

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

U.O.C di Cardiologia Pediatrica

Direttore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA

**L'importanza del ventricolo sinistro sub-polmonare nei
pazienti con destro sistemico e fisiologia biventricolare:
uno studio di risonanza magnetica cardiaca, feature
tracking e test da sforzo cardiopolmonare**

Relatore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatrice: Dott.ssa Elena Reffo

Laureanda: Sofia Piana

Anno Accademico 2023-2024

Indice

Riassunto	6
Abstract	7
Capitolo 1: INTRODUZIONE	8
1.1 IL VENTRICOLO DESTRO E SINISTRO NELLA FISILOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE	8
1.1.1 Il ventricolo destro: “la camera cardiaca dimenticata”	8
1.1.2 Evoluzione ed emodinamica cardiovascolare	9
1.1.3 Dallo sviluppo del cuore alla formazione ventricolare	10
1.1.4 Anatomia del ventricolo destro	14
1.1.5 Fisiopatologia del ventricolo destro	17
1.1.6 Definire il ventricolo morfologicamente destro	18
1.2 IL VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO (sRV) NELLE CARDIOPATIE CONGENITE.....	19
1.3 TRASPOSIZIONE COMPLETA DELLE GRANDI ARTERIE	20
1.3.1 Eziopatogenesi	21
1.3.2 Difetti cardiaci congeniti associati	22
1.3.3 Anatomia delle coronarie	22
1.3.4 Sintomi e segni	23
1.3.5 Work-up diagnostico	23
1.3.6 Prognosi	24
1.3.7 Trattamento.....	25
1.3.7.1 <i>Atrial switch operation</i> (AtSO): interventi di Senning e Mustard ...	26
1.3.7.2 <i>Arterial Switch Operation</i> (ASO): intervento di Jatene	28
1.3.7.3 Intervento di Rastelli e sue varianti	29

1.4	TRASPOSIZIONE CONGENITAMENTE CORRETTA DELLE GRANDI ARTERIE (cc-TGA)	30
1.4.1	Eziopatogenesi.....	31
1.4.2	Fisiopatologia.....	31
1.4.3	Difetti cardiaci associati.....	32
1.4.4	Segni e sintomi.....	32
1.4.5	Work-up diagnostico.....	33
1.4.6	Prognosi.....	34
1.4.7	Trattamento.....	34
1.5	FUNZIONALITÀ DEL VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO.....	36
1.5.1	Lo scompenso del ventricolo destro sistemico	37
1.5.2	Come valutare la funzionalità del ventricolo destro sistemico	40
1.5.3	Management dello scompenso del ventricolo destro sistemico	43
1.6	GRAVIDANZA E VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO	46
1.7	IL RUOLO DELLA RM CARDIACA NELLA VALUTAZIONE DEL VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO	47
1.7.1	Principi fisici di risonanza magnetica	47
1.7.2	La RM cardiaca nel follow-up dei pz sottoposti a switch atriale	48
1.7.3	La RM cardiaca nel follow-up dei pz con cc-TGA	49
1.7.4	Punti di forza, limiti e controindicazioni della RM cardiaca	50
1.8	IL RUOLO DELLO STRAIN MIOCARDICO NEI PAZIENTI CON VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO	50
1.8.1	Definizione di strain miocardico	51
1.8.2	Mioarchitettura ventricolare a confronto	53
1.8.3	Modello di contrazione del VD	55
1.8.4	Modello di contrazione del sRV	56
1.8.5	CMR-FT nei pz con sRV: attuali evidenze di letteratura	57

Capitolo 2: SCOPO DELLO STUDIO	59
Capitolo 3: MATERIALI E METODI	60
3.1 Protocollo di selezione	60
3.2 Popolazione dello studio.....	61
3.3 Dati anamnestici e clinici	63
3.4 Endpoint composito: eventi clinici maggiori in esame	64
3.5 Risonanza magnetica cardiaca: volumetria e <i>feature tracking</i>	64
3.6 Test da sforzo cardiopolmonare	74
3.7 Analisi statistica	75
Capitolo 4: RISULTATI	77
4.1 Analisi dei dati anamnestici e clinici della popolazione in studio.....	77
4.2 Eventi clinici.....	81
4.3 Dati di risonanza magnetica cardiaca	84
4.4 Dati ottenuti con il <i>feature tracking</i>	90
4.5 Dati del test da sforzo cardiopolmonare	92
4.6 Analisi multivariata	94
4.7 Curve ROC, cut-off e <i>interactive dot diagrams</i>	96
Capitolo 5: DISCUSSIONE	101
5.1 Limiti	106
5.2 Prospettive future	106
Capitolo 6: CONCLUSIONI	107
BIBLIOGRAFIA	108

RIASSUNTO

Background: La storia naturale dei pz con sRV è caratterizzata da un sovraccarico pressorio ventricolare progressivo, con conseguente rimodellamento, disfunzione, fino allo scompenso. Migliorare la gestione di questi pz è cruciale per prevenire il rischio di eventi clinici.

Scopo: Analizzare dati quantitativi di CMR e feature tracking del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro sub-polmonare, insieme a parametri CPET, per valutare la correlazione con il rischio di eventi clinici.

Materiali e metodi: Questo studio trasversale ha reclutato 21 pz con sRV e fisiologia biventricolare (D-TGA s/p *switch* atriale o cc-TGA). Sono stati raccolti dati di RM cardiaca, *feature tracking* e test da sforzo cardiopolmonare (CPET). Gli eventi clinici considerati comprendono il peggioramento della classe NYHA (III-IV), l'aumento della terapia diuretica o l'introduzione di sacubitril/valsartan, aritmie, morte cardiaca improvvisa e precedenti ricoveri ospedalieri.

Risultati: 52.4% dei pz erano di sesso maschile (età media: 25.4 ± 11.9 anni). 11 pz erano cc-TGA, mentre 10 erano i pazienti sottoposti a *switch* atriale, di cui il 50% ha subito una riparazione secondo Mustard. 11 pz hanno avuto eventi clinici: il 47.6% è stato ospedalizzato, il 28.6% ha avuto aritmie. I parametri significativi associati al rischio di eventi nell'analisi univariata e multivariata sono stati il LV_GLSendo (-17.7 ± 6.3 vs -24.9 ± 5.3 , $p = 0.011$) e la frequenza cardiaca massima al CPET (151.0 (IQR 148-155) vs 173.0 (IQR 164-181), $p = 0.034$). In seguito, sono state realizzate le relative curve ROC e sono stati calcolati i valori di cut-off in grado di prevedere il rischio di eventi per la popolazione in studio: LV_GLSendo > -19.24 (Se = 63.64% (IC 95% 30.8-89.1), Sp = 100% (IC 95% 69.2-100.0), AUC = 0.818 ($p = 0.001$)) e FC max ≤ 155 bpm (Se = 77.78% (IC 95% 40.0-97.2), Sp = 77.78% (IC 95% 40.0-97.2), AUC = 0.802 ($p = 0.009$)).

Conclusioni: Il GLS del ventricolo sinistro e la frequenza cardiaca massima raggiunta durante il CPET rappresentano due promettenti parametri per migliorare il monitoraggio e la gestione dei pazienti con sRV. I cut-off proposti potrebbero essere implementati nel follow-up clinico per selezionare i pz a rischio di evento.

ABSTRACT

Background: The natural history of patients with a systemic right ventricle (sRV) is characterized by progressive pressure overload and remodeling, ultimately leading to dysfunction and failure. Enhancing the management of these patients is crucial to prevent clinical events.

Aims: To analyze quantitative CMR and feature tracking data of the systemic right ventricle and sub-pulmonary left ventricle, along with CPET parameters, to assess their correlation with clinical events.

Methods: This cross-sectional study recruited 21 pts with sRV and biventricular physiology (D-TGA after atrial switch procedure or cc-TGA). CMR, feature tracking and CPET data were collected. Considered clinical events included worsening of NYHA class (III-IV), increased diuretic therapy or introduction of sacubitril/valsartan, arrhythmias, sudden cardiac death, and previous hospitalizations.

Results: In our cohort of patients, 52.4% were male (mean age: 25.4 ± 11.9 years). 11 pts diagnosed with cc-TGA. Of the 10 D-TGA post atrial switch operation, 50% underwent Mustard repair. 11 patients had clinical events: 47.6% were hospitalized and 28.6% had arrhythmias.

The significant parameters associated with the risk of events in univariate and multivariate analysis were LV_GLSendo (-17.7 ± 6.3 vs -24.9 ± 5.3 , $p = 0.011$) and peak heart rate (151.0 (IQR 148-155) vs 173.0 (IQR 164-181), $p = 0.034$).

Then, ROC curves were performed. We found the following cut-off values: LV_GLSendo > -19.24 (Se = 63.64% (95% CI 30.8 – 89.1), Sp = 100% (95% CI 69.2-100.0), AUC = 0.818 ($p = 0.001$)) and peak heart rate ≤ 155 bpm (Se = 77.78% (95% CI 40.0-97.2), Sp = 77.78% (95% CI 40.0-97.2), AUC = 0.802 ($p = 0.009$)).

Conclusions: This study identified two promising parameters, global longitudinal strain of the sub-pulmonary left ventricle and peak heart rate achieved during maximal effort in CPET. Routine use of these data could significantly improve patient clinical management during follow-up. The proposed cut-off values should be used in the clinical follow-up to identify high risk patients.

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 I VENTRICOLI DESTRO E SINISTRO NELLA FISIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1.1 Il ventricolo destro: “la camera cardiaca dimenticata”

In passato, l'importanza del ventricolo destro è stata a lungo sottostimata: la comprensione del suo ruolo nella fisiopatologia del sistema cardiovascolare e nelle patologie correlate è rimasta indietro rispetto a quella del ventricolo sinistro. (1)

In varie pubblicazioni di letteratura scientifica, il ventricolo destro è stato definito con l'espressione *the forgotten chamber*, ovvero “la camera cardiaca dimenticata”. Questa definizione dipende dalla sua anatomia e funzione: infatti, rispetto al ventricolo sinistro, presenta una parete più sottile (a causa della minor componente muscolare) e ha una capacità volumetrica minore. Fisiologicamente, attraverso la sua funzione di pompa, supporta il circolo polmonare, il quale è caratterizzato da resistenze inferiori rispetto al circolo sistemico; pertanto, si possono riscontrare pressioni intraventricolari più basse.

Secondo l'articolo di Voelkel *et al.*, pubblicato nel 2006 (1): “[...] il ventricolo destro è stato generalmente considerato un mero spettatore, una vittima dei processi patologici che interessano il sistema cardiovascolare”. Da questa affermazione, si comprende che il ventricolo destro è stato considerato meno frequentemente coinvolto rispetto al ventricolo sinistro nelle malattie cardiovascolari; pertanto, ha ricevuto meno attenzione negli studi accademici passati. Tuttavia, nello stesso anno, il *The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* ha dichiarato la fisiopatologia del ventricolo destro “una priorità nella ricerca cardiovascolare”.

Valutare la funzionalità e, di conseguenza, la disfunzionalità del ventricolo destro è una questione di crescente interesse, anche in Cardiologia Pediatrica, soprattutto quando si colloca in posizione sub-aortica. Ulteriore entusiasmo in merito è stato alimentato dai progressi in ambito ecocardiografico e nelle tecniche di imaging avanzato, come la risonanza magnetica cardiaca (CMR).

1.1.2 Evoluzione ed emodinamica cardiovascolare

Nel corso dell'evoluzione, il sistema cardiovascolare si è adattato per soddisfare le specifiche esigenze metaboliche e ambientali di ciascuna specie.

I pesci possiedono un cuore composto da un solo atrio e un solo ventricolo, adeguato a sostenere la circolazione semplice che li caratterizza.

Con gli anfibi, si osserva una trasformazione significativa: il cuore si evolve per avere tre camere, due atri e un ventricolo unico. Questo cambiamento rappresenta un passo importante nell'adattamento verso una doppia vita, acquatica e terrestre.

Nei rettili si verifica una parziale settazione del ventricolo. Tuttavia, è negli uccelli e nei mammiferi che l'evoluzione raggiunge il suo apice con la comparsa di un cuore formato da quattro camere: due atri e due ventricoli, completamente separati. Tale struttura avanzata consente di sostenere due circuiti posti in serie: il circuito sistemico e quello polmonare, essenziali per far fronte ad un metabolismo ad elevato consumo energetico.

L'evoluzione verso un cuore a quattro camere è legata alla progressiva conquista dell'ambiente terrestre da parte degli anfibi (*Figura 1*). Infatti, la gravità esercita un effetto significativo sull'emodinamica del sistema cardiovascolare, aumentando significativamente la pressione sistemica (> 50 mmHg). Per questo motivo, non è più sufficiente un ventricolo singolo a sostenere tale regime pressorio, ma è necessario disporre di due ventricoli distinti che alimentino due circuiti separati. Come ulteriori adattamenti, il miocardio diventa più compatto e le pareti cardiache si ispessiscono.

Affinché la pompa cardiaca possa funzionare al meglio, è essenziale che i due ventricoli lavorino in modo equilibrato. Un disequilibrio nel loro lavoro può portare a congestione polmonare. In questo contesto, il problema è rappresentato dal ventricolo destro che, essendo evolutivamente predisposto a lavorare a bassa pressione, si trova in difficoltà a sostenere pressioni elevate. Questa preliminare analisi spiega perché, dal punto di vista evolutivo, il ventricolo destro non è adatto a sostenere il circolo sistemico. (2), (3)

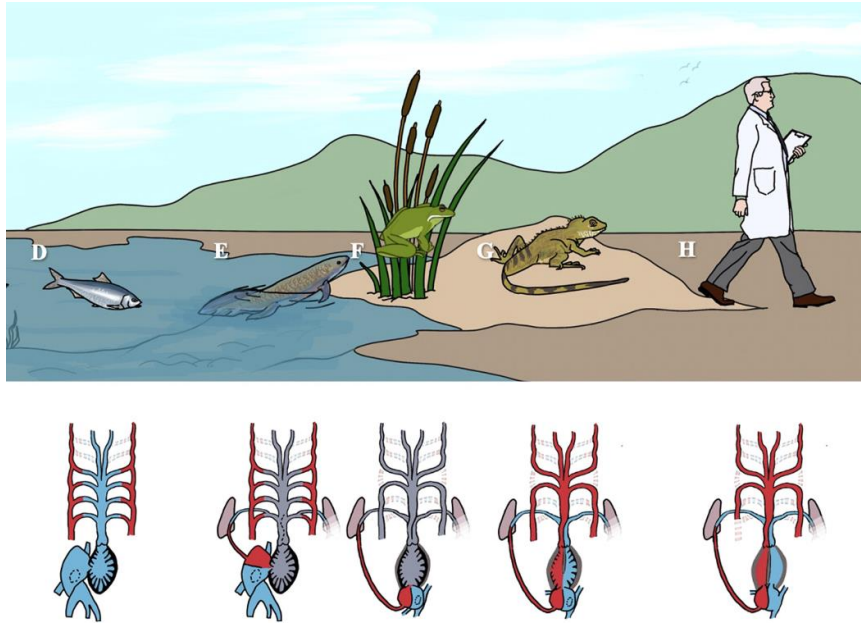


Figura 1 – Schematica rappresentazione di come si sia evoluto il sistema cardiovascolare con il passaggio alla vita terrestre. (2)

1.1.3 Dallo sviluppo del cuore alla formazione ventricolare

La descrizione dell'embriogenesi cardiaca risulta indispensabile per l'analisi e la comprensione delle malformazioni cardiache congenite trattate in questa tesi. Inoltre, è una conoscenza fondamentale per questo elaborato perché permette una migliore comprensione in merito alle differenze strutturali e funzionali tra ventricolo destro e sinistro, permettendo così di delineare in modo più preciso le relative implicazioni fisiologiche e patologiche.

Nella specie umana, la morfogenesi del sistema cardiovascolare inizia verso la fine della 3° settimana e risulta pressoché completa verso l'8° settimana gestazionale; nello specifico, l'abbozzo cardiaco si forma verso il 19° giorno. (4),(5)

Il cuore origina dal mesoderma splancnico della regione craniale dell'embrione. Da questa sede, alcune cellule si allontanano e differenziano in angioblasti; inizialmente, formano una rete a “ferro di cavallo” di piccoli vasi sanguigni da cui, successivamente, originano due tubi endocardici primitivi (destro e sinistro) destinati a fondersi tra loro, e due vasi longitudinali, ovvero le aorte dorsali, che costituiranno i primi archi aortici. (4)

Recenti studi hanno dimostrato che i precursori degli angioblasti sono localizzati in due differenti regioni bilaterali, chiamate campi cardiaci primari e secondari. Tali aree sono destinate a dare origine a segmenti distinti del cuore: dal campo cardiaco primario origineranno il futuro ventricolo sinistro, la parte muscolare del setto interventricolare e gli atri; dal campo cardiaco secondario origineranno il futuro ventricolo destro, la parte membranosa del setto interventricolare e le regioni di efflusso ventricolari. (5)

Tra il 21° e il 23° giorno, la regione cardiogenica cambia la sua configurazione in quanto la regione craniale dell’embrione ruota di circa 180°. Nel frattempo, i tubi cardiaci continuano a fondersi per tutta la loro lunghezza a formare un abbozzo cardiaco tubulare, attorno al quale si completa l’avvolgimento mioepicardico. Tale abbozzo si trova quasi interamente all’interno della cavità pericardica, in essa sospeso dal mesocardio dorsale (*Figura 2*). (4)

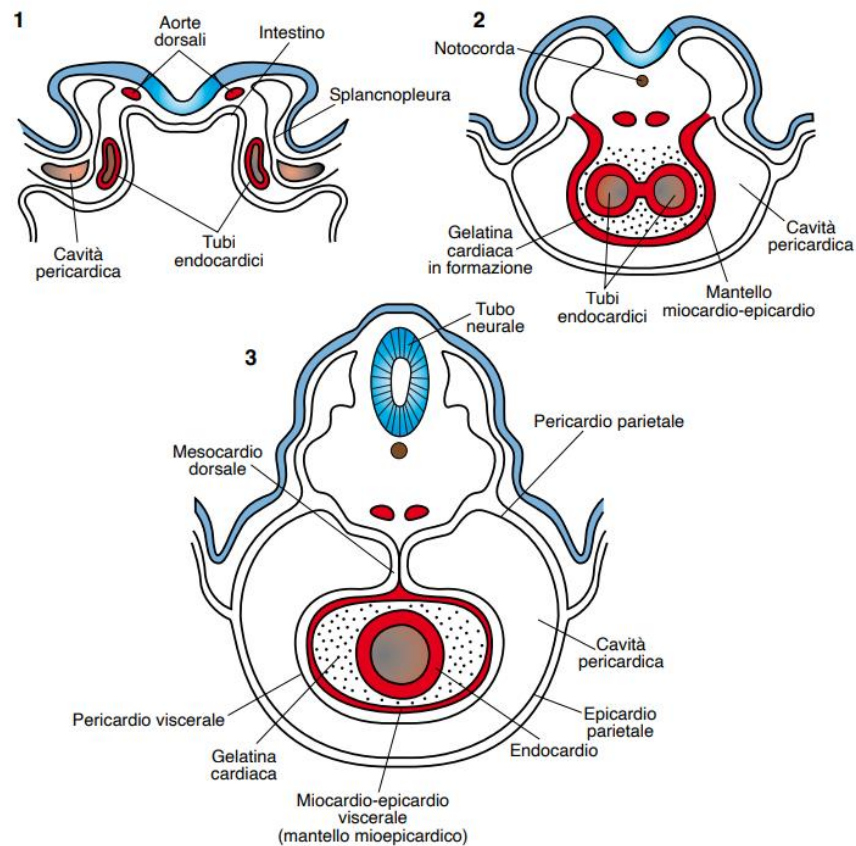


Figura 2 – Fusione dei tubi endocardici e formazione della parete mioepicardica; l’abbozzo cardiaco si colloca in cavità pericardica. (4)

Tra il 23° e il 25° gg, l'abbozzo cardiaco tubulare si allunga e si ripiega verso destra: tale movimento viene definito *D-looping* oppure *counterclockwise rotation*. Inizialmente, il futuro cuore ha una forma a C e, in seguito ad ulteriori modifiche, assume una morfologia ad S italiana (*Figura 3*); di conseguenza, le primitive regioni cardiache modificano la reciproca posizione. Durante questo processo, pertanto, si passa da una conformazione *straight tube* ad una di tipo *helically wound loop*.

Come si afferma nell'articolo di J. Männer (6), sin dall'inizio del XX secolo, il *looping* cardiaco è stato considerato un processo chiave nella morfogenesi cardiaca e diverse forme di malformazioni cardiache congenite potrebbero risultare da disturbi nella morfogenesi del loop. Nello specifico, se il ripiegamento avviene verso sinistra (anziché verso destra), si parla di levo-loop (*L-looping*) e comporta un'alterazione nella sequenza delle camere cardiache e dei grandi vasi.

Alla fine del ripiegamento, il mesocardio dorsale scompare e il cuore rimane sospeso nella cavità pericardica mediante i vasi sanguigni ad esso collegati tramite il polo caudale e craniale.

Mentre il cuore si ripiega, si formano delle evidenti espansioni che lo suddividono in quattro regioni. Infatti, in direzione cranio-caudale, è possibile identificare:

- Bulbo, suddivisibile a sua volta in: tronco arterioso, cono arterioso e segmento ventricolare (futuro ventricolo destro). Si segnala l'esistenza del sacco aortico, la regione che collega il bulbo al primo arco aortico.
- Ventricolo primitivo (futuro ventricolo sinistro)
- Atrio primitivo (da cui avranno origine atrio destro e atrio sinistro)
- Seno venoso che si espande in corno destro e corno sinistro.

Durante il ripiegamento, il bulbo si sposta in avanti e a destra, il ventricolo primitivo a sinistra, l'atrio primitivo e il seno venoso indietro e in alto (*Figura 4*).

Dopo il completamento del *looping*, si verifica la "settazione" e iniziano a delinearsi le 4 camere cardiache. La definizione morfologica dei ventricoli avviene verso la 4°-5° settimana di gestazione. Il ventricolo destro origina dal segmento ventricolare del bulbo e dalla parete destra del cono arterioso; invece, il ventricolo sinistro deriva dal ventricolo primitivo e dalla parete sinistra del cono. (4)

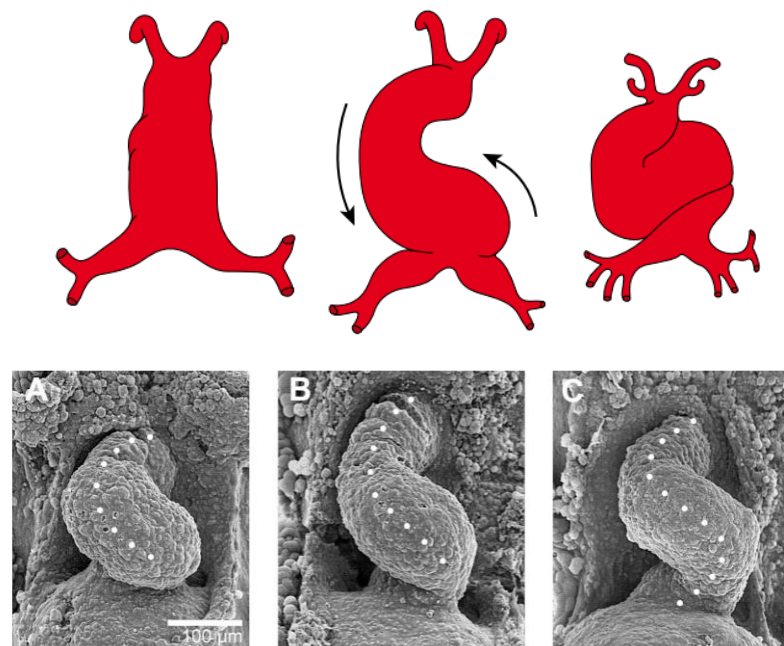


Figura 3 – Sopra, immagine semplificata e schematica del D-looping. (4) Sotto, si vedono le stesse immagini ottenute tramite microscopia elettronica a scansione: si può osservare il passaggio dalla forma a C dell'abbozzo cardiaco alla forma a S italiana. (6)

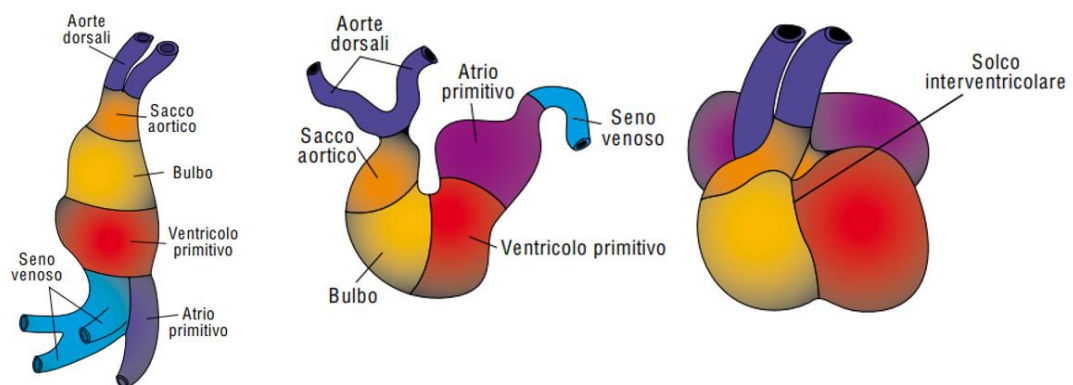


Figura 4 – Immagine semplificata e schematica che mostra come si modifica la reciproca posizione tra camere cardiache in seguito al D-looping. (4)

Durante la vita embrionale e fetale, il ventricolo destro è la camera dominante che accoglie circa il 60% del flusso cardiaco totale: pertanto, lo spessore della parete e le forze generate dal VD e dal VS sono uguali. Tuttavia, alla nascita, le resistenze vascolari polmonari diminuiscono rapidamente; quindi, entro il primo anno di vita, lo spessore della parete ventricolare destra diminuisce, portando ad una morfologia cardiaca normale con convessità settale verso destra. (5)

1.1.4 Anatomia del ventricolo destro

Il ventricolo destro rappresenta la camera cardiaca più anteriore, essendo posto subito dietro lo sterno; si caratterizza per una forma grossolanamente piramidale triangolare in sezione longitudinale, con base postero-superiore e apice antero-inferiore (*Figura 5*). (7) È collegato all'atrio destro tramite la valvola tricuspide e alla circolazione polmonare tramite l'omonima valvola.

Ha un volume del 10-15% più grande rispetto al ventricolo sinistro con una parete libera più sottile (da 2 a 5 mm nell'adulto nel VD, da 7 a 11 mm nel VS) e una massa miocardica di circa un terzo – un sesto più piccola (VD: $26 \text{ g/m}^2 \pm 5$ (17–34 g/m^2), VS: $87 \text{ g/m}^2 \pm 12$ (64–109 g/m^2)): questi dati riflettono le diverse condizioni di carico a cui sono sottoposti i due ventricoli. (5), (8)

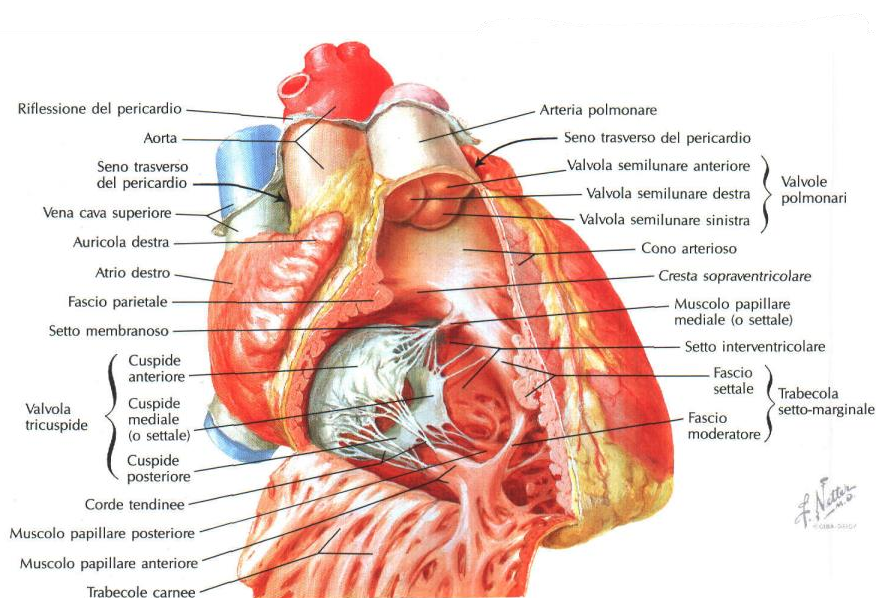


Figura 5 - Ventricolo destro aperto, visto anteriormente. (9)

La faccia anteriore del VD corrisponde alla maggior parte della faccia sternocostale del cuore, mentre la sua faccia posteroinferiore appiattita costituisce la porzione destra, meno estesa, della faccia diaframmatica.

La parete mediale o settale è convessa, motivo per cui, in sezione trasversale, il ventricolo destro ha forma a semiluna (*crescent-shaped structure*) con pareti sottili, come se fosse disposto ad abbracciare il ventricolo sinistro che, invece, presenta un lume circolare (*ellipsoidal or conical shape*). (7), (8)

Secondo quanto proposto da Goor e Lillehi (come citato da Haddad *et al.*) (8), (10), anatomicamente, il ventricolo destro è costituito da tre regioni (*Figura 6*):

- 1) l'ingresso (*inlet*), detta anche porzione di afflusso, comprendente l'apparato valvolare tricuspidalico con valvola tricuspide, corde tendinee e muscoli papillari;
- 2) l'apice trabecolato (*trabeculated apical myocardium*), spesso molto sottile (il che può rendere questa parte più suscettibile ad un aumentato stress parietale);
- 3) l'uscita (*outlet*) o infundibolo (cono), detta anche porzione di efflusso: si tratta di una struttura muscolare tubulare che supporta i lembi della valvola polmonare. La dimensione dell'infundibolo è indipendente dalla dimensione generale del VD e rappresenta circa il 20% del volume telediastolico nel VD normale.

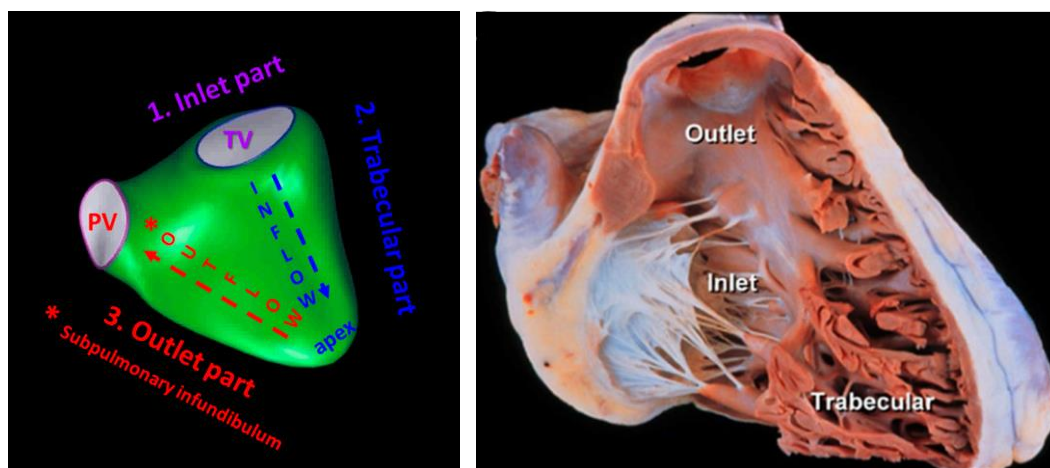


Figura 6 – Illustrazione schematica (a sinistra) e anatomopatologica (a destra) delle tre componenti del ventricolo destro: inlet, apice trabecolato, outlet. (11), (12)

La cresta sopraventricolare (*crista supraventricularis*) separa la porzione di afflusso (*inlet*) e la porzione di efflusso (*outlet*) del ventricolo destro (*Figura 5*). Ha forma arcuata; si solleva dalla parete libera del ventricolo destro e si porta medialmente verso il setto interventricolare per continuare nella trabecola setto-marginale (nota anche come fascio moderatore di Leonardo da Vinci).

La trabecola setto-marginale è una prominente trabecola di secondo ordine, ovvero è fissata alla parete ventricolare solamente con le sue estremità, mentre risulta libera per il resto della sua estensione. Percorre tutta la superficie destra del setto, dirigendosi in basso e in avanti fino alla porzione apicale del ventricolo, dove si inserisce in corrispondenza della base del muscolo papillare anteriore. (7) Come riportato nell'articolo di Sanz *et al.* (5) (il quale a sua volta rimanda al lavoro di Konstam *et al.* (13), quando la trabecola setto-marginale si accorcia, contrae l'*annulus* tricuspidalico e trascina la parete libera verso il setto.

