRURGICO

La gestione chirurgica dei pazienti con Tetralogia di Fallot è dipendente dalla gravità dei sintomi. La maggior parte dei neonati si presenta alla nascita come asintomatica e pertanto l'intervento correttivo radicale verrà svolto tra i 3 e i 6 mesi in elezione. Nei neonati che invece si presentano come cianotici e che vanno incontro a crisi ipossiche è richiesto un intervento palliativo precoce per raggiungere condizioni di stabilità e di buona ossigenazione sistemica fino allo svolgimento dell'intervento chirurgico correttivo [34].

### 2.7.1 Trattamento palliativo

L'intervento palliativo si rende necessario nei neonati sintomatici fin dai primi giorni di vita, conseguentemente ad una severa compromissione del flusso arterioso polmonare, e in cui non è possibile svolgere un intervento di correzione radicale. È il caso dei neonati prematuri, che possiedono strutture anatomiche molto piccole su cui è difficile intervenire, dei neonati con anatomia particolarmente complessa o con ridotte dimensioni delle arterie polmonari e dei neonati con molteplici comorbidità. Anche la stretta dipendenza del flusso polmonare da infusione di PGE1 per il mantenimento del dotto arterioso pervio rende necessaria l'esecuzione di interventi palliativi.

L'obiettivo di questi interventi, quindi, è di favorire e incrementare il flusso polmonare, in attesa poi dell'intervento chirurgico radicale che verrà svolto generalmente tra i 4 e i 6 mesi di vita [39].

Chirurgicamente si interviene tramite la realizzazione di connessioni sistemico-polmonari: il primo di questi interventi, lo shunt di Blalock-Taussig, venne ideato nel 1944 e prevedeva un'anastomosi termino-laterale tra arteria succlavia e arteria polmonare. Successivamente venne introdotta una modifica a questo tipo di connessione, introducendo un graft in PTFE per mettere in continuità le due arterie in modo da mantenere l'integrità dell'arteria succlavia, ovviando al deficit di perfusione a livello dell'arto superiore che insorgeva effettuando una diretta connessione tra i due vasi [40].

In passato vennero utilizzati anche gli shunt di Potts (1946) e Waterston (1962) che



anastomizzavano rispettivamente l'aorta ascendente con l'arteria polmonare sinistra e l'aorta discendente con l'arteria polmonare destra, ma che furono poi dismessi a causa della tendenza all'iperafflusso polmonare e della loro successiva difficile rimozione [40].

È possibile intervenire anche tramite cateterismo cardiaco, impiantando uno stent a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro, metodica che permette di avere un aumento consistente della saturazione arteriosa di emoglobina e delle dimensioni dell'arteria polmonare. Attualmente è da preferire questa tecnica rispetto allo shunt di Blalock-Taussig, in quanto lo shunt è gravato da importanti morbilità (rischio di stenosi o congestione polmonare).

In alternativa, sempre tramite cateterismo e in caso di compromissione del tratto di efflusso ventricolare e quindi di impossibilità di impianto dello stent ventricolare, si posiziona uno stent a livello del dotto arterioso, al fine di mantenerlo pervio.

La valvuloplastica polmonare con pallone, invece, è da effettuare soprattutto in pazienti con stenosi polmonare valvolare piuttosto che nei pazienti con ostruzione subpolmonare.

Le procedure interventistiche presentano minor rischio intraoperatorio, minor durata e minor necessità di ricovero ospedaliero. Tra gli svantaggi c'è da evidenziare il rischio di reintervento, in seguito a progressiva disfunzione dello stent o per alterazioni anatomiche insorte in seguito alla presenza dello stesso (rischio del 54% nei pazienti con stent al livello dell'efflusso ventricolare, del 44% nei pazienti con stent a livello del dotto arterioso e del 49% nei pazienti con valvuloplastica con pallone), l'aumento della pressione a livello ventricolare e l'insorgenza di aritmie [39].

### 2.7.2 Trattamento chirurgico correttivo

La correzione chirurgica radicale è la tecnica che permette di intervenire direttamente sulle anomalie anatomiche caratterizzanti la patologia per risolverle. Il timing dell'intervento di correzione radicale è controverso, ma generalmente quest'ultimo viene svolto in elezione tra i 3 e i 6 mesi nella maggior parte dei neonati (il 75%) che si presentano come asintomatici e con stenosi lieve a livello

dell'efflusso [20]. Il chirurgo interviene chiudendo il difetto interventricolare, al fine di separare la circolazione sistemica da quella polmonare, eliminando l'ostruzione a livello dell'efflusso ventricolare destro e aumentando eventualmente il calibro dei rami polmonari. Negli anni si è visto che la correzione precoce, effettuata a pochi mesi dalla nascita, permette di evitare le complicanze legate alla palliazione, promuove il flusso polmonare stimolando la crescita dei rami polmonari e previene gli episodi di ipossia multisistemica.

#### 2.7.2.1 Approccio trans-ventricolare

Il primo tipo di approccio ideato per intervenire radicalmente è stato l'approccio trans-ventricolare classico, che venne descritto da Lillehei, chirurgo statunitense, nel 1955: a livello del corpo del ventricolo destro si effettua un'incisione longitudinale che può raggiungere anche l'infundibolo ed arrivare all'annulus polmonare, si procede con la miotomia o miectomia a livello del tratto di efflusso, con la risoluzione della stenosi a livello della valvola polmonare e poi con la chiusura del DIV tramite patch di pericardio autologo o protesico. Inoltre, viene applicato un patch a livello infundibolare se la resezione muscolare non risulta essere sufficiente nell'eliminare la stenosi o semplicemente per mantenere la dimensione normale del tratto di efflusso e un patch transannulare (TAP) per allargare l'annulus polmonare (Figura 10) [5].

Questo approccio, seppur risolutivo e responsabile di una buona sopravvivenza a lungo termine, ha dimostrato nel tempo di portare a importanti complicanze.

Tra queste la più importante è sicuramente il rigurgito polmonare, maggiore nei pazienti in cui viene applicato il TAP, perché andando a intervenire e modificare l'anatomia della valvola si va a perdere o a inficiare la continenza valvolare stessa. Inizialmente si riteneva che questa fosse una lesione emodinamicamente non significativa, ma successivamente si è visto come essa portasse ad un sovraccarico volumetrico a livello del ventricolo destro, dilatazione ventricolare e scompenso cardiaco destro, con conseguenti molteplici implicazioni cliniche, tra cui la minor resistenza allo sforzo. Un'ulteriore problematica è rappresentata dal fatto che, quando si incide il muscolo cardiaco, i processi riparativi successivi portano alla formazione di una cicatrice a livello del ventricolo, che ne riduce la capacità

contrattile e che costituisce un substrato aritmogeno, a partire dal quale possono insorgere aritmie come extrasistoli, tachicardia e fibrillazione ventricolare [41].

#### 2.7.2.2 Approccio transatriale – transpolmonare

L'approccio transatriale-transpolmonare venne descritto per la prima volta da Hudspeth, chirurgo americano, nel 1963 ed è una tecnica che venne introdotta per cercare di preservare l'integrità, la geometria e la funzione contrattile del ventricolo destro. Nel corso di questo tipo di intervento, infatti, una minima incisione a livello del ventricolo viene effettuata solo se necessaria, come nel caso in cui ci siano stenosi molto rilevanti dell'efflusso, e solo a livello della parte distale dell'infundibolo, che è stato dimostrato contribuire per il 15% alla gittata ventricolare destra.

In genere si incide il cuore a livello dell'atrio destro, parallelamente al solco atrioventricolare, si accede alla cavità atriale e da qui, attraverso la valvola tricuspide si riescono a identificare il tratto di efflusso del ventricolo destro e il DIV. Si procede con miectomia/miotomia a livello subpolmonare, con ricostruzione successiva dell'RVOT e con l'applicazione di un patch in pericardio autologo o in PTFE a livello del DIV (Figura 11).

La valutazione intraoperatoria polmonare avviene tramite incisione longitudinale del tronco polmonare, della valvola e dei rami polmonari. I primi approcci di dilatazione valvolare polmonare tramite valvulotomia e applicazione di un patch transannulare (TAP) hanno determinato l'insorgere di una severa insufficienza valvolare associata a dilatazione del ventricolo destro, analogamente a quanto visto nell'intervento con approccio trans-ventricolare. Successivamente, quindi, hanno acquisito diffusione le procedure di ricostruzione valvolare, effettuate utilizzando un homograft polmonare monocuspide, così da ridurre lo scompenso ventricolare destro precoce e migliorare il decorso postoperatorio (Figura 12) [42].

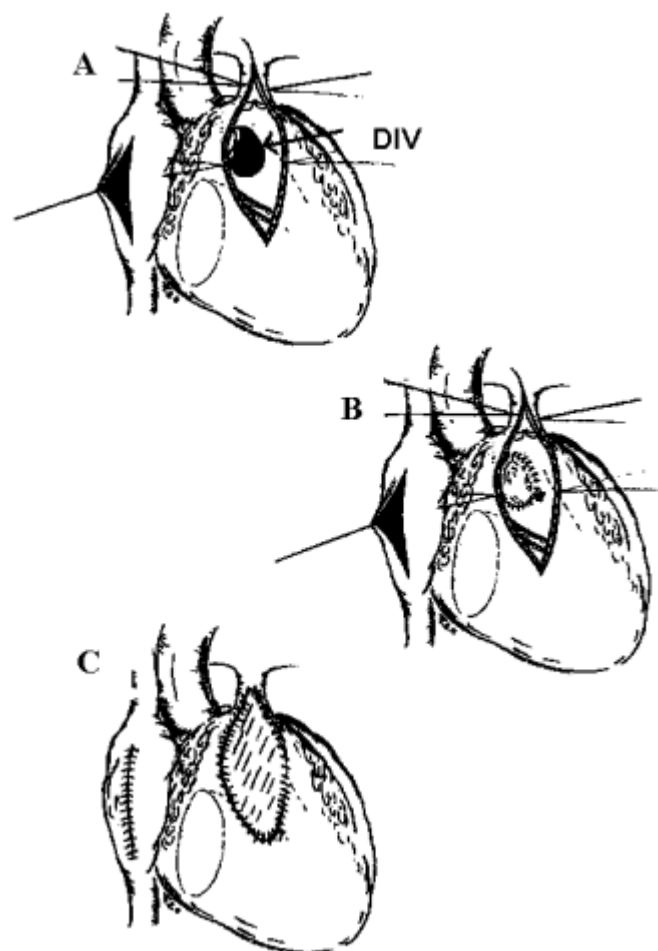
Considerata la durata limitata di questi sostituti biologici, sono state introdotte poi tecniche più sofisticate, le cosiddette 'valve sparing strategies', con lo scopo di preservare la valvola polmonare nativa. Tramite queste nuove procedure, invece di intervenire con valvulotomia per eliminare la stenosi dell'efflusso ventricolare, si effettua chirurgicamente una commissurotomia protettiva a livello della valvola

polmonare, al fine di indebolire le commissure, che generalmente risultano ispessite nei pazienti con TOF. Successivamente si effettua una valvuloplastica tramite catetere a palloncino, lungo circa 2 cm e gonfiato a pressione superiore a 10 atm, che dilata la valvola polmonare agendo sulle commissure, in modo tale che i lembi polmonari rimangano integri e non vi sia un impatto importante sulla continenza valvolare. Se l'orifizio polmonare è particolarmente ridotto, ovvero se presenta uno z score  $\leq -3$ , parametro che permette di intuire di quante deviazioni standard il valore in questione si discosti dal valore medio di riferimento, si utilizza una strategia di dilatazione progressiva tramite palloncini di diametro sempre maggiore, in modo che ci sia un ampliamento graduale dell'annulus polmonare, fino ad una dimensione ideale indicizzata per la superficie corporea (BSA).

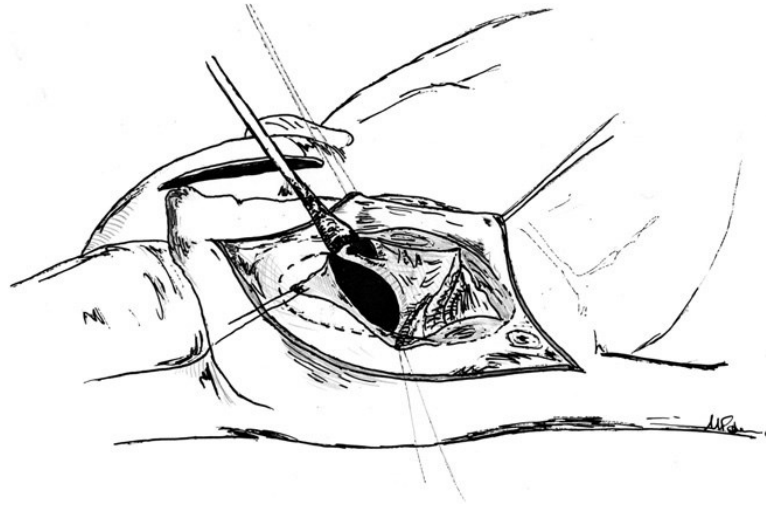
In seguito alla dilatazione sono richieste ulteriori manovre per recuperare la competenza valvolare. Se la plastica semplice, che prevede la riparazione e la risospensione dei lembi polmonari non è sufficiente, si esegue una plastica più complessa, che comprende una delaminazione delle cuspidi, in modo da ottenere un'estensione dei lembi polmonari e una loro migliore coaptazione che sia in grado di coprire tutta l'area dell'orifizio valvolare, talvolta possibile solo tramite l'utilizzo di un patch in materiale protesico o biologico.

Gli obiettivi della dilatazione intraoperatoria con pallone sono il raggiungimento di un z score della struttura valvolare polmonare il più possibile vicino allo 0 e quindi alle dimensioni standard identificate per quel paziente [43].