Altra caratteristica importante del VD è la presenza di una 'piega' ventricolo-infundibolare che separa la valvola tricuspide dalla polmonare, al contrario di quanto accade nel VS dove è presente continuità fibrosa mitro-aortica. (8)

Infine, è possibile distinguere tre principali muscoli papillari (*Figura 5*). Il muscolo papillare anteriore è il più voluminoso e costante, da cui si distaccano corde tendinee che si fissano sulle cuspidi anteriore (la più grande) e posteriore della valvola tricuspide. Il muscolo papillare posteriore è spesso rappresentato da 2 o 3 piccoli fasci di fibre miocardiche; da esso, partono corde tendinee per le cuspidi posteriore e mediale della valvola tricuspide. Il muscolo papillare mediale (o settale), di solito poco rilevato, fornisce corde tendinee prevalentemente alla cuspidi mediale. Inoltre, alcune brevi corde tendinee nascono da piccolissimi muscoli papillari o direttamente dalla parete settale e si fissano alla cuspidi mediale: esse rendono conto della scarsa mobilità di tale lembo valvolare. (7)

Inoltre, dal punto di vista dell'imaging, il ventricolo destro può essere suddiviso in parete anteriore, laterale e una inferiore, così come si può considerare costituito da tre sezioni: basale, mediale e apicale. (5), (8) Questa suddivisione permette di interpretare la mappa proposta dall'*American Heart Association* (*Figura 7*) per lo studio regionale della funzionalità ventricolare. Si tratta di uno strumento utilizzato per suddividere il miocardio in 17 segmenti (6 basali, 6 medi, 4 apicali e l'apice), consentendo l'analisi della cinetica regionale del cuore e, pertanto, è utile per identificare eventuali anomalie o alterazioni nella contrattilità in specifiche aree del miocardio. Si specifica che la mappa viene utilizzata sia in ecocardiografia che per in risonanza magnetica ed è importante per il calcolo dello strain miocardico.

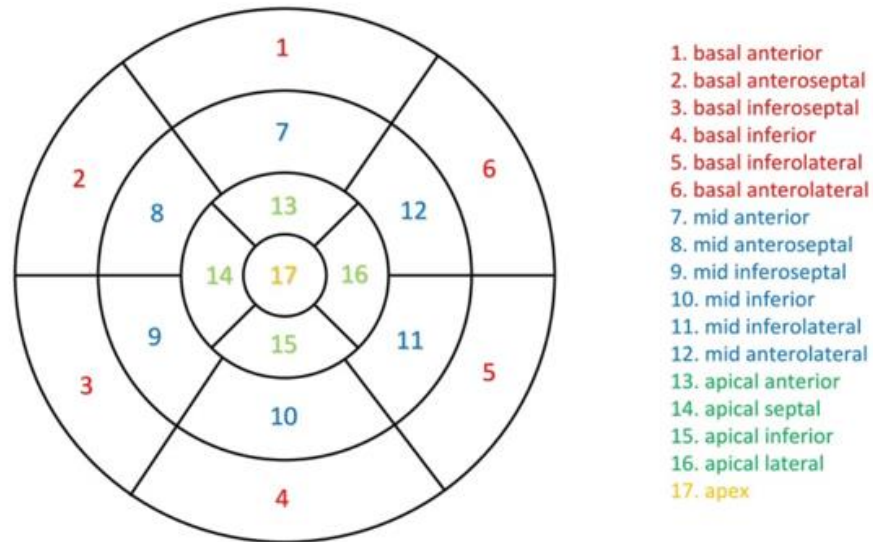


Figura 7 - Mappa proposta dall'American Heart Association (AHA) per lo studio regionale della funzionalità ventricolare. Si elencano, numerati, i vari settori e a quali porzioni ventricolari corrispondono.

1.1.5 Fisiopatologia del ventricolo destro

Fisiologicamente, il ventricolo destro riceve il sangue venoso dall'atrio destro e, contraendosi, lo pompa ai polmoni in modo tale che possa essere ossigenato. Dunque, in un cuore normale, il ventricolo destro funge da "pompa polmonare", mentre il ventricolo sinistro lavora come "pompa sistemica" che permette di distribuire sangue ossigenato a tutto il corpo.

Tuttavia, in alcune malformazioni cardiache congenite, i ruoli normali dei ventricoli sono invertiti: il ventricolo destro supporta la circolazione sistemica ad alta pressione (per questo motivo, viene chiamato "ventricolo destro sistemico"), mentre il ventricolo sinistro supporta il circolo polmonare a bassa pressione.

In condizioni normali, il ventricolo destro lavora per sostenere un sistema vascolare polmonare a bassa impedenza e altamente distendibile. Quando si colloca in posizione sub-aortica, il ventricolo destro "si adatta"; il grado di adattamento è largamente determinato dal livello di esposizione al sovraccarico emodinamico (*preload* e *afterload*) e dalla sua funzione contrattile. (5)

1.1.6 Come definire il ventricolo morfologicamente destro

Il ventricolo destro è fisiologicamente collocato nella parte destra del cuore e collegato al circolo polmonare; tuttavia, in Cardiologia Pediatrica, considerando che si analizzano malformazioni cardiache congenite, è importante definire il ventricolo morfologicamente destro (*anatomic right ventricle*), il quale è meglio definito dalla sua struttura, piuttosto che dalla sua posizione o dalle sue connessioni, le quali possono essere alterate.

Vi sono alcune caratteristiche fondamentali che permettono di individuare e definire il ventricolo morfologicamente destro:

- Il lembo settale della valvola tricuspide si trova in una posizione più apicale rispetto al lembo anteriore della valvola mitrale;
- La presenza della trabecola setto-marginale (fascio moderatore di Da Vinci);
- La presenza di tre o più muscoli papillari;
- La configurazione a tre lembi della valvola tricuspide con attacco delle corde tendinee che originano dai muscoli papillari o direttamente dal setto;
- La presenza di trabecole grossolane;
- La mancanza di continuità fibrosa tra valvola tricuspide (valvola di ingresso) e valvola polmonare (valvola di uscita). (5)

1.2 IL VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO (sRV) NELLE CHD

Negli ultimi anni, la ricerca in Cardiologia Pediatrica si è concentrata sempre di più non solo sulla valutazione funzionale del VD, ma anche sulle cardiopatie congenite caratterizzate da ventricolo destro sistemico (sRV).

Il ventricolo destro sistemico costituisce un modello autonomo in termini di spettro anatomico, adattamento a breve e lungo termine, fenotipo clinico e prognosi. (14) Rappresenta una preoccupazione importante per gli specialisti in quanto può causare un elevato rischio di comorbidità e mortalità prematura per insufficienza cardiaca (*failing of the sRV*), insufficienza tricuspidalica progressiva e aritmie.

Le caratteristiche anatomiche e fisiologiche del ventricolo destro sono uniche, comportando limiti significativi nella valutazione della sua dimensione e funzione. Poiché ogni metodo di imaging ha vantaggi e limitazioni specifiche, focalizzarsi su una sola metodica strumentale risulta spesso insufficiente, rendendo necessario l'uso combinato di diverse modalità di valutazione. (15) Pertanto, è necessario condurre una valutazione multimodale per individuare un'eventuale disfunzione precoce (*early disfunction*) del ventricolo destro sistemico, al fine di trattare tempestivamente i pazienti interessati.

Circa il 10-12% delle cardiopatie congenite si caratterizza per la presenza del ventricolo destro sistemico; può essere riscontrato sia nelle configurazioni con fisiologia biventricolare che a ventricolo singolo. (14)

Le cardiopatie congenite caratterizzate da sRV e fisiologia biventricolare includono la trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie (cc-TGA) e la trasposizione completa delle grandi arterie (D-TGA) sottoposta ad intervento di *switch* atriale (procedura di Mustard o Senning).

La configurazione a ventricolo singolo è riscontrata nei pazienti privi di ventricolo sinistro (dunque, nati senza il ventricolo sinistro funzionale e presentanti solo il ventricolo destro sistemico): questo si verifica nella sindrome del cuore sinistro ipoplasico e nel ventricolo destro a doppia entrata.

Tale elaborato di tesi si concentra esclusivamente sulle cardiopatie congenite caratterizzate da sRV e fisiologia biventricolare.

1.3 TRASPOSIZIONE COMPLETA DELLE GRANDI ARTERIE (D-TGA)

La trasposizione completa delle grandi arterie (anche nota come destro-trasposizione delle grandi arterie, D-TGA), è un difetto cardiaco congenito che coinvolge il tratto di efflusso ventricolare (OFT), risultante da un'anomalia congenita conotruncale. (16), (17) È il secondo difetto cardiaco congenito cianotico più comune, con una prevalenza di 0.2-0.3/1000 nati vivi e una predominanza maschile di 1.5-3:1, rappresentando il 3-5% di tutte le CHDs. (17), (18), (19)

Dal punto di vista strutturale, si caratterizza per la presenza di concordanza atrio-ventricolare e discordanza ventricolo-arteriosa: l'atrio destro è collegato - tramite la valvola tricuspide - al ventricolo destro, dal quale origina l'aorta, mentre l'atrio sinistro è collegato - tramite la valvola mitrale - al ventricolo sinistro, da cui origina il tronco polmonare. (Figura 8).

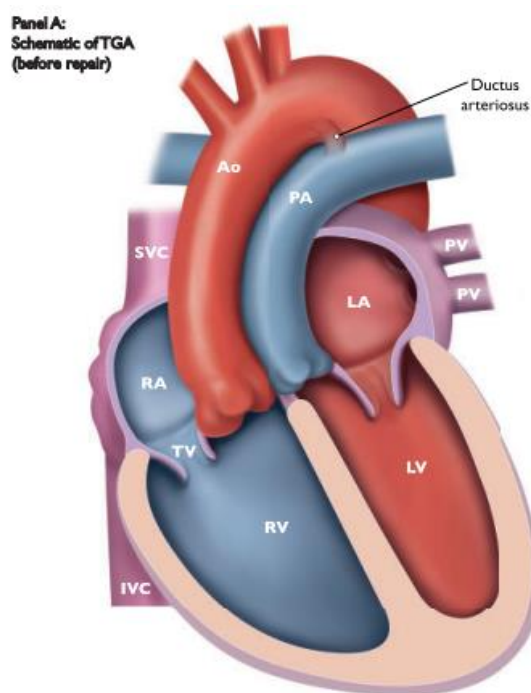


Figura 8 - Rappresentazione schematica della D-TGA. È presente concordanza atrio-ventricolare, ma discordanza ventricolo-arteriosa. Anche la relazione tra vasi arteriosi è alterata: anziché incrociarsi come avviene normalmente, i due vasi decorrono paralleli; l'aorta è generalmente anteriore e, nel 95% dei casi, a destra rispetto alla polmonare (per questo si parla di D-trasposizione). (20)

A causa della discordanza ventricolo-arteriosa, i circoli polmonare e sistemico sono posti in parallelo, a meno che non siano presenti altre comunicazioni intracardiache o extracardiache che facilitino il mescolamento del sangue, come difetti del setto ventricolare (VSD), difetti del setto atriale (ASD), forame ovale pervio (PFO), dotto arterioso pervio (PDA) o circoli collaterali broncopolmonari. (21)

In virtù della configurazione in parallelo, il sangue venoso desaturato ricircola nella circolazione sistemica: dal ventricolo destro, viene eiettato in aorta e, dopo essersi distribuito perifericamente, ritorna tramite le vene cave all'atrio destro. Invece, il sangue ossigenato ricircola nel circolo polmonare: dopo essere stato ossigenato a livello polmonare, il sangue raggiunge l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro, il quale lo spinge nel tronco polmonare, ritorna nei polmoni e, successivamente, di nuovo all'atrio sinistro. In questo modo, la saturazione di ossigeno nel circolo sistemico risulta inferiore rispetto a quella del circolo polmonare, contrariamente a quanto avviene fisiologicamente. In caso di mancata diagnosi e/o trattamento non tempestivo, questa condizione è incompatibile con la vita postnatale. (16), (21)

1.3.1 Eziopatogenesi

Attualmente, non si conosce completamente l'eziopatogenesi della D-TGA. Gli studi condotti da Cashman e Trivedi (2023) (22) e da Škorić-Milosavljević *et al.* (2022) (16) suggeriscono che la prevalente natura sporadica e i casi occasionali di ricorrenza familiare indichino un'origine poligenica piuttosto che monogenica.

Negli studi citati (22), (16), l'attenzione è stata focalizzata sul locus 14.3 del braccio corto del cromosoma 3 (3p14.3), dove si trova il gene del fattore RE1. Questo gene regola l'espressione di Wnt5a, essenziale per l'organogenesi corretta e associato ai fenotipi della D-TGA. Studi su modelli animali hanno indicato che RE1 influisce sull'espressione di LacZ a livello ventricolare e nel tratto di efflusso (RVOT, LVOT) dei cuori in formazione, con il fattore Tbx20 che modula questa interazione. Varianti genetiche in RE1 possono influenzare il legame con Tbx20 e portare ad un'eccessiva trascrizione di Wnt5a, contribuendo all'insorgenza della D-TGA e causando difetti nello sviluppo del tratto di efflusso cardiaco.

Come riportato da Y. Nakajima nel 2016 (23), sono state proposte due teorie riguardo alla patogenesi della D-TGA. La prima teoria suggerisce che un'anomalia nella settazione del tratto di efflusso, dovuta a displasia o ipoplasia dei cuscinetti endocardici parietali e settali, provochi il decorso parallelo delle grandi arterie, con l'aorta generalmente posizionata anteriormente e, nel 95% dei casi, a destra dell'arteria polmonare. Dai risultati degli studi condotti su modelli murini emerge che un'eccessiva esposizione all'acido retinoico potrebbe influire sullo sviluppo di difetti dell'*outflow tract* (OFT). La seconda teoria propone che la presenza di ipoplasia o displasia del cono sub-polmonare, associata all'espansione/persistenza del cono subaortico, conduca ad un arresto o a una rotazione invertita del tratto di efflusso. Da questo difetto possono derivare alcune cardiopatie congenite, come il DORV (*Double Outlet Right Ventricle*) o la D-TGA.

1.3.2 Difetti cardiaci congeniti associati

In circa 2/3 dei pazienti, la D-TGA non si associa ad altri difetti cardiaci congeniti significativi e, per questo motivo, viene definita “semplice”.

Si delinea “complessa” quando si associa ad altre malformazioni cardiache, quali difetti interventricolari (~ 45% dei casi), stenosi od ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro sub-polmonare (LVOTO, ~ 25% circa dei casi), coartazione aortica (~ 5% dei casi). (24), (20)

1.3.3 Anatomia delle coronarie

Nella trasposizione completa delle grandi arterie, l'anatomia coronarica è variabile e può determinare difficoltà tecniche durante la correzione chirurgica. Si stima che nel 65-70% dei casi l'anatomia coronarica sia normale (la coronaria sinistra origina dal seno di Valsalva 1 e la coronaria destra origina dal seno 2). Invece, circa un 30% dei pazienti ha un'anomalia coronarica: la più comune (22%) consiste nell'origine dell'arteria circonflessa dalla coronaria destra. (24), (25), (26)

1.3.4 Sintomi e segni

Se la D-TGA non viene diagnosticata e trattata tempestivamente, si verifica una grave cianosi entro poche ore dalla nascita; a seguire, per via della scarsa ossigenazione dei tessuti, si possono instaurare gravi alterazioni metaboliche con acidosi che possono risultare rapidamente fatali entro pochi giorni.

Se presente una comunicazione che collega in serie il circolo polmonare e quello sistemico, la cianosi è meno severa, ma possono comparire sintomi di scompenso cardiaco nelle prime settimane di vita, quali tachipnea, dispnea, tachicardia, diaforesi, difficoltà ad aumentare di peso e ritardo di crescita, letargia.

All'esame obiettivo, non vi sono reperti specifici. Si può osservare un prominente impulso ventricolare destro e l'auscultazione cardiaca può rivelare un singolo e forte secondo tono (T2), a causa della posizione anteriore dell'aorta. Possono essere assenti i soffi cardiaci, a meno che non siano presenti altre anomalie associate. (24)

1.3.5 Work-up diagnostico

La diagnosi di trasposizione completa delle grandi arterie nasce dal sospetto clinico, supportato da risultati di test quali l'emogasanalisi, l'ECG e la radiografia del torace.

L'EGA mostra una grave desaturazione arteriosa che risponde in modo limitato alla somministrazione di ossigeno.

L'ECG può evidenziare ingrandimento atriale destro, deviazione assiale destra e un'ipertrofia ventricolare destra (a tal proposito, l'anomalia più suggestiva è la persistenza di una onda T positiva in V1 oltre i 3 giorni di vita). In caso di forme complesse, può esservi ipertrofia biventricolare.

All'RX torace, si può notare cardiomegalia con accentuazione della trama vascolare ilare polmonare (tranne nelle forme con grave stenosi polmonare). La tipica forma a "uovo" della silhouette cardiaca con mediastino superiore ristretto è indicativa della patologia (*egg-on-a-string*).

L'ecocardiografia è l'esame eseguito in prima linea e permette diagnosi di certezza; è una tecnica ripetibile, non invasiva, ma molto operatore-dipendente per la sua esecuzione ed interpretazione. La funzione color-doppler consente di individuare eventuali difetti cardiaci associati e la presenza di anomalie coronariche.

La RM cardiaca (CMR) è una tecnica di imaging avanzato che offre una valutazione estremamente precisa della struttura e delle funzioni cardiache.

Talvolta, si può ricorrere al cateterismo cardiaco; si impiega per lo più a fini terapeutici (per es. per eseguire la tecnica di Rashkind oppure per valvuloplastica), tuttavia si può utilizzare per eseguire angiografie o aortografie (dunque, per chiarire l'eventuale presenza di anomalie coronariche), per misurare le resistenze vascolari polmonari oppure per valutare l'entità di stenosi valvolari. (24)

La diagnosi fetale di D-TGA riveste un'importanza fondamentale: riconoscere tempestivamente questa condizione durante la gravidanza permette di pianificare in modo adeguato il parto e l'intera gestione perinatale, migliorando la prognosi del neonato alla nascita. (27), (28)

1.3.6 Prognosi

La storia naturale di questa cardiopatia congenita è estremamente negativa: senza intervento chirurgico, la sopravvivenza fino all'età adulta costituisce un'eccezione solitamente permessa dalla presenza di comunicazioni tra i due circoli. (20)

In assenza di trattamento, circa il 30% dei pazienti muore entro le prime settimane di vita, il 50% nel primo mese ed il 90% nel primo anno. (24)

Il decorso clinico è determinato dal grado di ipossia, dalla presenza di anomalie cardiache congenite associate, dallo stato anatomico e funzionale del letto vascolare polmonare (potrebbe esservi un quadro di iperafflusso polmonare che, se non trattato, può evolvere in sindrome di Eisenmenger). La prognosi dei pazienti sottoposti a correzione cardiocirurgica dipende dal tipo di intervento eseguito. (24)

1.3.7 Trattamento

La D-TGA semplice rappresenta un'emergenza neonatale e richiede un trattamento immediato con infusione di prostaglandine per mantenere il dotto arterioso pervio, indispensabile per assicurare un mixing di sangue adeguato tra i due circoli in parallelo. La somministrazione di prostaglandine (PGE1) aumenta il flusso polmonare, quindi promuove il ritorno di sangue ossigenato verso l'atrio sinistro e il conseguente *shunting* verso l'atrio destro, poi il sangue viene sospinto verso il ventricolo destro subaortico e, successivamente, viene eiettato in periferia, migliorando così l'ossigenazione sistemica.

Nei neonati gravemente ipossiemicici che non rispondono prontamente alla PGE1 o presentano un forame ovale restrittivo, si esegue un'atriosettostomia percutanea con catetere a palloncino: tale procedura è nota come tecnica di Rashkind e venne introdotta nel 1970. Consiste nell'ampliare la comunicazione interatriale mediante divulsione della valvola del forame ovale, così si assicura un immediato miglioramento dell'ossigenazione periferica (*Figura 9*).

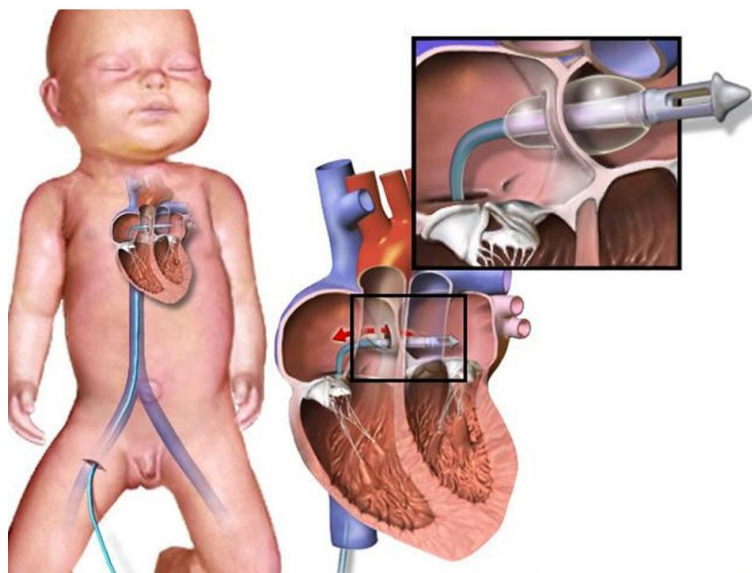


Figura 9 – Atriosettostomia per via percutanea con palloncino (tecnica di Rashkind): un catetere con un palloncino sulla punta viene avanzato nell'atrio sinistro attraverso il forame ovale pervio (PFO). Successivamente, il palloncino viene gonfiato e ritirato bruscamente verso l'atrio destro per allargare l'apertura nel setto interatriale.

In tempi precedenti alla tecnica di Rashkind, si eseguiva l'atriosettotomia chirurgica di Blalock-Hanlon, la quale venne introdotta negli anni '50 del secolo scorso. Questa procedura prevedeva la rimozione del setto interatriale per assicurare il mixing di sangue a livello centrale. Attualmente, non viene più eseguita in quanto meno sicura e più invasiva (essendo un intervento a cuore aperto) rispetto alla tecnica di Rashkind.

La trasposizione completa delle grandi arterie viene riparata per via chirurgica. Prima degli anni '80, i pz venivano sottoposti a *switch* atriale secondo procedura di Mustard o di Senning; tuttavia, al giorno d'oggi, l'intervento di *switch* arterioso (procedura di Jatene) è la tecnica chirurgica correttiva preferita. Invece, in caso di D-TGA complessa, si può ricorrere alla procedura di Rastelli o sue varianti. (20)

Si tratterà nel dettaglio l'intervento di *switch* atriale in quanto comporta la presenza di ventricolo destro sistemico; si descriveranno brevemente anche gli interventi di *switch* arterioso e la procedura di Rastelli per offrire una panoramica completa del trattamento chirurgico della D-TGA.

1.3.7.1 Atrial switch operation (AtSO): interventi di Senning e Mustard

Gli interventi di *switch* atriale sono stati introdotti negli anni '60 grazie ad Åke Senning (1957) e William Mustard (1963). Costituiscono una palliazione, ovvero una riparazione di tipo fisiologico, in cui il ventricolo destro continua a sostenere la circolazione sistemica nella fisiopatologia post-operatoria (*Figura 10*). Queste procedure venivano eseguite nei primi 6-12 mesi di vita.

L'intervento di Senning comporta la creazione di un tunnel atriale ("*baffle*") di tessuto autologo per dirigere il ritorno venoso dalla vena cava superiore (SVC) e dalla vena cava inferiore (IVC) verso la valvola mitrale e il ventricolo sinistro. In seguito, il sangue verrà sospinto nel circolo polmonare per essere ossigenato, ritornerà tramite le vene polmonari (PV) all'atrio sinistro e poi fluirà verso il ventricolo destro subaortico.

Invece, nell'intervento di Mustard viene escisso il setto atriale e viene utilizzato del materiale sintetico per creare il tunnel. Sostanzialmente, è un intervento molto simile alla procedura di Senning, tuttavia cambia il materiale che viene utilizzato per realizzare il *baffle*. (17), (20)

Per oltre 30 anni, l'intervento di *switch* atriale ha costituito l'unica soluzione tecnicamente possibile e la principale tecnica di palliazione per pz con D-TGA. Grazie ai progressi avvenuti negli ultimi anni in termini di trattamento medico e chirurgico, molti adulti giovani sottoposti a questo intervento sono ancora in vita e rappresentano una porzione significativa della popolazione GUCH (*Grown-Up Congenital Heart Disease*). (14) Infatti, sebbene entrambe le procedure mostrino risultati promettenti nel medio termine, sono associate ad un aumentato rischio di sequele a distanza (*Figura 10*). Esse insorgono in quanto il sRV subisce un rimodellamento compensatorio per poter sostenere il sovraccarico pressorio cronico, ma, a causa delle sue proprietà strutturali e contrattili intrinseche, non garantisce adeguate prestazioni a lungo termine. (29), (30)

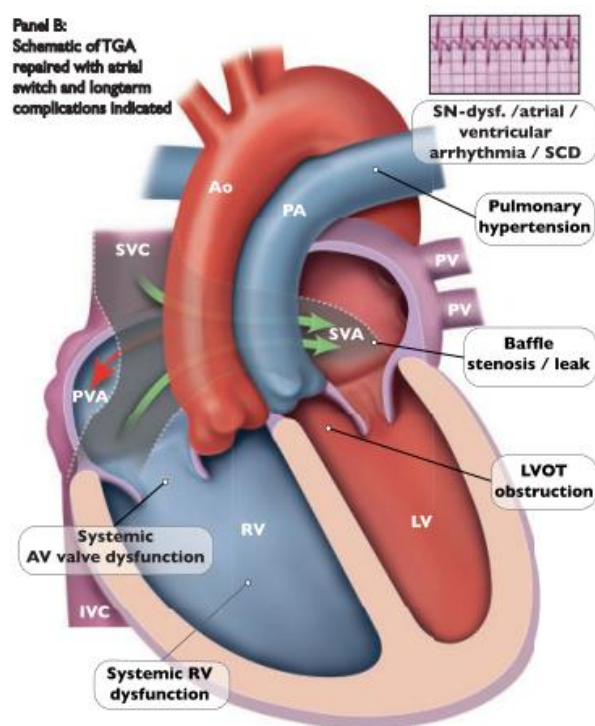


Figura 10 – Anatomia schematica di una D-TGA operata con intervento di AtSO. Nell'immagine, vengono elencate anche le possibili complicanze a lungo termine. (20)

Le principali sequele a lungo termine comprendono la disfunzione progressiva del ventricolo destro sistemico, una significativa insufficienza della valvola tricuspide e l'insorgenza di aritmie atriali; costituiscono fattori predisponenti all'insorgenza di scompenso cardiaco, aritmie ventricolari e morte improvvisa. (29), (31) Inoltre, nel post-intervento, si può verificare perdita della funzione del nodo seno-atriale, verosimilmente per danno iatrogeno, con comparsa di bradicardia che spesso richiede l'impianto del pacemaker.

Un'altra complicanza tardiva è la comparsa di difetti (*leaks*) a livello dei *baffle* intra-atriali, con conseguente shunt sinistro-destro o destro-sinistro che spesso sono di scarso significato emodinamico, ma rappresentano un fattore di rischio per embolia paradossa ed eventi cerebrovascolari. Se i *leaks* fossero responsabili di un ampio shunt, si renderebbe necessaria la chiusura per via percutanea o chirurgica.

Inoltre, i tunnel possono andare incontro a stenosi con conseguente ostruzione del drenaggio venoso sistemico o polmonare e comparsa di segni di congestione venosa periferica oppure di ipertensione polmonare. Potrebbe esservi gonfiore del volto con edema a mantellina, turgore giugulare, edema laringeo, capogiri, cefalea in caso di stenosi od ostruzione della componente del *baffle* diretta verso la vena cava superiore; varici, epatomegalia, cirrosi epatica, ascite, edemi agli arti inferiori in caso di stenosi od ostruzione della componente di *baffle* diretta verso la vena cava inferiore. Il sintomo più frequentemente associato all'ipertensione polmonare è la dispnea da sforzo, con astenia, dolore toracico, vertigini, sincopi, cardiopalmo. Talvolta, la stenosi o l'ostruzione (anche completa) del *baffle* possono essere asintomatiche grazie alla presenza di circoli collaterali efficaci forniti dalla vena azygos o emiazygos. (24), (20)

1.3.7.2 Arterial Switch Operation (ASO): intervento di Jatene

In virtù delle possibili sequele a lungo termine, l'intervento di *switch* atriale è stato sempre meno praticato. Dagli anni '90 in poi, per correggere definitivamente tale cardiopatia congenita, si ricorre all'intervento di *switch* arterioso (noto anche come "intervento di Jatene"), in quanto è associato ad un miglior risultato a lungo termine.

Questa operazione permette una correzione anatomica del difetto e consiste in una de-trasposizione delle grandi arterie con re-impianto delle coronarie. I due grossi vasi vengono transecati nella loro porzione prossimale al di sopra delle rispettive radici, l'aorta viene anastomizzata alla radice polmonare (neoaorta) e il tronco polmonare con i suoi rami viene anastomizzato alla radice aortica (nuova radice polmonare). Le due coronarie, assieme a due ampi bottoni della parete aortica, vengono staccate e suturate alla neoaorta. Prima che i vasi vengano anastomizzati, la manovra di LeCompte porta la biforcazione polmonare anteriormente all'aorta ascendente per ottimizzare la lunghezza dell'aorta, minimizzando così il rischio di attorcigliamento (*kinking*) o compressione delle arterie coronarie. (32), (33)

Le complicazioni tardive dello *switch* arterioso tipicamente coinvolgono i grandi vasi e le arterie coronarie. Esse includono la dilatazione della radice neo-aortica, l'insufficienza della valvola neo-aortica, l'insorgenza di stenosi polmonare sopra-valvolare o dei rami polmonari, l'ostruzione del tratto di efflusso sub-aortico, il rischio di *kinking*, stenosi od occlusione delle arterie coronarie, con conseguente riduzione del flusso sanguigno coronarico. Sia il ventricolo destro che il ventricolo sinistro possono andare incontro a dilatazione e disfunzione. (17), (20), (34)

1.3.7.3 Intervento di Rastelli e sue varianti

Introdotta nel 1969, l'intervento di Rastelli viene utilizzato quando la trasposizione è associata ad un ampio VSD subaortico e stenosi polmonare. Possibili varianti sono la *réparation à l'étage ventriculaire* e l'intervento di Nikaidoh.

La procedura consiste nel posizionamento di un *patch* per dirigere il flusso dal ventricolo sinistro all'aorta attraverso il VSD, mentre la continuità tra ventricolo destro e arteria polmonare è ottenuta mediante un condotto valvolato.

Possibili complicanze a lungo termine sono legate alla presenza residua di VSD e al deterioramento del condotto valvolato. Possono verificarsi anche aritmie, sia sopraventricolari che ventricolari, con rischio di morte improvvisa, specialmente in presenza di ostruzione significativa del condotto. (17), (20), (34)

1.4 TRASPOSIZIONE CONGENITAMENTE CORRETTA DELLE GRANDI ARTERIE (cc-TGA)

La trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie (cc-TGA) è una rara malformazione cardiaca congenita (rappresenta circa lo 0.5% di tutte le CHDs). Ha una prevalenza di circa 1 ogni 33.000 nati vivi e presenta una lieve prevalenza nel sesso maschile, con rapporto pari a 1.5:1. (35), (29), (36), (24)

Strutturalmente (*Figura 11*), è caratterizzata dall'inversione dei ventricoli, quindi si verifica una doppia discordanza di connessione atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa. L'atrio destro si connette - attraverso la valvola mitrale - con il ventricolo morfologicamente sinistro, posto a destra, da cui nasce il tronco polmonare; mentre l'atrio sinistro si connette - tramite la valvola tricuspide - con il ventricolo morfologicamente destro, posto a sinistra, da cui nasce l'aorta. Generalmente, l'aorta si colloca anteriormente e a sinistra rispetto al tronco polmonare (per questo, si parla di "L-trasposizione"). (24), (36) Tuttavia, in una minore percentuale di pz, l'aorta si localizza a destra e anteriormente rispetto al tronco polmonare, motivo per cui la definizione L-TGA risulta inappropriata per definire questa CHD. (36)

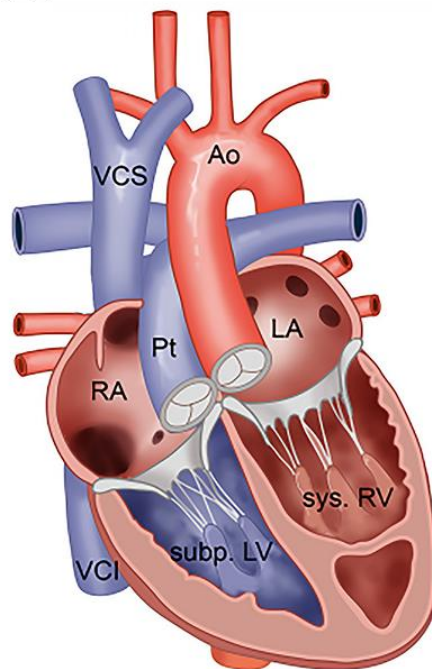


Figura 11 – È evidente la doppia discordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa che caratterizza la cc-TGA. (37)

1.4.1 Eziopatogenesi

L'eziologia della cc-TGA non è del tutto nota. (36), (38) Infatti, non è mai stata identificata una chiara componente genetica: tuttavia, sembra che fratelli e sorelle di pz affetti abbiano un rischio pari al 2.6-5.2% di avere tale cardiopatia. (24), (36)

Dal punto di vista embriologico, l'inversione dei ventricoli (*mirror-imaged*) sembra sia dovuta ad un alterato *looping* del tubo cardiaco primitivo che avviene verso sinistra (*clockwise rotation*), anziché verso destra. Questo arrangiamento è definito *left hand ventricular topology* oppure *left handed ventricular looping*.

1.4.2 Fisiopatologia

La doppia discordanza, atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa, permette di conservare la corretta direzione dei flussi ematici, delineando un sistema acianotico in cui i circoli polmonare e sistemica coesistono e comunicano. (39) Pertanto, la saturazione arteriosa di questi pz è normale, in assenza di anomalie associate.

Anomalie coronariche sono rare e, generalmente, tali vasi sono disposti in maniera speculare e concordante alla morfologia dei ventricoli. (24)

Il problema principale della cc-TGA rimane il ventricolo destro collocato in posizione subaortica. Considerando che l'anatomia coronarica è concordante alla morfologia dei ventricoli, il ventricolo destro viene irrorato da una singola coronaria destra; questo apporto non è sufficiente se si considera il carico di lavoro che deve sostenere. Il *mismatch* tra l'apporto di sangue al miocardio e il carico di lavoro cui il sRV è deputato può favorire l'insorgenza di scompenso cardiaco. (40), (21), (24), (36), Anche la valvola atrioventricolare è concordante con la morfologia del ventricolo, pertanto la valvola tricuspide si trova in posizione sistemica ed è a maggior rischio di insufficienza a lungo termine. (24) Inoltre, la cc-TGA può associarsi all'insorgenza di BAV (incidenza: circa 2% per anno), dovuto al fatto che il nodo atrio-ventricolare (NAV) e il fascio di His sono posizionati in modo anomalo a causa della disposizione alterata delle camere cardiache; anche le due branche, destra e sinistra, sono invertite. (36), (41)

1.4.3 Difetti cardiaci congeniti associati

Nella maggioranza dei casi, il situs viscerico-atriale è *solitus*, ma è possibile riscontrare anche un *situs inversus* (5%) o sindromi eterotassiche.

Inoltre, in base alla direzione dell'asse base-apice del cuore, la cc-TGA può associarsi a levocardia, dextrocardia o mesocardia. (42)

Nell'80-90% dei casi, la cc-TGA si associa a difetti cardiaci che influenzano l'*outcome* dei pazienti. In particolare, è associata a quattro malformazioni chiave: difetti del setto interventricolare (70%), stenosi od ostruzione del tratto di efflusso polmonare (40%), anomalie intrinseche della tricuspide sistemica (nel 20-50% dei casi è associata all'anomalia di Ebstein, ma possono esservi anche displasia, *straddling*, stenosi e *overriding* valvolare (43)) e ipoplasia del ventricolo morfologicamente destro (mRV). (44)

1.4.4 Sintomi e segni

Il quadro clinico della cc-TGA è estremamente variabile; nelle forme semplici, i pz sono solitamente asintomatici fino alla terza-quarta decade di vita (talvolta, può essere diagnosticata in modo accidentale), mentre le forme associate a difetti cardiaci congeniti si manifestano con una clinica variabile in relazione alle malformazioni presenti. (21), (24), (36), (40)

Anche i reperti riscontrati all'E.O. sono variabili. Si può rilevare un impulso parasternale sinistro prominente, conseguenza dell'ipertrofia del sRV. Il secondo tono (T2) è forte e singolo per la prossimità dell'aorta alla parete toracica; inoltre, la posizione posteriore della valvola polmonare rende non apprezzabile la componente polmonare del secondo tono (P2). Eventuali soffi cardiaci sono presenti in relazione alle anomalie associate. (24)

1.4.5 Work-up diagnostico

Il sospetto può nascere dal riscontro di destrocardia (20% dei casi) o mesocardia all’RX torace. (42)

L’ECG può mostrare gradi variabili di blocco atrio-ventricolare, più frequentemente di terzo o secondo grado. In particolare, la cc-TGA esordisce con un BAV completo nel 20% dei pazienti, invece nel 20-30% dei casi è presente un blocco atrio-ventricolare di secondo grado. L’asse del QRS è comunemente deviato a sinistra e, se presente dissincronia interventricolare, ha una durata superiore a 120 ms. Poiché la branca destra e sinistra sono invertite in quanto anatomicamente correlate ai rispettivi ventricoli, la depolarizzazione settale avviene in direzione opposta. Tale inversione determina l’assenza di onde q in V5-V6 e la presenza di onde q nelle precordiali destre (V1-V2) e nelle derivazioni inferiori (II, III, aVF). (41)

L’ecocardiografia bidimensionale, insieme alla funzione color Doppler, permette di confermare la diagnosi: analizza la relazione tra segmenti cardiaci, documenta la doppia discordanza, indaga eventuali malformazioni associate, valuta la funzionalità del sRV e l’entità dell’IT sistemica. La proiezione sottocostale è utile per definire il *situs* e la posizione dell’apice cardiaco.

La RM cardiaca è importante per approfondire l’anatomia e i volumi cardiaci, i flussi, la funzione ventricolare e l’entità dell’insufficienza tricuspidaica. È importante per un attento monitoraggio delle aritmie, nonché per la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa.

Inoltre, in pazienti ad alto rischio aritmico, sono necessari il monitoraggio Holter e lo studio elettrofisiologico.

È possibile considerare il cateterismo cardiaco se non risultano conclusivi i dati ricavati con indagini non invasive. (36)

La diagnosi fetale di cc-TGA è tecnicamente complessa, ma si stanno studiando parametri ecocardiografici avanzati per migliorarne l’accuratezza. (35) Si enfatizza l’importanza di una valutazione prenatale accurata per una gestione ottimale del neonato, specialmente nei casi più complessi, e per definire il follow-up del nascituro. (28)

1.4.6 Prognosi

La storia naturale di questa cardiopatia congenita varia da paziente a paziente e dipende dalle malformazioni associate e dalla necessità di ricorrere a chirurgia. (45) È condizionata dalla funzionalità del sRV, dall'entità della valvola tricuspide sistemica e dalla possibile comparsa di blocco atrioventricolare (BAV).

In un recente studio multicentrico condotto nel 2023 da un gruppo di esperti della Società Europea di Cardiologia (ESC) (46), sono stati inclusi 558 adulti con cc-TGA e sono stati monitorati per circa 8 anni. Durante questo periodo, il 13% ha sperimentato *failure of the sRV*, necessità di trapianto cardiaco o morte improvvisa. La causa predominante dei decessi è stata l'insufficienza cardiaca, con una maggiore incidenza osservata soprattutto verso la quinta e la sesta decade di vita (51-69 anni). La morte improvvisa su base aritmica è stata la seconda causa più comune di decesso ed è stata documentata nel 17% dei pazienti inclusi nello studio.

Un 60% dei pazienti con anomalie intracardiache significative o già sottoposti a precedente chirurgia sviluppano segni di scompenso congestizio entro 45 anni, al contrario > 30% dei casi con malformazioni isolate e di entità più lieve o moderata mostra i segni di scompenso cardiaco congestizio verso la quinta-sesta decade di vita. Le forme più complesse possono causare sintomi gravi e alta mortalità fin dall'infanzia (per es. pz con ampi difetti del setto interventricolare evolvono spesso verso la sindrome di Eisenmenger).(24)

1.4.7 Trattamento

La scelta terapeutica dipende dalla presenza di malformazioni cardiache associate. La cc-TGA semplice può non richiedere terapia fino alla III-IV decade di vita, invece nelle forme complesse il trattamento viene deciso in base all'entità e alla severità dei difetti presenti.

Le forme sintomatiche di scompenso cardiaco richiedono un trattamento medico. Secondo le linee guida ESC (2020) (20), non vi sono prove a sostegno dell'efficacia degli ACE-inibitori (ACEi), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (ARBs), beta-bloccanti o antagonisti dell'aldosterone (da soli o in combinazione) nel migliorare l'esito e nel prevenire lo sviluppo di *failure of the sRV*. Tuttavia, le *guidelines* suggeriscono l'uso di diuretici nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico per migliorare il quadro clinico.

L'indicazione alla chirurgia dipende dall'anatomia sottostante. In particolare, l'insufficienza della tricuspide è una delle principali cause di intervento chirurgico: la sua riparazione è tecnicamente difficile, trattandosi generalmente di una valvola morfologicamente alterata, per questo motivo si ricorre più spesso ad una sostituzione valvolare. Come dimostrato nello studio di A.Furuta *et al.* (2023), si tratta di un intervento che garantisce una migliore sopravvivenza a lungo termine, nonché una migliore funzione valvolare. (47), (48)

Più recentemente, è stato proposto l'intervento di “doppio *switch*” come correzione chirurgica della cc-TGA nell'infanzia: sostanzialmente, si esegue uno *switch* atriale (secondo procedura di Mustard o Senning) in combinazione ad uno *switch* arterioso oppure, alternativamente, con una procedura di Rastelli (se presente un difetto del setto interventricolare non restrittivo) (Figura 12).

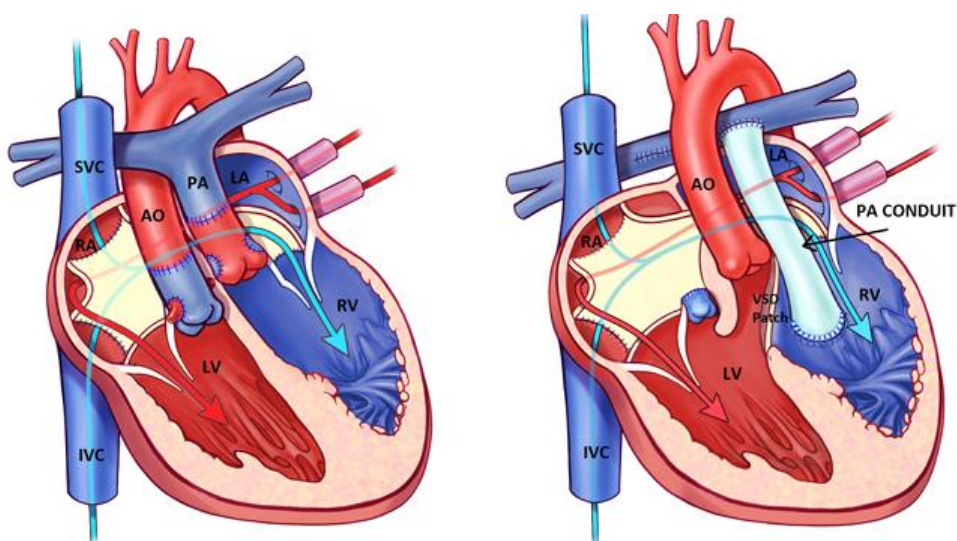


Figura 12 – A sin, intervento di “double switch”; a dx, procedura di Rastelli-Mustard. (48)

Con la procedura di doppio *switch*, il ventricolo sinistro e la valvola mitrale si collocano in posizione sistemica, mentre il ventricolo destro assume bassi valori pressori per via della riduzione del postcarico, dunque migliora la propria contrattilità. Anche la valvola tricuspide sembra possa migliorare la propria funzione. In età pediatrica questo intervento è risultato fattibile, mentre il suo impiego è tuttora controverso in età infantile o adolescenziale; non è raccomandato in età adulta per l'elevata mortalità. (49) È una procedura che può essere eseguita se è presente una stenosi polmonare oppure se, preventivamente, il ventricolo sinistro viene preparato con bendaggio polmonare in modo che tale camera cardiaca abbia sviluppato un'ipertrofia parietale adeguata a sostenere funzionalmente il circolo sistemico dopo l'intervento (*left ventricular retraining*). (50)

Infine, il trapianto cardiaco rimane l'opzione finale per pazienti con cc-TGA in caso di scompenso del sRV e insufficienza tricuspide severa intrattabile. (51)

1.5 FUNZIONALITÀ DEL VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO

I pazienti sottoposti ad intervento di *atrial switch* (AtSO) e quelli con cc-TGA rappresentano una significativa coorte di adulti affetti da cardiopatia congenita con ventricolo destro sistemico. (29)

La storia naturale di questa condizione è contraddistinta da una progressiva e inevitabile disfunzione del ventricolo destro sistemico che può evolvere fino allo scompenso cardiaco. Inoltre, l'insufficienza della valvola tricuspide sistemica, la presenza di aritmie e il rischio di morte improvvisa (*sudden cardiac death*, SCD), insieme alla fibrosi, ai difetti di perfusione e alla dissincronia ventricolare, possono peggiorare l'*outcome* di questi pazienti. (51)

Aritmie ed episodi di morte cardiaca improvvisa rappresentano la causa principale di decesso in età giovane-adulta, mentre la mortalità correlata all'insufficienza del ventricolo destro sistemico risulta prevalente dopo i 40 anni. (29), (52), (53)

1.5.1 Lo scompenso del ventricolo destro sistemico (*failing of the sRV*)

Quando il ventricolo destro si trova in posizione subaortica, deve attraversare vari meccanismi adattativi strutturali e funzionali per sostenere il circolo sistemico e mantenere la gettata cardiaca. Tuttavia, in cronico, questi cambiamenti possono diventare disfunzionali, portando allo sviluppo di scompenso cardiaco del sRV. (51)

La disfunzione del sRV può svilupparsi in qualsiasi fase della vita, sebbene sia più comune in età adulta-avanzata, confermando che il ventricolo morfologicamente destro non è in grado di sostenere la circolazione sistemica a lungo termine. Tale quadro può essere sub-clinico oppure può evolvere fino a manifestarsi con i tipici sintomi e segni di scompenso cardiaco (in questo caso, il rischio di mortalità risulta maggiore). Nei pazienti sottoposti ad intervento di Mustard o Senning, la disfunzione asintomatica del sRV è già presente entro la III decade di vita, mentre in più del 50% dei casi sono presenti chiari segni di scompenso cardiaco verso 40-50 anni. Allo stesso modo, nella popolazione di pazienti con cc-TGA, la prevalenza di disfunzione del sRV varia dal 55% all'80%, a seconda degli studi, e più frequentemente i sintomi legati allo scompenso cardiaco si manifestano durante la IV-V decade di vita. (29)

La fisiopatologia dello scompenso del ventricolo destro sistemico è multifattoriale (51) Principalmente, è dovuta all'incapacità del sRV di adattarsi alle alte pressioni del circolo sistemico: il sovraccarico pressorio determina ipertrofia ventricolare, dilatazione della camera cardiaca, fino alla disfunzione e alla possibile evoluzione verso l'insufficienza cardiaca (*end stage*). (29) L'interdipendenza ventricolare è coinvolta nelle modifiche della morfologia dei ventricoli (*Figura 13*), conseguenza significativa del sovraccarico pressorio. La dilatazione del sRV rende conto dello *shift* del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro, quindi entrambe le camere cardiache perdono la loro tipica morfologia (questa caratteristica è apprezzabile soprattutto in sezione trasversale). (54)

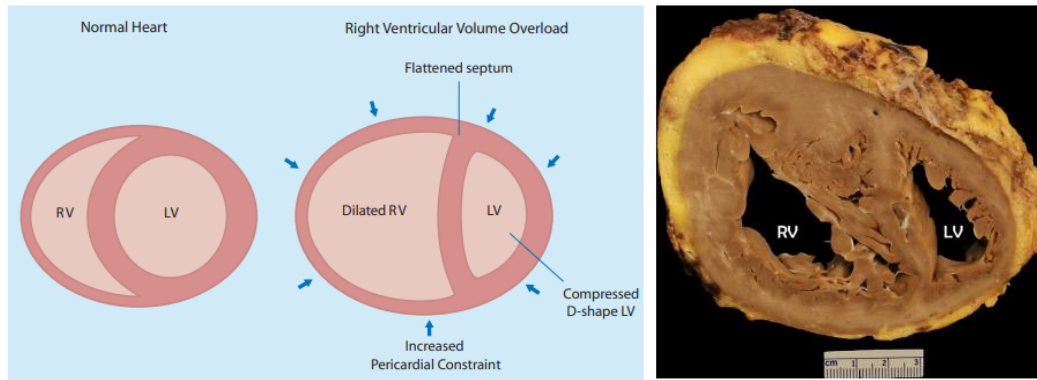


Figura 13 – A sinistra: illustrazione che evidenzia come varia la morfologia delle camere cardiache in sezione trasversale in seguito al sovraccarico pressorio del ventricolo destro. (54) A destra: Esiti di scompenso del ventricolo destro sistemico. È presente una massiva ipertrofia del sRV con zone cicatriziali nella parete libera. (55)

L'ipertrofia parietale comporta anche il rischio di ischemia miocardica in quanto, in virtù delle aumentate necessità metaboliche, si viene a delineare un *mismatch* tra la richiesta di ossigeno da parte del miocardio e l'apporto ematico fornito dalla singola coronaria destra (soprattutto, sotto stress). Inoltre, esami PET hanno dimostrato una ridotta riserva coronarica in pz con sRV, mentre il CPET ha evidenziato una ridotta vasoreattività all'adenosina durante lo sforzo in questi individui. Altro meccanismo che sembra contribuire all'ischemia miocardica è il fatto che la perfusione del sRV è diastole-dipendente, mentre fisiologicamente il ventricolo morfologicamente destro viene perfuso durante tutto il ciclo cardiaco. Il difetto di perfusione (*Figura 14*) ha un ruolo prominente nel determinare il rischio di scompenso cardiaco, sia a frazione di eiezione preservata (HFpEF) che ridotta (HFrEF).

L'ipertrofia ventricolare e il difetto di perfusione possono portare alla deposizione di fibrosi miocardica, la quale a sua volta è associata ad un maggior rischio di scompenso cardiaco, con conseguente aumento della mortalità. La fibrosi del sRV è un'alterazione strutturale rilevante e si può valutare in base al segnale LGE in risonanza magnetica. (51)

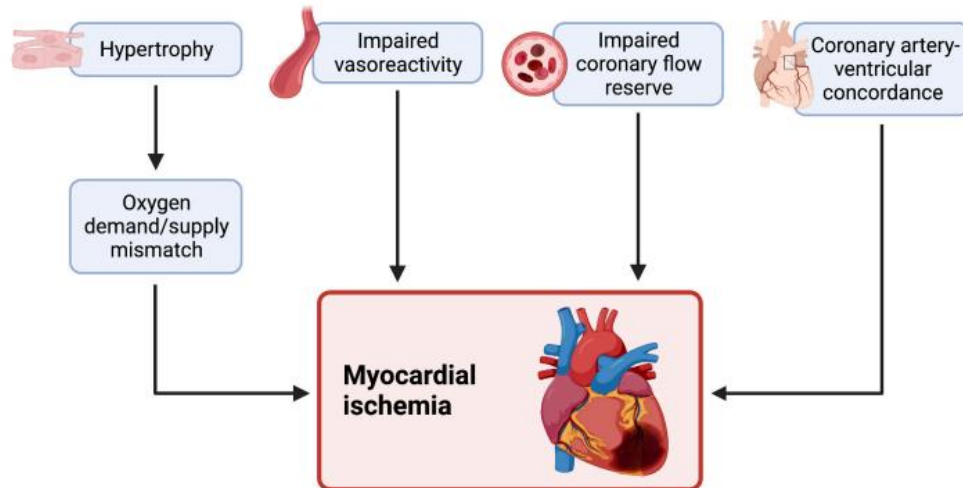


Figura 14 – Immagine schematica che illustra i principali fattori contribuenti al difetto di perfusione nel sRV. (51)

L'insufficienza della tricuspide sistemica ha un ruolo fondamentale nell'evoluzione emodinamica e clinica dei pazienti con sRV, contribuendo al rischio di insorgenza dello scompenso del ventricolo destro sistemico. Rappresenta un significativo fattore prognostico per eventi cardiaci avversi in pazienti con cc-TGA e D-TGA post *switch* atriale. (51)

Diverse alterazioni possono contribuire all'insufficienza della valvola sistemica. Nel 2010, P. Szymański *et al.* (56) identificarono tre principali determinanti di insufficienza della tricuspide sistemica: la dilatazione dell'anello valvolare, il prolasso dei lembi valvolari e il *valve tethering*, ovvero l'ancoraggio del lembo mediale della tricuspide al setto interventricolare con conseguente maggiore apertura valvolare. In particolare, l'ancoraggio del lembo mediale è una conseguenza dello spostamento (*shift*) da destra a sinistra del setto interventricolare che si verifica in caso di dilatazione del ventricolo destro sistemico come conseguenza dell'interdipendenza ventricolare. In secondo luogo, anche lo squilibrio tra le maggiori richieste metaboliche dell'apparato sub-valvolare (per effetto dell'ipertrofia dei papillari) e la ridotta riserva di flusso coronarico potrebbe contribuire al peggioramento della disfunzione valvolare. (57)

Finora non è stato definito chiaramente se la disfunzione valvolare sia causa o conseguenza dello scompenso del sRV; in ogni caso, è ben consolidata l'evidenza che l'insufficienza tricuspидale aumenta la dilatazione ventricolare e annulare che, a sua volta, peggiora il grado di insufficienza valvolare, così esitando in un circolo vizioso. (57)

Anche eventi aritmici possono aggravare la disfunzione ventricolare del sRV, precipitando l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco. (51)

I fattori che contribuiscono alla disfunzione del ventricolo destro sistemico sono riassunti in *Figura 15*.

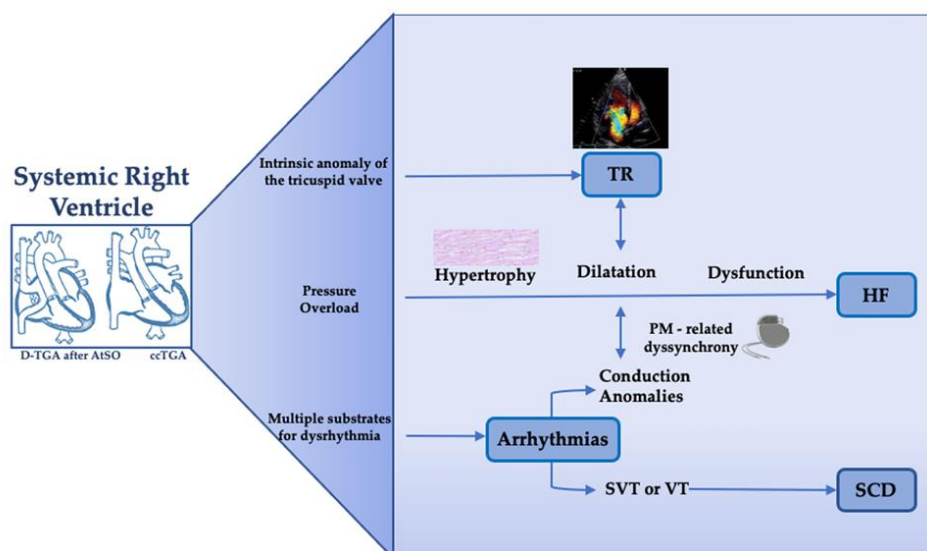


Figura 15 - Fattori determinanti lo scompenso del ventricolo destro sistemico. (29)

1.5.2 Come valutare la funzionalità del ventricolo destro sistemico

Per definire la funzionalità del ventricolo destro sistemico, è necessario integrare dati clinici, parametri ematochimici e risultati di esami di imaging cardiovascolare. Nello specifico, è necessaria una valutazione basata su un approccio multimodale (*multimodality imaging assessment*) al fine di ottenere una valutazione completa della morfologia, della fisiopatologia e dell'emodinamica del singolo paziente, per guidare conseguentemente la terapia. (15)

In *primis*, è necessario svolgere una anamnesi dettagliata e un accurato esame fisico. Lo scompenso del sRV clinicamente evidente si può manifestare con dispnea, tachicardia, ritenzione di fluidi (con edemi periferici e gonfiore, ascite ed anasarca), senso di sazietà precoce e scarso accrescimento (in età infantile), intolleranza all'esercizio, malessere generale. (12), (54)

L'ECG può rivelare aritmie, le quali sono responsabili di circa il 25% dei ricoveri ospedalieri negli adulti affetti da sRV. Bradi-aritmie, tachi-aritmie e morte cardiaca improvvisa non sono infrequenti nei pazienti con ventricolo destro sistemico; tali disturbi possono essere potenzialmente fatali. (51)

È importante eseguire anche un RX torace in quanto può mostrare reperti suggestivi di *failure* del sRV; solitamente, in caso di scompenso cardiaco destro, si nota la perdita della fisiologica *silhouette* cardiaca con cardiomegalia. (12)

L'ecocardiografia assume un ruolo di prima linea nella diagnosi. Parametri standard che vengono impiegati per valutare la funzione del ventricolo destro sistemico sono l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide (TAPSE), la frazione di variazione delle aree (*Fractional Area Change*, FAC) e la velocità sistolica dell'anello tricuspide (*TDI-derived S'-wave velocity*). In aggiunta, grazie alla funzione 3D, è possibile calcolare la frazione di eiezione (EF). (12),(30),(58),(59) Più recentemente, è emerso l'alto valore predittivo dello *strain* miocardico del sRV e dello *strain rate* calcolati con la tecnica *speckle tracking*: sono importanti perché consentono di stimare la funzione sistolica globale e regionale del sRV. Inoltre, permettono di rilevare un'eventuale disfunzione subclinica quando TAPSE, FAC o *TDI-derived S'-wave velocity* risultano nella norma. (12), (58) L'ecocardiografia è un esame semplice, non invasivo e ampiamente disponibile. È sicuro, ben tollerato e si svolge in un tempo rapido, con risultati immediati. Fornisce dettagliate informazioni sulla morfologia, sulle dimensioni e sui volumi delle camere, sulle valvole e sui relativi flussi, nonché sulla sua funzionalità cardiaca. Tuttavia, è una metodica operatore-dipendente, dunque la qualità dell'immagine può variare a seconda del grado di esperienza di chi conduce l'indagine.

È importante notare che i pz con ventricolo destro sistemico presentano spesso una scarsa finestra acustica (60), (34), (61), essendo frequentemente in sovrappeso o obesi (come dimostrato in un intervento tenuto da C. Ciuca al 52° Congresso Nazionale SICP a Firenze, “*Overweight and obesity in adults patients with congenital heart disease and sRV in biventricular circulation: consequences on exercise capacity and outcome*). Inoltre, la posizione e la geometria del ventricolo destro rendono l'esecuzione dell'ecocardiografia più complessa.

La RM cardiaca (CMR) risulta la tecnica più accurata e robusta per lo studio della struttura, dei volumi e della funzione cardiaca del ventricolo destro sistemico. (12), (30) Tuttavia, tale tecnica presenta limitazioni: una ridotta risoluzione temporale, una lunga lista di attesa per poter eseguire l'esame e la disponibilità è relativamente limitata; inoltre, si consideri che l'acquisizione dei dati e il *post-processing* risultano piuttosto laboriose in termini di tempo. È controindicata in caso di PM/ICD non MRI-compatibili (ad oggi, questo rappresenta un problema abbastanza superato, in quanto sono device che vengono impiegati sempre meno).

Dal punto di vista biochimico, l'NT-proBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) è un biomarcatore che può essere utile nella gestione dei pazienti con disfunzione del ventricolo destro, sebbene non sia specifico per questa condizione. (12) Nel 2019, è stato condotto uno studio da Geenen *et al.* (62) volto ad identificare nuovi *biomarkers* con possibile ruolo prognostico in adulti con sRV. I risultati dello studio hanno dimostrato che, in realtà, il biomarcatore NT-proBNP non era il fattore prognostico più significativo per eventi cardiaci avversi (insufficienza del sRV, aritmie e morte cardiaca improvvisa), nonostante sia l'indice aggiuntivo di funzionalità cardiaca più frequentemente valutato. Invece, si è osservato che i valori di GDF-15 presentavano una forte associazione prognostica; risultati simili, seppur in misura minore, sono stati riscontrati anche per galactin-3 e RDW. Secondo il recente studio di Ansari Ramandi *et al.* (63), anche la adrenomedullina bioattiva ha un ruolo nel prevedere il rischio di scompenso cardiaco ed exitus nei pz adulti con sRV; sembra avere un valore aggiunto rispetto al classico NT-proBNP.

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) ha un ruolo fondamentale nel follow-up di questi pazienti. Tradizionali parametri valutati sono *peak* VO₂, METs e VE/VCO₂. (64), (65), (66) Tuttavia, poiché è noto che la ridotta tolleranza all'esercizio fisico in questi pz è attribuibile alla disfunzione del sRV, alla presenza di insufficienza della valvola tricuspide sistemica e all'incompetenza cronotropa, stanno emergendo nuovi parametri CPET da valutare nel monitoraggio a lungo termine. (67), (68), (69)

Si può ricorrere al cateterismo cardiaco se le dimensioni e/o i volumi sono incerti, per stimare i valori pressori nelle sezioni cardiache e nei vasi oppure in caso di instabilità emodinamica. (34)

Anche la realtà virtuale (VR) e la stampa 3D stanno emergendo come innovazioni promettenti nel trattamento delle cardiopatie congenite e potrebbero essere un valido ausilio anche nel *management* chirurgico dei pz con ventricolo destro sistemico. (70), (34)

1.5.3 Management dello scompenso del ventricolo destro sistemico

Il riconoscimento precoce della disfunzione del sRV è importante in quanto l'esito diventa sfavorevole una volta che i pazienti diventano sintomatici. (71) Soprattutto nel paziente adulto con sRV, è importante evitare la decompensazione clinica, piuttosto comune verso la quinta decade di vita. Per questo motivo, è necessario ottimizzare l'emodinamica, affrontare eventuali aritmie (ad esempio, valutando il posizionamento di un pacemaker o di un dispositivo di risincronizzazione cardiaca) e prevenire la morte cardiaca improvvisa tramite l'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile. Inoltre, è fondamentale promuovere uno stile di vita sano favorendo, se possibile, l'attività fisica regolare.

Non sono state ancora definite in modo univoco linee guida *evidence-based* per il trattamento farmacologico dell'insufficienza del ventricolo destro sistemico: i trial clinici condotti sono limitati e i dati disponibili sono scarsi. Possono essere utilizzati farmaci comunemente impiegati per il trattamento dello scompenso cardiaco sinistro, ma con risultati largamente deludenti.

Attualmente non ci sono evidenze a supporto dell'utilizzo di β -bloccanti, ACE inibitori (ACEi), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (ARBs) o antagonisti dei recettori dell'aldosterone nei pazienti con cc-TGA o con D-TGA corretta con intervento di *atrial switch*. (51),(29),(14)

Il PARACYS-RV trial, pubblicato da M.A. Chaix *et al.* nel 2024 (72), ha dimostrato eccellenti risultati in merito all'utilizzo dell'inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina (sacubitril/valsartan) nei pazienti con scompenso del sRV. Questo studio randomizzato *double-blind*, con un disegno *crossover*, è stato progettato per confrontare l'uso di sacubitril/valsartan *vs* placebo in adulti (n = 15) con disfunzione moderata o severa del sRV, rientranti in classe NYHA II-III. Poiché si è osservato un consistente miglioramento clinico nei partecipanti trattati con sacubitril/valsartan e un peggioramento nei pazienti trattati con placebo, si è deciso di interrompere prematuramente il trial per motivi di sicurezza.

Anche Nederend *et al.* (2023) (73) hanno condotto uno studio in merito all'utilizzo di sacubitril/valsartan in pazienti con sRV (n=40). I dati hanno dimostrato che l'impiego di sacubitril/valsartan in questa coorte di pazienti è ben tollerato ed è associato ad un miglioramento della capacità funzionale sotto sforzo, ad una riduzione dei livelli di NT-proBNP e ad un discreto miglioramento della funzione sistolica del sRV in ecocardiografia 2D (sRV GLS e FAC). I dati sono in linea con quelli di Chaix *et al.*

Anche il gruppo di F. Fusco *et al.* (2023) (74) ha confermato risultati simili a quelli del precedente studio (n =50), validati anche tramite l'uso dell'ecocardiografia 3D. Il farmaco è ben tollerato e il suo uso è associato ad un rimodellamento positivo del sRV, ad un miglioramento della funzione sistolica e del quadro clinico.

Tali evidenze sono a sostegno dell'impiego della combinazione sacubitril/valsartan nella pratica clinica; pertanto, questo farmaco potrebbe assumere un ruolo di rilievo nella terapia farmacologica dei pazienti con scompenso del sRV.

Inoltre, studi emergenti suggeriscono l'impiego di SGLT2 inibitori (per esempio, dapagliflozin) nella gestione farmacologica dei pazienti con scompenso del sRV, ma sono necessari studi clinici su scala più ampia per convalidare tali risultati. (51)

Il DAPA-SERVE trial (n=35), condotto dal gruppo di F. Fusco *et al.* (2024) (75), ha evidenziato che l'integrazione di dapagliflozin alla terapia pre-esistente comporta un miglioramento della funzione sistolica del sRV, valutata ecocardiograficamente, dopo un anno di follow-up. In precedenza, risultati simili sono stati ottenuti anche da Neijenhuis *et al.* (2023) (n=10) (76): si è dimostrato che il dapagliflozin, in aggiunta alla terapia di base con sacubitril/valsartan, è un farmaco ben tollerato in pazienti con scompenso moderato o severo del sRV. Dopo 6 mesi di follow-up, si è dimostrata una riduzione significativa nel valore di NT-proBNP e un miglioramento della classe NYHA in 4 pz su 8. I risultati iniziali riguardanti questa classe di farmaci sembrano promettenti; tuttavia, sono necessari studi multicentrici per confermare i dati osservati (al fine di includere coorti più ampie di pazienti) e un follow-up più prolungato per valutare gli effetti a lungo termine. (75), (76)

I pazienti con scompenso del sRV che non rispondono o non sono idonei alla CRT e che sono refrattari alla terapia medica dovrebbero essere indirizzati ad un centro trapianti. (51) Determinare il momento ottimale al trapianto cardiaco è difficile: la maggior parte di questi pazienti sembra essere clinicamente stabile per lungo tempo e il loro deterioramento emodinamico può essere imprevedibile e rapido. Poiché le liste di attesa per il trapianto sono spesso lunghe e associate ad un'alta mortalità, sembra prudente indirizzare questi pazienti ad un centro avanzato per valutare l'utilizzo di dispositivi di supporto circolatorio meccanico prima che si verifichino altre complicanze, quali insufficienze d'organo e l'ipertensione arteriosa polmonare. (29)

I dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) vengono sempre più utilizzati per gestire lo scompenso avanzato del ventricolo destro sistemico; possono essere impiegati come ponte al trapianto (*bridge-to-candidacy*, *bridge-to-transplantation*) oppure come terapia definitiva. (51) Recentemente, Fernandez *et al.* (2022) hanno dimostrato migliori risultati emodinamici e funzionali in pazienti cc-TGA e D-TGA post AtSO dopo l'impianto di VAD e concomitante sostituzione della valvola tricuspide sistemica. (51), (77) Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e guidare lo sviluppo di linee guida *evidence-based* per l'impianto di VAD nei questa coorte di pazienti. (51)

1.6 GRAVIDANZA E VENTRICOLO DESTRO SISTEMICO

Durante la gravidanza, il corpo della donna subisce numerosi cambiamenti per supportare la crescita e lo sviluppo del feto. Come descritto nel recente articolo di Chandra e Paray (78), il sistema cardiovascolare va incontro a cambiamenti che iniziano precocemente. La gittata cardiaca aumenta del 40% come conseguenza della vasodilatazione periferica che comporta un calo delle resistenze vascolari del 25-30%. La FC materna aumenta di 10-20 bpm, mentre la pressione arteriosa diminuisce nei primi due trimestri, per poi tornare ai livelli normali nel terzo. Inoltre, il volume plasmatico si espande fino al 50% verso la 32°-34° settimana, determinando una diminuzione della concentrazione di Hb, dell'ematocrito e del numero di globuli rossi. Si sviluppa anche uno stato fisiologico di ipercoagulabilità.