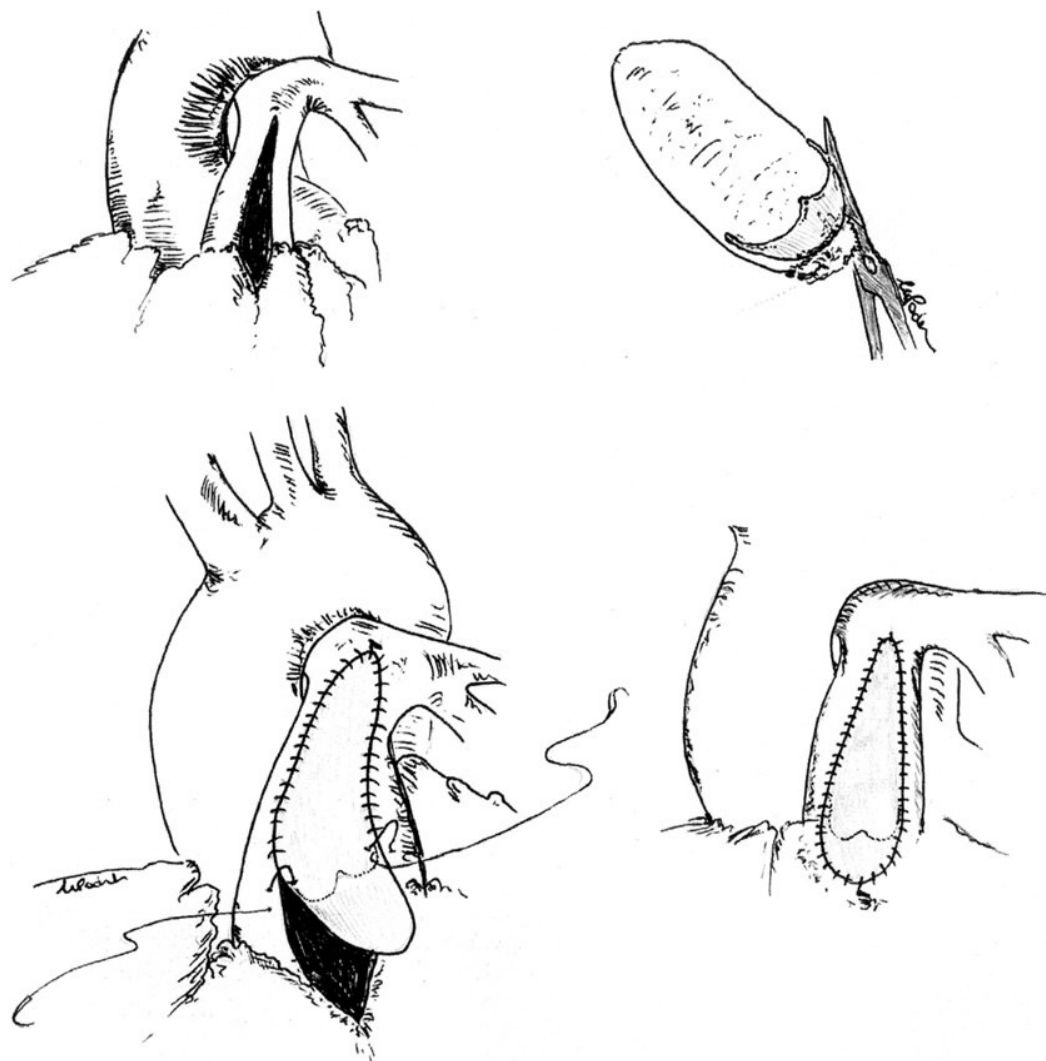
Di norma si associa alla risoluzione della stenosi valvolare anche un allargamento del tronco polmonare comune tramite patch di pericardio autologo, che viene ancorato all'epicardio dell'RVOT, con l'obiettivo di evitare qualsiasi possibile stenosi cicatriziale [43]. Nei soggetti con stenosi polmonare severa si renderà comunque necessaria l'applicazione di un TAP per permettere una corretta dilatazione dell'arteria e della valvola polmonare, mentre nei casi di atresia polmonare si dovrà ricorrere all'utilizzo di un condotto valvolato che metta in comunicazione il ventricolo destro con l'arteria polmonare ("conduit RV-to-PA") [44].



**Figura 10** - Approccio transventricolare: è visibile la ventricolotomia (figura A) e l'esposizione del difetto interventricolare, che viene chiuso tramite patch (figura B). Sempre tramite patch si allarga il tratto di efflusso ventricolare (figura C) [45].



**Figura 11** – Accesso trans-atriale con visione, attraverso la valvola tricuspide, del DIV e dell'RVOT. I lembi della valvola tricuspide vengono retratti e i fasci muscolari ostruenti vengono separati e resecati. La chiusura del DIV avviene tramite un patch in pericardio autologo o in PTFE [42].



**Figura 12** – Accesso trans-polmonare: il tronco polmonare viene inciso longitudinalmente in modo da poter visualizzare i rami polmonari distali e ispezionare la valvola polmonare. Al termine dell'intervento si procede con la ricostruzione dell'efflusso ventricolare e in questo caso viene posizionato un homograft polmonare monocuspide per mantenere la continenza valvolare [42].

## 2.8 PROGNOSE E SOPRAVVIVENZA

I progressi della cardiocirurgia e della gestione post-operatoria dei pazienti con TOF hanno portato a un miglioramento significativo della prognosi nei pazienti affetti.

La mortalità perioperatoria ad oggi è ridotta a valori minori del 3% [43] e l'outcome perioperatorio è strettamente dipendente da fattori quali il diametro della valvola polmonare e delle arterie polmonari, il gradiente pressorio tra ventricolo destro e arteria polmonare e la saturazione arteriosa di emoglobina.

Il decorso postoperatorio può essere complicato da sindrome da bassa portata, evenienza abbastanza rara correlata all'insorgenza di aritmie ipercinetiche [42]. Comorbidità come le anomalie coronariche, la prematurità e le anomalie genetiche sono associate ad un outcome più sfavorevole [46,47].

Studi di follow up hanno rilevato come i due fattori di rischio più rilevanti nel determinare l'insorgenza di eventi avversi nel lungo termine siano: alterazioni elettrofisiologiche come il QRS di durata  $\geq$  di 180 ms e la severa dilatazione e disfunzione del ventricolo destro [48,49].

La sopravvivenza complessiva dei pazienti in seguito a intervento chirurgico correttivo è maggiore del 90% a 20 anni [50].

### 2.8.1 Complicanze a lungo termine e gestione dei pazienti

Nonostante negli anni la storia naturale della patologia sia stata modificata in modo importante, in seguito a chirurgia correttiva radicale il cuore dei pazienti rimane anormale dal punto di vista dell'anatomia e dell'elettrofisiologia.

La più frequente anomalia residua post-intervento chirurgico è rappresentata dall'insufficienza polmonare, dovuta generalmente alla procedura chirurgica di eliminazione dell'ostruzione a livello dell'efflusso ventricolare destro, causante perdita della continenza della struttura valvolare. L'insufficienza polmonare viene considerata uno dei maggiori determinanti della dilatazione e della disfunzione ventricolare destra nei pazienti in status post correzione chirurgica radicale di TOF (sp-TOF) [49,51]: il rimodellamento strutturale a livello del ventricolo destro, conseguente al sovraccarico ventricolare cui il ventricolo è sottoposto, inizialmente



avviene per cercare di mantenere un buon compenso clinico, ma successivamente sfocerà in danno miocardico irreversibile associato a fibrosi massiva [45]. Un'ulteriore problematica correlata ad alterazione della camera ventricolare è rappresentata dalla residua ostruzione a livello dell'RVOT, responsabile dell'instaurarsi di ipertrofia concentrica del ventricolo destro. Diversi studi suggeriscono come l'incremento della ratio massa/volume sia un importante fattore predittivo di insorgenza di tachicardia ventricolare e morte improvvisa [52].

È stato osservato, inoltre, come il rimodellamento ventricolare destro abbia ripercussioni a livello della funzione del ventricolo sinistro, in quanto i due ventricoli sono strettamente connessi anatomicamente tramite le bande miocardiche subepicardiche. La dilatazione del ventricolo destro contrasta la funzione sistolica del ventricolo sinistro, determinando una progressiva disfunzione ventricolare sinistra, fattore prognostico negativo sull'outcome a lungo termine [53].

La complicanza più severa in seguito a correzione radicale è rappresentata tuttavia dall'insorgenza di aritmie sopra-ventricolari e ventricolari.

È chiara l'associazione tra aritmie ventricolari, soprattutto tachicardie ventricolari sostenute, e maggiore incidenza di eventi avversi come sincope e morte improvvisa, mentre non vi è un chiaro nesso causale tra questi e le aritmie atriali [53].

Le aritmie ventricolari si verificano in seguito a meccanismi di rientro, determinati da rallentamenti nelle vie di conduzione dell'impulso elettrico. Questi ultimi possono essere presenti intrinsecamente in alcune aree, come le aree di afflusso ed efflusso del ventricolo destro [48], mentre in altre la loro comparsa è da attribuirsi all'esecuzione di procedure chirurgiche, come la ventricolotomia, l'applicazione del patch infundibolare e del patch di chiusura a livello del DIV, frequentemente responsabile dell'instaurarsi del blocco di branca destro, conseguenza della lesione della branca destra di conduzione [54]. Nel momento in cui, a livello cardiaco, viene inserito materiale estraneo o vi è riparazione cicatriziale di aree danneggiate chirurgicamente, si verifica un'alterazione a livello della conduzione di corrente elettrica, correlata alla generazione di circuiti di rientro e sviluppo di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Nonostante il riscontro di pazienti affetti da tachicardia ventricolare sostenuta non sia frequente [55], è invece piuttosto comune confrontarsi con pazienti, di solito asintomatici, presentanti aritmie ventricolari come i battiti prematuri ventricolari o la tachicardia ventricolare non sostenuta (la

prevalenza di queste aritmie si attesta tra il 64% e il 94%) [55,56].

Le aritmie atriali riguardano circa il 20% dei pazienti in sp-TOF [55] e le più frequenti sono le aritmie da rientro interatriale e la fibrillazione atriale, la quale di norma insorge in età precedente rispetto alla popolazione generale [56].

Aritmie da sforzo possono essere individuate soprattutto in pazienti con stenosi delle arterie polmonari, insufficienza polmonare significativa o disfunzione ventricolare [57]. La maggior parte dei pazienti riporta buona tolleranza allo sforzo anche se il test cardiopolmonare spesso identifica anomalie significative [57,58].

In seguito a correzione radicale, infine, può verificarsi una progressiva dilatazione della radice aortica con conseguente insufficienza aortica, quadro legato all'aumentato flusso di sangue dai ventricoli all'aorta in fase di sviluppo, ma anche ad alterazioni istologiche della parete [59].

Inevitabilmente, le complicanze appena elencate rappresentano la causa della crescente morbilità e mortalità dei pazienti in sp-TOF a partire dalla terza decade di vita. Alcuni studi hanno messo in luce come un adulto di circa 30 anni abbia un rischio di morte annuo di circa lo 0.5% (di 3 volte superiore rispetto ai valori di pazienti sani se maschi e di 8 volte se femmine) [60]; si tratta soprattutto di morti improvvise, legate all'insorgenza di tachicardia e fibrillazione ventricolare [61].

Al fine di garantire la sopravvivenza e un'adeguata qualità di vita in questi pazienti, si rende necessario un follow up stretto, che segua le disposizioni della Società Europea di Cardiologia. Gli obiettivi del follow up riguardano il monitoraggio della funzione ventricolare destra e sinistra, l'individuazione dei pazienti a maggior rischio di morte improvvisa e la valutazione dell'eventuale necessità di procedure chirurgiche o interventistiche. Si raccomandano per la maggior parte dei pazienti controlli cardiologici annuali con visita cardiologica, ecocardiografia ed elettrocardiogramma, da effettuare in centri specializzati [2].

Oltre all'ecocardiografia, è possibile ricorrere all'utilizzo di altre metodiche di imaging, come la CMR, al fine di identificare più precisamente i volumi ventricolari e l'eventuale presenza di fibrosi, potenziale substrato aritmogeno, o la TC, qualora siano richieste informazioni relative all'anatomia coronarica. L' Holter e lo studio elettrofisiologico vengono eseguiti in pazienti ad alto rischio o se vi è un sospetto o evidenza clinica di aritmie. Il cateterismo cardiaco viene svolto nei pazienti

sottoposti a procedure interventistiche oppure se la valutazione non invasiva non risulta essere conclusiva [2].

## 2.9 REINTERVENTO

È molto comune che i pazienti in status post TOF vadano incontro ad un nuovo intervento successivamente alla correzione radicale: si stima che fino al 44% dei pazienti abbia subito un reintervento di tipo chirurgico o interventistico nei 35 anni di follow up [62].

Gli interventi generalmente vengono svolti per migliorare il quadro sintomatico e di compromissione della funzione cardiaca in seguito all'insorgere delle complicanze quali l'insufficienza polmonare, la stenosi dell'efflusso ventricolare, le aritmie e la disfunzione ventricolare. In ordine di frequenza la sostituzione valvolare polmonare (PVR) risulta essere la procedura più effettuata, seguita dal posizionamento di stent a livello del tratto di efflusso destro o a livello dei rami polmonari stenotici e dalla dilatazione di questi ultimi tramite utilizzo di catetere a palloncino [45].

### 2.9.1 PVR

La procedura di sostituzione valvolare polmonare è efficace nell'eliminare il rigurgito polmonare, nel diminuire il volume telediastolico (RVEDV) e telesistolico (RVESV) del ventricolo destro con conseguente riduzione dell'impulso di rimodellamento ventricolare e nel migliorare la sintomatologia clinica [63]. Ad oggi, tuttavia, non sono ancora stati dimostrati progressi significativi in termini di sopravvivenza rispetto alla gestione tramite terapia medica [64].

È importante individuare il timing adeguato dell'intervento, dato che, in fase avanzata di compromissione, la funzione sistolica ventricolare risulterà irrecuperabile.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano di procedere con la sostituzione valvolare nei pazienti sintomatici con severa insufficienza polmonare e/o almeno moderata ostruzione dell'RVOT, mentre è solo da considerare la sostituzione in pazienti asintomatici se presenti le condizioni appena

citare in aggiunta ad una delle seguenti tra: progressiva disfunzione sistolica del ventricolo destro, dilatazione del ventricolo destro, con volumi di riferimento indicizzati per la superficie corporea di almeno  $160 \text{ ml/m}^2$  per il volume telediastolico (RVEDVi) e di  $80 \text{ ml/m}^2$  per il volume telesistolico (RVESVi) e/o incremento dell'insufficienza tricuspidalica o diminuzione della capacità di svolgere esercizio fisico [2].

È possibile intervenire tramite approccio chirurgico (surgical PVR, SPVR) o percutaneo (transcatheter PVR, TPVR).

Le prime sostituzioni valvolari sono state condotte tramite procedura chirurgica e utilizzo di valvole "Espoir" (ottenute dalla vena giugulare bovina) mentre la TPVR è stata introdotta negli anni 2000, dapprima ricorrendo all'impiego delle valvole "Melody" (ottenute da vena giugulare bovina suturata a livello di un supporto in platino) e poi sviluppando nuovi dispositivi valvolari quali le valvole Edwards-SAPIEN (valvole con origine dal pericardio bovino, dotate di tre lembi e poste all'interno di una struttura di sostegno in cromo cobalto) [65]. Entrambe le tecniche garantiscono una buona riuscita dell'intervento e un basso tasso di complicanze e non sono state osservate rilevanti differenze di efficacia nel breve e nel lungo termine; tuttavia, è da sottolineare come spesso i pazienti candidabili all'una o all'altra procedura presentino varianti anatomiche differenti, fattore che rende non ottimale il confronto fra le due metodiche. La presenza di una significativa dilatazione dell'RVOT, che non permette il sostegno della valvola sostitutiva, per esempio, condiziona negativamente l'approccio percutaneo, il quale invece è da preferire nei pazienti che presentano un condotto a livello del tratto di efflusso [2,66,67].

Trattandosi di un intervento dal carattere mininvasivo, la TPVR ha acquisito ad oggi particolare diffusione, soprattutto in relazione a vantaggi quali il ridotto tempo di ospedalizzazione e di recupero delle normali attività nel periodo postoperatorio. Tra le complicanze, invece, è stata identificata un'incidenza del 2-3% annuo di endocardite a livello della valvola impiantata [68] e la possibile rottura dello stent su cui poggia la valvola, con perdita dell'integrità strutturale e richiesta di reintervento [69]. Infine, nel 5% dei casi di TPVR è possibile incorrere in compressione delle coronarie [70].