Secondo quanto riportato da Khan e Kim (79), le donne con sRV sono predisposte a complicanze cardiache durante la gravidanza, principalmente aritmie e un possibile deterioramento precoce fino all'insufficienza del sRV. Questo è dovuto alla limitata capacità del VD in posizione subaortica di far fronte alle crescenti richieste emodinamiche. Inoltre, può verificarsi un aggravamento dell'insufficienza della tricuspide sistemica. Possono verificarsi anche complicanze extracardiache: secondo le linee guida ESC del 2018 (80), il rischio di basso peso alla nascita e parto pre-termine è pari al 38%.

Il *management* delle pz con volontà di gravidanza e sRV richiede un adeguato *counseling* pre-concezionale e il coinvolgimento di un team multidisciplinare in un centro specializzato. (81) È indispensabile il ruolo del *Pregnancy Heart Team*, composto da cardiologi/cardiologi pediatri, ginecologi/ostetrici e anestesisti con esperienza nella gestione delle gravidanze ad alto rischio. (80) Tale valutazione richiede solitamente l'esecuzione di un'ecocardiografia transtoracica e di un test sotto sforzo (es. CPET e/o ecostress) per valutare la funzione ventricolare e il grado di IT. È importante eseguire un ECG Holter (che verrà ripetuto ogni 3 mesi in caso di gravidanza) ed, eventualmente, una CMR. (80) Generalmente, le donne con sRV tollerano bene la gravidanza dal punto di vista emodinamico. Tuttavia, in caso di compromissione della funzionalità ventricolare, classe NYHA III-IV e/o IT moderata/grave, dovrebbero essere sconsigliate ad intraprendere la gravidanza.

1.7 IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (CMR) NELLA VALUTAZIONE DEL sRV

La RM cardiaca rappresenta il metodo più accurato per lo studio dei volumi e della funzione del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro sub-polmonare. Grazie all'elevata risoluzione spaziale, tale indagine è in grado di fornire una quantificazione precisa e riproducibile della morfologia, della massa e della frazione d'iezione biventricolare, importanti da monitorare nel follow-up per la gestione di questi pz. (20), (34) Inoltre, permette di acquisire informazioni in merito alla vitalità miocardica, ai flussi nei grandi vasi e all'anatomia coronarica. (82)

1.7.1 Principi fisici di risonanza magnetica

La RM permette di caratterizzare i tessuti del corpo umano, analizzando il comportamento dei nuclei degli atomi di idrogeno in risposta ad un campo magnetico esterno (B_0). In particolare, l'idrogeno è l'elemento più significativo a causa dell'elevata concentrazione di molecole d'acqua nel corpo umano.

L'interazione tra campo magnetico esterno e nucleo atomico comporta un differente orientamento dello spin nucleare. Lo spin è una proprietà fondamentale che descrive il movimento rotazionale del nucleo atomico intorno al proprio asse e dipende dal numero di protoni e neutroni in esso presenti.

Il tomografo RM utilizzato per l'esecuzione dell'esame è generalmente costituito da diverse parti: un magnete che genera il campo magnetico esterno, un trasmettitore e un ricevitore di impulsi a radiofrequenza (RF), tre bobine per i gradienti di campo magnetico (esse modificano l'omogeneità del campo per rendere spazialmente riconoscibile ogni punto) e un sistema digitale per la formazione dell'immagine.

Il trasmettitore genera impulsi sotto forma di radiofrequenze che portano i nuclei ad uno stato energetico eccitato. Una volta cessato l'impulso, il ritorno allo stato basale comporta l'emissione di onde RF di risonanza da parte dei nuclei atomici, le quali vengono ricevute dal ricevitore ed elaborate tramite sistemi digitalizzati. Pertanto, quando vengono immersi in un campo magnetico, i nuclei atomici si comportano prima come piccoli ricevitori e, poi, come trasmettitori.

Si sottolinea che, in RM, non si misura l'effetto del campo magnetico su un singolo nucleo, ma su un grande gruppo di nuclei presenti nel tessuto esaminato. (82), (24)

1.7.2 La RM cardiaca nel follow-up dei pz sottoposti a *switch* atriale

In questi pz, la RM cardiaca rappresenta la tecnica più affidabile per quantificare i volumi e la frazione d'eiezione del sRV e del ventricolo sinistro sub-polmonare. (20) Inoltre, integrando i dati ecocardiografici, permette di valutare e monitorare nel tempo l'insufficienza della valvola tricuspide sistemica, spesso presente in questi soggetti. È affidabile per caratterizzare la frazione di rigurgito valvolare. (17)

L'esame consente di individuare complicanze legate allo *switch* atriale. Infatti, permette di delineare la posizione e la gravità di eventuali stenosi del *baffle* (che, più frequentemente, coinvolgono la componente posizionata in vena cava superiore) e perdite dai *baffles* (*leaks*). (17), (18) Le perdite di piccole dimensioni sono di scarsa rilevanza clinica e spesso risultano difficili da individuare con la RM, mentre quelle significative possono causare cianosi, embolia paradossa e ictus. (34) Inoltre, la RM cardiaca è un'importante metodica per rilevare la presenza e la gravità di ostruzioni nel tratto di uscita ventricolare (RVOTO/LVOTO). (18) Inoltre, grazie alle sequenze *phase-contrast*, è possibile quantificare i flussi nei vasi principali e calcolare il rapporto tra il flusso polmonare (Qp) e il flusso sistemico (Qs). Questo parametro può essere indicativo, ad esempio, della direzione dello shunt in caso di *leak* del *baffle*. (17)

La valutazione della vitalità miocardica e la quantificazione della fibrosi sono di fondamentale importanza. (34) Fino al 60% di questi pazienti presenta LGE (*Late Gadolinium Enhancement*), soprattutto nella parete libera del sRV e lungo il setto basale. Questo fenomeno è correlato ad episodi aritmici, alla ridotta capacità di esercizio e al rischio di scompenso cardiaco, trapianto o *exitus*. (17), (83) Tuttavia, non è univocamente noto come la presenza di fibrosi del sRV oppure del LV influiscano sulla relativa funzionalità.

Secondo Y. Cheung *et al.* (84), il ventricolo sinistro sub-polmonare presenta maggiormente fibrosi rispetto al ventricolo destro sistemico, senza una significativa ripercussione sui valori di frazione d'eiezione di entrambi i ventricoli.

Invece, secondo altri lavori citati nell'articolo di B.N. Sabbah *et al.* (51), sembrerebbe che la fibrosi del LV riduca la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, precipitando lo scompenso del ventricolo destro sistemico, mentre la fibrosi del sRV che potrebbe non avere un impatto significativo sulla funzione ventricolare.

Nei pazienti sottoposti a *switch atriale*, si consiglia di ripetere la RM cardiaca ogni 2-4 anni per monitorare in modo seriato la funzione ventricolare, i *baffles* venosi sistemici e polmonari e la presenza di fibrosi biventricolare.

1.7.3 La RM cardiaca nel follow-up dei pz con cc-TGA

La RM cardiaca assume un ruolo importante per valutare l'anatomia intracardiaca e dei grandi vasi nei pazienti affetti da cc-TGA. (20) È utile per determinare la gravità delle anomalie associate, come l'entità dei difetti del setto ventricolare o il grado di stenosi polmonare. (85), (18) Inoltre, permette di eseguire una robusta valutazione della frazione d'eiezione, della massa e dei volumi del sRV. (34)

Nell'ambito della cc-TGA, la RM cardiaca è una tecnica importante per una accurata quantificazione dell'insufficienza tricuspidalica poiché la valvola è spesso displastica. Infatti, permette di ricavare dati che influenzeranno le decisioni cliniche, per esempio optare per la riparazione o la sostituzione valvolare. (18), (34)

Inoltre, la CMR svolge un ruolo cruciale nella valutazione della fibrosi miocardica. La presenza di LGE correla con l'avanzare dell'età, il volume e la funzione del sRV, la durata del QRS, il rischio di aritmie e con le peggiori prestazioni all'esercizio, nonché con il rischio di scompenso cardiaco, di trapianto e di exitus. La fibrosi è frequentemente presente nella parete libera del ventricolo destro e nel setto basale. (18), (34), (83)

Infine, se si decide di ricorrere ad una correzione anatomica, la CMR assume un ruolo significativo sia per la pianificazione pre-chirurgica, sia per i regolari controlli post-chirurgici, essenziali nel follow-up a lungo termine. È importante per valutare le complicanze legate alle procedure chirurgiche e fornisce informazioni dettagliate sulla funzione ventricolare e sugli aspetti anatomici della riparazione. (17)

1.7.4 Punti di forza, limiti e controindicazioni della CMR

La RM cardiaca è una tecnica di imaging avanzato che offre una valutazione estremamente precisa e dettagliata della struttura e della funzionalità cardiaca. È uno strumento fondamentale che ha acquisito un ruolo fondamentale nel follow-up di questi pazienti, grazie alla sua versatilità e all'ampia gamma di parametri quantitativi che può fornire. (86)

Sebbene abbia un'elevata risoluzione spaziale e sia un'indagine particolarmente affidabile, presenta alcuni limiti tra cui il costo elevato, la disponibilità limitata e la complessità d'esecuzione. Inoltre, si tratta di un esame gravato da lunghi tempi di lista d'attesa per poter essere eseguito.

Controindicazioni all'esecuzione dell'esame possono essere rappresentate dalla presenza di dispositivi metallici non MRI-compatibili (per esempio, pacemaker o defibrillatori cardiaci impiantabili) oppure una grave insufficienza renale che non consente l'uso del gadolinio come mezzo di contrasto (influenando, così, sulla qualità delle immagini ottenute).

1.8 IL RUOLO DELLO STRAIN MIOCARDICO NEI PZ CON sRV

Attualmente, la valutazione dello strain miocardico in risonanza magnetica cardiaca ha acquisito sempre più importanza; il calcolo viene eseguito principalmente nel *post-processing* tramite un software dedicato, chiamato *feature tracking* (FT). (87)

Nel tempo si è compreso che, per valutare l'efficacia della contrattilità cardiaca, non è sufficiente calcolare solamente la frazione d'eiezione, ma occorre valutare anche lo strain, indice di deformazione miocardica. Mentre la frazione d'eiezione è un indice globale di contrattilità, lo strain miocardico consente di valutare anche la cinetica regionale della parete ventricolare, delineando in maniera precisa eventuali aree discinetiche. Per consentire un'efficace contrattilità cardiaca, le miofibrille devono contrarsi simultaneamente ed è necessario siano orientate con diversa direzione nei vari strati parietali. (87), (88), (89)

1.8.1 Definizione di strain miocardico

Lo strain miocardico misura il grado di deformazione di un segmento miocardico dalla sua lunghezza iniziale (L_0 , alla fine della diastole) alla sua lunghezza massima (L , alla fine della sistole) ed è espresso come percentuale. (88), (90)

È determinato dalla seguente formula:

$$\text{Strain miocardico} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Esistono diversi tipi di strain che descrivono la deformazione in varie direzioni (*Figura 16*):

- Strain longitudinale: misura l'accorciamento lungo l'asse lungo del ventricolo, dalla base all'apice; è espresso da valori negativi.
- Strain radiale: è misurato come conseguenza dell'ispessimento della parete ventricolare verso il centro della cavità; è espresso da valori positivi.
- Strain circonferenziale: dall'accorciamento delle fibre miocardiche lungo il perimetro circolare (in asse corto); è espresso da valori negativi. (88), (87)

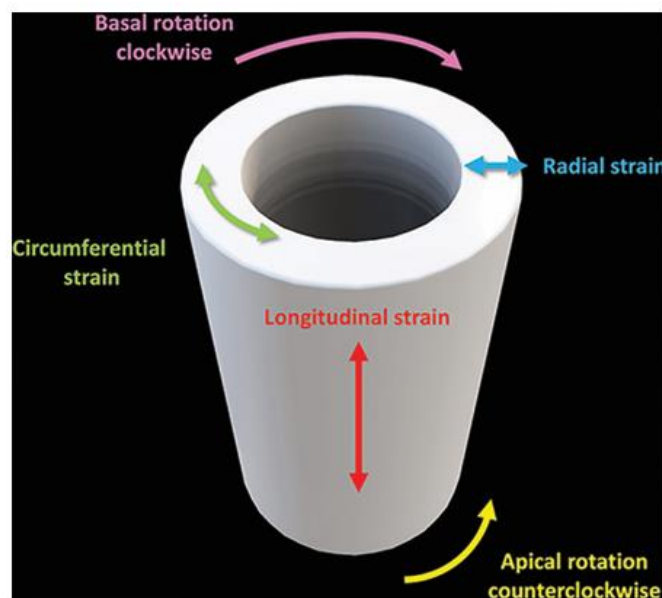


Figura 16 – Rappresentazione schematica che illustra i movimenti di accorciamento longitudinale, ispessimento radiale e accorciamento circonferenziale. Si nota anche il movimento torsionale, caratterizzato da una rotazione oraria dei segmenti basali e una rotazione antioraria dei segmenti apicali. (87)

Lo strain può essere calcolato sia con l'ecocardiografia, utilizzando lo *speckle tracking* (91), (61), (92), sia con la RM cardiaca. In quest'ultimo caso, vi sono differenti tecniche per poterlo calcolare: è possibile acquisire specifiche sequenze durante l'esame ed eseguire il calcolo direttamente su queste oppure ricorrere a metodi di *post-processing*. (87)

Il *myocardial tagging* è una tecnica che, durante l'esecuzione dell'esame, impiega marcatori visivi noti come "tag" o linee scure, i quali vengono applicati sul tessuto miocardico durante il ciclo cardiaco. L'obiettivo principale è quello di creare punti di riferimento sul miocardio che permettano di misurare la deformazione locale del tessuto nel successivo *post-processing*.

Lo *Strain Encoded Imaging* (SENC) quantifica in tempo reale la contrattilità segmentaria ventricolare.

Il *Displacement Encoding with Stimulated Echoes* (DENSE) è una tecnica che utilizza sequenze di impulsi magnetici per generare pattern di movimento noti come "*encoded echoes*", i quali consentono di determinare il movimento tridimensionale del tessuto cardiaco durante il ciclo cardiaco. Questi dati permettono di calcolare con precisione la deformazione del miocardio.

Il *Tissue Phase Mapping* (TPM) permette di mappare e quantificare il movimento del tessuto cardiaco, fornendo informazioni dettagliate sulle velocità e sulle direzioni del movimento del miocardio durante il ciclo cardiaco. Dai dati ottenuti, è possibile valutare in modo preciso la cinetica miocardica regionale e globale.

La tecnica attualmente più utilizzata per il calcolo dello strain miocardico in RM è il *feature-tracking* (CMR-FT). Si basa sul *post-processing* di immagini *cine SSFP* per calcolare la deformazione miocardica durante il ciclo cardiaco, analizzando lo spostamento regionale tra due *frame* consecutivi. (87), (88)

Dopo aver introdotto brevemente lo strain miocardico e come può essere calcolato, è importante descrivere l'architettura ventricolare e l'organizzazione spaziale delle miofibrille. Questo passaggio è fondamentale per poi procedere all'analisi della contrazione miocardica e per comprendere il ruolo dello strain nel follow-up dei pazienti con sRV.

1.8.2 Mioarchitettura ventricolare a confronto

Il tessuto miocardico è costituito da cardiomiociti, cellule muscolari che tendono a raggrupparsi in fasci di 2-4 elementi a formare miofibrille, l'unità strutturale del miocardio. Le giunzioni tra cardiomiociti sono chiamate dischi intercalari: a questo livello, sono presenti giunzioni comunicanti (*gap junction*) che consentono il rapido passaggio di segnali elettrici tra cellule. Grazie a questa struttura, i cardiomiociti funzionano come un “sincizio funzionale”, lavorando assieme, in modo coordinato e sincronizzato, come un'unica unità contrattile.

La mioarchitettura ventricolare è complessa ed è possibile distinguere una muscolatura propria di ciascuna cavità e una comune ai due ventricoli; quest'ultima è formata a sua volta da due sistemi, uno anteriore e l'altro posteriore. Si specifica che esiste anche il sistema dei fasci suturali che collega la muscolatura propria dei due ventricoli. (7)

La differente disposizione spaziale delle miofibrille nella muscolatura ventricolare permette di riconoscere diversi strati parietali: subendocardico, intermedio, subepicardico. Si tratta di un modello abbastanza costante, con qualche variante tra VD e VS; ulteriori distinzioni possono essere individuali, da cuore a cuore. (5)

Citando l'articolo di Haddad *et al.* (8) (il quale rimanda, a sua volta, alla descrizione di Ho e Nihoyannopoulos (93)), la parete del ventricolo destro è principalmente composta dallo strato subendocardico e subepicardico; infatti, non è distinguibile in modo univoco uno strato intermedio, a differenza del ventricolo sinistro. Le fibre dello strato subepicardico sono disposte più o meno in modo circonferenziale, parallele al solco atrioventricolare. Invece, le fibre dello strato subendocardico sono orientate longitudinalmente, dalla base all'apice.

Nel medesimo articolo di Haddad (8),(93), si descrive anche la mioarchitettura del ventricolo sinistro: le miofibre sono orientate obliquamente a livello subepicardico, longitudinalmente nel subendocardio (dalla base all'apice) e in modo circolare nello strato intermedio o mesocardico. Questa disposizione contribuisce al movimento più complesso del VS che include torsione, traslazione, rotazione e ispessimento.

Le fibre subepicardiche sono in continuità tra i due ventricoli, pertanto risultano funzionalmente legati; questa caratteristica contribuisce, insieme alla presenza del setto interventricolare e del pericardio, all'interdipendenza funzionale ventricolare, sistolica e diastolica. (5), (8)

Inoltre, immagini realizzate con DT-RMI (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, Figura 17*) hanno dimostrato che la parete libera del ventricolo destro è composta principalmente da fibre trasversali subepicardiche, con scarse fibre longitudinali a livello subendocardico. Invece, il setto ventricolare (che forma la sua parete mediale) è una struttura mediana che contiene solo fibre elicoidali oblique che si incrociano ad angoli di 60 gradi. Al contrario, nel ventricolo sinistro, sia la parete libera che il setto contengono fibre elicoidali. Tale precisazione è importante perché la funzione ventricolare è correlata all'orientamento delle fibre: le fibre circonferenziali contribuiscono al 20-30% della frazione di eiezione, invece le fibre elicoidali/spirali determinano > 60% della frazione di eiezione. Da queste informazioni, si comprende perché il setto interventricolare è responsabile dell'80% delle prestazioni funzionali del ventricolo destro. (94)

Diffusion Tensor MRI

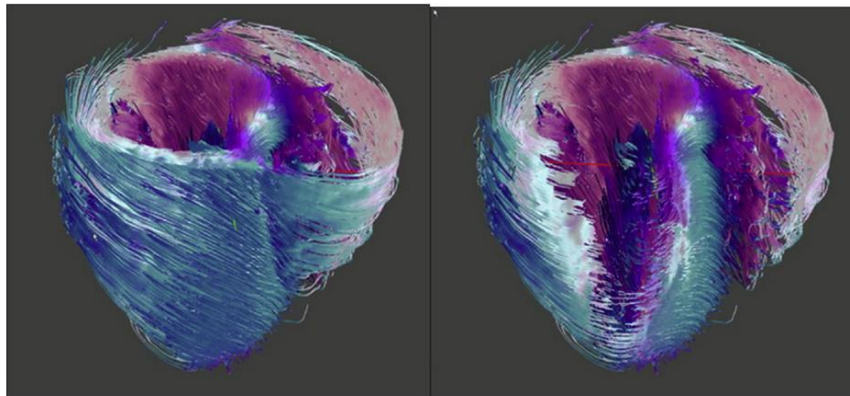


Figura 17 – Organizzazione dei fasci del miocardio visualizzata mediante la DT-MRI; a seconda dell'orientamento delle miofibre, vi è un diverso contributo nel determinare la frazione di eiezione. (94)

1.8.3 Modello di contrazione del VD

Il modello di contrazione del ventricolo destro differisce da quello del ventricolo sinistro. Durante la sistole cardiaca, il VS va incontro a contrazione circonferenziale con accorciamento torsionale, invece il VD ha modello di contrazione diverso, in ragione della struttura macroscopica e microscopica più complessa. In particolare, l'accorciamento del VD è maggiore longitudinalmente piuttosto che radialmente, invece movimenti rotazionali e torsionali sono meno significativi. (8), (95)

Come descritto nell'articolo di Haddad *et al.* (8), il VD si contrae in modo altamente sincronizzato e sequenziale: inizialmente, si contraggono l'*inlet* e il miocardio apicale trabecolato e, dopo circa 25-50 ms, avviene la contrazione dell'infundibolo. In realtà, l'infundibolo è un segmento leggermente ipocinetico, pertanto la sua contrazione dura maggiormente rispetto alla contrazione della regione di afflusso. Inoltre, nella contrazione del VD, è possibile riconoscere tre meccanismi separati:

1. Spostamento della parete libera del ventricolo destro verso il setto;
2. Contrazione delle fibre longitudinali subendocardiche con accorciamento ventricolare lungo l'asse lungo e discesa dell'annulus tricuspidalico verso l'apice (questo evento costituisce circa il 75% della contrazione del VD);
3. Trazione della parete libera del ventricolo causata dal movimento del setto verso il ventricolo sinistro durante la sistole.

Anche l'organizzazione del flusso è differente tra i due ventricoli: mentre il flusso del ventricolo sinistro è dominato dai vortici, nel ventricolo destro il flusso segue un percorso curvo e lineare lungo il setto, dall'*inlet* all'*outlet*, evitando in gran parte l'apice. Questo è considerato una diretta conseguenza della forma della camera ventricolare e dei bassi livelli pressori. (5)

Grazie ad una descrizione più accurata dell'anatomia, della mioarchitettura e della fisiologia del VD, si giunge alla conclusione che non è possibile eseguire una "estrapolazione diretta" delle conoscenze in merito alla fisiopatologia del ventricolo sinistro, applicandole al ventricolo destro. Si tratta di due camere cardiache anatomicamente e funzionalmente diverse, pertanto le relative implicazioni fisiopatologiche sono distinte.

Ciononostante, i due ventricoli sono interdipendenti: la presenza di strutture anatomiche di collegamento rende le due camere funzionalmente correlate. Modelli sperimentali hanno dimostrato che il VS contribuisce in modo importante all'eiezione del ventricolo destro, generando circa il 20-40% dello stroke volume (SV) e del flusso polmonare. (5)

1.8.4 Modello di contrazione del sRV

Nel 2007, Pettersen *et al.* hanno cercato di caratterizzare il modello di contrazione del ventricolo destro sistemico (n = 14 pz sottoposti a *Senning procedure*). (96) Hanno osservato che il sRV presenta un ridotto accorciamento longitudinale e questo è stato interpretato come un segno di disfunzione ventricolare. Inoltre, hanno constatato un predominante restringimento circonferenziale, fisiologicamente non così rappresentato nel VD; tale caratteristica sembra essere in linea con l'ipertrofia a cui il sRV va incontro per fare fronte al sovraccarico pressorio. In questo senso, il sRV è più simile al VS. Tuttavia, a differenza di quest'ultimo, non è stato dimostrato un significativo movimento torsionale del destro sistemico; anche questo potrebbe essere interpretato come un segno di disfunzione ventricolare. (Figura 18)

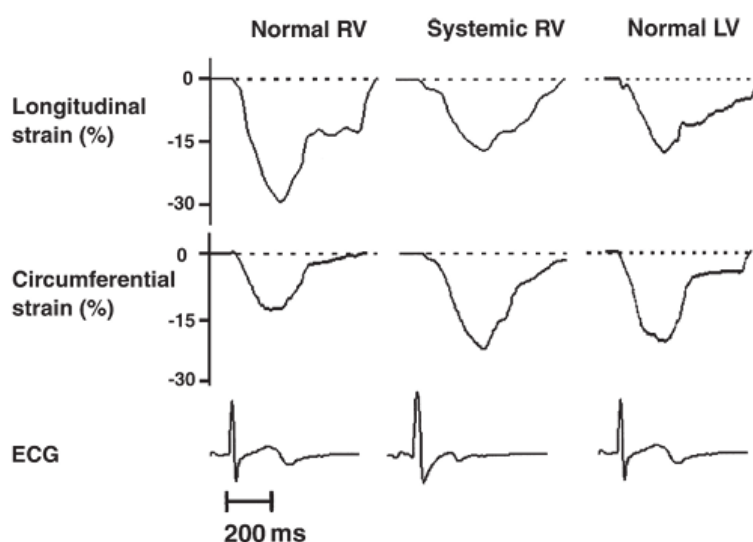


Figura 18 – Pattern di accorciamento longitudinale e circonferenziale del VD, sRV e VS a confronto. Dal confronto tra curve, sembra che il sRV abbia un pattern di contrazione più simile al VS piuttosto che al VD.

Sia Di Salvo *et al.* (68) nel 2010 che Helsen *et al.* (69) nel 2018 hanno ottenuto risultati in linea con lo studio di Pettersen *et al.* (96) per quanto riguarda il gruppo di pz sottoposto a *switch* atriale. Tuttavia, Helsen *et al.* (69) hanno osservato bassi valori sia di sRV GLS che di GCS nei pazienti con cc-TGA. Hanno ipotizzato che l'anatomia sottostante, gli interventi chirurgici pregressi e le differenze nel sistema di conduzione potessero contribuire alle differenze nella meccanica ventricolare tra i due gruppi.

1.8.5 CMR-FT nei pz con sRV: attuali evidenze di letteratura

In merito allo strain miocardico del sRV, sono stati condotti diversi studi *speckle tracking* in ecocardiografia. Pochi studi sono stati condotti in CMR.

Lo studio di Smith *et al.* (2010) ha dimostrato che nei pazienti sottoposti ad AtSO (n = 33) si verifica una riduzione del GCS del sRV, con una riduzione ancora maggiore nei pazienti con EF ridotta. Hanno suggerito, nelle conclusioni, di includere il monitoraggio del GCS del sRV nel follow-up di routine. (89)

Uno studio di Lipczynska *et al.* (2015), condotto su pazienti post-AtSO (n = 40), ha unito dati ecocardiografici e di CMR. Ha dimostrato che un GLS del sRV < -14,2%, calcolato tramite ecocardiografia, è un buon predittore di una sRV EF \geq 45% misurata in CMR. Nello stesso studio, è stato proposto di utilizzare lo strain longitudinale del ventricolo destro sistemico, calcolato tramite ecocardiografia, nel follow-up dei pz perchè sembra avere un miglior valore predittivo, una migliore riproducibilità e può predire meglio gli eventi clinici maggiori nei pazienti con disfunzione del sRV. (97)

Nel 2016, Tutarel *et al.* hanno dimostrato che i valori di GLS, GCS, GRS del sRV e del LV, calcolati tramite FT-CMR, correlano con la EF ventricolare sia destra che sinistra (calcolata in CMR), indicando un'interazione tra i ventricoli. Inoltre, è stata individuata una correlazione negativa tra sRV GCS e durata del QRS e tra LV GLS e *peak* VO₂. (98)

Nel 2019, Samyn *et al.* hanno evidenziato che il valore del GCS del sRV può identificare un'insufficienza del ventricolo destro sistemico con EF < 45%. Hanno proposto di includere la valutazione dello strain miocardico tramite RM cardiaca nel follow-up di questi pazienti poiché può essere utile per identificare una eventuale disfunzione preclinica del sRV. (99)

Lo studio di Burkhardt *et al.* (2021), condotto su 29 pz sottoposti ad AtSO, ha portato alla conclusione che il sRV GLS era ridotto in questa coorte di soggetti, ma il sRV GCS conservava un valore normale. Questi dati suggeriscono che il ventricolo destro subaortico non è in grado di adattarsi al sovraccarico di pressione cronico e di rimodellarsi per imitare un ventricolo sinistro, quindi il suo naturale destino sarà andare incontro a disfunzione, fino allo scompenso. Invece, il VS sub-polmonare aveva un GCS superiore rispetto al ventricolo destro sistemico. (100)

Nel 2021, anche Hornung *et al.* (66) hanno affermato che la RM cardiaca potrebbe avere un ruolo determinante nel calcolare parametri in grado di prevedere un'eventuale disfunzione subclinica del sRV, in modo analogo a Samyn *et al.* (99) In linea con i risultati di Pettersen *et al.* (96), hanno osservato un valore ridotto di sRV GLS e un aumentato sRV GCS.

Infine, nel 2022, Gregov e Hrabak Paar (101) hanno osservato che ridotti valori di sRV GLS, in presenza di una frazione d'eiezione preservata, sembrerebbero spiegare la possibile evoluzione verso l'insufficienza del destro sistemico. In questi pazienti, invece, lo strain circonferenziale del sRV è conservato. Inoltre, dai loro risultati, emerge che il sRV GCS è ridotto all'apice del ventricolo destro sistemico in pazienti con frazione d'eiezione ridotta.

Dall'analisi dei lavori di letteratura sopra menzionati, emerge che i parametri GLS e GCS del sRV sono utili nel valutare la compromissione del ventricolo destro sistemico e possono essere impiegati nel follow-up di questi pz. Non vi sono ancora evidenze sufficienti riguardo al possibile ruolo prognostico del sRV GRS e sono stati condotti pochi studi sul ruolo prognostico dello strain del VS sub-polmonare.

Capitolo 2

SCOPO DELLO STUDIO

La gestione dei pazienti con ventricolo destro sistemico rimane una sfida in corso: la sua disfunzione risulta un importante predittore di morbidità e mortalità, indipendentemente dalla malformazione cardiaca sottostante (AtSO vs cc-TGA). (12), (14)

Attualmente, si stanno realizzando vari sforzi per cercare di migliorare il monitoraggio e il trattamento precoce di questi pazienti. In particolare, si cerca di detectare la disfunzione quando ancora è presente in uno stadio precoce al fine di prevenire il peggioramento della situazione e ridurre il rischio di eventi maggiori.

Lo scopo del seguente studio è analizzare i parametri volumetrici e la meccanica funzionale del ventricolo destro sistemico e del sinistro sottopolmonare in CMR, sfruttando tecniche di post-processing, come il *feature tracking*. Verranno esaminati anche i risultati ottenuti al test da sforzo cardiopolmonare. Si intende valutare l'eventuale correlazione di questi parametri con eventi clinici legati alla disfunzione del ventricolo destro sistemico.

Capitolo 3

MATERIALI E METODI

3.1 Protocollo di selezione

Il seguente studio osservazionale *cross sectional* è stato condotto su 21 pazienti con ventricolo destro sistemico e fisiologia biventricolare, regolarmente seguiti presso l'U.O.C. Cardiologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino). I partecipanti sono valutati ambulatorialmente ogni 12 mesi (IQR 6-18 mesi), a seconda della stabilità della loro condizione e salvo notizie cliniche di rilievo. La selezione dei pazienti e la raccolta dei dati è avvenuta in modo consecutivo ed è stata eseguita nel periodo compreso tra novembre 2022-maggio 2024.

I pazienti sono stati inclusi nello studio se rispettavano i seguenti criteri:

1. Presenza di ventricolo destro sistemico e fisiologia biventricolare, cioè pazienti con diagnosi alla nascita di D-TGA sottoposti ad intervento di *switch* atriale (secondo procedura di Mustard o Senning) o con cc-TGA.
2. Aver eseguito una risonanza magnetica cardiaca recente; come riferimento, è stato considerato un periodo di cinque anni compreso tra il 2019 e il 2024.
3. Aver effettuato una visita ambulatoriale e, se possibile secondo età e condizione clinica, un test da sforzo cardiopolmonare entro 3 anni dall'esame di risonanza.

Successivamente, i pazienti sono stati ulteriormente selezionati e sono stati esclusi dallo studio i portatori di pacemaker (PM), defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) o qualsiasi altro dispositivo incompatibile con la risonanza magnetica. Anche i pazienti affetti da claustrofobia sono stati esclusi dallo studio.

Lo studio è stato sottoposto all'attenzione del Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova (numero di protocollo: 2024_247) che lo ha ritenuto conforme alla *best clinical practice*. I dati sono stati raccolti nel rispetto della riservatezza dei partecipanti e sono stati utilizzati in forma anonima nella seguente tesi di laurea.

3.2 Popolazione dello studio

Dopo un'accurata valutazione dei pazienti afferenti al nostro Centro e/o sottoposti a risonanza magnetica cardiaca dal 2008 in poi, sono stati identificati 31 pazienti con ventricolo destro sistemico e fisiologia biventricolare.

Di questi, 10 sono stati esclusi:

- 3 pazienti sono in lista d'attesa per l'esecuzione della risonanza magnetica e non hanno mai eseguito l'esame in passato nel nostro centro;
- 4 pazienti hanno un blocco atrioventricolare completo per il quale stati sottoposti al posizionamento di un pacemaker non-MRI compatibile;
- 1 paziente con storia di cc-TGA ed anomalia di Ebstein della tricuspide è deceduto per sepsi e CID con scompenso acuto e, prima dell'exitus, non ha mai eseguito una risonanza magnetica cardiaca;
- 1 paziente è uscita dal follow-up in quanto seguita in un altro Centro e non ha una risonanza nell'arco temporale definito dai criteri di inclusione (ha eseguito l'ultimo esame nel 2014);
- 1 paziente non ha eseguito la CMR per claustrofobia.

La selezione ha condotto alla costituzione di una popolazione di 21 pazienti, sottoposti a risonanza magnetica cardiaca nel periodo dal 2019 al 2024.

Il *feature tracking* per il calcolo dello strain miocardico è risultato tecnicamente fattibile in tutti i 21 pazienti, sia per il ventricolo destro sistemico che per il ventricolo sinistro sub-polmonare.

Successivamente, si è valutato quanti pazienti avessero eseguito il test da sforzo cardiopolmonare (n = 19). Solamente due pazienti precedentemente inclusi nella coorte non hanno potuto eseguire il CPET per motivazioni diverse:

- Un paziente è risultato essere di età troppo giovane e poco collaborativo durante la procedura;
- Un altro paziente è un portatore di ICD dal 2020.

Si inserisce a pagina seguente uno schema del protocollo di selezione; per ogni esame, si riporta la relativa numerosità campionaria (*Figura 19*).

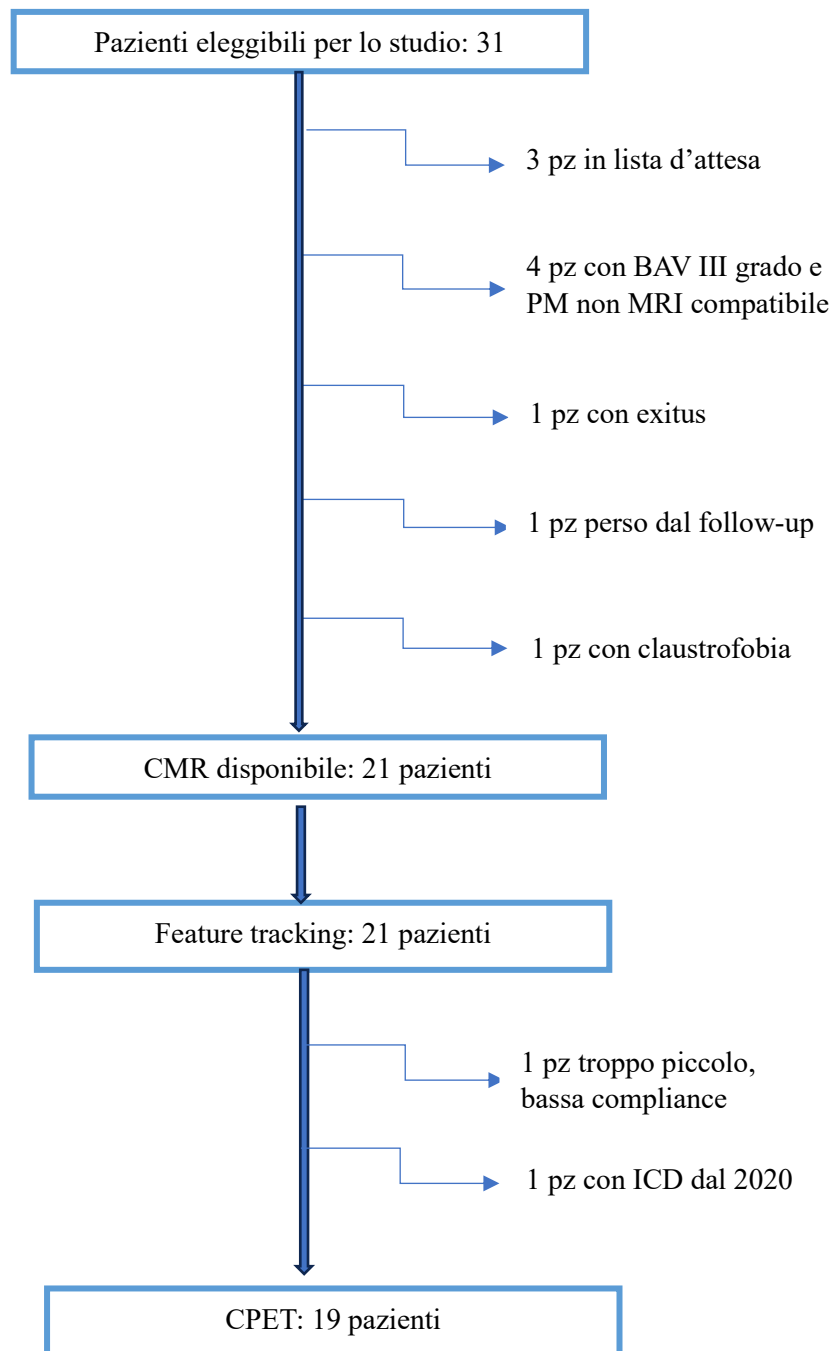


Figura 19 - Reclutamento e formazione della popolazione in esame.

Nonostante due pazienti non abbiano potuto sottoporsi al CPET per motivazioni diverse, sono stati comunque inclusi nello studio per la parte relativa alla risonanza magnetica cardiaca e al *feature tracking*. Si specifica che non tutti i partecipanti avevano i dati del test da sforzo cardiopolmonare completi; si è deciso di tenere solo quanto riportato ed esplicitato nel referto.

3.3 Dati anamnestici e clinici

I dati anamnestici e clinici di tutti i pazienti inclusi nello studio ($n = 21$) sono stati reperiti dai referti delle visite ambulatoriali attraverso la piattaforma eHealth Galileo dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Sono stati raccolti i seguenti parametri anamnestici:

- Data di nascita ed età al momento della visita;
- Genere;
- Diagnosi cardiologica primaria (D-TGA o cc-TGA);
- Tipo di *switch* atriale in caso di trasposizione completa delle grandi arterie (procedura di Mustard o Senning);
- Età all'operazione;
- Anomalie cardiologiche associate alla nascita (difetti del setto interatriale, difetti del setto interventricolare, stenosi o atresia polmonare);
- Alterazioni della tricuspide sistemica (Ebstein, *straddling* valvolare);
- Situs cardiaco (levocardia o destrocardia);
- Presenza di *situs inversus viscerum*;
- Storia di gravidanze ed eventuali complicanze gestazionali.

Inoltre, sono stati raccolti i seguenti dati clinici:

- Altezza (in m);
- Peso (in kg);
- *Body Surface Area* (BSA) secondo formula di Mosteller (m^2);
- *Body Mass Index* (BMI) (kg/m^2);
- Sintomi clinici, quali cardiopalmo e dispnea (da sforzo e/o a riposo);
- Classe funzionale secondo la classificazione *New York Heart Association*;
- Risultati ECG ed ECG holter più recentemente eseguiti;
- Assunzione di farmaci, quali β -bloccanti, ACE inibitori, sartani, diuretici, sacubitril/valsartan, gliflozine, antiaritmici, anticoagulanti, antiaggreganti;
- Tempo di follow-up raccomandato per ogni singolo paziente.

3.4 Endpoint composito: eventi clinici maggiori in esame

Poiché lo scopo del seguente studio è identificare parametri di risonanza magnetica cardiaca, *feature tracking* e/o test da sforzo cardiopolmonare che possano avere un ruolo prognostico, si è valutato se, in anamnesi, i pz avessero subito eventi maggiori nel corso della loro vita per poter correlare i dati di imaging e CPET con la storia clinica.

In questo studio, la definizione di “evento clinico maggiore” comprende:

- Pregresse ospedalizzazioni (possono essere avvenute per differenti motivi: eventi aritmici che hanno richiesto ricovero, episodi di scompenso cardiaco acuto, complicanze post *switch* atriale, necessità di accertamenti invasivi o di posizionamento di device, complicanze gestazionali. Gli interventi cardiocirurgici eseguiti a scopo correttivo non sono stati annoverati tra gli eventi);
- Eventi aritmici, quali TPSV, flutter atriale, fibrillazione atriale, aritmie ventricolari, BAV completo non iatrogeno. Gli eventi aritmici possono essere stati riscontrati come evento clinico che ha richiesto ricovero oppure durante l’esecuzione di un esame Holter ECG che, generalmente, tali pazienti eseguono una volta all’anno;
- Peggioramento della classe NYHA (classe III-IV);
- Necessità di implementare la terapia diuretica anti-scompenso oppure di introdurre sacubitril/valsartan;
- Morte cardiaca improvvisa (SCD, *Sudden Cardiac Death*).

3.5 Risonanza magnetica cardiaca: volumetria e *feature tracking*

Ogni esame è stato condotto da un cardiologo pediatra esperto di risonanza magnetica (ER) e da un radiologo pediatra (AC); l’indagine è stata svolta presso l’U.O.C. Neuroradiologia Pediatrica.

Le immagini sono state acquisite con lo stesso magnete RM (Achieva 1.5T, Philips Healthcare Medical System; Best, The Netherlands).

Il protocollo standard di CMR per la valutazione dei pazienti con D-TGA sottoposti ad intervento di *switch* atriale include le seguenti sequenze (17), (18), (83), (85), (102):

- *Real-time localization imaging* nei 3 assi non ECG-gated e in respiro libero;
- Sequenze *cine steady-state free precession* (SSFP), ECG- e respiro-gated, per valutare l'anatomia, la dimensione e la funzione ventricolare;
- Sequenze *phase contrast* (PC) per quantificare i flussi in aorta ascendente, tronco polmonare e arterie polmonari; vena cava superiore e cava inferiore, per verificare eventuali ostruzioni dei *baffle*; il rapporto tra il flusso sanguigno polmonare e sistemico (Qp:Qs);
- *Whole-heart isotropic 3D SSFP imaging* per visualizzare le coronarie senza somministrazione del mezzo di contrasto;
- Sequenze angiografiche (*MR angiography*, MRA);
- *Late gadolinium enhancement* (LGE) *imaging* in asse lungo e in asse corto.

Invece, il protocollo standard di CMR per la valutazione dei pazienti con cc-TGA include le seguenti sequenze (17), (18), (83), (85), (102):

- *Real-time localization imaging* nei 3 assi non ECG-gated e in respiro libero;
- Sequenze *cine steady-state free precession* (SSFP), ECG- e respiro-gated, per valutare l'anatomia, la dimensione e la funzione ventricolare;
- Sequenze *phase contrast* (PC) per quantificare i flussi in aorta ascendente, tronco polmonare e arterie polmonari. È possibile determinare anche il rapporto tra il flusso sanguigno polmonare e sistemico (Qp:Qs);
- *Whole-heart isotropic 3D SSFP imaging* per la visualizzazione delle coronarie senza somministrazione del mezzo di contrasto;
- *LGE imaging* in asse lungo e in asse corto.

Per il presente studio, sono state utilizzate le sequenze *cine* SSFP, in asse lungo (4 camere, 4C BTFE) e in asse corto (SA BTFE).

Inoltre, a tutti i pazienti è stato somministrato gadolinio in dose 0.2 mmol/kg per detectare la presenza di fibrosi della parete ventricolare tramite *late gadolinium enhancement*, sia in 4 camere asse lungo che in asse corto.

L'analisi dei volumi e della frazione d'eiezione biventricolare è stata eseguita utilizzando il software Philips Intellispace Cardiovascular. Il bordo endocardico ed epicardico del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro sub-polmonare sono stati tracciati manualmente nelle sequenze *cine* SSFP in asse corto (SA BTFE) sia in telediastole che in telesistole. (86) Le misurazioni sono state effettuate dallo stesso operatore (ER) per garantire la coerenza dei dati.

Si riporta a seguire la *Figura 20* che mostra, a titolo esemplificativo, come sono stati tracciati i bordi endocardici ed epicardici nello *stack* in asse corto per definire la volumetria e la frazione d'eiezione biventricolare. Lo *stack* in asse corto copre entrambi i ventricoli dalla base all'apice. Nel calcolo, non sono state incluse trabecole o muscoli papillari.

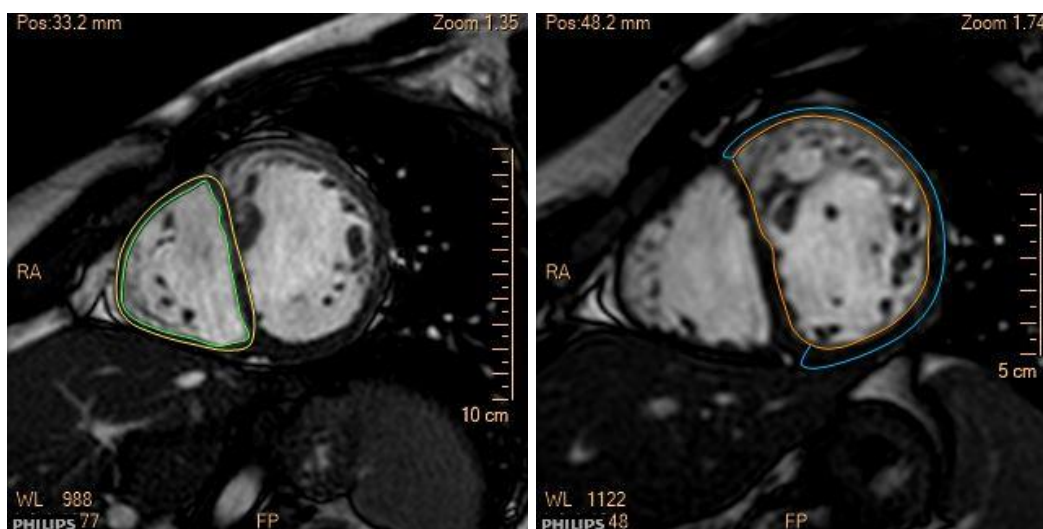


Figura 20 - Quantificazione dei volumi del ventricolo sinistro sub-polmonare (immagine a sinistra) e del ventricolo destro sistemico (immagine a destra). Proiezione short axis (SA BTFE): calcolo dei volumi telediastolici e della massa miocardica. Le trabecole e i muscoli papillari sono stati esclusi dal calcolo.

Sono stati calcolati i seguenti parametri per il ventricolo destro sistemico (sRV):

- Volume telediastolico (sRV_EDV)
- Volume telediastolico indicizzato per il valore di BSA (sRV_EDVi)
- Volume telesistolico (sRV_ESV)
- Volume telesistolico indicizzato per il valore di BSA (sRV_ESVi)
- Frazione di eiezione (sRV_EF);
- *Stroke volume*: è stato calcolato come differenza tra il volume telediastolico e telesistolico (sRV_EDV – sRV_ESV);
- *Stroke index*: è stato calcolato come differenza tra i volumi telediastolico e telesistolico indicizzati per il valore del BSA (sRV_EDVi – sRV_ESVi);
- *Cardiac index*: è stato calcolato come *stroke volume* del sRV moltiplicato per la frequenza cardiaca (*heart rate*, HR), diviso per il valore di BSA. Il risultato è stato a sua volta diviso per fattore 1000 per utilizzare come unità di misura L/min/m².

$$Cardiac\ index\ sRV = \left(\frac{stroke\ volume\ x\ HR}{BSA} \right) : 1000$$

Analogamente, sono stati calcolati tali parametri anche per il ventricolo sinistro:

- Volume telediastolico (LV_EDV)
- Volume telediastolico indicizzato per il valore di BSA (LV_EDVi)
- Volume telesistolico (LV_ESV)
- Volume telesistolico indicizzato per il valore di BSA (LV_ESVi)
- Frazione di eiezione (LV_EF);
- *Stroke volume*: calcolato come LV_EDV – LV_ESV
- *Stroke index*: calcolato come LV_EDVi - LV_ESVi
- *Cardiac index*: è stato calcolato con la formula riportata sottostante, analogamente al ventricolo destro sistemico.

$$Cardiac\ index\ LV = \left(\frac{stroke\ volume\ x\ HR}{BSA} \right) : 1000$$

Si è indagato anche il rapporto tra sRV_EDV e LV_EDV per valutare se correlasse in maniera significativa con il rischio di eventi clinici maggiori nella popolazione considerata.

Inoltre, è stata valutata la presenza di rigurgito della valvola tricuspide sistemica (*tricuspid regurgitation*, TR) nelle sequenze *cine* SSFP in asse corto. Il grado di severità dell'insufficienza tricuspidalica è stato quantificato in base alla percentuale della frazione di rigurgito (FR). Come cut-off, sono stati utilizzati i seguenti valori: TR lieve per FR < 20%; TR moderata per FR 20-40%; TR severa per FR > 40%.

Lo strain miocardico è stato calcolato tramite un software di *feature tracking* dedicato (Qstrain, Medis Suite Versione 4.0.38.4, Leiden, Paesi Bassi), utilizzando le immagini *cine* SSFP. I calcoli sono stati eseguiti tutti dallo stesso operatore (SP) per aumentare la consistenza dei dati.

Lo strain longitudinale globale del ventricolo destro sistemico (sRV_GLSendo) e del ventricolo sinistro sub-polmonare (LV_GLSendo) è stato valutato in proiezione 4 camere asse lungo (4C BTFE). (101), (103) Inizialmente, i margini endocardico ed epicardico sono stati tracciati manualmente in telediastole e poi sono stati applicati a tutte le fasi del ciclo cardiaco grazie ad un algoritmo di rilevazione automatico. Si è controllata l'accuratezza dei margini in tutte le fasi del ciclo cardiaco e sono stati regolati manualmente se necessario. (87), (88)

Invece, lo strain globale circonferenziale (sRV_GCSendo, LV_GCSendo) e lo strain globale radiale (sRV_GRS, LV_GRS) sono stati valutati in asse corto (SA BTFE). Sono state selezionate per ciascun calcolo tre immagini: una proiezione basale che escludesse il piano atrio-ventricolare e il tratto di efflusso dei ventricoli destro e sinistro (RVOT/LVOT), una proiezione biventricolare *mid-cavity* e una apicale. Si precisa che sono state selezionate immagini in cui le pareti di entrambi i ventricoli fossero delineate con precisione, al fine di garantire un calcolo accurato dello strain miocardico. Anche in questo caso, i margini endocardico ed epicardico sono stati tracciati manualmente in telediastole e poi sono stati espansi a tutte le fasi del ciclo cardiaco grazie ad un algoritmo di rilevazione automatico. Successivamente, si è valutata l'accuratezza dei margini in tutte le fasi cardiache e sono stati regolati manualmente se necessario. (87), (88)

Per il calcolo dello strain miocardico biventricolare, trabecole e muscoli papillari sono stati esclusi. Di seguito vengono inserite alcune immagini *feature tracking* che illustrano il risultato dell'analisi dello strain globale longitudinale, circonferenziale e radiale, sia per il ventricolo destro sistemico che per il sinistro sub-polmonare (Figure 21, 22, 23, 24, 25).

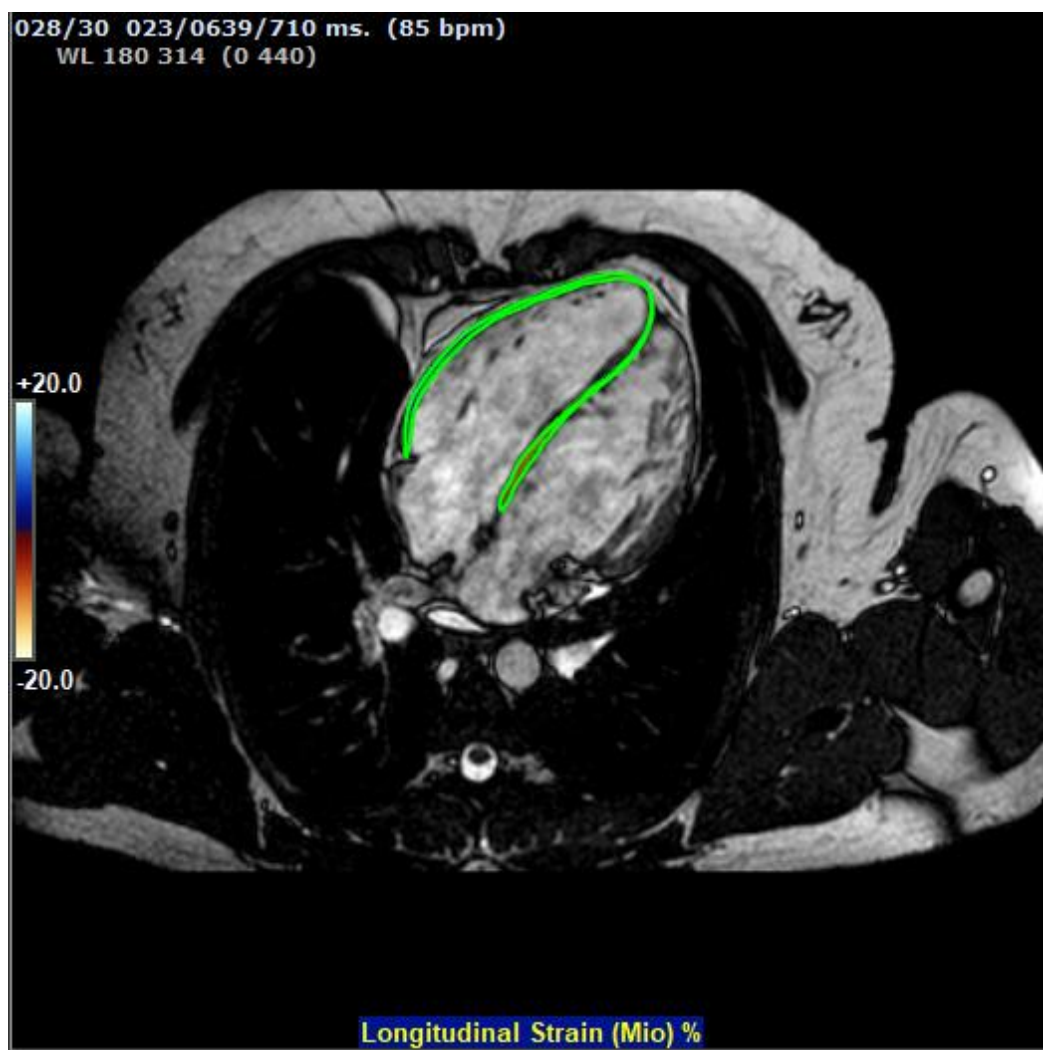


Figura 21 - Proiezione quattro camere asse lungo (4C BTFE) e calcolo dello strain longitudinale globale del VS sub-polmonare in un paziente con diagnosi di cc-TGA.

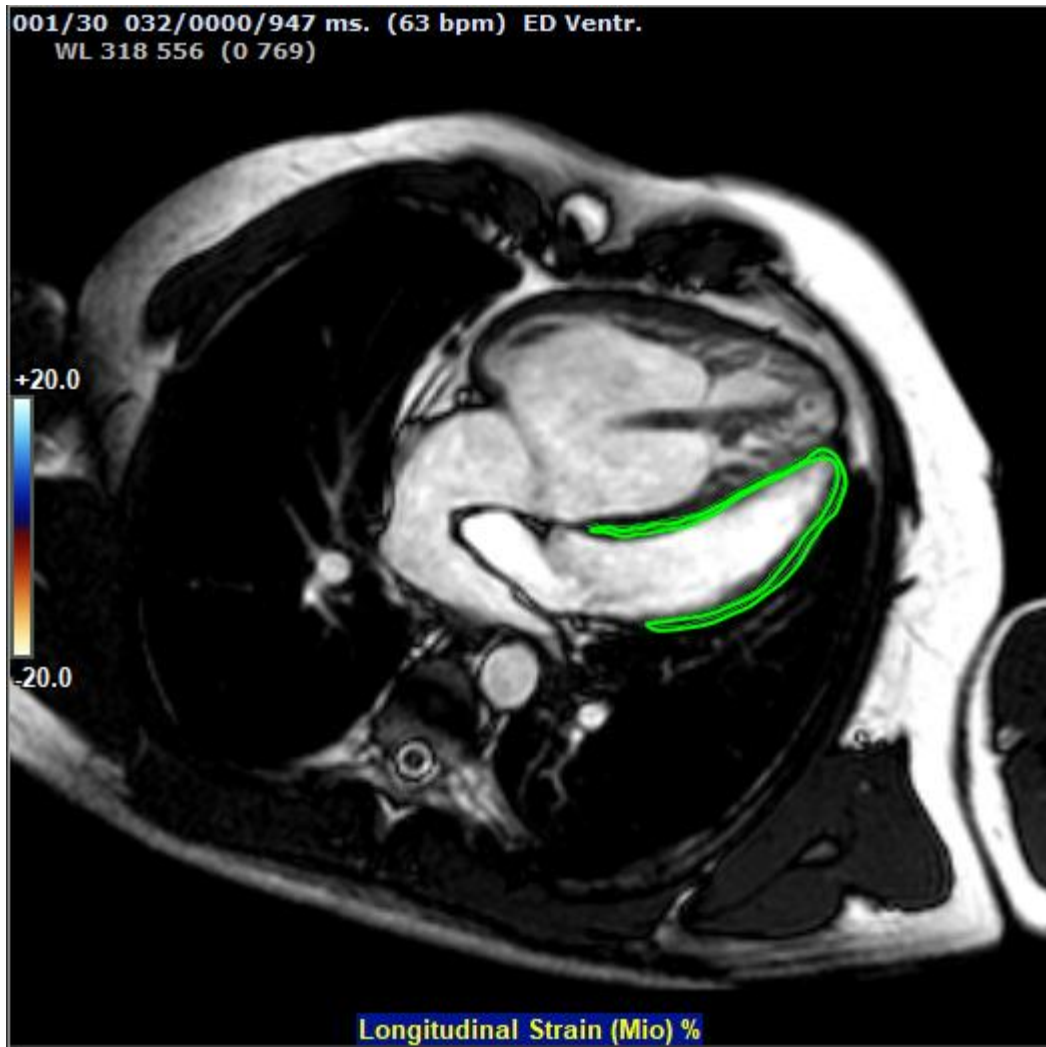


Figura 22 - Proiezione quattro camere asse lungo (4C BTFE) e calcolo dello strain longitudinale globale del VS sub-polmonare in un paziente con diagnosi di D-TGA, sottoposto ad intervento di switch atriale secondo Senning. Si vedono bene la tunnelizzazione delle vene sistemiche in atrio sinistro-posto e la tunnelizzazione delle vene polmonari in atrio destro-posto.

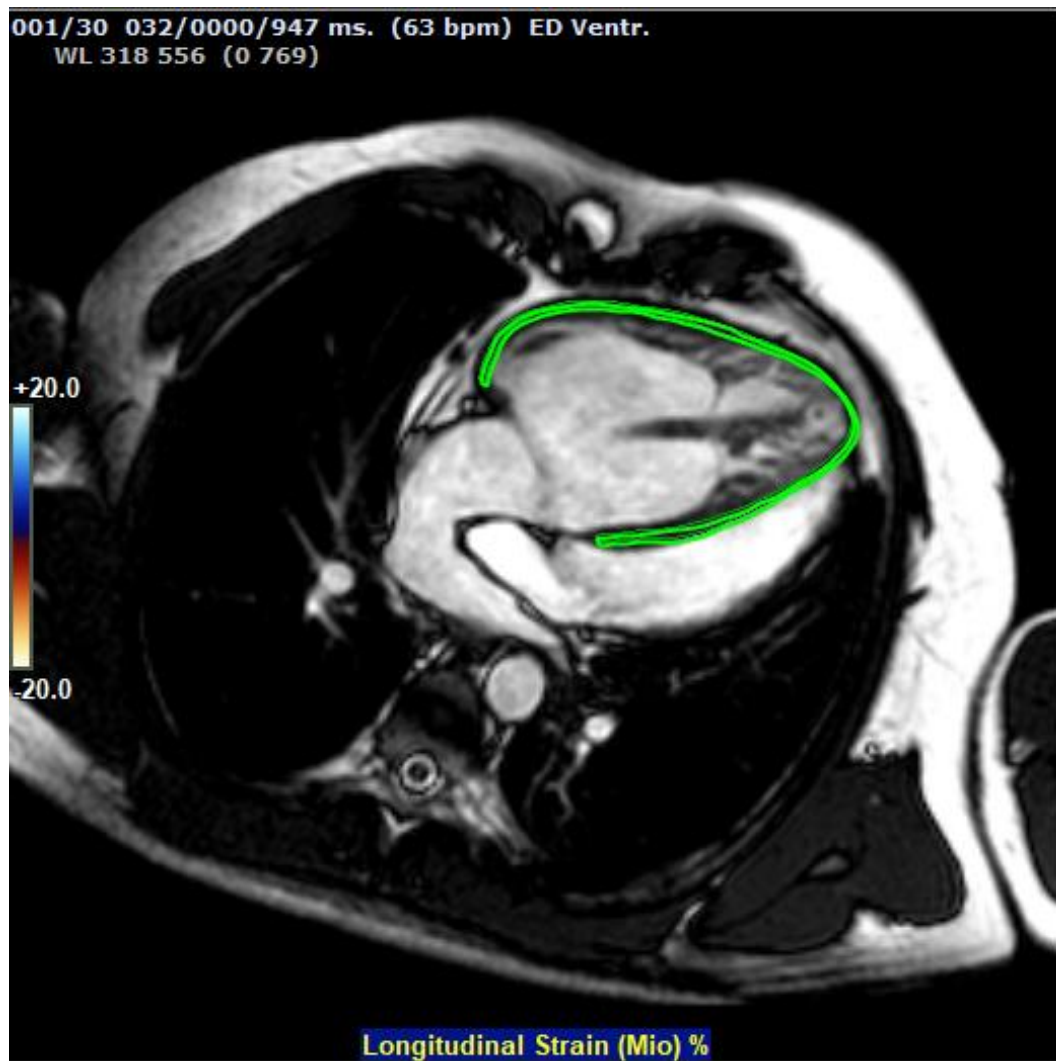


Figura 23 - Proiezione quattro camere asse lungo (4C BTFE) e calcolo dello strain longitudinale globale del ventricolo destro sistemico in un pz con diagnosi di D-TGA, sottoposto ad intervento di switch atriale secondo Senning. Si vedono bene la tunnelizzazione delle vene sistemiche in atrio sinistro-posto e la tunnelizzazione delle vene polmonari in atrio destro-posto.

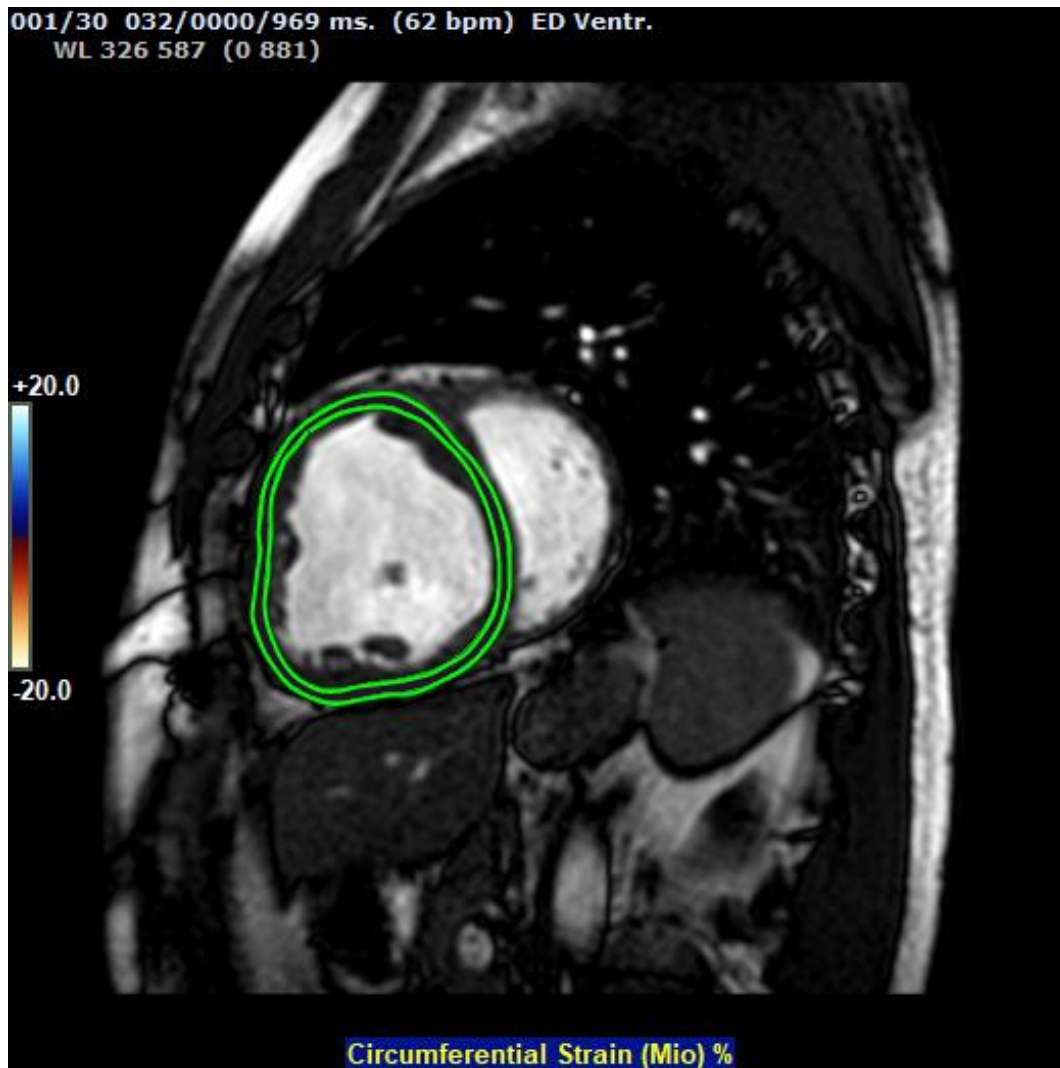


Figura 24 - Proiezione asse corto (SA BTFE) e calcolo dello strain globale circonferenziale e radiale del ventricolo destro sistemico in un pz con diagnosi di D-TGA, sottoposto ad intervento di switch atriale secondo Senning.