### 3 SCOPO DELLO STUDIO

Attualmente, il progresso scientifico relativo alle tecniche diagnostiche, di chirurgia riparativa e alle metodiche di follow up nel post-operatorio ha portato ad avere una popolazione sempre più ampia di persone in sp-TOF, la cui aspettativa di vita è maggiore del 90% a 20 anni [50].

Nonostante questi pazienti sopravvivano a lungo e in buone condizioni, è frequente l'instaurarsi di complicanze nel breve e soprattutto nel lungo termine, in parte dovute alla procedura chirurgica attuata e in parte al fatto che l'anatomia e l'elettrofisiologia del cuore rimanga anormale nonostante l'intervento riparativo.

L'obiettivo di questo studio, pertanto, è stato quello di valutare una coorte di pazienti in sp-TOF, non sottoposti a procedura di sostituzione valvolare polmonare e seguiti tra l'inizio del 2017 e la fine del 2021 presso la Cardiologia Pediatrica di Padova e presso l'Ospedale Bambin Gesù di Roma, con lo scopo di verificare la correlazione tra dati ecocardiografici e dati di risonanza magnetica cardiaca, metodica gold standard, al fine di determinare l'affidabilità dei parametri di ecocardiografia nell'identificare alterazioni cardiache legate all'insorgenza di complicazioni. In aggiunta, sono state ricercate correlazioni tra i dati riguardanti la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), l'età al momento della correzione radicale, il tempo trascorso da quest'ultima e i risultati elettrocardiografici, degli esami di imaging e del test da sforzo cardiopolmonare, con l'obiettivo di individuare nuovi strumenti utili nella stratificazione del rischio dei pazienti in sp-TOF.

## 4 MATERIALI E METODI

### 4.1 PAZIENTI E PROTOCOLLO DI SELEZIONE

Questo è uno studio di coorte retrospettivo multicentrico che ha coinvolto pazienti seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Cardiologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova e presso l'Unità Operativa di Cardiologia Pediatrica dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma.

La selezione dei pazienti è avvenuta secondo i seguenti criteri di inclusione:

- 1 diagnosi prenatale o neonatale di cardiopatie congenite quali TOF/PS, TOF/PA, TOF/APV, TOF/DORV, TOF/CAV, APV/DIV multipli e conseguente procedura chirurgica correttiva;
- 2 l'aver svolto una CMR tra l'inizio del 2017 e la fine del 2021;
- 3 non essere stati sottoposti a procedura di PVR.

Sono stati arruolati 176 pazienti (92 maschi e 84 femmine) di età media  $\pm$  deviazione standard (SD) di  $22,97 \pm 8,84$  anni e avente un range di età di 8,69 - 53,93 anni.

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

Tramite la piattaforma informatica "Galileo" dell'Azienda Ospedaliera di Padova, è stato possibile consultare le cartelle cliniche digitali dei pazienti riuscendo ad ottenere così i dati clinici, anagrafici, elettrofisiologici, i dati relativi agli outcomes, al test da sforzo cardiopolmonare e i dati di imaging.

## 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 della CMR.

### 4.2.2 Dati clinici

I dati clinici esaminati hanno riguardato la diagnosi cardiologica primaria, le sindromi e/o anomalie genetiche associate, le eventuali ulteriori patologie o malformazioni anatomiche, gli interventi di tipo palliativo pre-chirurgico, il tipo di intervento chirurgico correttivo e la data in cui è stato eseguito unitamente agli interventi effettuati in seguito alla correzione chirurgica radicale.

Gli interventi palliativi considerati sono stati: gli shunt arteriosi tra la circolazione polmonare e quella sistemica e i cateterismi cardiaci effettuati per l'inserimento di stent a livello dell'RVOT e del dotto arterioso.

Tra gli interventi chirurgici radicali invece sono stati riportati gli interventi con approccio trans-ventricolare, con approccio trans-atriale e trans-polmonare con eventuale ricostruzione dell'efflusso tramite homograft polmonare o con inserzione di un condotto e le più recenti procedure "valve sparing".

Ulteriori interventi resisi necessari nel corso del follow up sono: la PVR; la dilatazione o l'applicazione di stent a livello dell'efflusso ventricolare o dei rami polmonari; la miotomia/miectomia dell'efflusso; la disostruzione a livello infundibolare; l'inserimento di pacemaker; le ablazioni transcatetere di substrati aritmogeni; la chiusura di DIV residui o del PFO.

#### 4.2.3 Dati elettrocardiografici

Considerando l'ECG, generalmente svolto dai pazienti lo stesso giorno dell'ecocardiografia, e l'Holter ECG delle 24 h, eseguito da alcuni pazienti prima e da altri dopo la visita cardiologica, sono stati valutati parametri elettrofisiologici quali: la durata del QRS, il burden aritmico e la presenza di aritmie. In particolare si è tenuto conto delle seguenti aritmie: tachicardia ventricolare (TV); tachicardia sopraventricolare (TSV) presentatasi in forma di tachicardia sinusale, tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV), fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale; battiti ectopici ventricolari (BEV) o sopraventricolari (BESV), talvolta presenti in coppie e/o triplette e/o quadriplette; blocchi atrioventricolari (BAV) di I o II grado; presenza di ritmo idioventricolare o di ritmo giunzionale alternato a sinusale.

#### 4.2.4 Dati di risonanza magnetica

Gli esami di risonanza magnetica sono stati svolti tramite uno scanner RM da 1,5 T (Philips Medical System, Best, The Netherlands), utilizzando il sistema Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) per la sequenza di impulsi e un protocollo di imaging equivalente per la raccolta di dati volumetrici e di funzione biventricolare. È stato seguito un procedimento in conformità a quanto proposto dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia e da molteplici studi internazionali [71–73]. Una copia anonimizzata dell'esame è stata archiviata in formato digitale ed inviata al laboratorio di imaging CMR per l'analisi.

Tramite le sequenze di precessione libera allo stato stazionario (SSFP) è stato possibile ottenere immagini cinetiche relative alle varie fasi del ciclo cardiaco. Successivamente, in seguito all'individuazione di immagini in asse corto a livello del piano ventricolare e grazie alla presenza di contrasto intrinseco tra il sangue e il miocardio, sono stati calcolati i parametri volumetrici ventricolari relativi al ventricolo destro (VD-RV) e al ventricolo sinistro (VS-LV) quali: il volume telediastolico (EDV), il volume telesistolico (ESV), indicizzati per il BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), calcolato secondo la formula di Mosteller, e la frazione di eiezione ventricolare (EF).

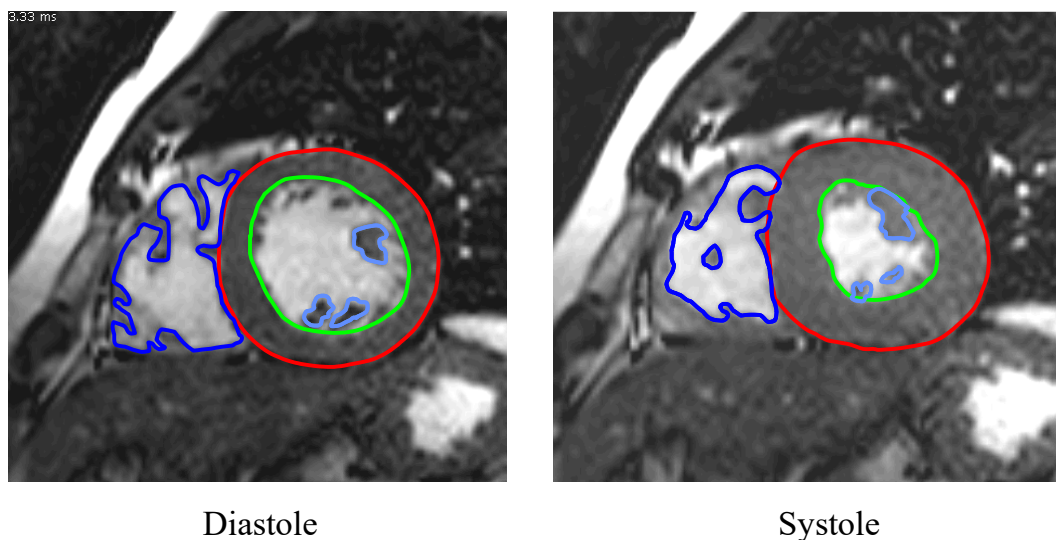


Le immagini in asse lungo a quattro e a due camere sono state utilizzate come riferimento al fine di determinare più precisamente in asse corto l'endocardio e l'epicardio ventricolare, a livello dei quali poi sono stati tracciati i contorni manualmente. I muscoli papillari del LV e le trabecole del RV sono stati considerati come parte integrante della parete muscolare (Figura 13).

Tenendo conto dei cut off di riferimento, si è valutato come severamente dilatato un RVEDV dal valore  $\geq$  di  $140 \text{ ml/m}^2$ , mentre come ridotta una frazione di eiezione  $\leq$  del 47% per il RV e  $\leq$  del 55% per il LV [74–77].

In seguito alla rilevazione dei volumi telediastolici e telesistolici è stata calcolata la gittata sistolica dei due ventricoli (RVSV, LVSV).

Con l'utilizzo delle sequenze appena citate, è stata anche valutata la conformazione dell'RVOT e l'eventuale stenosi dei rami polmonari.

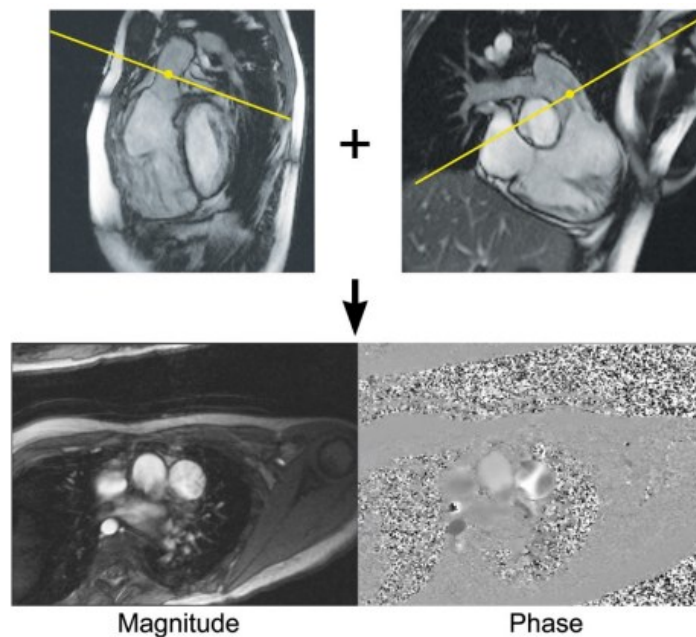


**Figura 13** – Immagini in asse corto in cui si individuano i volumi telediastolici (a sinistra) e telesistolici (a destra) dei due ventricoli. Il calcolo dei volumi avviene tracciando il contorno dell'endocardio, in verde, e dell'epicardio, in rosso a livello del ventricolo sinistro e il solo contorno endocardico, in blu, a livello del ventricolo destro, considerato il limitato spessore della parete ventricolare destra in assenza di ipertrofia.

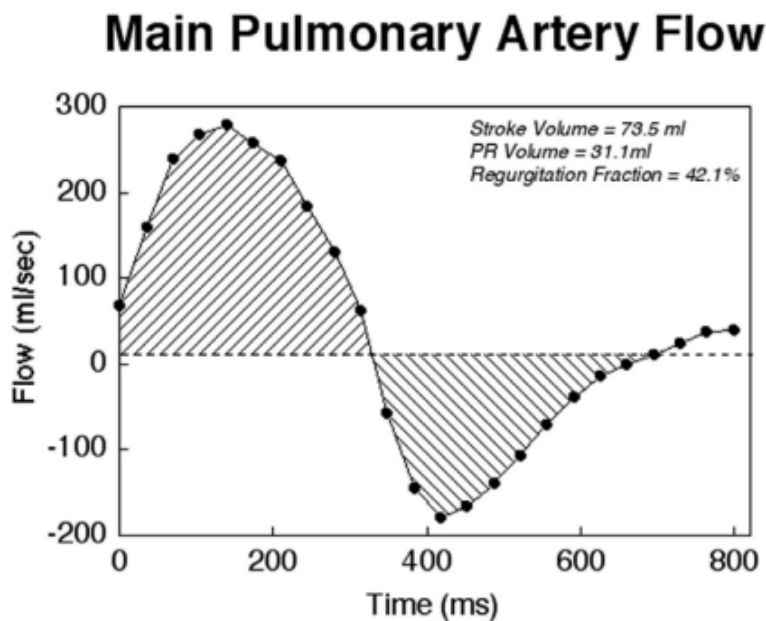
Tramite le sequenze a contrasto di fase (PC-CMR), invece, è stato definito il flusso anterogrado a livello dei vasi polmonari e l'entità del rigurgito polmonare,

considerando come severo un PR > 40% [78]. Applicando un piano in direzione ortogonale rispetto a quella del flusso sanguigno sono state ottenute le cosiddette “magnitude images”, immagini anatomiche, e le “phase images”, immagini in cui le informazioni relative alla velocità del flusso vengono codificate tramite una serie di pixel di luminosità differente. Un pixel molto chiaro indica una velocità massima in una determinata direzione, mentre un pixel molto scuro la velocità massima nella direzione opposta. Un apposito software ha fornito poi i valori numerici precisi e quindi la possibilità di rappresentare graficamente la direzione e l’entità del flusso (Figura 14-15).

In alcuni pazienti non è stato possibile determinare tutti i parametri; in particolare non sono stati talvolta raccolti i valori relativi a RVEDV, RVESV, RVEF, LVEDV, LVESV, LVEF, PR.



**Figura 14** – PC-CMR a livello del tronco polmonare: nelle immagini poste superiormente si individua il piano in direzione ortogonale rispetto al flusso sanguigno, applicato a livello del tronco polmonare. Inferiormente sono visibili la “magnitude image” e la “phase image” [72].



**Figura 15** – Nel grafico flusso (ml/s) – tempo (ms) sono state schematizzate le due direzioni del flusso polmonare: la curva sopra lo zero identifica il flusso anterograde, mentre la curva sotto lo zero identifica il rigurgito polmonare [73].

#### 4.2.5 Dati di ecocardiografia

Sono stati presi in considerazione dati ecocardiografici riguardanti ecocardiografie svolte in data più vicina possibile a quella della CMR.

L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita utilizzando l'ecografo Philips EPIQ 7C Release 1.8. Le immagini statiche e dinamiche sono state memorizzate nelle piattaforme "Compacs" ed "Echopac", contenenti software appositi per l'analisi ecocardiografica offline.

Le misurazioni sono state effettuate seguendo le linee guida dell'Associazione Europea di Ecocardiografia e dell'Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare [79,80].

Tramite la proiezione apicale quattro camere sono stati calcolati:

- l'area telediastolica e telesistolica del ventricolo destro (RVEDA, RVESA);
- la "Fractional Area Change" (FAC);
- il volume telediastolico del ventricolo destro (RVEDV);

- il diametro trasverso basale e medio e il diametro longitudinale del ventricolo destro;
- l'escursione sistolica della valvola tricuspide sul piano valvolare (TAPSE);
- il picco di velocità sistolica tissutale dell'annulus tricuspidalico laterale (TDI S');
- la presenza e l'entità dell'insufficienza tricuspidalica (IT) e mitralica (IM);
- il gradiente di rigurgito tricuspidalico;
- l'area telesistolica dell'atrio destro e sinistro (RA area, LA area);
- il rapporto tra la velocità del flusso diastolico transmitralico precoce e tardivo (E/A);
- il rapporto tra la velocità del flusso diastolico transmitralico precoce e la velocità tissutale dell'annulus mitralico in fase precoce diastolica (E/e');
- gli indici di deformazione miocardica come lo strain longitudinale globale a livello del ventricolo destro (RV GLS) e lo strain longitudinale a livello della parete libera del ventricolo destro (RV FWLS).

La traccia di ECG, ottenuta tramite il posizionamento di tre elettrodi sul torace del paziente, è stata di aiuto nell'individuare la fase telediastolica e telesistolica del ciclo cardiaco.

Delineando il bordo endocardico ventricolare sono state ottenute la RVEDA (cm<sup>2</sup>) e la RVESA (cm<sup>2</sup>). Le trabecole, i muscoli papillari e la banda moderatrice sono stati inclusi nell'area cavitaria. A partire da questi valori tramite la formula:  $100 \times [(RVEDA - RVESA) / RVEDA]$  è stata calcolata la FAC (%), parametro che fornisce una stima della funzione sistolica globale del RV. Un valore di FAC < del 35% indica una disfunzione sistolica (Figura 16) [79]. Il software utilizzato per le misurazioni ha consentito poi di derivare l'RVEDV (ml) a partire dall'RVEDA; successivamente esso è stato indicizzato per il BSA del paziente al momento dell'ecocardiografia.

La misurazione dei diametri trasversali basali (mm) e mediali (mm) e del diametro longitudinale (mm) del RV è stata effettuata in fase telediastolica a livello del terzo basale e del terzo medio per i diametri trasversali e congiungendo i lembi della valvola tricuspide con l'apice per il diametro longitudinale. Valori del diametro

basale > di 41 mm, del diametro medio > di 35 mm e del diametro longitudinale > di 86 mm suggeriscono una dilatazione ventricolare [79].

Il valore della TAPSE (mm) è stato calcolato in M-mode con il cursore allineato lungo la direzione dell'annulus laterale della tricuspide. Esso costituisce un indice della funzione longitudinale sistolica del RV e un valore < di 17 mm è indice di disfunzione sistolica [79].

Il TDI S' (m/s) è stato calcolato tramite il Doppler tissutale ad onde pulsate, allineato a livello della parete libera del ventricolo destro. Si tratta di un valore che ha mostrato correlazione con altri parametri legati alla valutazione della funzione sistolica del RV; una velocità di picco (S') dell'annulus tricuspidalico di valore < di 0,95 m/s è correlata ad una disfunzione in questo senso [79].

L'utilizzo del Color Doppler, del Doppler ad onda pulsata (PW-Doppler) e del Doppler ad onda continua (CW-Doppler) ha permesso l'identificazione e la definizione della gravità del rigurgito a livello mitralico e tricuspidalico, classificato in lieve, moderato e severo secondo vari parametri di tipo qualitativo (morfologia della valvola e entità del jet da rigurgito), semiquantitativo (diametro della vena contracta, correlato alle dimensioni dell'area dell'orifizio rigurgitante, velocità del flusso attraverso la valvola atrioventricolare in fase diastolica precoce e flusso retrogrado sistolico a livello delle vene polmonari per quanto riguarda l'IM e delle vene epatiche per l'IT) e quantitativo (valutazione dell'effettiva area dell'orifizio rigurgitante e quantificazione del volume rigurgitante), unitamente a segni quali la dilatazione atriale e ventricolare [80]. Tramite il CW-Doppler è stato definito il gradiente di rigurgito tricuspidalico (mmHg).

La valutazione dell'RA area (cm<sup>2</sup>) e dell'LA area (cm<sup>2</sup>) è stata condotta identificando la fase telesistolica del ciclo cardiaco e tracciando il bordo endocardico escludendo l'area al di sotto degli annulus mitralico e tricuspidalico.

I valori di E/A sono stati calcolati tramite l'utilizzo del PW Doppler, posizionato a livello della valvola mitrale, mentre per i valori di E/e' è stato applicato anche il Doppler tissutale a livello della parete laterale del ventricolo sinistro e quindi dell'annulus mitralico. Eventuali alterazioni di questi parametri indicano una disfunzione diastolica del LV.

La deformazione miocardica del RV è stata determinata tramite la metodica ecocardiografica “speckle tracking”. RV GLS e RV FWLS (%) sono parametri che valutano la percentuale di accorciamento sistolico rispettivamente del miocardio ventricolare destro complessivo (RV GLS) e del miocardio ventricolare costituente la parete libera (RV FWLS). Il bordo endocardico è stato tracciato manualmente, mentre il software ha effettuato automaticamente l’analisi fornendo i valori di deformazione longitudinale per sei segmenti, i segmenti basale-medio-apicale della parete libera e basale-medio-apicale del setto interventricolare, escludendo automaticamente i segmenti non ben visualizzabili. I valori finali sono stati ottenuti dalla media dei valori dei sei segmenti per il RV GLS e dei valori dei tre segmenti della parete libera per il RV FWLS. Valori peggiori del - 20% riflettono una disfunzione sistolica globale o regionale del RV (Figura 17).

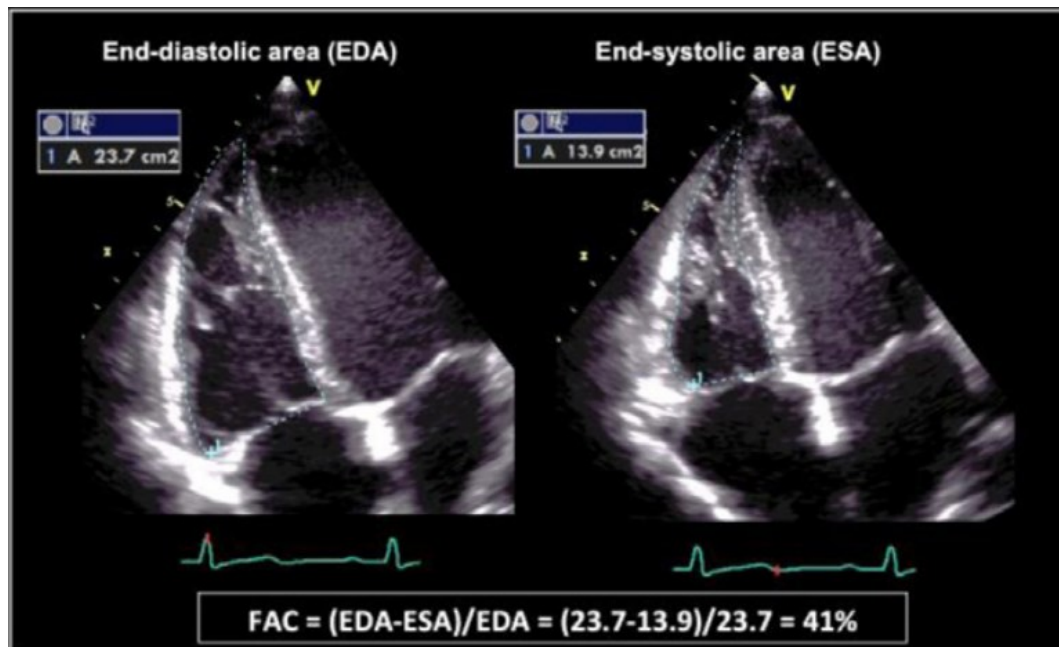
Tramite la proiezione parasternale in asse corto a livello del ventricolo sinistro è risultato possibile valutare in M-mode:

- il volume telediastolico del LV, LVEDV (ml) indicizzato successivamente per la superficie corporea, il volume telesistolico del LV, LVESV (ml) e la frazione di eiezione del LV, LVEF (%), calcolata tramite il metodo di Simpson.

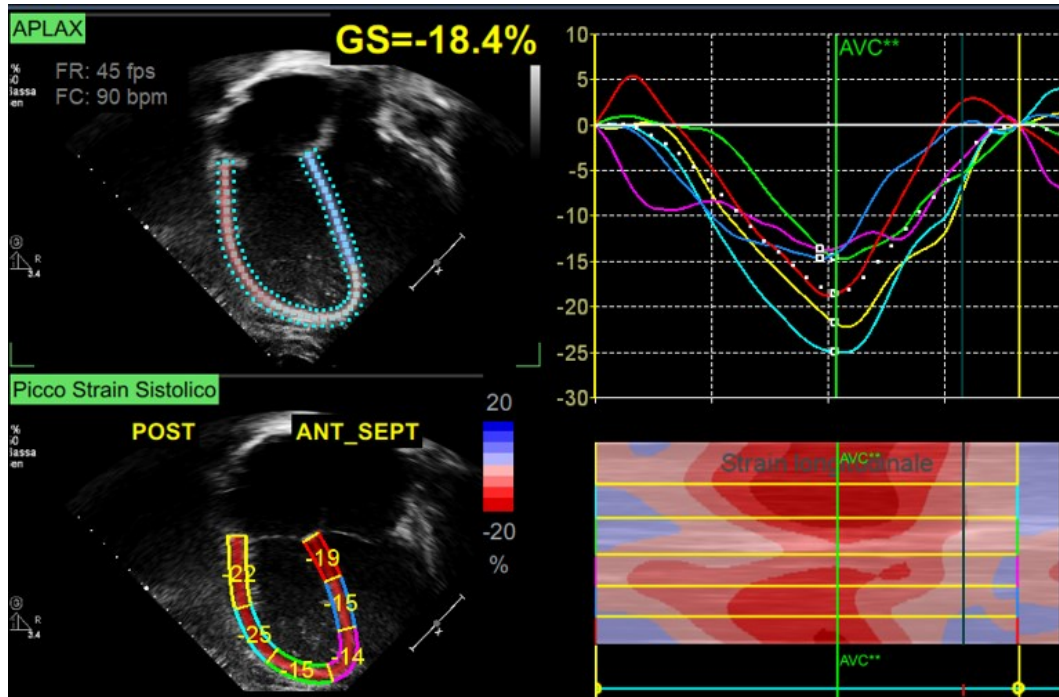
Tramite la proiezione parasternale in asse corto a livello dei vasi della base sono stati definiti:

- la presenza e l’entità del PR grazie all’utilizzo del Color Doppler, del PW Doppler e del CW Doppler. Il rigurgito è stato classificato in lieve, moderato e severo tramite i parametri di morfologia valvolare, entità del jet di rigurgito, diametro della vena contracta e dimensione dell’orifizio rigurgitante già descritti per la valutazione dell’IM e IT, unitamente al flusso retrogrado a livello del tronco polmonare comune e dei rami polmonari in fase diastolica e alla “pressure half time” [80].
- il gradiente a livello dell’RVOT (mmHg), determinato tramite CW-Doppler.

Non è stato possibile calcolare tutti i parametri per ogni paziente, per la presenza di una finestra acustica limitata o perché non era stata acquisita la scansione necessaria allo svolgimento di determinate misurazioni.



**Figura 16** – Calcolo della FAC: l'immagine mostra come tramite il delineamento del bordo endocardico si ottenga il valore dell'EDA e dell'ESA a livello del RV. La formula  $[(EDA-ESA) / EDA] \times 100$  permette di calcolare il valore della FAC. [79]



**Figura 17** – Rilevazione di GLS e FWLS del RV: manualmente è stato delineato il bordo endocardico, mentre il software ha elaborato i valori di deformazione longitudinale per ogni segmento (immagini a sinistra). Nell’immagine in alto a destra è visibile uno schema grafico dei valori di strain: ogni curva identifica la deformazione longitudinale sistolica di un segmento diverso. Nell’immagine in basso a destra le sfumature di rosso e blu rappresentano rispettivamente aree a maggiore e minore deformazione sistolica.

#### 4.2.6 Outcomes

Sono stati considerati gli eventi avversi avvenuti in data successiva agli esami di imaging. L’end-point primario comprendeva eventi cardiovascolari maggiori o MACE (morte cardiaca improvvisa, tachicardia ventricolare sostenuta e non, morte improvvisa cardiaca abortita o sincope). L’end-point secondario comprendeva l’insorgenza di aritmie atriali (TPSV, FA, flutter atriale).



#### 4.2.7 Dati del test da sforzo cardiopolmonare

Considerando come una disfunzione ventricolare, talvolta presente nei pazienti con TOF, possa avere ripercussioni sulla capacità di svolgimento dell'attività fisica [81], in un sottogruppo di pazienti sono stati valutati i risultati del test da sforzo cardiopolmonare (CEPT), svolto in data il più vicino possibile a quella della CMR e dell'ecocardiografia.

Sono stati calcolati valori di  $VO_2$  max (ml/min o ml/min/kg), ovvero la massima quantità di ossigeno utilizzabile da un individuo nell'unità di tempo durante lo svolgimento di attività fisica di intensità progressivamente crescente, parametro che corrisponde alla massima capacità funzionale del soggetto. Si è identificato anche di quanto il  $VO_2$  max del singolo paziente si discostasse dal valore di riferimento individuato in base al sesso e all'età.

È stato determinato inoltre il METs massimale, anche detto "equivalente metabolico", parametro utile nel quantificare il costo metabolico e quindi la spesa energetica di una determinata attività fisica.

### 4.3 ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriali 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. In molteplici test di ipotesi, è stato usato il test di correzione di Bonferroni per controllare il verificarsi di falsi positivi. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22).

## 5 RISULTATI

### 5.1 PAZIENTI

Sono stati inclusi nello studio pazienti che avessero svolto una risonanza magnetica cardiaca tra il 2017 e il 2021, che presentassero diagnosi di TOF/PS, TOF/PA, TOF/APV, TOF/DORV, TOF/CAV, APV/DIV multipli e che non fossero stati sottoposti a PVR. Ne è risultata una popolazione composta da 176 soggetti.

La Tabella I riassume le caratteristiche cliniche, anagrafiche, biometriche e chirurgiche e di follow up dei pazienti studiati.

Dei pazienti sottoposti allo studio 158 (89,8%) avevano ricevuto diagnosi di TOF con stenosi polmonare, 11 (6,3%) di TOF/PA, 3 (1,7%) di TOF/APV, 1 (0,6%) di TOF/CAV, 2 (1,1%) di TOF/DORV, mentre 1 (0,6%) è stato classificato come 'other' (presentava APV e DIV multipli).

92 (52,3%) erano maschi, 84 (47,7%) femmine e l'età media era di  $22,98 \pm 8,84$  anni, con un range di età di 8,69 -53,93 anni.

Valutando i dati disponibili, i soggetti sono stati poi classificati in due diversi gruppi a seconda dell'età al momento della correzione chirurgica ( $<$  o  $\geq$  di 12 mesi) e si è evidenziato come al momento dell'intervento l'età media fosse di  $11,81 \pm 15,48$  mesi.

Il tempo trascorso dal momento della correzione chirurgica era in media di  $22,18 \pm 8,17$  anni e si è fatta una distinzione tra i pazienti operati da più o meno di 25 anni.