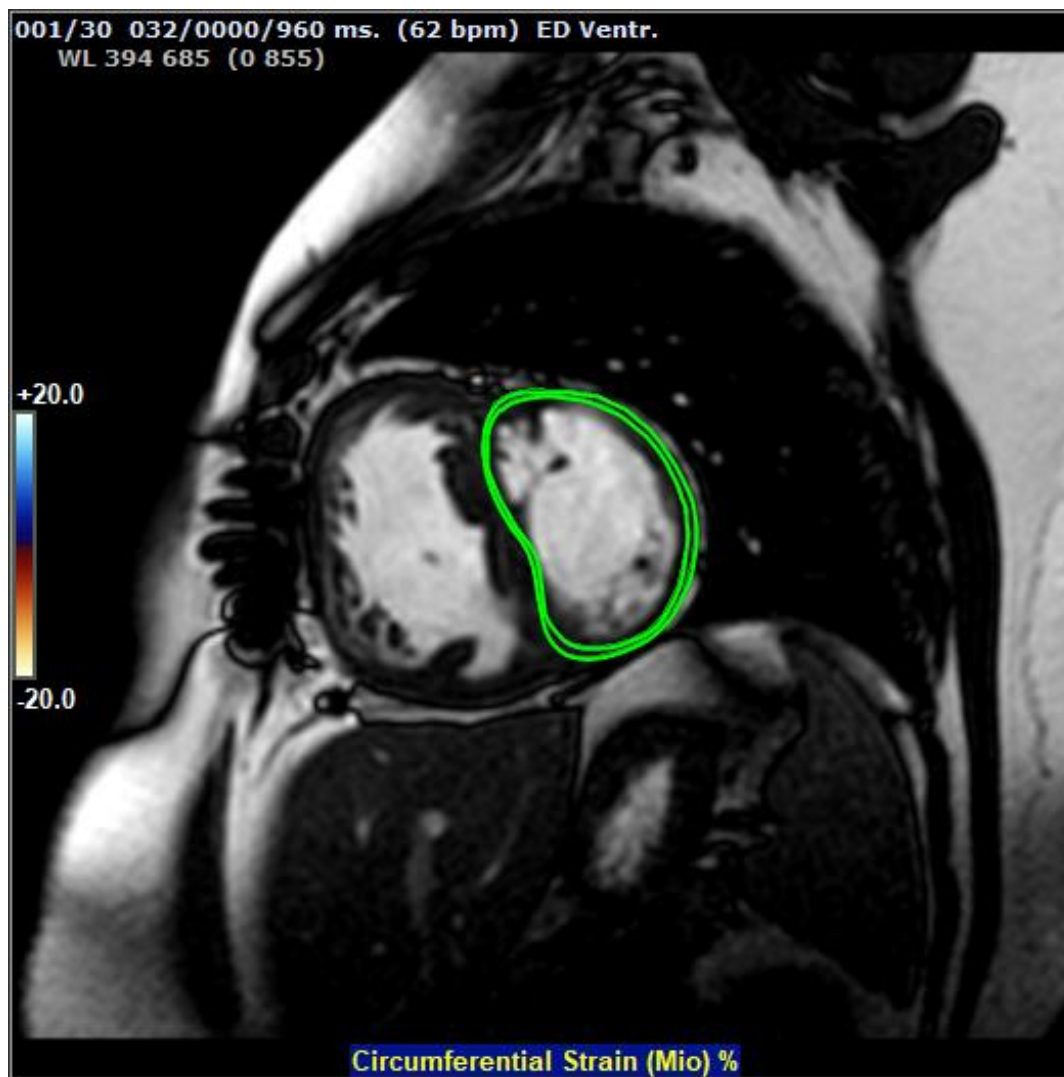


Figura 25 - Proiezione asse corto (SA BTFE) e calcolo dello strain globale circonferenziale e radiale del ventricolo sinistro sub-polmonare in una pz con diagnosi di D-TGA, sottoposta ad intervento di switch atriale secondo Senning.

3.6 Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

19 pz della popolazione studiata hanno eseguito il test da sforzo cardiopolmonare. L'esame è stato svolto presso l'U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Il test è stato condotto su treadmill per 12 pz e su cicloergometro per 7 pz. Il protocollo di Bruce modificato è stato impiegato per i test su treadmill, mentre è stato utilizzato un protocollo di rampa di 10 oppure 15 Watts/min (a seconda dell'età) per i test su cicloergometro.

Tutti i test sono stati eseguiti fino all'esaurimento definito come un rapporto di scambio respiratorio (RER) > 1.10 e/o un tasso di sforzo percepito (RPE) $\geq 18/20$ sulla scala di Borg e/o una frequenza cardiaca di picco $\geq 85\%$ della massima frequenza cardiaca prevista (calcolata con la formula $220 - \text{età}$). Il test da sforzo è stato interrotto in caso di comparsa di aritmie ventricolari maligne all'ECG o di insorgenza di sintomi quali dolore toracico o dispnea intensa.

Durante lo svolgimento dell'esame, sono stati costantemente monitorati l'ECG, la saturazione periferica di ossigeno (SaO₂%) e la pressione arteriosa sistemica.

Ai fini dello studio, sono stati considerati i seguenti parametri:

- Consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (*peak VO₂*);
- Percentuale di *peak VO₂* rispetto al predetto;
- Quoziente respiratorio (RER);
- Equivalente ventilatorio per la CO₂ (VE/VCO₂ slope);
- *Oxygen Uptake Efficiency Slope* (OUES);
- Frequenza cardiaca massima raggiunta durante l'esame (*peak heart rate*);
- Percentuale di frequenza cardiaca massima rispetto al predetto;
- Picco di pressione arteriosa sistolica (*peak systolic blood pressure*).

3.7 Analisi statistica

Le variabili categoriali sono state presentate come conteggi e percentuali per fornire una visione della distribuzione delle caratteristiche all'interno della popolazione e per ciascun gruppo (pazienti con evento *vs* pazienti senza evento).

È stato utilizzato il test di Shapiro-Wilk per testare la normalità delle variabili continue. Le variabili continue normalmente distribuite sono riportate come media \pm deviazione standard (SD), mentre quelle non normalmente distribuite sono espresse come mediana e range interquartile (IQR), con il minimo rappresentato dal primo quartile (Q1) e il massimo dal terzo quartile (Q3). I Q-Q plot sono stati utilizzati per apprezzare visivamente la non-normalità delle variabili continue.

Inizialmente, è stato impiegato un modello di regressione lineare per valutare la correlazione tra i parametri di RM cardiaca e strain miocardico del ventricolo destro sistemico e del sinistro sub-polmonare con il rischio di eventi clinici maggiori. Lo stesso è stato fatto per i parametri del CPET.

Successivamente, è stata condotta un'analisi univariata per valutare la correlazione tra singoli parametri di CMR, feature tracking e CPET con il rischio di eventi. Il test t di Student per campioni indipendenti è stato utilizzato se risultava verificata la normalità e l'omogeneità delle varianze con il test di Levene, il test di Welch quando la normalità era verificata ma non l'omogeneità delle varianze, il test U di Mann-Whitney quando la normalità del parametro non era verificata.

Il test di Fisher è stato impiegato per analizzare variabili categoriali di RM cardiaca, come la presenza di insufficienza della tricuspide sistemica e/o fibrosi ventricolare, al fine di determinare una correlazione statisticamente significativa con il rischio di eventi.

Le variabili significative all'analisi univariata sono state sottoposte ad un'analisi multivariata utilizzando il test MANCOVA.

Il livello di significatività statistica per tutti i test è stato fissato per $p \leq 0.05$.

I dati sono stati analizzati con il software statistico Jamovi Versione 2.5.5 (2024).

I parametri significativi all'univariata e alla multivariata del test MANCOVA sono stati utilizzati per la regressione logistica binomiale. Sono state realizzate delle curve ROC per determinare i valori di cut-off ottimali dei singoli parametri nel prevedere il rischio di eventi clinici. Il punto di taglio è stato calcolato secondo l'indice di Youden per ottimizzare sensibilità e specificità; in seguito, è stato calcolato il valore dell'AUC (*Area Under the Curve*) e, grazie ad un software automatico, il relativo valore reale dei cut-off.

Quest'ultima parte di analisi è stata eseguita utilizzando il programma MedCalc (MedCalc Software Ltd, versione 22.023, Belgium).

Capitolo 4

RISULTATI

4.1 Analisi dei dati anamnestici e clinici della popolazione in studio

21 pazienti con ventricolo destro sistemico e fisiologia biventricolare sono stati selezionati in modo consecutivo tra novembre 2022 e maggio 2024 per lo studio: 11 erano maschi (52.4%) e 10 femmine (47.6%). All'ultima visita ambulatoriale, l'età media era di 25.4 ± 11.9 anni.

10 pazienti hanno ricevuto diagnosi di D-TGA alla nascita e sono stati trattati chirurgicamente con intervento di *switch* atriale (47.6%), mentre 11 sono affetti da cc-TGA (52.4%). Dei pazienti con trasposizione completa delle grandi arterie, 5 sono stati sottoposti ad intervento di Mustard (23.8% della popolazione totale) e 5 sono stati sottoposti ad intervento di Senning. La mediana dell'età alla quale è stato svolto l'intervento di *switch* atriale è 5.5 mesi (IQR 4.3-11.3).

Si segnala che una paziente con diagnosi di trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie alla nascita è stata sottoposta ad intervento correttivo di Senning-Rastelli. La seguente correzione anatomica non configura nella nostra casistica come evento clinico e non è stata annoverata tra i pz sottoposti a *Senning procedure*, in quanto la diagnosi iniziale era di cc-TGA.

Alla nascita, 2 pz presentavano un difetto del setto interatriale (9.5%), 9 pazienti un difetto del setto interventricolare (42.9%), 7 pz stenosi polmonare (33.3%), 3 pz atresia polmonare (14.3%). 1 paziente (4.8%) ha una storia di cc-TGA e DORV: entrambi i ventricoli sono rappresentati (senza ipoplasia) e il ventricolo sinistro si colloca in sede sottopolmonare, pertanto è stato incluso nello studio.

Inoltre, 2 pz hanno anomalia di Ebstein della tricuspide sistemica (9.5%), mentre un pz presenta *straddling* della valvola tricuspide (4.8%).

Dei 21 pazienti in esame, 17 sono levocardici (81%) mentre 4 sono destrocardici (19%). In particolare, 3 pazienti sono affetti da situs inversus viscerum (14.3%), con una paziente a cui è stata diagnosticata la sindrome di Kartagener (4.8%).

Tre pazienti su dieci hanno avuto una storia di gravidanze, attuali o pregresse. Una paziente ha avuto 3 gravidanze decorse senza complicanze; una paziente è stata ricoverata per placenta previa ed è stato considerato come un evento clinico ai fini dell'analisi; una paziente è rimasta incinta durante il periodo dello studio.

Le caratteristiche della popolazione sono riassunte in *Tabella 1*.

Dati anagrafici e anamnestici	Numerosità campionaria (n=21)
Età all'ultima visita	25.4 ± 11.9
Genere, n (%)	
Maschile	11 (52.4%)
Femminile	10 (47.6%)
Diagnosi cardiologica primaria	
cc-TGA, n (%)	11 (52.4%)
D-TGA, n (%)	10 (47.6%)
s/p Mustard	5 (23.8%)
s/p Senning	5 (23.8%)
età all'operazione (in mesi)	5.5 (IQR 4.3-11.3)
Anomalie cardiologiche associate	
DIA alla nascita, n (%)	2 (9.5%)
DIV alla nascita, n (%)	9 (42.9%)
Stenosi polmonare alla nascita, n (%)	7 (33.3%)
Atresia polmonare alla nascita, n (%)	3 (14.3%)
DORV, n (%)	1 (4.8%)
Anomalia di Ebstein, n (%)	2 (9.5%)
Straddling tricuspide, n (%)	1 (4.8%)
Situs cardiaco, n (%)	
Levocardia	17 (81.0%)
Destrocardia	4 (19.0%)
Storia di gravidanze, n (%)	
Pregresse	2 (9.5%)
Attuali	1 (4.8%)
Complicanze gestazionali, n (%)	1 (4.8%)

Tabella 1 - Dati anamnestici dei pazienti in esame.

Successivamente, sono stati analizzati i dati clinici ottenuti dai referti delle visite ambulatoriali. I risultati dell'analisi sono riportati nella *Tabella 2*.

Dati clinici	Numerosità campionaria (n=21)
Età all'ultima visita (in anni)	
D-TGA s/p Mustard o Senning	30 (IQR 22.5-35.8)
cc-TGA	19 (IQR 16.0-30.0)
Altezza (m)	1.7 (IQR 1.6-1.8)
Peso (kg)	66.6 (SD 21.7)
BSA (m ²)	1.8 (IQR 1.5-2.0)
BMI (kg/m ²)	24.4 (SD 4.9)
Sovrappeso (BMI 25-30 kg/m ²), n (%)	9 (42.9%)
Obesità (BMI ≥ 30 kg/m ²), n (%)	1 (4.8%)
NYHA class, n (%): I, II, III, IV	10 (47.6%), 11 (52.4%), 0 (0%), 0 (0%)

Tabella 2 - Dati clinici dei pazienti in esame.

La mediana dell'età dei pazienti con cc-TGA risulta inferiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a procedura di *switch* atriale. Inoltre, gran parte dei pz inclusi nello studio (n = 15, 71.4%) aveva un'età all'ultima visita compresa tra la seconda e la terza-quarta decade di vita. Pertanto, questi pz rientrano nella popolazione GUCH (*Grown-Up Congenital Heart Diseases*) con ventricolo destro sistemico.

9 pazienti sono risultati in sovrappeso (42.9%), definito come un BMI compreso tra 25 e 30 kg/m², mentre 1 paziente soffre di obesità di grado lieve-moderato (4.8%). Tali dati dimostrano che la cosiddetta “pandemia” di sovrappeso e obesità sta interessando anche i pz affetti da cardiopatia congenita. (104)

Si riporta la classificazione funzionale di ogni pz secondo le classi NYHA: 10 pz vengono considerati in classe NYHA I (47.6%), 11 pz in classe NYHA II (52.4%), nessun paziente è risultato definibile in classe NYHA III oppure IV.

Successivamente, si è valutato se i pazienti fossero in terapia farmacologica e che farmaci assumessero secondo il più recente *clinical report*.

I risultati sono stati riportati in *Tabella 3*.

Terapia farmacologica all'ultima visita

Terapia in corso, n (%)	13 (61.9%)
Beta-bloccante	5 (23.8%)
ACE-i	6 (28.6%)
Sartano	4 (19.0%)
Diuretico	2 (9.5%)
Sacubitril/valsartan	2 (9.5%)
Gliflozine	0 (0%)
Antiaritmico	2 (9.5%)
Anticoagulante	2 (9.5%)
Antiaggregante	2 (9.5%)

Tabella 3 - *Terapia farmacologia all'ultima visita ambulatoriale.*

13 pazienti (61.9%) erano in terapia farmacologica all'ultima visita ambulatoriale. I farmaci più frequentemente assunti sono i beta-bloccanti (n = 5, 23.8%), gli ACE-inibitori (n = 6, 28.6%) e i sartani (n = 4, 19.0%). Nella nostra coorte, due pazienti erano in terapia diuretica (9.5%).

2 pazienti (9.5%) inclusi nello studio erano in terapia con sacubitril/valsartan. Una paziente con diagnosi di cc-TGA ha iniziato ad assumerlo dopo un episodio di scompenso cardiaco acuto, mentre un altro pz con D-TGA s/p Mustard presentava alla RM cardiaca una sRV_EF = 36% associata ad un quadro di ipertensione arteriosa polmonare mista (pre-capillare e post-capillare). Entrambi hanno mostrato una buona tolleranza al farmaco e un miglioramento della sintomatologia.

Nonostante il loro ruolo emergente in letteratura, nessun paziente assume gliflozine nella popolazione in esame.

2 pazienti (9.5%) erano in terapia antiaritmica, entrambi con cordarone, per aritmie ventricolari complesse.

2 pz (9.5%) erano in terapia anticoagulante: un paziente assume rivaroxaban (NAO) per via di un pregresso episodio di flutter atriale ad elevata risposta ventricolare. Invece, una paziente assume warfarin perché è stata sottoposta a sostituzione della valvola aortica mediante protesi meccanica.

2 pz (9.5%) erano in terapia antiaggregante: un paziente ha iniziato ad assumere cardioASA per via di aritmie atriali maggiori (flutter e fibrillazione atriale ad elevata frequenza cardiaca). Anche il paziente con cc-TGA e DORV assume la cardioaspirina in quanto presenta atriomegalia bilaterale.

4.2 Eventi clinici

Per 11 pazienti su 21 (52.4%) sono stati registrati eventi maggiori in anamnesi. Alcuni pazienti hanno avuto più eventi (n = 7).

Si riporta un breve riassunto della storia dei pazienti con eventi:

- **Paziente 1** (cc-TGA): ospedalizzazione per aritmie ventricolari complesse, necessità di incrementare la terapia diuretica.
- **Paziente 2** (s/p Mustard): ospedalizzazione per complicanze post *switch* (occlusione del *baffle* interatriale).
- **Paziente 3** (s/p emi-Mustard): ospedalizzazione per arresto cardiaco improvviso dovuto a fibrillazione ventricolare; riscontro ai successivi esami ECG Holter di flutter 2:1 e fibrillazione atriale.
- **Paziente 4** (s/p Senning): ospedalizzazione per riscontro di flutter atriale ad alta risposta ventricolare.
- **Paziente 5** (cc-TGA): ospedalizzazione per sostituzione di valvola aortica con protesi meccanica e sostituzione del condotto ventricolo-polmonare. Ricovero per placenta previa.
- **Paziente 6** (cc-TGA): ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto e incremento della terapia anti-scompenso.
- **Paziente 7** (s/p Mustard): ospedalizzazione per accertamenti e incremento della terapia anti-scompenso.
- **Paziente 8** (s/p Senning): ospedalizzazione per riscontro di flutter atipico.
- **Paziente 9** (s/p Mustard): ospedalizzazione per accertamenti in paziente con storia di aritmie ventricolari in trattamento.

- **Paziente 10** (cc-TGA): all'ECG, si segnala un BAV completo non iatrogeno che è stato considerato nel presente studio come "aritmia".
- **Paziente 11** (s/p Mustard): ospedalizzazione per impianto di Reveal in seguito ad episodi lipotimici. Il device è stato successivamente espantato in quanto non sono state riscontrate aritmie.

Si mostra in *Tabella 4* un riepilogo degli eventi clinici.

Eventi clinici registrati	Frequenza
Eventi, n (%)	11 (52.4%)
Ospedalizzazione	10 (47.6%)
Aritmie	6 (28.6%)
Morte improvvisa	1 (4.8%)
Aumento della terapia anti-scompenso	3 (14.3%)
NYHA III-IV	0 (0%)

Tabella 4 - Riepilogo degli eventi registrati in anamnesi nella popolazione in esame.

Le ospedalizzazioni (n = 10, 47.6%) e gli episodi aritmici (n = 6, 28.6%) costituiscono la maggior parte degli eventi clinici.

I motivi che hanno causato il ricovero sono vari: principalmente, episodi aritmici (n = 5), accertamenti (n = 2), complicanze post *switch* (n = 1), scompenso cardiaco acuto (n = 1), complicanze gestazionali (n = 1), impianto di device di monitoraggio del ritmo cardiaco, come il Reveal (n = 1).

La *Tabella 5* riporta le principali aritmie registrate e la relativa frequenza.

Eventi aritmici registrati	Frequenza
Aritmie, n (%)	
Storia di TPSV	1 (4.8%)
Storia di flutter ad alta risposta	3 (14.3%)
Storia di fibrillazione atriale	1 (4.8%)
Storia di aritmie ventricolari	3 (14.3%)
BAV completo non iatrogeno	1 (4.8%)

Tabella 5 - Distribuzione e percentuale dei principali tipi di aritmia rilevati.

Come in precedenza analizzato, nessun pz è rientrato in classe NYHA III o IV; secondo la letteratura, queste rappresentano le classi funzionali maggiormente associate al rischio di eventi maggiori. (29)

Solamente una paziente ha avuto un episodio di scompenso cardiaco acuto che ha richiesto ospedalizzazione.

Un paziente D-TGA s/p emi-Mustard, all'età di 7 anni, ha avuto un episodio di arresto cardiocircolatorio improvviso *out-of-hospital* per fibrillazione ventricolare ed è stata eseguita una rianimazione avanzata per 15 minuti. Successivamente, è avvenuto il ritorno alla circolazione spontanea ed è stato posizionato un ICD.

Infine, 3 pazienti hanno implementato la terapia anti-scompenso. Una paziente con storia di cc-TGA e sindrome di Kartagener assume doppio diuretico (furosemide e furosemide + spironolattone, in modo alternato nel corso della giornata). Invece, come precedentemente descritto, per due pazienti è avvenuta l'introduzione di sacubitril/valsartan e si è registrato un miglioramento della sintomatologia.

La distribuzione degli eventi clinici in esame viene riportata in *Figura 26*.

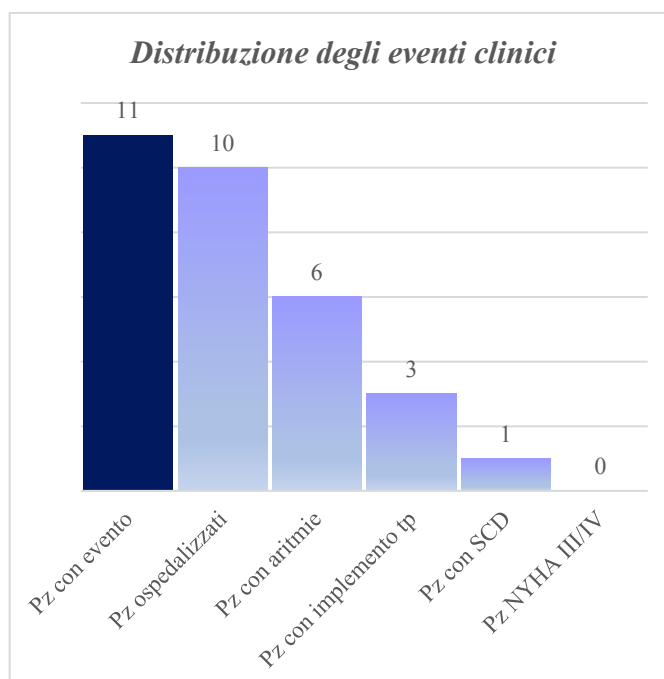


Figura 26 – Distribuzione degli eventi clinici nella popolazione in esame. Ospedalizzazioni (10 pz su 11) ed episodi aritmici (6 pz su 11) rappresentano la maggior parte degli eventi verificatisi. Per l'interpretazione del grafico, si ricordi che 7 pz hanno avuto più eventi.

4.3 Dati di risonanza magnetica cardiaca

Tutti i pazienti della popolazione in esame ($n = 21$) sono stati sottoposti a CMR tra maggio 2019 e novembre 2023. L'età media dei partecipanti all'esecuzione dell'esame era $25.1 \text{ anni} \pm 11.7$.

Per la valutazione quantitativa delle immagini, sono state considerate le variabili continue riportate in *Tabella 6*. Si segnala che si è voluto anche testare se il rapporto tra il volume telediastolico del ventricolo destro sistemico (sRV) e quello del sinistro sub-polmonare (LV) correlasse con il rischio di eventi clinici.

Ventricolo destro sistemico	Ventricolo sinistro sub-polmonare
sRV_EDV, sRV_EDVi	LV_EDV, LV_EDVi
sRV_ESV, sRV_ESVi	LV_ESV, LV_ESVi
sRV_EF	LV_EF
sRV stroke volume	LV stroke volume
sRV stroke index	LV stroke index
sRV cardiac index	LV cardiac index
sRV_EDV/LV_EDV	

Tabella 6 – Parametri considerati per l'analisi quantitativa delle immagini CMR.

Si è testata la normalità delle variabili con il test di Shapiro-Wilk e sono risultate tutte normali, ad eccezione del rapporto tra sRV/LV. La *Tabella 7* mostra i valori medi delle variabili considerate per l'analisi quantitativa del sRV in CMR.

Volumetria in CMR	Numerosità campionaria ($n = 21$)
Ventricolo destro sistemico	
sRV_EDV (ml)	183.0 (SD 59.1)
sRV_EDVi (ml/m ²)	105.0 (SD 20.3)
sRV_ESV (ml)	93.2 (SD 37.8)
sRV_ESVi (ml/m ²)	52.7 (SD 14.9)
sRV_EF (%)	50.2 (SD 7.61)
sRV stroke index (ml/m ²)	52.1 (SD 11)
sRV stroke volume (ml)	90.2 (SD 27.1)
sRV cardiac index (L/min/m ²)	3.7 (SD 0.89)

Tabella 7 – Valori medi dei parametri volumetrici del sRV in CMR.

La *Tabella 8* mostra i valori medi delle variabili considerate per l'analisi quantitativa del ventricolo sinistro sub-polmonare in CMR. Inoltre, si riporta la mediana del rapporto sRV_EDV/LV_EDV con relativo range interquartile.

Volumetria in CMR	Numerosità campionaria (n = 21)
Ventricolo sinistro sub-polmonare	
LV_EDV (ml)	122.0 (SD 46.5)
LV_EDVi (ml/m ²)	69.3 (SD 20.9)
LV_ESV (ml)	47.1 (SD 24.7)
LV_ESVi (ml/m ²)	26.5 (SD 12.3)
LV_EF (%)	62.9 (SD 7.90)
LV stroke index (ml/m ²)	42.8 (SD 10.7)
LV stroke volume (ml)	74.7 (SD 25.3)
LV cardiac index (L/min/m ²)	3.0 (SD 0.91)
sRV_EDV/LV_EDV	1.5 (IQR 0.84-3.35)

Tabella 8 – Valori medi dei parametri volumetrici del ventricolo sinistro sotto-polmonare e del rapporto sRV_EDV/LV_EDV in CMR.

Successivamente, si sono considerate alcune variabili categoriali: la presenza di fibrosi del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro sub-polmonare nella popolazione in esame e la presenza di insufficienza della tricuspide sistemica (IT) con relativo grado. I risultati sono riportati in *Tabella 9*.

Variabili categoriali in CMR	
Fibrosi sRV, n (%)	5 (23.8%)
Fibrosi LV, n (%)	10 (47.6%)
Insufficienza tricuspide sistemica, n (%)	13 (61.9%)
Grado dell'insufficienza tricuspidalica, n (%)	
Lieve (FR < 20%)	7 (33.3%)
Moderata (FR 20-40%)	4 (19.0%)
Severa (FR ≥ 40%)	2 (9.5%)
IT moderata/severa (FR > 20%)	6 (28.6%)

Tabella 9 – Variabili categoriali in CMR: distribuzione assoluta e percentuale.

Si è valutato se vi fosse una correlazione statisticamente significativa tra i seguenti parametri e il rischio di eventi, usando un modello di regressione lineare. L'unico valore risultato statisticamente significativo è il sRV_ESVi ($p = 0.050$); la Fig. 27 mostra il relativo *scatter diagram*.

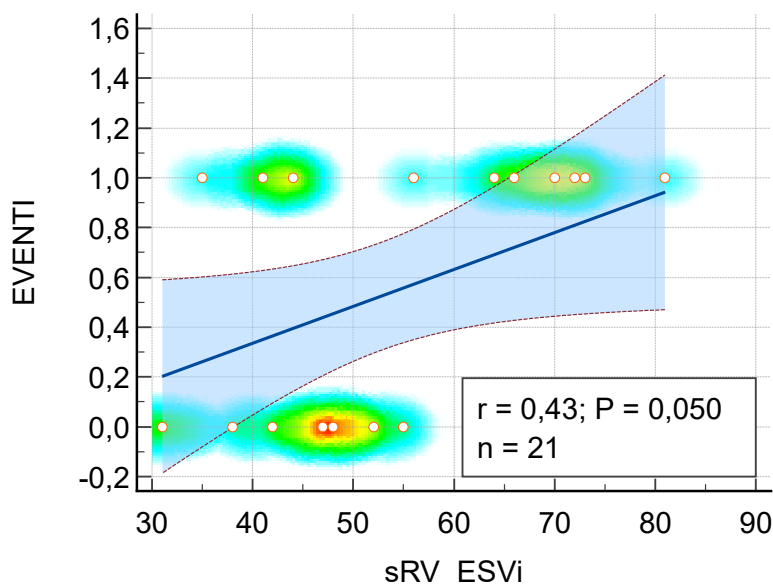


Figura 27 – Modello di regressione lineare che dimostra una correlazione statisticamente significativa tra sRV_ESVi e il rischio di eventi clinici ($p = 0.050$). Tuttavia, si segnala che il *p-value* ha valore ai limiti superiori della significatività statistica; dunque, in analisi univariata e/o multivariata potrebbe perdere significatività.

A seguire, le variabili sono state considerate per l'analisi univariata. Il test statistico più appropriato è stato scelto come descritto nel capitolo "Materiali e Metodi" (cfr. "3.7 Analisi Statistica").

Sono stati valutati i valori medi e la relativa deviazione standard per ciascun parametro in ogni singola sotto-popolazione. È stata esaminata l'eventuale significatività statistica tra i due gruppi rispetto ai parametri e al rischio di eventi maggiori. I risultati sono riportati in *Tabella 10* a pagina seguente.

	Pazienti con eventi (n = 11)	Pazienti senza eventi (n = 10)	p-value (p < 0.050)
sRV_EDV (ml)	192.0 (SD 58.5)	173.8 (SD 61.5)	p = 0.496
sRV_EDVi (ml/m ²)	110.7 (SD 20.1)	98.4 (SD 19.4)	p = 0.169
sRV_ESV (ml)	102.9 (SD 38.9)	82.4 (SD 35.4)	p = 0.223
sRV_ESVi (ml/m²)	58.7 (SD 15.5)	46.1 (SD 11.7)	p = 0.050
sRV_EF (%)	47.4 (SD 7.4)	53.4 (SD 6.9)	p = 0.068
sRV stroke index	52.0 (SD 9.4)	52.3 (SD 13.0)	p = 0.952
sRV stroke volume	89.0 (SD 24.1)	91.4 (SD 31.5)	p = 0.847
sRV cardiac index	3.0 (SD 0.6)	4.0 (SD 1.0)	p = 0.077
LV_EDV (ml)	119.4 (SD 47.6)	124.4 (SD 47.7)	p = 0.812
LV_EDVi (ml/m ²)	68.3 (SD 25.0)	70.4 (SD 16.4)	p = 0.822
LV_ESV (ml)	44.0 (SD 26.3)	50.5 (SD 23.6)	p = 0.559
LV_ESVi (ml/m ²)	26.8 (SD 14.3)	29.6 (SD 8.7)	p = 0.587
LV_EF (%)	65.0 (SD 7.4)	60.6 (SD 8.1)	p = 0.210
LV stroke index	45.7 (SD 8.5)	43.3 (SD 10.6)	p = 0.853
LV stroke volume	75.4 (SD 23.6)	73.9 (SD 28.4)	p = 0.896
LV cardiac index	2.8 (SD 0.8)	3.3 (SD 1.0)	p = 0.207
sRV_EDV/LV_EDV	1.6 (IQR 1.5-1.9)	1.4 (IQR 1.2-1.6)	p = 0.173

Tabella 10 – Risultati dell’analisi univariata: correlazione tra i parametri volumetrici della RM cardiaca e il rischio di eventi clinici.

L’unico parametro significativo all’univariata è il volume telesistolico indicizzato del sRV (sRV_ESVi).

È possibile notare che i pazienti che sono andati incontro ad eventi clinici sembrano avere un valore di sRV_ESVi maggiore rispetto ai pz senza eventi (58.7±15.5 vs 46.1±11.7, p = 0.050).

Anche le variabili categoriali sono state confrontate nel gruppo di pazienti con eventi vs pazienti senza eventi. I risultati vengono mostrati in *Tabella 11* a pagina seguente.

	Pazienti con eventi (n = 11)	Pazienti senza eventi (n = 10)	p-value (p ≤ 0.05)
Fibrosi sRV, n (%)	3 (27.3%)	2 (10.0%)	p = 0.696
Fibrosi LV, n (%)	5 (45.5%)	5 (50.0%)	p = 0.835
IT sistemica (TR), n (%)	8 (72.7%)	5 (50.0%)	p = 0.284
Grado IT sistemica			
Lieve (FR < 20%)	5 (45.5%)	2 (20.0%)	p = 0.191
Moderata (FR 20-40%)	3 (27.3%)	1 (10.0%)	
Severa (FR ≥ 40%)	0 (0%)	2 (20.0%)	
IT moderata/severa, n (%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	p = 1.000

Tabella 11 – Risultati dell'analisi univariata: correlazione tra le variabili categoriali della RM cardiaca e il rischio di eventi clinici.

Di seguito, sono riportati i grafici di prevalenza di ciascuna variabile qualitativa nel sottogruppo con eventi rispetto al sottogruppo senza eventi (*Figura 28, 29, 30*).