Il tempo medio di follow up è stato di  $2,6 \pm 1,32$  anni

Variables	(N=176)
Diagnosis	
TOF/PS	158 (89,8%)
TOF/PA	11 (6,3%)
TOF/APV	3 (1,7%)
TOF/CAV	1 (0,6%)
TOF/DORV	2 (1,1%)
Other (APV + DIV)	1 (0,6%)
Male	92 (52,3%)
Genetic syndrome	14 (7,9%)
Age today (years)	22,98 ± 8,84
Age at TOF repair (months)	11,81 ± 15,48
< 12 months	48 (32,4%)
≥ 12 months	100 (67,6%)
Time since surgery (years)	22,18 ± 8,17
≥ 25 years	59 (33,7%)
< 25 years	116 (66,3%)
Age at CMR (years)	20,91 ± 8,46
Weight at CMR (kg)	60,16 ± 15,86
Height at CMR (cm)	164,03 ± 12,18
Body surface area at CMR (m <sup>2</sup> )	1,65 ± 0,26
BMI at CMR (kg/m <sup>2</sup> )	22,14 ± 4,06

**Tabella I** – Dati elencati come media ± SD; conteggio (percentuale).

PS= stenosi polmonare, PA = atresia polmonare, APV=aplasia polmonare, CAV= canale atrioventricolare, DORV=ventricolo a doppia uscita.

## 5.2 DATI DI ELETTROCARDIOGRAFIA

I dati elettrocardiografici raccolti comprendevano parametri valutati all'ECG e all'ECG Holter delle 24h.

Il QRS valutato all'ECG di 169 pazienti (96%) ha mostrato valori medi di  $137,58 \pm 23,59$  ms. All'Holter ECG, svolto da 57 pazienti (44,5%) in data successiva alla CMR e da 71 (55,5%) in data precedente alla CMR, è stata valutata l'eventuale presenza di aritmie (Tabella II): 56 pazienti (43,8%) non hanno presentato aritmie, 4 (3,1%) hanno presentato TV, 44 (34,4%) BEV, 5 (3,9%) TSV, 25 (19,5%) BESV, 8 (6,3%) BAV di I grado, 6 (4,7%) BAV di II grado Mobitz 1, 5 (3,9%) BAV più extrasistolia ventricolare, 1 (0,8%) ha presentato ritmo idioventricolare, 1 (0,8%) ritmo giunzionale alternato a sinusale, 1 (0,8%) TVNS + CV/TrV e 1 (0,8%) BAV + CV/TrV.

Sono state poi confrontate tramite analisi statistiche la RV FAC (%) calcolata all'ecocardiografia e la RVEF (%) calcolata alla CMR con l'eventuale presenza di VT/NSVT all'Holter ECG e si è visto come i pazienti con VT/NSVT avessero una riduzione statisticamente significativa dei valori di RVFAC ( $p = 0,003$ ) e CMR – RVEF ( $p = 0,001$ ) (Figure 18-19).

## 5.3 DATI DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

I dati di CMR sono riassunti nella Tabella III. In particolare, tramite i referti a disposizione sono stati raccolti dati relativi ai volumi e alla funzionalità ventricolare destra e sinistra, al rigurgito polmonare e alla stenosi dei rami polmonari e dell'RVOT.

Analizzando i parametri, sono stati considerati i valori di RVEDV, di valore medio di  $212,93 \pm 62,10$  ml, e di RVESV. Questi sono stati poi indicizzati per la superficie corporea, ottenendo i valori di RVEDVi medio di  $128,82 \pm 31,34$  ml e di RVESVi. Classificando come marcatamente dilatato un RVEDVi  $>$  di  $140$  ml/m<sup>2</sup>, esso è risultato essere presente in 52 pazienti (30,1%).

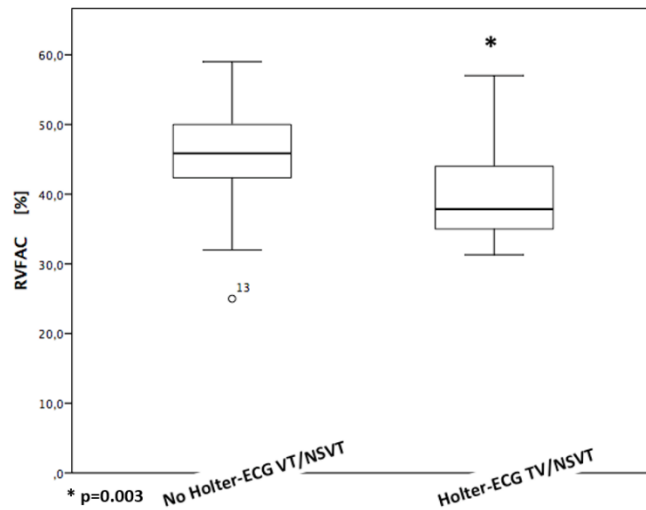
Sono stati valutati i valori di RVEF, della gittata sistolica del ventricolo destro (RVSV), di LVEDV (valore medio di  $132,06 \pm 35,68$ ), di LVEDVi (valore medio di  $79,66 \pm 14,54$ ) e di LVEF. Sono state considerate come ridotte RVEF  $\leq$  del 47%

e LVEF  $\leq$  del 55%, rispettivamente presenti in 24 (13,9%) e 72 (41,6%) pazienti. È stato possibile individuare inoltre i valori di LVESV, di LVESVi e della gittata sistolica del ventricolo sinistro (LVSV).

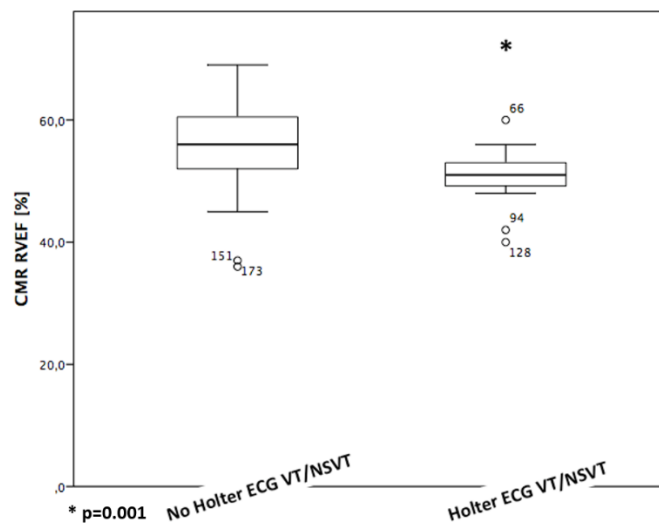
La prevalenza del rigurgito polmonare è risultata essere del 96,6% e in 72 pazienti (41,6%) l'insufficienza era di grado severo.

<b>Arrhythmias</b>	<b>(N=128)</b>
No arrhythmias	56 (43,8%)
VT	4 (3,1%)
VEBs	44 (34,4%)
SVT	5 (3,9%)
SVEBs	25 (19,5%)
1st degree AV Block	8 (6,3%)
2nd degree AV Block, type 1	6 (4,7%)
AV Block + ventricular extrasystole	5 (3,9%)
Idioventricular rhythm	1 (0,8%)
Junctional and synusal rhythm	1 (0,8%)
NSVT + CV/TrV	1 (0,8%)
AV Block + CV/TrV	1 (0,8%)

**Tabella II** – Aritmie all'Holter ECG delle 24 h, elencate come conteggio (percentuale). VT= ventricular tachycardia, VEBs= ventricular ectopic beats, SVT= supraventricular tachycardia, SVEBs= supraventricular ectopic beats, AV Block = atrioventricular block, NSVT = nonsustained ventricular tachycardia.



**Figura 18** – Boxplot che mostra come i valori di RVFAC siano significativamente ridotti nei pazienti che hanno presentato VT/NSVT all’Holter ECG (p = 0,003). VT = ventricular tachycardia, NSVT = nonsustained ventricular tachycardia



**Figura 19** – Boxplot che mostra come i valori di CMR RVEF (%) siano significativamente ridotti nei pazienti che hanno presentato VT/NSVT all’Holter ECG (p = 0,001). VT = ventricular tachycardia, NSVT = nonsustained ventricular tachycardia

CMR variables	Mean value ( $\pm$ SD) *
RVEDV (ml)	212,93 $\pm$ 62,10
RVEDVi (ml)	128,82 $\pm$ 31,34
RVEDVi > 140 ml/m <sup>2</sup>	52 (30,1 %)
RVESV (ml)	100,43 $\pm$ 39,61
RVESVi (ml)	60,64 $\pm$ 22,16
RVEF (%)	53,77 $\pm$ 6,38
RVEF $\leq$ 47%	24 (13,9%)
RVSV (ml/beat)	111,39 $\pm$ 30,42
LVEDV (ml)	132,06 $\pm$ 35,68
LVEDVi (ml)	79,66 $\pm$ 14,54
LVESV (ml)	57,99 $\pm$ 20,43
LVESVi	34,98 $\pm$ 9,39
LVEF (%)	56,23 $\pm$ 5,62
LVEF $\leq$ 55%	72 (41,6%)
LVSV (ml/beat)	72,02 $\pm$ 18,09
PR (%)	36,16 $\pm$ 14,48
PR $\geq$ 40%	72 (41,6%)
Pulmonary stenosis	51 (29,1%)
RVOT stenosis	11 (6,3%)

**Tabella III** – Dati di CMR elencati come media  $\pm$  SD; conteggio (percentuale).  
RVEDV = right ventricular end diastolic volume, RVESV = right ventricular end systolic volume, RVEF = right ventricular ejection fraction, RVSV = right ventricular stroke volume, LVEDV = left ventricular end diastolic volume, LVESV = left ventricular end systolic volume, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVSV = left ventricular stroke volume, PR = pulmonary regurgitation, RVOT = right ventricular outflow tract.

\* Nel calcolare la media di ogni parametro si è tenuto conto della numerosità di pazienti per cui era stato possibile raccogliere quel dato.



#### 5.4 DATI DI ECOCARDIOGRAFIA

I dati di ecocardiografia sono riassunti nella Tabella IV. Sono stati calcolati parametri relativi ai volumi, alle dimensioni e alle funzionalità del ventricolo destro e sinistro, unitamente a parametri concernenti l'insufficienza valvolare e la stenosi dell'RVOT.

È stato possibile individuare per quasi tutti i pazienti il valore della FAC del ventricolo destro (valore medio di  $44,50 \pm 6,43\%$ ) grazie alla valutazione dell'RVEDA e dell'RVESA. Sono stati identificati inoltre i diametri del ventricolo destro, che hanno permesso di classificare come dilatato il RV in 153 pazienti (91,1%) e in particolare come severamente dilatato in 36 di questi (21,4% del totale). Successivamente sono stati raccolti i valori medi di RVEDV ( $93,73 \pm 40,58$  ml) e di LVEDV ( $95,58 \pm 34,79$  ml), i quali poi sono stati indicizzati per il BSA (valori medi rispettivamente di  $68,82 \pm 32,74$  ml/m<sup>2</sup> e  $56,60 \pm 17,02$  ml/m<sup>2</sup>). Per il LV sono stati riportati anche i valori di LVESV e di LVEF.

In un sottogruppo di 149 pazienti (84,7%) è stato inoltre possibile valutare la deformazione sistolica, riscontrando valori medi di RV 2D GLS di  $-20,44 \pm 5,18\%$  e di RV 2D FWLS di  $-21,56 \pm 5,67\%$ .

L'IP era presente in tutti i 170 pazienti (95,6%) per cui è stato possibile valutarla e in 77 di questi (45,3%) era di grado severo, mentre l'IT e l'IM sono risultate essere soprattutto di grado lieve, rispettivamente in 122 (72,2%) e in 67 (41,1%) pazienti. In un sottogruppo di pazienti della Cardiologia Pediatrica di Padova sono stati identificati parametri quali l'RA area, l'LA area, l'E/A ratio, l'E/E' Ratio e la TAPSE.

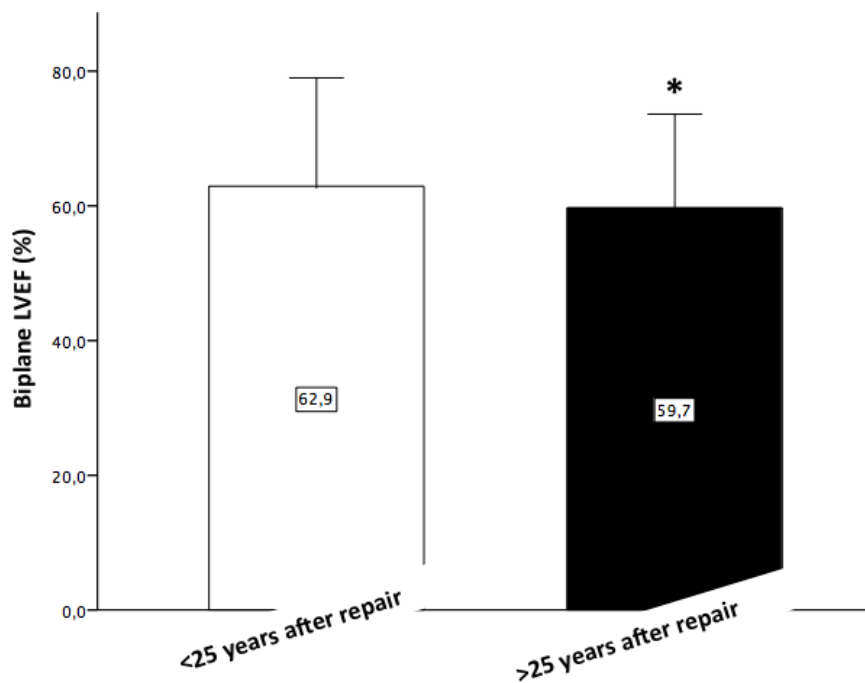
Analizzando i dati complessivi dei pazienti operati da più di 25 anni, si è visto come questi pazienti in generale fossero in buone condizioni, ma come la LVEF fosse lievemente ma significativamente ridotta ( $p < 0,05$ ) (Figura 20). Nei pazienti operati dopo i 12 mesi di età invece sono risultate essere presenti una RA area e una LA area ( $p = 0,029$ ) di valori significativamente maggiori rispetto a quelli dei pazienti operati prima dei 12 mesi di età (Figure 21-22).

<b>Echocardiographic variables</b>	<b>Mean value (<math>\pm</math> SD) *</b>
RVEDA (cm <sup>2</sup> )	29,68 $\pm$ 9,58
RVESA (cm <sup>2</sup> )	16,25 $\pm$ 5,56
RV FAC (%)	44,50 $\pm$ 6,43
RA area (cm <sup>2</sup> )	13,64 $\pm$ 5,92
LA area (cm <sup>2</sup> )	10, 15 $\pm$ 3,70
RV dilatation	153 (91,1%)
mild	45 (26,8%)
moderate	72 (42,8%)
severe	36 (21,4%)
RV basal diameter (mm)	41,95 $\pm$ 8,54
RV mid diameter (mm)	39,26 $\pm$ 8,79
RV longitudinal diameter (mm)	84,44 $\pm$ 12,32
RVEDV (ml)	93,73 $\pm$ 40,58
RVEDVi (ml/m <sub>2</sub> )	68,82 $\pm$ 32,74
LVEDV (ml)	95,58 $\pm$ 34,79
LVEDVi (ml)	56,60 $\pm$ 17,02
LVESV (ml)	38,47 $\pm$ 19,28
LVEF (%)	61,70 $\pm$ 7,90
IT	139 (82,25%)
mild	122 (72,2%)
moderate	17 (10,1%)
TDI S' (m/s)	0,10 $\pm$ 0,03
IP	170 (100%)
mild	26 (15,3%)
moderate	67 (39,4%)
severe	77 (45,3%)
RV systolic pressure (mmHg)	32,58 $\pm$ 11,66
RVOT max gradient (mmHg)	22,04 $\pm$ 11,23
IM	67 (41,1%)
mild	67 (41,1%)
RV 2D GLS (%)	-20,44 $\pm$ 5,18
RV 2D FWLS (%)	-21, 56 $\pm$ 5,67
E/A Ratio	2,12 $\pm$ 0,62
E/E' Ratio	6,35 $\pm$ 1,89
TAPSE (mm)	17,42 $\pm$ 4,36

**Tabella IV** - Dati di ecocardiografia elencati come media  $\pm$  SD; conteggio (percentuale). RV= right ventricle, RVEDA = right ventricular end diastolic area, RVESA = right ventricular end systolic area, RV FAC = right ventricular fractional area change, RA = right atrium, LA = left atrium, RVEDV = right ventricular end

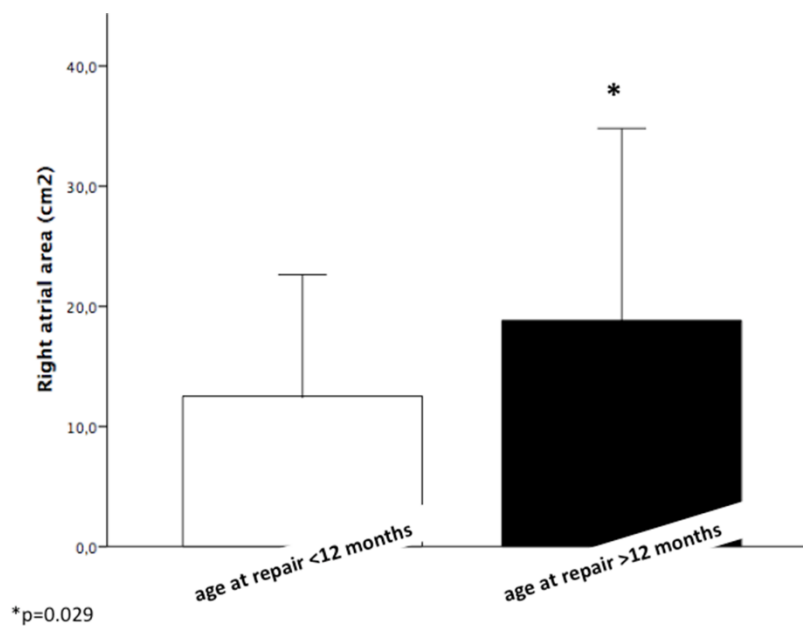
diastolic volume, LVEDV = left ventricular end diastolic volume, LVESV = left ventricular end systolic volume, LVEF = left ventricular ejection fraction, IT = tricuspid insufficiency, TDI S' = tissue doppler systolic annular velocity, IP = pulmonary insufficiency, RVOT = right ventricular outflow tract, IM = mitral insufficiency, RV 2D GLS = right ventricular 2D global longitudinal strain, RV 2D FWLS = right ventricular 2D free wall longitudinal strain, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

\* Nel calcolare la media di ogni parametro si è tenuto conto della numerosità di pazienti per cui era stato possibile raccogliere quel dato.

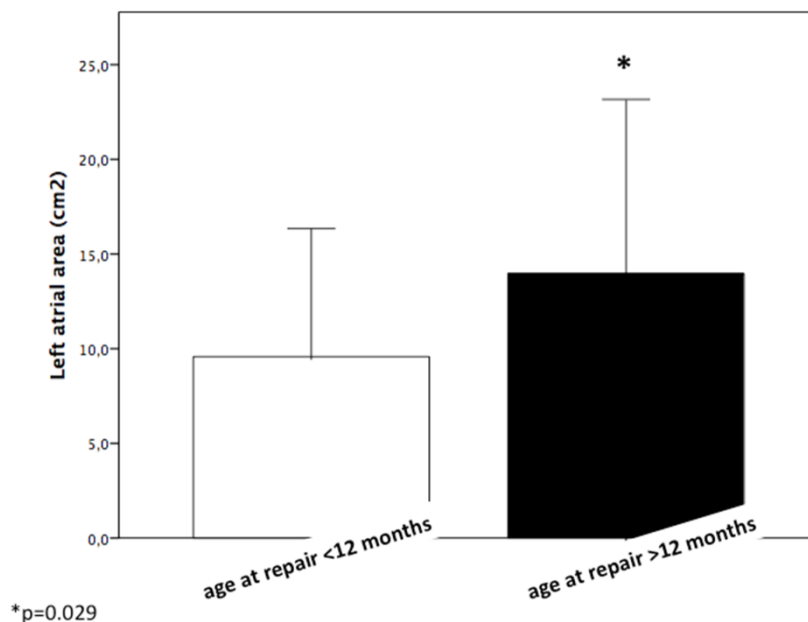


**Figura 20** – Bar graph che mostra una lieve ma significativa riduzione della frazione di eiezione del LV (LVEF) nei pazienti operati da più di 25 anni ( $p < 0,05$ ).

LVEF = left ventricular ejection fraction



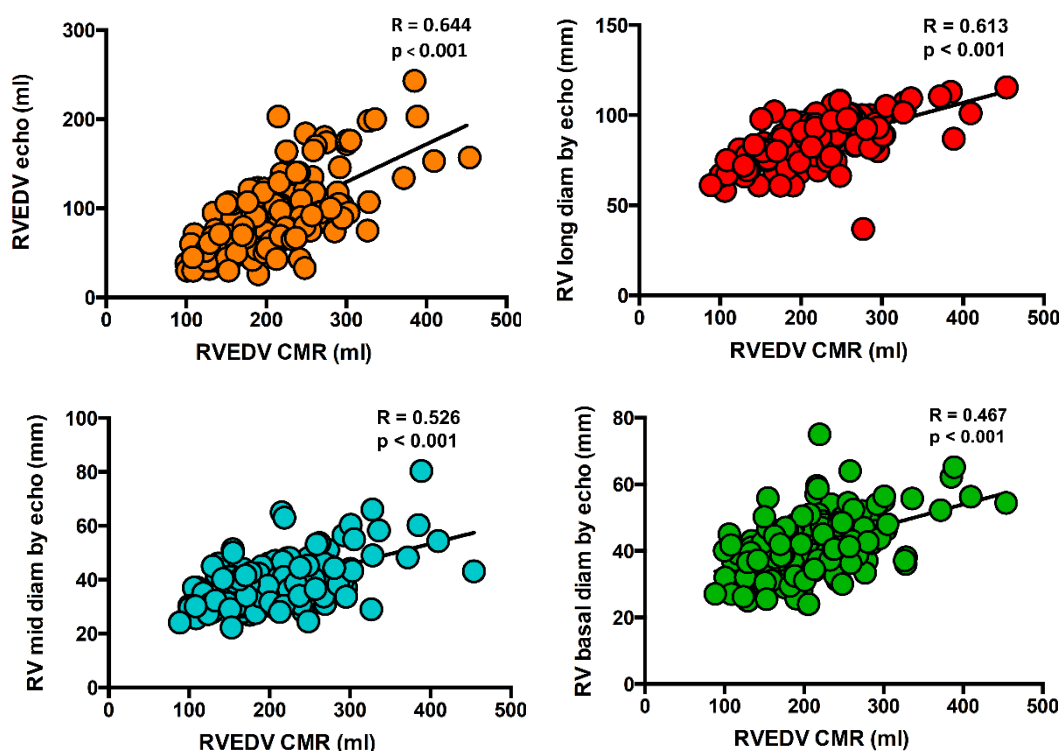
**Figura 21** – Bar graph che mostra un aumento statisticamente significativo dell'area del RA nei pazienti operati dopo i 12 mesi di età rispetto ai pazienti operati più precocemente ( $p = 0,029$ ).



**Figura 22-** Bar graph che mostra un aumento statisticamente significativo dell'area del LA nei pazienti operati dopo i 12 mesi di età ( $p = 0,029$ )

## 5.5 CORRELAZIONI TRA RISULTATI DI ECOCARDIOGRAFIA E CMR

In seguito alle analisi statistiche è stata riscontrata una correlazione diretta statisticamente significativa tra l'RVEDV misurato all'ecocardiografia e alla CMR ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ) e tra l'RVEDV valutato alla CMR e il diametro longitudinale ( $r = 0,613$ ,  $p < 0,001$ ) medio ( $r = 0,526$ ,  $p < 0,001$ ) e basale del RV ( $r = 0,467$ ,  $p < 0,001$ ). (Figura 23)



**Figura 23** – Scatter plots che mostrano le correlazioni lineari tra CMR-RVEDV e RVEDV all'ecocardiografia ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ) e tra CMR-RVEDV e i diametri basali ( $r = 0,467$ ,  $p < 0,001$ ), medio ( $r = 0,526$ ,  $p < 0,001$ ) e longitudinale ( $r = 0,613$ ,  $p < 0,001$ ) del RV valutati all'ecocardiografia. RVEDV = right ventricular end diastolic volume, RV = right ventricle, CMR = cardiac magnetic resonance

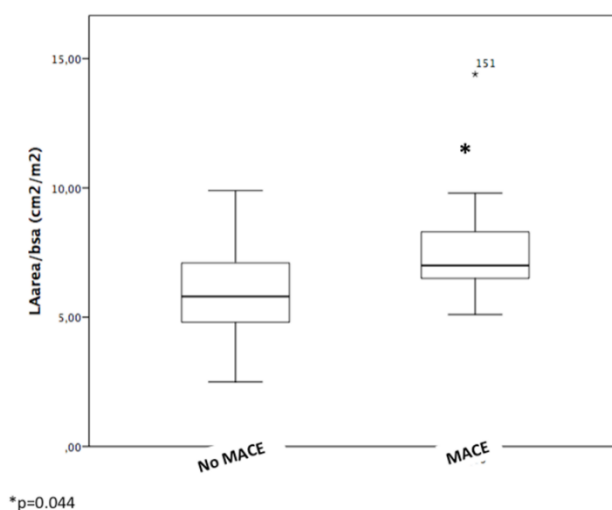
## 5.6 OUTCOMES

Nel corso del follow up post CMR, di durata media di  $2,6 \pm 1,32$  anni, 1 paziente è morto improvvisamente, 5 hanno presentato tachicardia ventricolare, 3 hanno avuto tachiaritmie atriali (TPSV, FA, flutter atriale) e 4 una sincope (Tabella V).

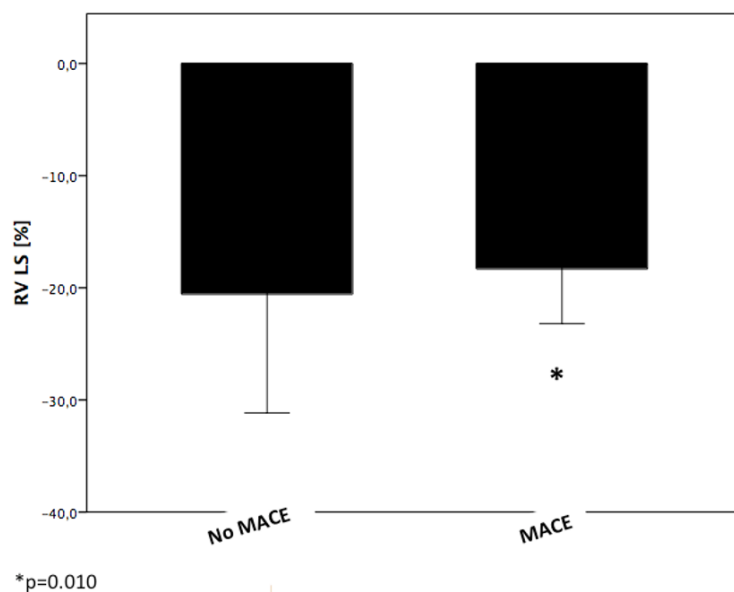
Variables	(N=176)
SCD	1 (0,6%)
VT	5 (2,8%)
Syncope	4 (2,3%)
Atrial tachyarrhythmias	3 (1,7%)

**Tabella V** – Dati di oucomes calcolati come conteggio (percentuale). SCD = sudden cardiac death, VT = ventricular tachycardia.

Dalle analisi statistiche è emerso che i pazienti che avessero avuto eventi cardiovascolari maggiori (MACE) avessero anche una LA area/BSA significativamente più ampia ( $p = 0,044$ ) e uno strain longitudinale del RV significativamente peggiore ( $p = 0,010$ ) (Figure 24-25).



**Figura 24** – Boxplot che mostra valori di LA area/BSA significativamente maggiori nei pazienti che hanno avuto eventi cardiovascolari maggiori ( $p = 0,044$ ). MACE = major adverse cardiovascular events, LA = left atrium, BSA = body surface area



**Figura 25** – Bar graph che mostra un’alterazione statisticamente significativa dei valori di strain longitudinale del RV nei pazienti che hanno avuto eventi cardiovascolari maggiori ( $p = 0,010$ ). RV LS = right ventricular longitudinal strain, MACE = major adverse cardiovascular events

## 5.7 DATI DEL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

Per un sottogruppo di pazienti della Cardiologia Pediatrica di Padova (61 pazienti, 34,7%) è stato possibile considerare i risultati del test da sforzo cardiopolmonare (CPET) (Tabella VI).

Il valore medio di  $VO_2$  max riscontrato nei pazienti è stato di  $1930,26 \pm 615,3$  ml/min e di  $31,58 \pm 7,07$  ml/kg/min, corrispondenti ad un raggiungimento in media dell’ $81,21 \pm 18,94$  % del valore del  $VO_2$  max predetto, calcolato per età e sesso.

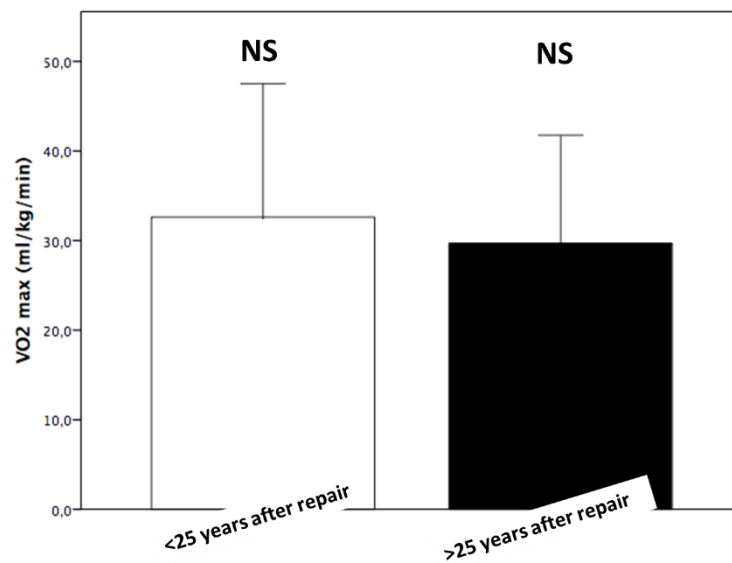
I METs massimali sono risultati essere in media di  $14,20 \pm 2,68$ .