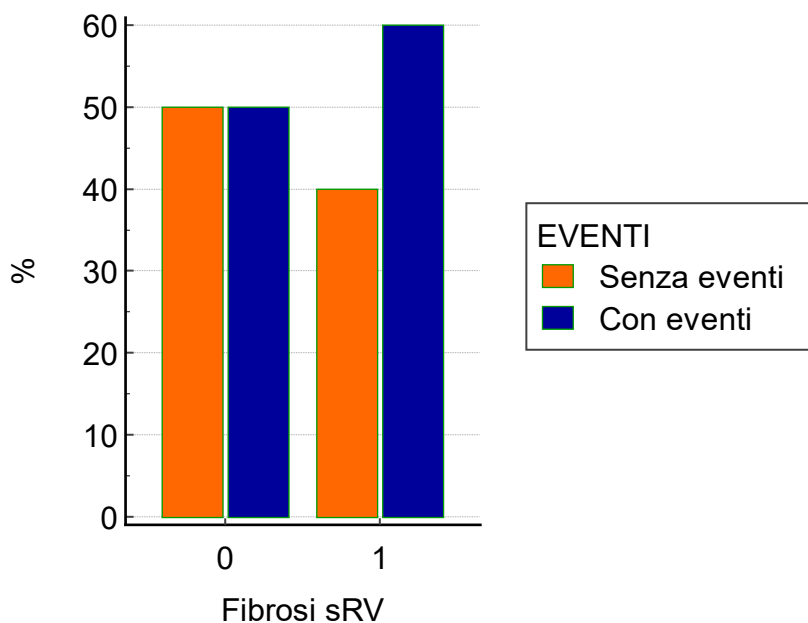


Figura 28 - Prevalenza (in percentuale) della fibrosi del ventricolo destro sistemico nei pazienti con e senza eventi.

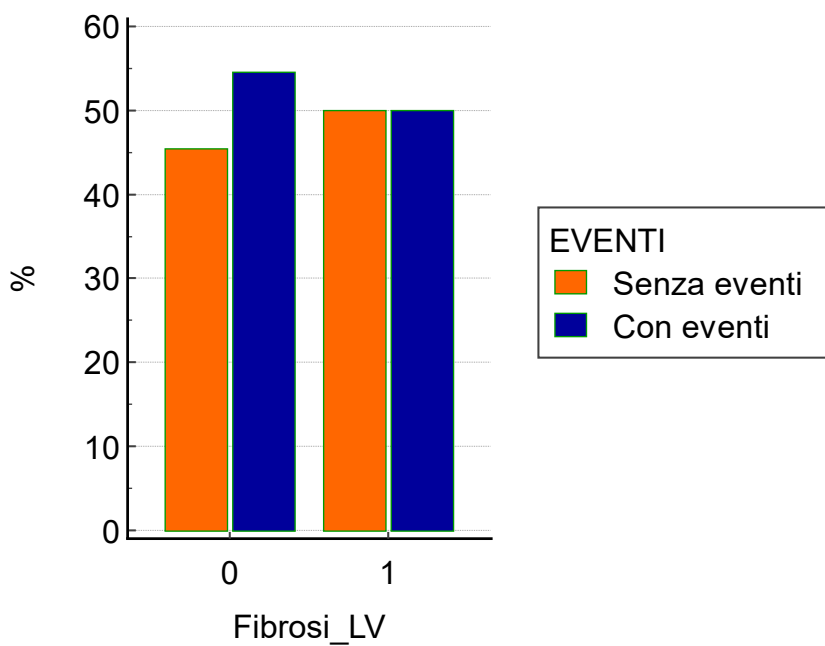


Figura 29 - Prevalenza (in percentuale) della fibrosi del ventricolo sinistro sub-polmonare nei pazienti con e senza eventi.

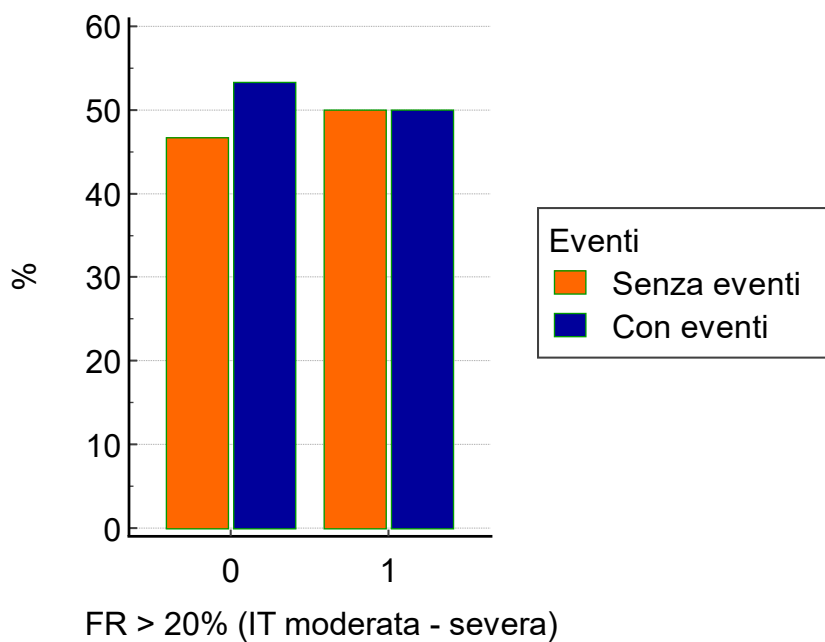


Figura 30 - Prevalenza percentuale di insufficienza della valvola tricuspide sistemica moderata/severa ($TR > 20\%$) nei pazienti con e senza eventi.

4.4 Dati ottenuti con il *feature tracking*

È stato possibile calcolare lo strain miocardico grazie alla tecnica *feature tracking* in tutti i pazienti (n = 21). Sono stati calcolati i valori di strain globale longitudinale, circonferenziale e radiale sia per il ventricolo destro sistemico che per il ventricolo sinistro sub-polmonare. Per il GLS e il GCS è stato possibile calcolare sia il valore *-endo* che *-myo*; tuttavia, per semplificare l'analisi dei dati, si è deciso di considerare solamente il parametro *-endo*.

Si riporta una tabella riassuntiva che elenca, per ciascun ventricolo, i parametri di *myocardial strain* considerati durante lo studio. (Tabella 12)

Ventricolo destro sistemico	Ventricolo sinistro sub-polmonare
sRV_GLSendo	LV_GLSendo
sRV_GCSendo	LV_GCSendo
sRV_GRS	LV_GRS

Tabella 12 - Parametri di strain miocardico calcolati con la tecnica *feature tracking*.

Si è testata la normalità delle variabili con il test di Shapiro-Wilk. sRV_GLSendo, sRV_GCSendo, LV_GLSendo, LV_GCSendo, LV_GRS sono parametri che seguono una distribuzione normale, mentre il sRV_GRS è una variabile continua che non segue una distribuzione normale.

In Tab. 13, si riportano i valori medi di strain globale longitudinale, circonferenziale e radiale del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro sottopolmonare.

Strain miocardico	Numerosità campionaria (n = 21)
Ventricolo destro sistemico	
sRV_GLSendo (%)	-20.2 (SD 5.26)
sRV_GCSendo (%)	-22.0 (SD 4.28)
sRV_GRS (%)	80.2 (IQR 60.1-134)
Ventricolo sinistro sub-polmonare	
LV_GLSendo (%)	-21.1 (SD 6.80)
LV_GCSendo (%)	-24.8 (SD 5.39)
LV_GRS (%)	60.1 (SD 27.6)

Tabella 13 – Valori medi di strain miocardico nella popolazione in esame.

Si è provato a vedere se vi fosse una correlazione statisticamente significativa per i seguenti parametri rispetto il rischio di eventi con un modello di regressione lineare. L'unico parametro che è risultato significativo è il LV_GLSendo ($p = 0.011$). La *Figura 31* mostra il relativo *scatter diagram*.

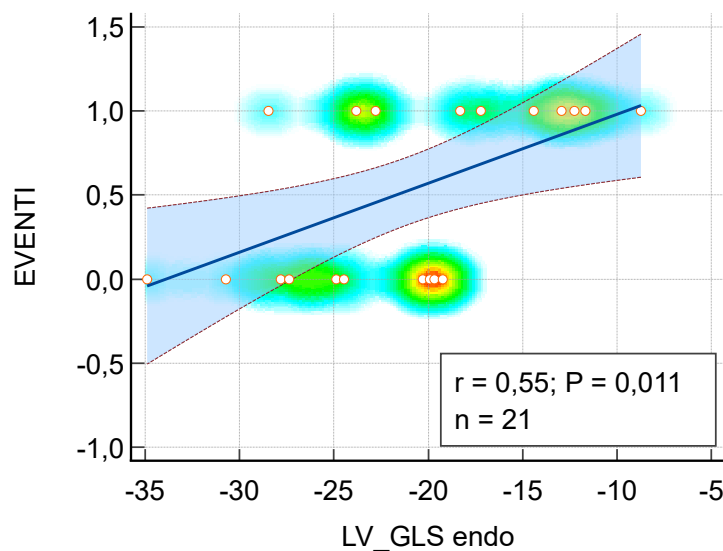


Figura 31 – Modello di regressione lineare tra LV_GLSendo ed eventi clinici ($p = 0.011$).

A seguire, le variabili sono state considerate per l'analisi univariata. È stata esaminata l'eventuale significatività statistica tra i due gruppi rispetto ai parametri e al rischio di eventi clinici. I risultati ottenuti per il ventricolo destro sistemico sono riportati in *Tabella 14*.

	Pazienti con eventi (n = 11)	Pazienti senza eventi (n = 10)	p-value (≤ 0.05)
Ventricolo sistemico			
sRV_GLSendo (%)	-18.6 (SD 5.6)	-22.0 (SD 4.5)	$p = 0.145$
sRV_GCSendo (%)	-21.6 (SD 5.3)	-22.4 (SD 3.1)	$p = 0.655$
sRV_GRS (%)	69.0 (IQR 58.7-116.0)	109.1 (IQR 69.2-138.4)	$p = 0.605$

Tabella 14 - Risultati dell'analisi univariata: correlazione tra i parametri di strain miocardico del sRV e il rischio di eventi clinici.

I risultati ottenuti per il ventricolo sinistro sottopolmonare sono riportati in *Tab. 15*.

	Pazienti con eventi (n = 11)	Pazienti senza eventi (n = 10)	p-value (≤ 0.05)
Ventricolo subpolmonare			
LV_GLSendo (%)	-17.7 (SD 6.3)	-24.9 (SD 5.3)	p = 0.011
LV_GCSendo (%)	-26.5 (SD 6.2)	-23.1 (SD 3.9)	p = 0.156
LV_GRS (%)	51.2 (SD 20.3)	69.9 (SD 32.1)	p = 0.137

Tabella 15 - Risultati dell'analisi univariata: correlazione tra i parametri di strain miocardico del ventricolo sinistro sottopolmonare e il rischio di eventi clinici.

Dall'elaborazione dei dati, si evince che l'unico parametro che risulta significativo all'analisi univariata ed è associato al rischio di eventi è il LV_GLSendo. I pazienti andati incontro ad eventi maggiori sembrano avere un valore di LV_GLSendo meno negativo rispetto ai pazienti senza eventi (-17.7 ± 6.3 vs -24.9 ± 5.3 , $p = 0.011$).

4.5 Dati del test da sforzo cardiopolmonare

Come anticipato nel capitolo "Materiali e Metodi" (*cf.* "3.2 Popolazione dello studio"), il referto del test da sforzo cardiopolmonare era disponibile per 19 pazienti. L'età media all'esecuzione del test era 26.9 ± 10.3 anni. Si riporta la *Tab. 16* che elenca i parametri considerati.

Parametri CPET

- Consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (*peak* VO₂)
- Percentuale di *peak* VO₂ rispetto al predetto
- Quoziente respiratorio (RER)
- Equivalente ventilatorio per la CO₂ (*VE/VCO₂ slope*)
- Oxygen Uptake Efficiency Slope* (OUES)
- Frequenza cardiaca di picco raggiunta durante l'esame (*peak heart rate*)
- Percentuale di frequenza cardiaca massima rispetto al predetto
- Picco di pressione arteriosa sistolica (*peak systolic blood pressure*)

Tabella 16 - Parametri CPET considerati per lo studio in esame.

È stata testata la normalità delle variabili tramite il test di Shapiro-Wilk. Dall'analisi, è risultato che il massimo consumo di O₂, la percentuale di *peak* VO₂ rispetto al predetto e l'*Oxygen Uptake Efficiency Slope* sono variabili normali, mentre le restanti variabili continue non si distribuiscono in modo normale.

La *Tab. 17* mostra i valori di riferimento dei parametri CPET nella coorte in esame.

Parametri CPET (n)	Numerosità campionaria (n = 19)
pVO ₂ (n = 19)	24.4 (SD 5.98)
%VO ₂ predetto (n = 19)	69.6 (SD 13.0)
RER (n = 17)	1.17 (IQR 0.86-1.35)
VE/VCO ₂ (n = 16)	32.8 (IQR 20.9-36.0)
OUES (n = 16)	1715 (SD 519.0)
Peak HR (n = 18)	160 (IQR 77.0-196.0)
% HR predetto (n = 18)	84 (IQR 37.0-97.0)
Peak systolic blood pressure (n = 18)	140 (IQR 120.0-190.0)

Tabella 17 - Valori di riferimento dei parametri CPET nella popolazione in esame.

È stato utilizzato un modello di regressione lineare per valutare l'eventuale correlazione tra singoli parametri CPET e il rischio di eventi clinici. L'unico risultato significativo è rappresentato dalla *peak heart rate* ($p = 0.045$), di cui si riporta il relativo *scatter diagram* (*Figura 32*).

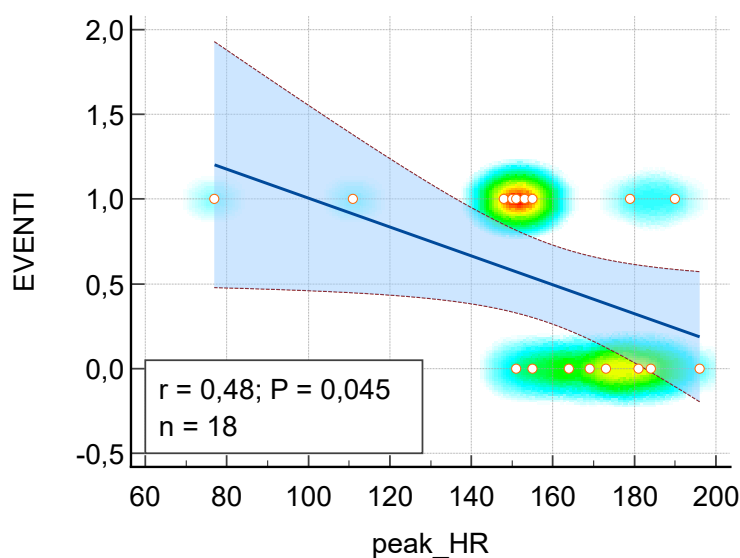


Figura 32 – Modello di regressione lineare che dimostra una correlazione statisticamente significativa tra *peak HR* e il rischio di eventi clinici ($p = 0.045$).

Successivamente, è stata condotta l'analisi univariata; si è valutato se vi fosse una significatività statistica tra i due sottogruppi rispetto al parametro e al rischio di eventi clinici. I risultati sono riportati in *Tabella 18*.

	Pazienti con eventi	Pazienti senza eventi	p-value
Età all'esame (in anni)	30.5 (SD 11.0), n = 10	23.0 (SD 8.3), n = 9	p = 0.116
pVO2	23.2 (SD 6.0), n = 10	25.7 (SD 6.0), n = 9	p = 0.366
%VO2 predetto	70.5 (SD 12.3), n = 10	68.7 (SD 14.4), n = 9	p = 0.768
RER	1.2 (IQR 1.1-1.2), n = 8	1.2 (IQR 1.2-1.3), n = 9	p = 0.440
VE/VCO2	32.7 (IQR 31.1-33.6), n = 7	32.9 (IQR 27.3-35.3), n = 9	p = 0.681
OUESs	1508.5 (SD 363.4), n = 8	1922.0 (SD 589.6), n = 8	p = 0.113
Peak HR	151.0 (IQR 148-155), n = 9	173.0 (IQR 164-181), n = 9	p = 0.034
% HR predetto	81.0 (IQR 76.0-85.0), n = 9	85.0 (IQR 83.0-95.0), n = 9	p = 0.157
Peak systolic BP	140.0 (IQR 130.0-147.0), n = 9	150.0 (IQR 140.0-170.0), n = 9	p = 0.324

Tabella 18 - Risultati dell'analisi univariata: correlazione tra i parametri CPET e il rischio di eventi clinici.

Dall'elaborazione dei dati, si evince che l'unico parametro che risulta significativo all'univariata ed è associato al rischio di eventi è la *peak heart rate* ($p = 0.034$). I pz che hanno avuto eventi raggiungono una *peak heart rate* minore rispetto ai pazienti senza evento (151 (IQR 148-155) vs 173 (IQR 164-181), $p = 0.034$).

4.6 Analisi multivariata

L'analisi multivariata è stata svolta con il test MANCOVA. Sono state considerate le variabili significative all'univariata per il suo svolgimento.

Ricapitolando, le variabili risultate significative all'univariata sono il volume telesistolico indicizzato del ventricolo destro sistemico (sRV_ESVi), lo strain globale longitudinale del ventricolo sinistro (LV_GLSendo) e la *peak heart rate*.

In *Tabella 19*, sono raffigurati i *p-value* dei singoli parametri all'analisi univariata del test MANCOVA. A seguire, è raffigurato il *p-value* dell'analisi multivariata. Laddove il *p-value* non fosse risultato statisticamente significativo all'univariata, il parametro è stato escluso.

Analisi univariata

	Variabile dipendente	<i>p-value</i>
EVENTI	sRV_ESVi	0.058
	LV_GLSendo	0.002
	Peak HR	0.045

Analisi multivariata

	<i>p-value</i>
EVENTI	0.004

Tabella 19 – Risultati del test MANCOVA per sRV_ESVi, LV_GLSendo e peak HR: analisi univariata e multivariata.

All'analisi univariata del test MANCOVA, il parametro sRV_ESVi non è risultato avere un *p-value* significativo, pertanto è stato escluso dall'analisi. Invece, il valore di LV_GLSendo e *peak heart rate* sono risultati significativi.

Pertanto, è stato eseguito un nuovo test MANCOVA che considerasse solamente i parametri statisticamente significativi alla precedente analisi. LV_GLSendo e *peak heart rate* presentano un *p-value* significativo sia all'analisi univariata (rispettivamente, $p = 0.002$ e $p = 0.045$) che all'analisi multivariata ($p = 0.002$). Viene riportata la *Tabella 20* con i relativi risultati a pagina seguente.

Analisi univariata

	Variabile dipendente	<i>p-value</i>
EVENTI	LV_GLSendo	0.002
	Peak HR	0.045

Analisi multivariata

	<i>p-value</i>
EVENTI	0.002

Tabella 20 – Risultati del test MANCOVA per LV_GLSendo e peak HR: analisi univariata e multivariata.

Per quanto riguarda la piccola popolazione in esame nel seguente studio, è possibile affermare che i parametri LV_GLSendo e *peak HR* siano prognostici per il rischio di eventi clinici maggiori.

Successivamente, si è indagato se fosse possibile definire un valore di cut-off che potesse definire un aumentato rischio di eventi clinici nei pazienti con evento rispetto ai pazienti senza evento. A tal proposito, sono state realizzate delle curve ROC e si sono considerati i valori di sensibilità (Se), specificità (Sp) e area sotto la curva (AUC).

4.7 Curve ROC, cut off e *interactive dot diagrams*

Le curve ROC sono state realizzate grazie al software MedCalc versione 22.023. È stato calcolato il valore dell'indice di Youden che meglio massimizza ed ottimizza i valori di sensibilità e specificità dei singoli parametri nel prognosticare il rischio di eventi clinici maggiori.

In riferimento al parametro LV_GLS endo, si è trovato un indice di Youden pari a 0.6364, corrispondente ad una Se = 63.64% e ad una Sp = 100%.

Il valore dell'AUC corrispondente è risultato di 0.818 ($p = 0.001$).

La relativa curva ROC è riportata come *Figura 33* con la relativa *Tabella 21*: i calcoli e i grafici sono stati eseguiti in automatico dal software MedCalc. A partire dall'indice di Youden, si è ricavato il valore del cut-off reale di LV_GLSendo che sembra prevedere in modo accurato il rischio di eventi clinici.

Tale valore è risultato essere pari a $> -19,24$.

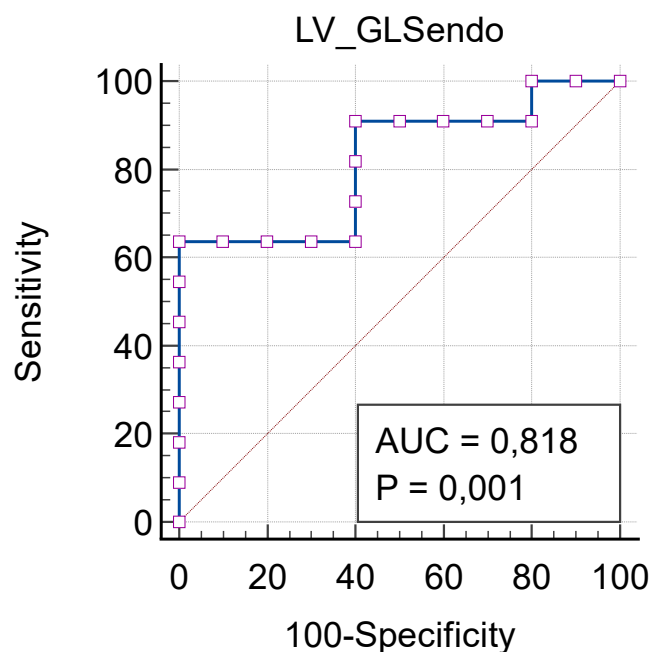


Figura 33 – Curva ROC relativa alla capacità del parametro LV_GLSendo di prognosticare il rischio di eventi maggiori.

Area under the ROC curve (AUC)	0,818
Standard Error	0,0972
95% Confidence interval	0,591 to 0,950
z statistic	3,274
Significance level P (Area=0.5)	0,0011
Youden index J	0,6364
Associated criterion	$> -19,24$
Sensitivity	63,64
Specificity	100,00

Tabella 21 – AUC, indice di Youden, cut-off reale, sensibilità e specificità di LV_GLSendo.

La Tab. 22 mostra i diversi cut-off a seconda del punto di taglio (indice di Youden). Il valore di -19.24 corrisponde a quello avente maggiore sensibilità (Se = 63.64, 95% CI 30.8 – 89.1) e specificità (Sp = 100.00, 95% CI 69.2-100.0).

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
$\geq -34,9$	100,00	71,5 - 100,0	0,00	0,0 - 30,8	1,00	
$> -30,71$	100,00	71,5 - 100,0	20,00	2,5 - 55,6	1,25	0,00
$> -28,46$	90,91	58,7 - 99,8	20,00	2,5 - 55,6	1,14	0,45
$> -24,47$	90,91	58,7 - 99,8	60,00	26,2 - 87,8	2,27	0,15
$> -22,8$	63,64	30,8 - 89,1	60,00	26,2 - 87,8	1,59	0,61
$> -19,24$	63,64	30,8 - 89,1	100,00	69,2 - 100,0		0,36
$> -8,72$	0,00	0,0 - 28,5	100,00	69,2 - 100,0		1,00

Tabella 22 – Cut-off values e coordinate della curva ROC per LV_GLSendo

Si riporta anche il relativo *interactive dot diagram* (Figura 34) che mostra la distribuzione dei valori di LV_GLSendo nella popolazione in esame. Mostra in modo visivamente più chiaro il numero di osservazioni più negative rispetto il cut-off e associate a prognosi migliore *versus* il numero di osservazioni più positive rispetto il cut-off e associate in modo significativo ad un maggiore rischio di eventi clinici maggiori.

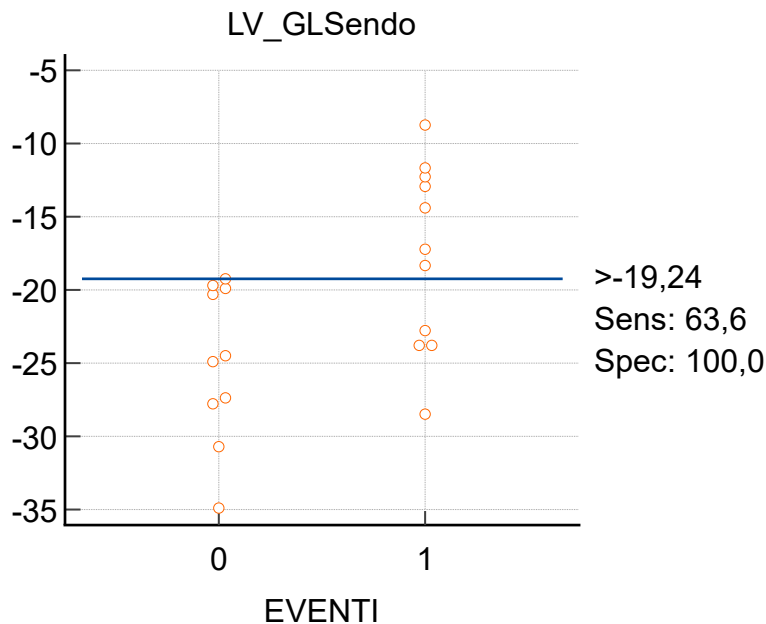


Figura 34 – Interactive dot diagram per il parametro LV_GLSendo.

In riferimento al parametro *peak heart rate*, si è trovato un indice di Youden pari a 0.5556, corrispondente ad una $Se = 77.78\%$ e ad una $Sp = 77.78\%$.

Il valore dell'AUC corrispondente è risultato di 0.802 ($p = 0.009$).

La relativa curva ROC è riportata come *Figura 35* con la relativa *Tabella 23*: i calcoli e i grafici sono stati eseguiti in automatico dal software MedCalc. A partire dall'indice di Youden, si è ricavato il valore del cut-off reale di *peak heart rate* che sembra prevedere in modo accurato il rischio di eventi clinici.

Tale valore è risultato essere pari a ≤ 155 bpm.

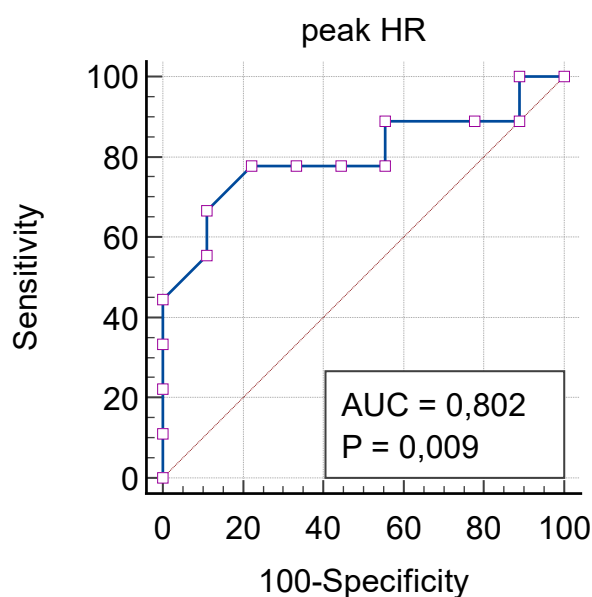


Figura 35 – Curva ROC relativa alla capacità del parametro *peak HR* di prognosticare il rischio di eventi maggiori.

Area under the ROC curve (AUC)	0,802
Standard Error	0,115
95% Confidence interval	0,551 to 0,949
z statistic	2,630
Significance level P (Area=0.5)	0,0085
Youden index J	0,5556
Associated criterion	≤ 155
Sensitivity	77,78
Specificity	77,78

Tabella 23 –AUC, indice di Youden, cut-off reale, sensibilità e specificità di *peak HR*.

La *Tab. 24* mostra i diversi cut-off a seconda del punto di taglio (indice di Youden). Il valore di 155 bpm corrisponde a quello avente maggiore sensibilità ($Se = 77.78$, 95% CI 40.0-97.2) e specificità ($Sp = 77.78$, 95% CI 40.0-97.2).

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<77	0,00	0,0 - 33,6	100,00	66,4 - 100,0		1,00
≤150	44,44	13,7 - 78,8	100,00	66,4 - 100,0		0,56
≤151	55,56	21,2 - 86,3	88,89	51,8 - 99,7	5,00	0,50
≤153	66,67	29,9 - 92,5	88,89	51,8 - 99,7	6,00	0,38
≤155	77,78	40,0 - 97,2	77,78	40,0 - 97,2	3,50	0,29
≤173	77,78	40,0 - 97,2	44,44	13,7 - 78,8	1,40	0,50
≤179	88,89	51,8 - 99,7	44,44	13,7 - 78,8	1,60	0,25
≤184	88,89	51,8 - 99,7	11,11	0,3 - 48,2	1,00	1,00
≤190	100,00	66,4 - 100,0	11,11	0,3 - 48,2	1,12	0,00
≤196	100,00	66,4 - 100,0	0,00	0,0 - 33,6	1,00	

Tabella 24 – Cut-off values e coordinate della curva ROC per peak HR.

Si riporta anche il relativo *interactive dot diagram* (Figura 36) che mostra la distribuzione dei valori di *peak heart rate* nella popolazione in esame. Mostra in modo visivamente più chiaro il numero di osservazioni che non hanno raggiunto il cut-off e sono associate a prognosi negativa. Il numero di osservazioni collocate al di sopra del cut-off sono associate ad un minore rischio di eventi clinici.

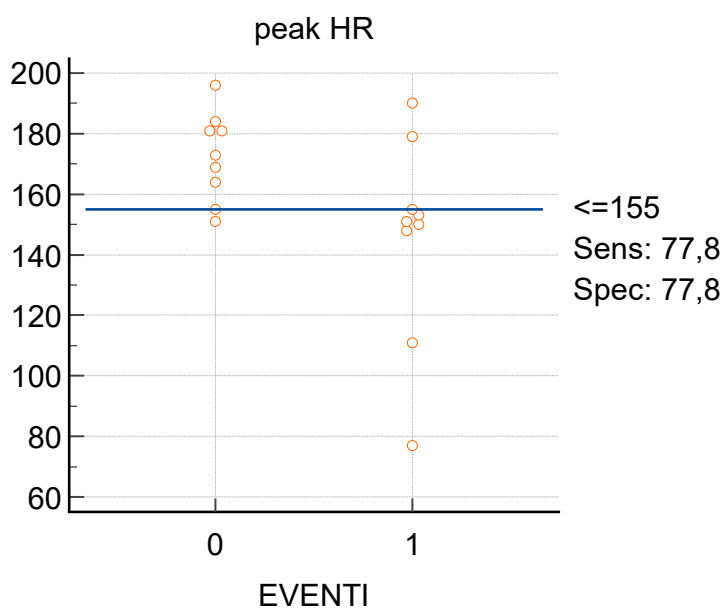


Figura 36 – Interactive dot diagram per il parametro peak heart rate.

Capitolo 5

DISCUSSIONE

Questo studio utilizza per la prima volta tecniche di *feature tracking* in RM cardiaca per analizzare la funzione miocardica del ventricolo sinistro sottopolmonare in pazienti con ventricolo destro sistemico. I nostri dati dimostrano un'associazione significativa fra eventi maggiori ed una ridotta funzione del ventricolo sinistro sottopolmonare e la frequenza di picco al test cardiopolmonare.

Al meglio delle nostre conoscenze, soltanto pochi lavori si sono focalizzati sul ventricolo sinistro sub-polmonare nei pazienti con ventricolo destro sistemico. In particolare, il gruppo di E. Surkova *et al.* ha pubblicato due studi basati su risultati ecocardiografici, tecnica che non è stata utilizzata nel nostro studio. Nel 2021, hanno condotto uno studio su 157 pz, dimostrando che la disfunzione del ventricolo sinistro sub-polmonare in ecocardiografia si associa ad una maggiore severità dello scompenso del sRV e ad un peggioramento della classe NYHA. (105) Invece, nel 2023, hanno constatato, in una coorte di 180 pz, che alcuni parametri ecocardiografici del ventricolo sinistro (LV-ESDi, LV-FAC) sono in grado di prognosticare il rischio di mortalità e necessità di trapianto. (106)

Dunque, questi studi sembrano inaugurare un nuovo panorama: qual è il ruolo del ventricolo sinistro sub-polmonare, per anni trascurato, nei pazienti con sRV? La sua valutazione può prevedere il rischio di eventi clinici? Il suo studio dovrebbe essere incluso nel follow-up di routine?

Lo studio condotto presso il nostro centro, oggetto della seguente tesi di laurea, ha prodotto risultati che sembrano rispondere affermativamente alla domanda. Infatti, sia all'analisi univariata che alla multivariata, è emerso il ruolo della significatività statistica dello strain longitudinale globale del ventricolo sinistro subpolmonare nel prevedere il rischio di eventi clinici maggiori.

Nella nostra analisi, inizialmente, sono stati quantificati parametri volumetrici in RM cardiaca sia per il ventricolo destro sistemico che, in particolare, per il ventricolo sinistro sub-polmonare. Successivamente, è stato confrontato il valore medio di questi parametri tra i due gruppi di pazienti, con e senza eventi.