Valutando i pazienti operati da più di 25 anni non è stata rilevata una differenza significativa in termini di  $VO_2$  max rispetto ai pazienti operati da meno di 25 anni (Figura 26). Invece, nei pazienti operati dopo i 12 mesi di età è stata individuata una riduzione significativa ( $p = 0,014$ ) di  $VO_2$  max rispetto ai pazienti operati più

precocemente (Figura 27). Infine, nei pazienti con  $VO_2$  max ai limiti di norma o ridotto sono stati identificati valori significativamente peggiori dello strain longitudinale della parete libera (FW) del RV ( $p=0,001$ ) (Figura 28).

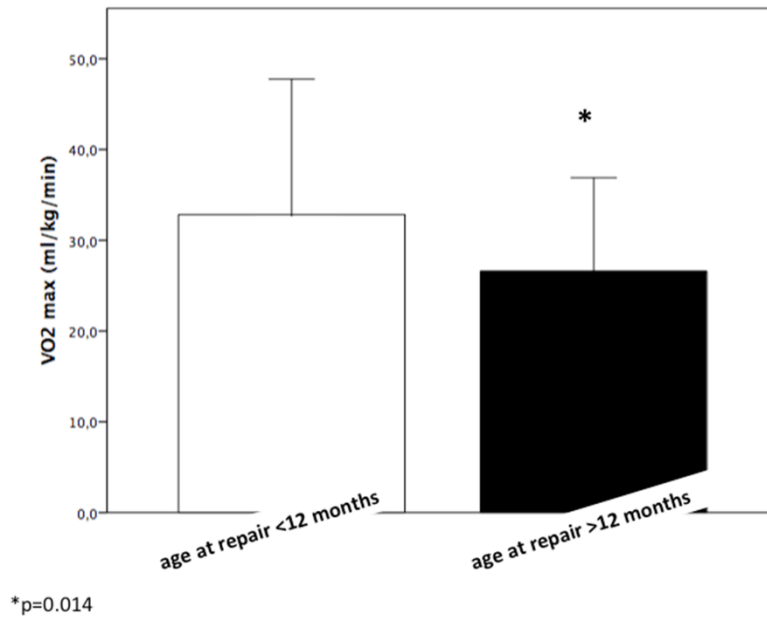
CPET Variables	(N=61)
Peak $VO_2$	
(ml/min)	$1930,26 \pm 615,3$
(ml/kg/min)	$31,58 \pm 7,07$
% of predicted peak $VO_2$	$81,21 \pm 18,94$
Maximal METs	$14,20 \pm 2,68$

**Tabella VI** - Dati del CEPT elencati come media  $\pm$  SD; METs = metabolic equivalents.

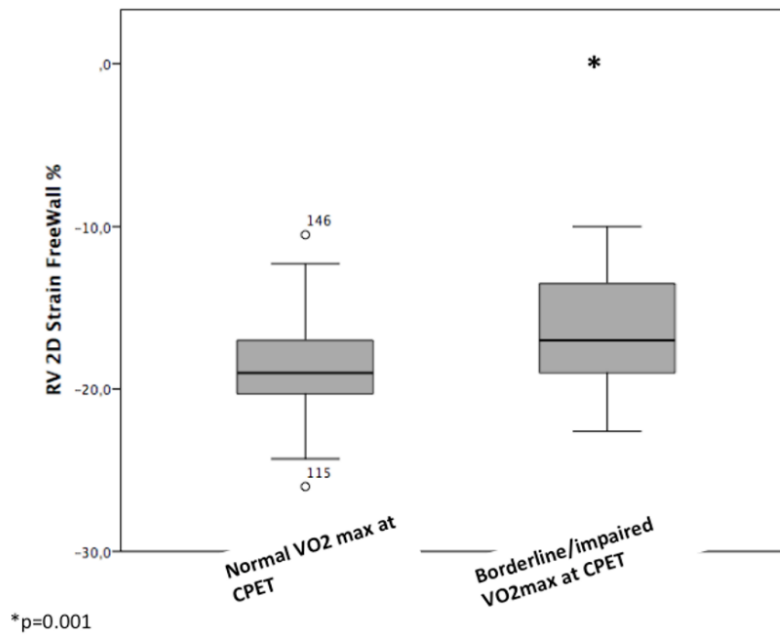


**Figura 26** – Bar graph che mostra come non ci sia differenza statisticamente significativa in termini di  $VO_2$  max tra i pazienti operati da più e da meno di 25 anni.





**Figura 27** – Bar graph che mostra una riduzione significativa dei valori di VO<sub>2</sub> max nei pazienti operati dopo i 12 mesi di età (p = 0,014).



**Figura 28** – Boxplot che mostra come nei pazienti con valori di VO<sub>2</sub> max ai limiti inferiori di norma o ridotti vi sia anche un peggioramento statisticamente significativo dei valori dello strain longitudinale della parete libera del RV (p = 0,001). RV = right ventricle, CPET = cardiopulmonary exercise testing

## 6 DISCUSSIONE

La popolazione di pazienti in sp-TOF è in continuo aumento e la sopravvivenza ad oggi si attesta a valori superiori al 90% a 20 anni dall'intervento chirurgico [50]. Al fine di identificare precocemente complicanze quali la morte cardiaca improvvisa, lo scompenso cardiaco, l'insorgenza di aritmie ventricolari e di sincopi, si rende necessario un follow up tramite approccio multimodale. È previsto lo svolgimento di un'ecocardiografia, da effettuare sempre prima di qualsiasi altra tipologia di imaging, unitamente all'ECG e alla visita cardiologica una volta l'anno [2], mentre la CMR, metodica gold standard nell'esaminare i volumi e la funzione ventricolare, il PR, l'eventuale shunt residuo e le dimensioni dei rami polmonari [2] non viene raccomandata di routine nei primi 10 anni di età, a meno che non ci siano particolari alterazioni anatomiche o emodinamiche che richiedano un intervento terapeutico, mentre successivamente viene eseguita ogni anno o ogni 3 anni a seconda delle condizioni del paziente [82]. Generalmente vengono prescritti anche il CPET al fine di evidenziare l'intolleranza all'esercizio fisico e quindi i pazienti a maggior rischio di morbilità e mortalità [83] e l'Holter ECG in pazienti selezionati con l'obiettivo di identificare la presenza di aritmie significative [2].

Questo studio di coorte ha permesso di valutare e confrontare vari parametri di imaging, di elettrocardiografia, di outcomes e di CPET ottenuti nel corso del follow up di 176 pazienti in sp-TOF.

I risultati hanno confermato la correlazione lineare già illustrata in precedenti studi [84,85] tra l'RVEDV misurato alla CMR e l'RVEDV ecocardiografico ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ) e tra l'RVEDV misurato alla CMR e i diametri basale ( $r = 0,467$ ,  $p < 0,001$ ), medio ( $r = 0,526$ ,  $p < 0,001$ ) e longitudinale ( $r = 0,613$ ,  $p < 0,001$ ) del RV calcolati all'ecocardiografia, evidenziando come l'ecocardiografia sia una metodica efficace nell'identificare la dilatazione ventricolare anche in assenza di una valutazione di risonanza magnetica, tecnica costosa e dispendiosa in termini di tempo e talvolta non eseguibile per impedimenti quali la claustrofobia o la mancanza di cooperazione nei pazienti pediatrici [82].

Considerando invece i pazienti in base al tempo trascorso dal momento dell'intervento chirurgico radicale, in letteratura i risultati sottolineano come i pazienti operati da più di 25 anni siano generalmente in buone condizioni [50,60] e come non presentino alterazioni in termini di  $VO_2$  max e quindi di tolleranza all'esercizio fisico rispetto ai pazienti in cui la riparazione è avvenuta da meno di 25 anni [86]. Questo studio è in accordo con tali dati che suggeriscono come, in presenza di rigurgito polmonare, caratteristica presente in quasi la totalità dei soggetti di questo studio (95,6% dei pazienti alla CMR), il ventricolo destro vada incontro ad un adattamento che gli permette di mantenere una buona funzione nel lungo termine. In aggiunta, dalle analisi statistiche è risultato che, nei pazienti che hanno subito l'operazione da più tempo, vengono mantenuti buoni valori dei parametri ecocardiografici e di CMR, ad eccezione di una lieve ma statisticamente significativa riduzione della LVEF biplana.

Per quanto concerne il timing dell'intervento chirurgico, invece, ad oggi è consigliato procedere con la correzione radicale tra i 3 e i 6 mesi; vi è indicazione in ogni caso a non procrastinare l'operazione oltre l'anno di vita, a causa di un maggior rischio di complicanze [87]. In contrapposizione a quanto illustrato da O' Meagher et al. [88], secondo cui l'età al momento della riparazione non permetterebbe di spiegare la disparità in termini di tolleranza all'esercizio fisico, questo studio ha presentato risultati concordi ad altri report nell' identificare valori peggiori di  $VO_2$  max ( $p = 0,014$ ) nei pazienti sottoposti a chirurgia dopo i 12 mesi di età [89,90], unitamente al riscontro, in questa classe di soggetti, di un'ulteriore alterazione, quale la dilatazione dell'atrio destro ( $p = 0,029$ ) e sinistro ( $p = 0,029$ ), che in molteplici studi ha mostrato correlazione rispettivamente con l'insorgenza di aritmie da rientro interatriale e di fibrillazione atriale [45].

Al fine di valutare i fattori predittivi di outcomes avversi, negli anni sono stati condotti molteplici studi, uno fra tutti lo studio multicentrico INDICATOR [52]. Esso ha valutato 873 pazienti in sp-TOF, evidenziando fattori quali l'ipertrofia del RV e la disfunzione sistolica di entrambi i ventricoli come condizioni di rischio favorevoli la morte cardiaca improvvisa e l'insorgere di VT.

In questo studio, seppur condotto su una casistica più ristretta di pazienti, sono stati ottenuti risultati concordi, in quanto è risultato che i pazienti con VT sostenuta e

non presentassero funzione ventricolare destra peggiore sia in termini di FAC ecocardiografica ( $p = 0,003$ ) che di EF alla CMR ( $p = 0,001$ ). Inoltre, tra i pazienti che avevano avuto eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiaca improvvisa, sincope, tachicardia ventricolare sostenuta e non), è stata individuata dilatazione atriale sinistra ( $p = 0,044$ ), condizione non ampiamente indagata da studi precedenti, generalmente legata ad una disfunzione diastolica del LV e a insufficienza mitralica [91].

La valutazione della deformazione miocardica tramite ecocardiografia speckle-tracking è molto sensibile nell'identificare precocemente cambiamenti della funzione sistolica [92] e i valori di RV GLS e di FW LS sono generalmente peggiori nella popolazione in sp-TOF [93,94]. In questo studio i valori medi di strain non sono risultati essere alterati (valori medi di RV GLS di  $-20,44 \pm 5,18 \%$  e di FW LS di  $-21,56 \pm 5,67 \%$ ), tuttavia è stata evidenziata un'associazione significativa tra comparsa di eventi cardiovascolari maggiori e valori anomali di RV LS ( $p = 0,010$ ), in concordanza a quanto espresso da van Grootel et al [95]. Ciò suggerisce come tale parametro possa essere considerato nella valutazione ecocardiografica di routine effettuata nei pazienti in sp-TOF.

È stata condotta infine un'analisi dei risultati del CPET, test in grado di identificare i pazienti ad alto rischio di mortalità e morbilità [83]. L'intolleranza all'esercizio fisico è stata riportata in altri report riguardanti i pazienti in sp-TOF [66,90] e in questo studio sono stati registrati valori di  $VO_2$  max corrispondenti in media al raggiungimento dell'  $81,21 \pm 18,94 \%$  del predetto, in linea con quanto espresso da Yap et al. e da O' Meagher et. al [88,96]. È stata valutata l'eventuale correlazione tra parametri cardiopolmonari e di imaging ed è stato riscontrato come i pazienti con  $VO_2$  max ai limiti inferiori di norma o ridotto presentassero un FW LS alterato ( $p = 0,001$ ), discordando da quanto esposto da Menting et al [93], secondo cui non vi è correlazione tra questi dati. In considerazione di ciò e del fatto che, come mostrato in letteratura [93], i valori relativi alla deformazione miocardica diminuiscono più precocemente rispetto ai valori della funzione di eiezione in presenza di compromissione funzionale del ventricolo, lo strain potrebbe essere considerato come uno strumento aggiuntivo da valutare di routine nei pazienti in follow up e potrebbe rappresentare anche un parametro utile nei processi decisionali relativi agli approcci terapeutici da intraprendere e nel selezionare i pazienti in sp-

TOF che necessitano di interventi chirurgici, come la PVR, visto che ad oggi l'utilizzo dei criteri volumetrici non ha mostrato beneficio in termini di sopravvivenza [97].

## 6.1 LIMITAZIONI

Questo studio presenta delle limitazioni.

In primo luogo, è da considerare che, sebbene fossero stati inclusi 176 pazienti, la natura retrospettiva dello studio non ha consentito di raccogliere informazioni complete per tutti i pazienti. In particolare, è da sottolineare come siano stati individuati i risultati del test da sforzo cardiopolmonare solamente per 61 pazienti (34,7%); questo è dovuto in parte al fatto che nei pazienti pediatrici non è sempre possibile svolgere il CPET a causa della mancanza di collaborazione e in parte al fatto che non è stato possibile recuperare gli esiti dei test da sforzo svolti al di fuori dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova. Talvolta inoltre non è stato possibile reperire dati di CMR o effettuare le misurazioni di parametri di ecocardiografia, limitazione legata alla metodica stessa, la quale, in assenza di una buona finestra acustica, non permette di valutare adeguatamente le strutture cardiache. È da evidenziare inoltre che gli esami di ecocardiografia e di CMR non sono stati effettuati lo stesso giorno, ma nella maggior parte dei casi ad un intervallo di distanza non superiore ai 12 mesi.

Non è da tralasciare il fattore legato alla presenza di pazienti di età molto differenti: il range ampio di età aggiunge possibili alterazioni ai risultati, in quanto i protocolli di gestione sia nel pre che nel post-operatorio e le tecniche chirurgiche sono stati modificati nel tempo.

Il follow up dei pazienti post CMR non è stato di lunga durata ( $2,6 \pm 1,32$  anni), condizione che probabilmente ha influito sul limitato numero di eventi avversi cardiovascolari che si sono verificati.

## 7 CONCLUSIONI

Questo studio di coorte mostra come i pazienti in sp-TOF siano in buone condizioni e mantengano un buono status funzionale anche successivamente ai 25 anni di follow up, ma al contempo come, in coloro che sono stati operati più tardivamente, vi sia un'alterazione della capacità funzionale rispetto ai pazienti corretti chirurgicamente in età più precoce.

L'ecocardiografia si conferma essere un'efficace metodica di prima linea nel valutare le dimensioni e quindi la dilatazione ventricolare. L'analisi della funzione ventricolare destra (misurata tramite la FAC all'ecocardiografia e la frazione di eiezione alla CMR) e dell'area dell'atrio sinistro, i cui valori vengono abitualmente misurati durante i controlli, è di fondamentale importanza, in quanto eventuali alterazioni di questi parametri risultano essere correlate ad una prognosi peggiore. Un'associazione significativa è presente anche tra lo strain longitudinale del ventricolo destro, il VO<sub>2</sub> max rilevato al test da sforzo cardiopolmonare e l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari; la valutazione della deformazione miocardica longitudinale sistolica, quindi, dovrebbe essere svolta regolarmente, in quanto potrebbe rivelarsi utile nei processi decisionali relativi alle scelte terapeutiche da intraprendere.

Risulta evidente, pertanto, come, nell'esaminare i pazienti in sp-TOF, sia necessario un approccio multimodale, dato dall'integrazione di metodiche elettrocardiografiche, di imaging e del test da sforzo cardiopolmonare e che l'analisi di nuovi parametri nel corso del follow up potrebbe in futuro apportare benefici importanti alla pratica clinica.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 2.
2. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42: 563–645.
3. Fallot ELA. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Médical J* 1888; 25: 418–20.
4. Evans WN. «Tetralogy of Fallot» and Etienne-Louis Arthur Fallot. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 637–40.
5. Starr JP. Tetralogy of fallot: yesterday and today. *World J Surg* 2010; 34: 658–68.
6. Calcagni G, Digilio MC, Sarkozy A, Dallapiccola B, Marino B. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 111–6.
7. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL, American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 3015–38.
8. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, Geva T, Towbin JA, Cohen MS, Fraser C, Dearani J, Rosenthal D, Kaufman B, Graham TP, Adult Congenital and Pediatric Cardiology Section, American College of Cardiology. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2155–66.
9. Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016; 576: 381–4.
10. Goldmuntz E, Geiger E, Benson DW. NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of fallot. *Circulation* 2001; 104: 2565–8.
11. Pizzuti A, Sarkozy A, Newton AL, Conti E, Flex E, Digilio MC, Amati F, Gianni D, Tandoi C, Marino B, Crossley M, Dallapiccola B. Mutations of ZFPM2/FOG2 gene in sporadic cases of tetralogy of Fallot. *Hum Mutat* 2003; 22: 372–7.

12. Marinho C, Alho I, Guerra A, Rego C, Areias J, Bicho M. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a susceptibility gene for tetralogy of Fallot. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol* 2009; 28: 809–12.
13. De Felici M., Bouchè M: Lo sviluppo dell'apparato cardiocircolatorio. In: *Embriologia umana: morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici*. Piccin Publ, Padova, 2020, pp.315-356
14. Van Praagh R. The first Stella van Praagh memorial lecture: the history and anatomy of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009; 19–38.
15. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of tetralogy of fallot. *Cardiol Young* 2005; 15 Suppl 1: 38–47.
16. Anderson RH, Jacobs ML. The anatomy of tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis. *Cardiol Young* 2008; 18 Suppl 3: 12–21.
17. Flanagan MF, Foran RB, Van Praagh R, Jonas R, Sanders SP. Tetralogy of Fallot with obstruction of the ventricular septal defect: spectrum of echocardiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 386–95.
18. Chowdhury UK, Mishra AK, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM, Venugopal P. Histopathologic changes in ascending aorta and risk factors related to histopathologic conditions and aortic dilatation in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:69–77, 77.e1-11.
19. Rao BN, Anderson RC, Edwards JE. Anatomic variations in the tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 1971; 81: 361-71.
20. Sharkey AM, Sharma A. Tetralogy of Fallot: anatomic variants and their impact on surgical management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 16: 88–96.
21. Recto MR, Parness IA, Gelb BD, Lopez L, Lai WW. Clinical implications and possible association of malposition of the branch pulmonary arteries with DiGeorge syndrome and microdeletion of chromosomal region 22q11. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1624–7.
22. Milo S, Ho SY, Macartney FJ, Wilkinson JL, Becker AE, Wenink AC, Gittenberger de Groot AC, Anderson RH. Straddling and overriding atrioventricular valves: morphology and classification. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1122–34.
23. Ermis C, Gupta-Malhotra M, Titus JL. An obstructive bicuspid aortic valve in the setting of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia: a rare combination. *Cardiol Young* 2004; 14: 99–101.



24. Tchervenkov CI, Roy N. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: pulmonary atresia--ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 97-105.
25. Ganigara M, Sagiv E, Buddhe S, Bhat A, Chikkabyrappa SM. Tetralogy of Fallot With Pulmonary Atresia: Anatomy, Physiology, Imaging, and Perioperative Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 25: 208–17.
26. Alsoufi B, Williams WG, Hua Z, Cai S, Karamlou T, Chan CC, Coles JG, Van Arsdell GS, Caldarone CA. Surgical outcomes in the treatment of patients with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2007; 31: 354–9.
27. Prifti E. Repair of complete atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot. *Transl Pediatr* 2017; 6: 1–7.
28. Vargas FJ, Kreutzer GO, Pedrini M, Capelli H, Rodriguez Coronel A. Tetralogy of Fallot with subarterial ventricular septal defect. Diagnostic and surgical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 908–12.
29. Hoohenkerk GJF, Schoof PH, Bruggemans EF, Rijlaarsdam M, Hazekamp MG. 28 years' experience with transatrial-transpulmonary repair of atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1686–9.
30. Kothari SS. Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot--the missing link? *Int J Cardiol* 1992; 37: 1–5.
31. van Roekens CN, Zuckerberg AL. Emergency management of hypercyanotic crises in tetralogy of Fallot. *Ann Emerg Med* 1995;25:256–8.
32. Deal BJ, Buck SH, Johnsrude CL: Congenital heart disease. In: *Pediatric ECG interpretation: an illustrative guide*. Balckwell Futura Publ, Malden, Massachusetts, 2004, pp 88-121.
33. Poon LCY, Huggon IC, Zidere V, Allan LD. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 625–7.
34. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet Lond Engl* 2009; 374: 1462–71.
35. Srivastava S, Lai WW, Parness IA: Tetralogy of Fallot. In: *Echocardiography in pediatric and congenital heart disease: from fetus to adult*. Lai WW, Mertens L, Cohen M, Geva T eds John Wiley & Sons Ltd Publ, Chichester, West Sussex, 2015, pp.407-432.
36. Rahmath MRK, Boudjemline Y. Tetralogy of Fallot Will be Treated Interventionally Within Two Decades. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 539–45.

37. Stapleton GE. The role of cardiac catheterisation in patients with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2013; 23: 883–7.
38. Lapierre C, Dubois J, Rypens F, Raboisson MJ, Déry J. Tetralogy of Fallot: Preoperative assessment with MR and CT imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 531–41.
39. Banjoko A, Seyedzenouzi G, Ashton J, Hedayat F, Smith NN, Nixon H, Tarmahomed A, Ashry A, Harky A. Tetralogy of Fallot: stent palliation or neonatal repair? *Cardiol Young* 2021; 31: 1658–66.
40. Kiran U, Aggarwal S, Choudhary A, Uma B, Kapoor PM. The blalock and taussig shunt revisited. *Ann Card Anaesth* 2017; 20: 323–30.
41. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1530.
42. Padalino MA, Vida VL, Stellin G. Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009; 48–53.
43. Vida VL, Guariento A, Zucchetta F, Padalino M, Castaldi B, Milanesi O, Stellin G. Preservation of the Pulmonary Valve During Early Repair of Tetralogy of Fallot: Surgical Techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016; 19: 75–81.
44. Karl TR, Stocker C. Tetralogy of Fallot and Its Variants. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2016; 17: 330-336.
45. Padalino M, Vida V, Stellin G. The adult patient after surgical repair of tetralogy of Fallot: the never-ending story. *G Ital Cardiol* 2006 2014; 15: 535–45.
46. Saygi M, Ergul Y, Tola HT, Ozyilmaz I, Ozturk E, Onan IS, Haydin S, Ereke E, Yeniterzi M, Guzeltas A, Odemis E, Bakir I. Factors affecting perioperative mortality in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc* 2015; 57: 832–9.
47. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999; 100: 157-161.
48. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet Lond Engl* 2000; 356: 975–81.
49. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair

- evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1068–74.
50. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329: 593–9.
  51. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2008; 28: 67–73.
  52. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Schreier J, Gatzoulis MA, Groenink M, Inuzuka R, Kilner PJ, Koyak Z, Landzberg MJ, Mulder B, Powell AJ, Wald R, Geva T. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart Br Card Soc* 2014; 100: 247–53.
  53. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1675–80.
  54. Gelband H, Waldo AL, Kaiser GA, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF. Etiology of right bundle-branch block in patients undergoing total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1971; 44: 1022–33.
  55. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS, Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010; 122: 868–75.
  56. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Chandra P, Rosen TS, Boyden PA, Danilo P, Rosen MR. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 353–63.
  57. Wessel HU, Paul MH. Exercise studies in tetralogy of Fallot: a review. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 39–47.
  58. Daliento L, Mapelli D, Russo G, Scarso P, Limongi F, Iannizzi P, Melendugno A, Mazzotti E, Volpe B. Health related quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. *Heart Br Card Soc* 2005; 91: 213–8.
  59. Chong WY, Wong WHS, Chiu CSW, Cheung YF. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2006; 97: 905–9.

60. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1374–83.
61. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJM. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012; 126: 1944–54.
62. Cuypers JAAE, Menting ME, Konings EEM, Opić P, Utens EMWJ, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Boersma E, Bogers AJJC, Roos-Hesselink JW. Unnatural history of tetralogy of Fallot: prospective follow-up of 40 years after surgical correction. *Circulation* 2014; 130: 1944–53.
63. Ferraz Cavalcanti PE, Sá MPBO, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, de Azevedo OM, de Vasconcelos Silva FP, Lins RF de A, Lima R de C. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2227–43.
64. Bokma JP, Geva T, Sleeper LA, Babu Narayan SV, Wald R, Hickey K, Jansen K, Wassall R, Lu M, Gatzoulis MA, Mulder BJ, Valente AM. A propensity score-adjusted analysis of clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Heart Br Card Soc* 2018; 104: 738–44.
65. Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2019; 15: 122–32.
66. Babu-Narayan SV, Diller GP, Gheta RR, Bastin AJ, Karonis T, Li W, Pennell DJ, Uemura H, Sethia B, Gatzoulis MA, Shore DF. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2014; 129: 18–27.
67. Plessis J, Hascoët S, Baruteau A, Godart F, Le Gloan L, Warin Fresse K, Tahhan N, Riou JY, Guyomarch B, Petit J, Guérin P. Edwards SAPIEN Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: Results From a French Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1909–16.
68. Abdelghani M, Nassif M, Blom NA, Van Mourik MS, Straver B, Koolbergen DR, Kluin J, Tijssen JG, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ. Infective Endocarditis After Melody Valve Implantation in the Pulmonary Position: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: 1-14.
69. Cabalka AK, Hellenbrand WE, Eicken A, Kreutzer J, Gray RG, Bergersen L, Berger F, Armstrong AK, Cheatham JP, Zahn EM, McElhinney DB. Relationships Among Conduit Type, Pre-Stenting, and Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Pulmonary Valve Replacement

- in the Prospective North American and European Melody Valve Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1746–59.
70. Morray BH, McElhinney DB, Cheatham JP, Zahn EM, Berman DP, Sullivan PM, Lock JE, Jones TK. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 535–42.
  71. Herzog BA, Greenwood JP, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance pocket guide 2014.
  72. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, Yoo SJ, Powell AJ. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 51.
  73. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 9.
  74. Herzog BA, Greenwood JP, Plein S, Garg P, Haaf P, Onciul S. Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide 2013.
  75. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2003; 17: 323–9.
  76. Tretter JT, Friedberg MK, Wald RM, McElhinney DB. Defining and refining indications for transcatheter pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot: Contributions from anatomical and functional imaging. *Int J Cardiol* 2016; 221: 916–25.
  77. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, Francis JM, Khanji MY, Lukaschuk E, Lee AM, Carapella V, Kim YJ, Leeson P, Piechnik SK, Neubauer S. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 18.
  78. Van Berendoncks A, Van Grootel R, McGhie J, van Kranenburg M, Menting M, Cuypers JAAE, Bogers AJJC, Witsenburg M, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. Echocardiographic parameters of severe pulmonary regurgitation after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 628–37.
  79. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt

- JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14.
80. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611–44.
  81. Dallaire F, Wald RM, Marelli A. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing for Decision Making in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1097–105.
  82. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, Warnes CA, Kreutzer J, Geva T. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 111–41.
  83. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay ELW, Alonso-Gonzalez R, Silva M, Charalambides M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012; 125: 250–9.
  84. Greutmann M, Tobler D, Biaggi P, Mah ML, Crean A, Oechslin EN, Silversides CK. Echocardiography for assessment of right ventricular volumes revisited: a cardiac magnetic resonance comparison study in adults with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 905–11.
  85. D’Anna C, Caputi A, Natali B, Leonardi B, Secinaro A, Rinelli G, Pasqua AD, Esposito C, Carotti A, Drago F, Chinali M. Improving the role of echocardiography in studying the right ventricle of repaired tetralogy of Fallot patients: comparison with cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 399–406.
  86. Dłużniewska N, Podolec P, Skubera M, Smaś-Suska M, Pająk J, Urbańczyk-Zawadzka M, Płazak W, Olszowska M, Tomkiewicz-Pająk L. Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair. *Cardiovasc Ultrasound* 2018; 16: 28.
  87. Peck D, Tretter J, Possner M, Yutzey K, Zafar F, Morales D, Alsaied T. Timing of Repair in Tetralogy of Fallot: Effects on Outcomes and Myocardial Health. *Cardiol Rev* 2021; 29: 62–7.

88. O'Meagher S, Munoz PA, Alison JA, Young IH, Tanous DJ, Celermajer DS, Puranik R. Exercise capacity and stroke volume are preserved late after tetralogy repair, despite severe right ventricular dilatation. *Heart Br Card Soc* 2012; 98: 1595–9.
89. Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Ali Warsi M, Liu P, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2002; 12: 554–9.
90. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828–35.
91. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357–63.
92. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK, Borlaug BA, Chirinos JA, St John Sutton M, Cappola TP, Ky B. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000550.
93. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, Eindhoven JA, Cuypers JAAE, Witsenburg M, Geleijnse ML, Helbing WA, Roos-Hesselink JW. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1347–57.
94. Li Y, Xie M, Wang X, Lv Q, Lu X, Yang Y, Ma H, Fang L, Zhang J, Li W. Evaluation of right ventricular global longitudinal function in patients with tetralogy of fallot by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* 2010; 30: 126–31.
95. van Grootel RWJ, van den Bosch AE, Baggen VJM, Menting ME, Baart SJ, Cuypers JAAE, Witsenburg M, Roos-Hesselink JW. The Prognostic Value of Myocardial Deformation in Adult Patients With Corrected Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 866-875.
96. Yap J, Tan RS, Gao F, Le TT, Zhong L, Go YY, Liew R, Tan JL, Tan SY. Exercise capacity correlates with ventricle size in adult operated tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2013;34:126.
97. Mongeon FP, Ben Ali W, Khairy P, Bouhout I, Therrien J, Wald RM, Dallaire F, Bernier PL, Poirier N, Dore A, Silversides C, Marelli A. Pulmonary Valve Replacement for Pulmonary Regurgitation in Adults With Tetralogy of Fallot: A Meta-analysis-A Report for the Writing Committee of the 2019 Update of

the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol* 2019; 35: 1772–83.