Per quanto riguarda il sRV, si è osservato che i pz con pregressi eventi avevano volumi medi telediastolici e telesistolici maggiori rispetto ai pz senza eventi. Invece, la frazione d'eiezione era minore nel gruppo con eventi. Questi dati sono in linea con la storia naturale del sRV, su cui si è discusso molto in letteratura. Infatti, quando si colloca in posizione sub-aortica, il VD si rimodella poiché deve sostenere un circolo caratterizzato da pressioni e resistenze maggiori. Come meccanismo di adattamento, all'inizio aumenta la propria contrattilità e dimensione; tuttavia, nel tempo, la condizione diventa maladattativa ed esita in un quadro di disfunzione sisto-diastolica. Si specifica che, nello studio, sono stati presi in considerazione anche altri parametri, quali lo *stroke index*, lo *stroke volume* e il *cardiac index* del sRV; tuttavia, non sono emerse significative differenze tra i due gruppi considerati.

Per quanto riguarda il ventricolo sinistro sub-polmonare, si è notato che i pazienti con pregressi eventi clinici presentavano un sinistro sub-polmonare caratterizzato da volumi telediastolici e telesistolici minori. Questo nostro dato è in controtendenza con i risultati del gruppo di ricerca di Santens *et al.* (2022). Il loro studio ha evidenziato, in una popolazione di 33 pazienti con sRV e fisiologia biventricolare, che valori maggiori di LV EDVi e LV ESVi (valutati in RM cardiaca, sia a riposo, sia sotto sforzo) si associano ad un aumentato rischio di scompenso del ventricolo destro sistemico, aritmie ed exitus. Tuttavia, lo studio condotto da Santens *et al.* (71) aveva più pz con correzione Mustard/Senning (58%), età maggiore (37 ± 8 anni), con maggior numero di casi di IT moderata/severa (63%). Quindi i risultati del gruppo di Santens possono riflettere uno stadio più avanzato della patologia rispetto al nostro studio. In questo senso, i nostri dati assumono maggior valore, perché la disfunzione del ventricolo sinistro subpolmonare è associata ad eventi già in una fase più precoce di patologia, e quindi assumono particolare importanza nella stratificazione del rischio.

Successivamente, si è valutata la frazione d'eiezione del VS sub-polmonare. Nella nostra coorte, i pazienti con eventi avevano una maggiore LV_EF rispetto al gruppo senza eventi. Tuttavia, è noto che la frazione d'eiezione potrebbe non essere un parametro abbastanza sensibile per rilevare cambiamenti nella funzione ventricolare. (107) Per questo motivo, è stato introdotto lo strain come indice intrinseco di contrattilità miocardica e di funzionalità cardiaca. (108)

Anche in questo caso, il confronto dello *stroke volume*, dello *stroke index* e del *cardiac index* del ventricolo sinistro tra gruppi non ha prodotto risultati statisticamente significativi. Lo stesso si può dire per il rapporto tra i volumi telediastolici del ventricolo destro sistemico e del ventricolo sinistro.

Per completare l'interpretazione delle immagini di RM cardiaca, si è valutato se vi fosse una significativa associazione tra presenza di fibrosi del sRV e/o del LV e rischio di eventi maggiori. Lo studio non ha evidenziato alcuna correlazione tra questi due variabili; i nostri risultati sono in linea con lo studio di Preim *et al.* (109), condotto su 20 pazienti: questo gruppo di ricerca ha osservato che, nella coorte esaminata, soltanto un pz aveva fibrosi. I restanti partecipanti non avevano fibrosi, nonostante avessero avuto eventi clinici significativi (ad esempio, un 65% dei soggetti aveva avuto episodi aritmici). Verosimilmente, non sembra esservi correlazione tra fibrosi ventricolare ed eventi maggiori.

Tuttavia, in linea con altri studi (51), abbiamo osservato una maggiore presenza di fibrosi a livello del ventricolo sinistro in entrambi i gruppi di pz, con e senza eventi. Si specifica che è ancora incerto se il monitoraggio della fibrosi del ventricolo sinistro sub-polmonare abbia un ruolo effettivo nel follow-up.

L'ultimo parametro qualitativo che si è valutato in RM cardiaca è la presenza di insufficienza della valvola tricuspide sistemica moderata o severa (FR > 20%). Anche in questo caso, non è stata dimostrata una correlazione significativa con il rischio di eventi maggiori.

Successivamente, sono stati analizzati i valori di strain miocardico ottenuti con la tecnica *feature tracking* in RM cardiaca. Tale indagine ha permesso di dare un interessante contributo alla letteratura scientifica. Infatti, come anticipato all'inizio

di questa discussione, si è osservata una relazione statisticamente significativa tra lo strain globale longitudinale del ventricolo sinistro (LV_GLSendo) e il rischio di eventi. Tale riscontro suggerisce che la disfunzione preclinica del sinistro sub-polmonare possa prevedere il rischio di eventi clinici. Pertanto, anche con una EF conservata, un valore di LV GLS > -19.24 potrebbe indicare una disfunzione ventricolare sinistra silente. L'identificazione precoce di questa condizione è essenziale per prevedere il possibile peggioramento della funzionalità del sRV e l'aumento del rischio di eventi correlati.

Nell'articolo precedentemente citato (71), Santens *et al.* affermano che i parametri standard utilizzati nel follow-up di questi pazienti sono spesso insufficienti per determinare la disfunzione e il deterioramento pre-clinico. L'aver identificato che il GLS del ventricolo sinistro potrebbe essere utile in questo senso apre nuove possibilità per il monitoraggio e la gestione di questa coorte di pazienti. Pertanto, come suggerito negli studi precedenti per quanto riguarda il versante ecocardiografico (105),(106), si raccomanda di includere la valutazione del ventricolo sinistro sub-polmonare nel follow-up di routine di questi pazienti, anche tramite *feature tracking* in RM cardiaca. Saranno necessari ulteriori studi per confermare queste evidenze preliminari.

L'ultima parte del nostro studio si è concentrata sull'analisi di dati ricavati con il test da sforzo cardiopolmonare e l'eventuale correlazione con il rischio di eventi clinici maggiori. Il CPET ha già un consolidato ruolo nel follow-up dei pazienti con ventricolo destro sistemico. Tradizionalmente, i principali parametri considerati sono il massimo consumo di ossigeno (*peak* VO_2) e l'equivalente ventilatorio per VCO_2 (VE/VCO_2). (110) Tuttavia, dal nostro studio, emerge un altro parametro interessante, coerente con i più recenti lavori pubblicati in letteratura in merito al CPET: la frequenza cardiaca di picco. Una diminuzione di questo dato è in grado di prevedere in modo statisticamente significativo il rischio di eventi.

Già nel 2019, Rog *et al.* (67) avevano osservato che la ridotta capacità di esercizio nei pazienti con sRV ($n = 48$) era dovuta a vari fattori: la disfunzione del sRV, un'insufficienza severa della valvola tricuspide e l'incompetenza cronotropa,

ovvero la difficoltà ad aumentare la frequenza cardiaca durante lo sforzo. Quest'ultima evidenza è in linea con il risultato conseguito nel nostro studio.

Sempre nel 2019, Gonçalves *et al.* (111) hanno dimostrato che una frequenza cardiaca alla soglia anaerobica ≤ 95 bpm aveva un elevato valore predittivo per il rischio di scompenso del destro sistemico. Sebbene l'*endpoint* clinico fosse diverso rispetto quello del presente studio, il loro gruppo ha ulteriormente confermato che la frequenza cardiaca è un parametro prognostico interessante da monitorare in questa coorte di pazienti durante le visite di follow-up.

Anche Iriart *et al.* (2020) hanno dimostrato che l'intolleranza all'esercizio fisico, tipica dei pz con ventricolo destro sistemico, è legata alla incompetenza cronotropa, come Rog *et al.* un anno prima. (112) Anche questo studio è coerente con i risultati che abbiamo ottenuto.

Infine, nel 2022, Aarsvold *et al.* (110) hanno condotto uno studio su 40 pz post AtSO e hanno dimostrato che i parametri OUES indicizzato e *peak heart reate* potrebbero avere una capacità prognostica più affidabile in merito alla probabilità di eventi a 6 mesi rispetto ai tradizionali VO_2 e VE/VCO_2 . (29) I nostri dati sono in linea anche con il seguente articolo per quanto riguarda la *peak HR*.

La frequenza cardiaca di picco sembra essere un dato accurato per la valutazione della tolleranza all'esercizio fisico nei pazienti con sRV, in virtù dell'incompetenza cronotropa che li caratterizza. Tuttavia, si precisa che tale deficit potrebbe essere influenzato dalla terapia farmacologica in corso; ad esempio, l'assunzione di beta-bloccanti può impedire al paziente di raggiungere la frequenza cardiaca attesa durante il test da sforzo. Per questo motivo, sono stati proposti diversi cut-off percentuali per definire l'incompetenza cronotropa. Questa condizione si definisce quando il soggetto non raggiunge l'80% della frequenza cardiaca prevista durante il CPET; tale valore di riferimento si abbassa al 62% se il paziente è in terapia con beta-bloccanti. (112)

Dall'analisi condotta nella seguente tesi di laurea, è stato evidenziato un valore di *peak heart rate* ≤ 155 bpm come cut-off associato ad un aumentato rischio di eventi clinici nella coorte in esame. Finora, come analizzato in precedenza, il principale

parametro esaminato è sempre stato il consumo di ossigeno al picco dello sforzo (*peak VO₂*), ma quanto emerso fa riflettere in merito alla possibilità di considerare anche altri parametri CPET durante il follow-up.

5.1 Limiti dello studio

Il principale limite di questo studio è la piccola numerosità campionaria della popolazione esaminata. I cut-off proposti sono stati definiti sulla base delle storie cliniche di 21 soggetti. Per verificare la validità dei risultati ottenuti, sarebbe opportuno condurre uno studio con numerosità campionaria più ampia.

Per quanto riguarda il *post-processing*, si segnala che il calcolo dello strain è relativamente *time consuming*; tuttavia, se lo svolgimento dei calcoli è svolto da personale con *expertise*, i tempi si riducono.

In merito al CPET, il principale limite è rappresentato dai contesti clinici in cui non è possibile eseguirlo (per es. scarsa *compliance* dei pz e rischio di eventi aritmici).

5.2 Prospettive future

Si incoraggia l'aumento della numerosità campionaria per i successivi studi, al fine di verificare se i valori di cut-off ottenuti differiscano in modo significativo rispetto a quelli da noi identificati.

Inoltre, sarebbe utile considerare il ruolo dei parametri esaminati in questo studio in relazione ai singoli eventi clinici. In particolare, si potrebbe valutare la correlazione dello strain ventricolare con il rischio di eventi aritmici, il secondo evento più frequente in analisi.

Infine, si potrebbe valutare una correlazione tra cut-off e terapia farmacologica. Ad esempio, se il valore di LV_GLSendo > -19.24 e/o la *peak heart rate* ≤ 155 bpm e si decidesse di implementare la terapia anti-scompenso (ad esempio, aggiungendo sacubitril/valsartan e/o gliflozine), si osserverebbe un miglioramento della condizione di questi pazienti? Sarebbe statisticamente significativo?

Capitolo 6

CONCLUSIONI

Questo studio ha identificato due parametri chiave (*LV_GLSendo* e *peak heart rate*) con potenziale valore prognostico per i pazienti con ventricolo destro sistemico. Questi risultati potrebbero migliorare significativamente il monitoraggio e la gestione di questa popolazione, suggerendo un focus maggiore sul ventricolo sinistro sub-polmonare - misurando il GLS - e l'uso del CPET come parte del follow-up di routine.

I cut-off identificati, con $LV_GLSendo > -19.24$ e $peak HR \leq 155$ bpm, sono potenziali soglie di riferimento significative, da utilizzare ed implementare nel follow-up per identificare i pazienti a rischio di eventi.

Tuttavia, le limitazioni dello studio sottolineano la necessità di ulteriori ricerche per confermare queste osservazioni e ottimizzare i protocolli clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, *et al.*, National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure, "Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure", *Circulation*, 2006 Oct 24; 114(17):1883-91.
2. Aslanger E, "The Evolution of the Cardiovascular System: A Hemodynamic Perspective", *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2022 Oct; 50(7):518-526.
3. Bettex DA, Prêtre R, Chassot PG, "Is our heart a well-designed pump? The heart along animal evolution", *European Heart Journal*, 2014 Sept 7; 35(34):2322–32.
4. De Felici M, Bouché M, "Lo sviluppo dell'apparato circolatorio" in "Embriologia Umana: Morfogenesi, Processi molecolari, Aspetti clinici". De Felici M, Boitani C, Bouché M, Canipari R, Dolfi A, Filippini A, Musarò A, Papaccio G, Salustri A *eds*, Piccin Nuova Libreria S.p.A. *publ*, Padova, 2020 Apr 1, pag. 323 (316-356).
5. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R, "Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review", *Journal of the American College of Cardiology*, 2019 Apr 2; 73(12):1463-1482.
6. Männer J, "The anatomy of cardiac looping: a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations", *Clinical Anatomy*, 2009 Jan; 22(1):21-35.
7. Anastasi G *et al.*, "Sistema cardiovascolare: il cuore" in "Trattato di anatomia umana sistematica e funzionale - volume 1". Anastasi G, Cannas M, Cavaletti G, Cinti S, Cremona O, D'Agata V, De Caro R, Donato RF, Familiari G, Fornai F, Gaudio E, Gulisano M, Manzoli L, Michetti F, Miscia S, Montella A, Quacci D, Rezzani R, Ribatti D, Rossi P, Sbarbati A, Secchiero P, Sette C, Sforza C, Tacchetti C, Vercelli A, Vitale M, Zauli G, Zecchi S *eds*, Edi.Ermes srl *publ*, Milano, 2020 Jul, pag. 493 (477-526).
8. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ, "Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle", *Circulation*, 2008 Mar; 117(11):1436-48.
9. Netter FH, "Tavola 224" in "Atlante di Anatomia Umana - 6° edizione". Netter FH *ed*, Edra *publ*, 2018 Dec 13.

10. Goor DA, Lillehei CW. "Congenital malformations of the heart" in "Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations". Goord DA, Lillehei CW *eds*, Grune & Stratton *publ*, New York, 1975, 1–37.
11. Molnár AÁ, Sánta A, Merkely B, "Echocardiography Imaging of the Right Ventricle: Focus on Three-Dimensional Echocardiography", *Diagnostics (Basel)*, 2023 Jul 25; 13(15):2470.
12. Lippmann MR, Maron BA, "The Right Ventricle: From Embryologic Development to RV Failure", *Current Heart Failure Reports*, 2022 Oct; 19(5):325-333.
13. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, *et al.*, "Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association", *Circulation*, 2018 May 15; 137(20):e578–622.
14. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA, "Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management", *Circulation*, 2018 Jan 30; 137(5):508–18.
15. Hahn RT, Lerakis S, Delgado V, Addetia K, Burkhoff D, Muraru D, *et al.* "Multimodality Imaging of Right Heart Function", *Journal of the American College of Cardiology*, 2023 May; 81(19):1954–73.
16. Škorić-Milosavljević D, Tadros R, Bosada FM, Tessadori F, Van Weerd JH, Woudstra OI, *et al.*, "Common Genetic Variants Contribute to Risk of Transposition of the Great Arteries", *Circulation Research*, 2022 Jan 21; 130(2):166–80.
17. Canan A, Ashwath R, Agarwal PP, François C, Rajiah P, "Multimodality Imaging of Transposition of the Great Arteries", *Radiographics*, 2021 Mar-Apr; 41(2):338–60.
18. Fogel MA, Anwar S, Broberg C, Browne L, Chung T, Johnson T, Muthurangu V, Taylor M, Valsangiacomo-Buechel E, Wilhelm C., "Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/European Society of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging Guidelines for the Use of Cardiac Magnetic Resonance in Pediatric Congenital and Acquired Heart Disease: Endorsed by The American Heart Association", *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2022 Jun; 15(6):e014415.
19. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, *et al.*, "Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies", *International Journal of Epidemiology*, 2019 Apr; 48(2):455–63.

20. 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", *European Heart Journal*, 2021 Feb; 42(6):563-645.
21. G. Thiene, C. Frescura, "Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease", *Cardiovascular Pathology*, 2010 Oct; vol. 19(5), pp. 259-74.
22. Cashman TJ, Trivedi CM, "Human 3p14.3: A Regulatory Region in Transposition of the Great Arteries", *Circulation Research*, 2022 Jan 21; 130(2):181–3.
23. Nakajima Y, "Mechanism responsible for D-transposition of the great arteries: Is this part of the spectrum of right isomerism?", *Congenital Anomalies (Kyoto)*, 2016 Sept; 56(5):196–202.
24. Mancuso D, "Cardiopatie congenite" in "Manuale di Cardiologia". Ilceto S and R. Razzolini eds, Piccin Nuova Libreria S.p.A. publ, Padova, 2019, pag. 386 (pp. 385-460)
25. Fricke TA, Bell D, Daley M, d'Udekem Y, Brizard CP, Alphonso N, Konstantinov IE, "The influence of coronary artery anatomy on mortality after the arterial switch operation", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020 Jul; 160(1):191-199.e1.
26. Gittenberger-de Groot AC, Koenraadt WMC, Bartelings MM, Bökenkamp R, DeRuiter MC, Hazekamp MG, et al., "Coding of coronary arterial origin and branching in congenital heart disease: The modified Leiden Convention", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018 Dic; 156(6):2260–9.
27. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E, "Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries: an updated review", *Ultrasonography*, 2020 Oct; 39(4):331–9.
28. Pozza A, Reffo E, Castaldi B, Cattapan I, Avesani M, Biffanti R, et al., "Utility of Fetal Cardiac Resonance Imaging in Prenatal Clinical Practice: Current State of the Art", *Diagnostics*, 2023 Nov 24; 13(23):3523.
29. Bevilacqua F, Pasqualin G, Ferrero P, Micheletti A, Negura DG, D'Aiello AF, et al., "Overview of Long-Term Outcome in Adults with Systemic Right Ventricle and Transposition of the Great Arteries: A Review", *Diagnostics (Basel)*, 2023 Jun 28; 13(13):2205.

30. Ciuca C, Balducci A, Angeli E, Di Dio M, Assenza GE, Mariucci E, *et al.* "Long Term Follow-Up of Patients with Systemic Right Ventricle and Biventricular Physiology: A Single Centre Experience" *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2023 May 17; 10(5):219.
31. Krause U, Teubener ST, Müller MJ, Schneider HE, Paul T, "Fate After the Mustard Procedure for d-Transposition of the Great Arteries: Impact of Age, Complexity, and Atrial Tachyarrhythmias: A Single Center Experience", *Pediatric Cardiology*, 2023 Dic; 44(8):1746–53.
32. Jatene AD, *et al.* "Anatomic correction of transposition of the great vessels", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1976 Sep; vol. 72 (3), pp. 364–370.
33. Jonas RA, "The Arterial Switch Operation in 2019: How to Do It and How to Teach It", *World Journal for the Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2019 Jan; 10(1):90–7.
34. Di Salvo G, Miller O, Babu Narayan S, Li W, Budts W, Valsangiacomo Buechel ER, *et al.*, "Imaging the adult with congenital heart disease: a multimodality imaging approach—position paper from the EACVI", *European Heart Journal - Cardiovasc Imaging*, 2018 Oct 1; 19(10):1077–98.
35. Kavga M, Banjoko A, Poole E, Stickley J, Desai T, Miller P, *et al.*, "Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries in Utero: Morphological Spectrum, Outcomes and Pitfalls in Fetal Diagnosis", *Pediatric Cardiology*, 2024 Jun; 45(5):1089–99.
36. Wallis GA, Debich-Spicer D, Anderson RH, "Congenitally corrected transposition", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011 May 14; 6:22.
37. Zandstra TE, Jongbloed MRM, Widya RL, Ten Harkel ADJ, Holman ER, Mertens BJA, *et al.*, "Validation and Feasibility of Echocardiographic Assessment of Systemic Right Ventricular Function: Serial Correlation With MRI", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021 Mar 16; 8:644193.
38. Kuehl KS, Loffredo CA, "Population-based study of l-transposition of the great arteries: Possible associations with environmental factors", *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003 Mar; 67(3):162–7.
39. Almajed MR, Almajed A, Khan N, Obri MS, Ananthasubramaniam K., "Systemic right ventricle complications in levo-transposition of the great arteries: A case report and review of literature", *World Journal of Cardiology*, 2023 Oct 26; 15(10):542–52.
40. Silversides CK, Roche SL, "Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Untangling the Mechanisms of Right Ventricular Dysfunction", *Journal of the American College of Cardiology*, 2022 Apr; 15(4):575-577.

41. Baruteau A, Abrams DJ, Ho SY, Thambo J, McLeod CJ, Shah MJ, "Cardiac Conduction System in Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries and Its Clinical Relevance", *Journal of the American Heart Association*, 2017 Dec 2; 6(12):e007759.
42. Kumar TKS, "Congenitally corrected transposition of the great arteries", *Journal of Thoracic Disease*, 2020 Mar; 12(3):1213–8.
43. Van Praagh R, Papagiannis J, Grünenfelder J, Bartram U, Martanovic P, "Pathologic anatomy of corrected transposition of the great arteries: Medical and surgical implications", *American Heart Journal*, 1998;135(5):772–85.
44. Pickin CC, Castle J, Shaji V, Banjoko A, Chambault AL, Seale AN, *et al.*, "Congenitally Malformed Hearts: Aspects of Teaching and Research Involving Medical Students", *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2021 Mar 28; 8(4):34.
45. Kowalik E, Kwiatek-Wrzosek A, Klisiewicz A, Lutynska A, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, "Systemic right ventricle in elderly patients with congenitally corrected transposition of the great arteries: Clinical profile, cardiac biomarkers, and echocardiographic parameters", *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2020 Aug; 24(2):92-96.
46. Van Dissel AC, Opotowsky AR, Burchill LJ, Aboulhosn J, Grewal J, Lubert AM, *et al.*, "End-stage heart failure in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multicentre study", *European Heart Journal*, 2023 Sept 7; 44(34):3278–91.
47. Furuta A, Shinkawa T, Okugi S, Yoshida H, Niinami H, "Tricuspid valve replacement provides better long-term survival and tricuspid valve function than repair in patients with systemic right ventricle", *JTCVS Open*, 2023 Jul; 15:382–93.
48. Kutty S, Danford DA, Diller GP, Tutarel O, "Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries", *Heart*, 2018 Jul; 104(14):1148–55.
49. Barrios PA, Zia A, Pettersson G, Najm HK, Rajeswaran J, Bhimani S, *et al.*, "Outcomes of treatment pathways in 240 patients with congenitally corrected transposition of great arteries", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021 Mar; 161(3):1080-1093.e4.
50. Mac Felmly L, Mainwaring RD, Ho DY, Arunamata A, Algaze C, Hanley FL, "Results of the Double Switch Operation in Patients Who Previously Underwent Left Ventricular Retraining", *World Journal of Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2024 May; 15(3):279–86.

51. Sabbah BN, Arabi TZ, Shafqat A, Abdul Rab S, Razak A, Albert-Brotons DC, "Heart failure in systemic right ventricle: Mechanisms and therapeutic options", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023 Jan 10; 9:1064196.
52. Venkatesh P, Evans AT, Maw AM, Pashun RA, Patel A, Kim L, *et al.*, "Predictors of Late Mortality in D-Transposition of the Great Arteries After Atrial Switch Repair: Systematic Review and Meta-Analysis", *Journal of the American Heart Association*, 2019 Oct 23; 8(21):e012932.
53. Woudstra OI, Zandstra TE, Vogel RF, Van Dijk APJ, Vliegen HW, Kiès P, *et al.*, "Clinical Course Long After Atrial Switch: A Novel Risk Score for Major Clinical Events", *Journal of the American Heart Association*, 2021 Feb; 10(5):e018565.
54. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA, "Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure", *Circulation*, 2008 Apr 1;117(13):1717-1731.
55. Roberts WC, Jameson LC, Bahmani A, Roberts CS, Rafael AE, Hall SA, "Morphological and Functional Characteristics of the Right Ventricle Functioning as a Systemic Ventricle for Decades After an Atrial Switch Procedure for Complete Transposition of the Great Arteries", *American Journal of Cardiology*, 2019 Jun 1; 123(11):1863-1867.
56. Szymański P, Klisiewicz A, Lubiszewska B, Lipczyńska M, Konka M, Kuśmierczyk M, Hoffman P, "Functional anatomy of tricuspid regurgitation in patients with systemic right ventricles", *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2010 May; 23(5):504-10.
57. Silini A, Avesani M, Houyel L, Thambo JB, Iriart X, "The pivotal role of tricuspid regurgitation in the failing systemic right ventricle: The “chicken and egg story”", *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2022 Aug;115(8–9):476–86.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al.*, "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2015 Jan; 28(1):1-39.e14.
59. Mah K, Mertens L, "Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Paediatric Heart Disease: A Practical Clinical Approach", *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease*, 2022 May 13; 1(3):136-157.
60. Richardson RR, "Imaging Modalities: Advantages and Disadvantages" in "Atlas of Acquired Cardiovascular Disease Imaging in Children". Richardson RR *ed.*, Springer Cham *publ*, Cham (Switzerland), 2017, pp. 1–4.

61. Brady B, King G, Murphy RT, Walsh D, "Myocardial strain: a clinical review", *Irish Journal of Medical Science*, 2023 Aug; 192(4):1649-1656.
62. Geenen LW, van Grootel RWJ, Akman K, Baggen VJM, Menting ME, Eindhoven JA, Cuypers JAAE, Boersma E, van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, "Exploring the Prognostic Value of Novel Markers in Adults With a Systemic Right Ventricle", *Journal of the American Heart Association*, 2019 Sep 3; 8(17):e013745.
63. Ansari Ramandi MM, Hendriks PM, Voors AA, van den Bosch AE, van Melle JP, "Bioactive adrenomedullin as a marker of congestion and disease progression in patients with a systemic right ventricle", *International Journal of Cardiology*, 2024 Aug 1; 408:132107.
64. Shafer KM, Mann N, Hehn R, Ubeda Tikkanen A, Valente AM, Geva T, Gauthier N, Rhodes J, "Relationship between Exercise Parameters and Noninvasive Indices of Right Ventricular Function in Patients with Biventricular Circulation and Systemic Right Ventricle", *Congenital Heart Disease*, 2015 Sep-Oct; 10(5):457-65.
65. Ladouceur M, Redheuil A, Soulat G, Delclaux C, Azizi M, Patel M, Chatellier G, Legendre A, Iserin L, Boudjemline Y, Bonnet D, Mousseaux E; STARS Investigators, "Longitudinal strain of systemic right ventricle correlates with exercise capacity in adult with transposition of the great arteries after atrial switch", *International Journal of Cardiology*, 2016 Aug 15; 217:28-34.
66. Hornung A, Vollmer D, Wiegand G, Apitz C, Latus H, Hofbeck M, Sieverding L, "A Comprehensive Functional Analysis in Patients after Atrial Switch Surgery", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021 Dec; 69(S 03):e32-e40.
67. Rog B, Salapa K, Okolska M, Dluzniewska N, Werynski P, Podolec P, Tomkiewicz-Pajak L, "Clinical Evaluation of Exercise Capacity in Adults with Systemic Right Ventricle", *Texas Heart Institute Journal*, 2019 Feb 1; 46(1):14-20.
68. Di Salvo G, Pacileo G, Rea A, Limongelli G, Baldini L, D'Andrea A, *et al.*, "Transverse strain predicts exercise capacity in systemic right ventricle patients", *International Journal of Cardiology*, 2010 Nov 19; 145(2):193-6.
69. Helsen F, Claus P, Van De Bruaene A, Claessen G, La Gerche A, De Meester P, Claeys M, Gabriels C, Petit T, Santens B, Troost E, Voigt JU, Bogaert J, Budts W, "Advanced Imaging to Phenotype Patients With a Systemic Right Ventricle", *Journal of the American Heart Association*, 2018 Oct 16; 7(20):e009185.

70. Rad AA, Vardanyan R, Lopuszko A, Alt C, Stoffels I, Schmack B, Ruhparwar A, Zhigalov K, Zubarevich A, Weymann A, "Virtual and Augmented Reality in Cardiac Surgery", *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2022 Mar; 37(1):123-127.
71. Santens B, Helsen F, Van De Bruaene A, De Meester P, Budts AL, Troost E, Moons P, Claus P, Rega F, Bogaert J, Budts W, "Adverse functional remodelling of the subpulmonary left ventricle in patients with a systemic right ventricle is associated with clinical outcome", *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2022 Apr 18; 23(5):680-688.
72. Chaix MA, Dore A, Mondésert B, Mongeon FP, Roy V, Desrosiers-Gagnon C, Guertin MC, White M, Ibrahim R, O'Meara E, Rouleau JL, Khairy P, "Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor vs. placebo in congenital systemic right ventricular heart failure: the PARACYS-RV trial", *European Heart Journal*, 2024 Apr 21; 45(16):1481-1483.
73. Nederend M, Kiès P, Regeer MV, Vliegen HW, Mertens BJ, Robbers-Visser D, Bouma BJ, Tops LF, Schalijs MJ, Jongbloed MRM, Egorova AD, "Tolerability and beneficial effects of sacubitril/valsartan on systemic right ventricular failure", *Heart*, 2023 Sep 28; 109(20):1525-1532.
74. Fusco F, Scognamiglio G, Merola A, Iannuzzi A, Palma M, Grimaldi N, Sarubbi B, "Safety and Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: A Prospective Single-Center Study", *Circulation: Heart Failure*, 2023 Feb; 16(2):e009848.
75. Fusco F, Scognamiglio G, Abbate M, Merola A, Grimaldi N, Ciriello GD, Sarubbi B, "Dapagliflozin in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: Results From the DAPA-SERVE Trial", *JACC Heart Failure*, 2024 Apr; 12(4):789-791.
76. Neijenhuis RML, Nederend M, Jongbloed MRM, Kiès P, Rotmans JI, Vliegen HW, Jukema JW, Egorova AD, "The potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of systemic right ventricular failure in adults with congenital heart disease", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023 Jun 26; 10:1093201.
77. Gonzalez-Fernandez O, De Rita F, Coats L, Crossland D, Nassar MS, Hermuzi A, Santos Lopes B, Woods A, Robinson-Smith N, Petit T, Seller N, O'Sullivan J, McDiarmid A, Schueler S, Hasan A, MacGowan G, Jansen K, "Ventricular assist devices in transposition and failing systemic right ventricle: role of tricuspid valve replacement", *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2022 Aug 3; 62(3):ezac130.
78. Chandra M, Paray AA, "Natural Physiological Changes During Pregnancy", *Yale J Biol Med*, 2024 Mar 29; 97(1):85-92.

79. Khan A, Kim YY, "Pregnancy in complex CHD: focus on patients with Fontan circulation and patients with a systemic right ventricle", *Cardiology in the Young*, 2015 Dec; 25(8):1608-14.
80. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, "ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy", *European Heart Journal*, 2018 Sep 7; 39(34):3165-3241.
81. Jain VD, Moghbeli N, Webb G, Srinivas SK, Elovitz MA, Paré E, "Pregnancy in women with congenital heart disease: the impact of a systemic right ventricle", *Congenital Heart Disease*, 2011 Mar-Apr; 6(2):147-56.
82. Grassetonio E, Galia M, Lo Re G, La Grutta L, La Tona G, Midiri M, "Requisiti hardware e software: preparazione del paziente" in "Risonanza magnetica cardiaca". De Cobelli F, Natale L eds, Springer-Verlag Italia publ, Milano, 2010, pag. 3 (pp. 3-17).
83. DiLorenzo MP, Grosse-Wortmann L, "Myocardial Fibrosis in Congenital Heart Disease and the Role of MRI", *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2023 Jun 1; 5(3):e220255.
84. Cheung YF, Lam WWM, So EKF, Chow PC, "Differential myocardial fibrosis of the systemic right ventricle and subpulmonary left ventricle after atrial switch operation for complete transposition of the great arteries", *IJC Heart & Vasculature*, 2020 Aug 11; 30:100612
85. Frank L, Dillman JR, Parish V, Mueller GC, Kazerooni EA, Bell A, Attili AK, "Cardiovascular MR imaging of conotruncal anomalies", *Radiographics*. 2010 Jul-Aug; 30(4):1069-94.
86. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E, "Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing", *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2020 Mar 12; 22(1):19.
87. Rajiah PS, Kalisz K, Broncano J, Goerne H, Collins JD, François CJ, Ibrahim ES, Agarwal PP, "Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications", *Radiographics*, 2022 Jul-Aug; 42(4):968-990.
88. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C, "Strain imaging using cardiac magnetic resonance", *Heart Failure Reviews*, 2017 Jul; 22(4):465-476.

89. Smith, K., Hor, K.N., Mazur, W. *et al.*, "Cardiac MRI strain analysis demonstrates systemic right ventricular dysfunction late after atrial switch procedure despite normal ejection fraction", *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2010; 12(1): 24.
90. Muser D, Castro SA, Santangeli P, Nucifora G, "Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging", *World Journal of Cardiology*, 2018 Nov 26; 10(11):210-221.
91. Badano LP, Muraru D, Parati G, Haugaa K, Voigt JU, "How to do right ventricular strain", *European Heart Journal - Cardiovasc Imaging*, 2020 Aug; 21(8):825-827.
92. Avesani M, Sabatino J, Borrelli N, Cattapan I, Leo I, Pelaia G, Moscatelli S, Bianco F, Bassareo P, Martino F, Leonardi B, Oreto L, Guccione P, Di Salvo G, "The mechanics of congenital heart disease: from a morphological trait to the functional echocardiographic evaluation", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2024 Apr 8; 11:1301116.
93. Ho SY, Nihoyannopoulos P, "Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions", *Heart*, 2006; 92(suppl 1):i2–i13.
94. Buckberg G, Hoffman JI, "Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum", *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014 Dec; 148(6):3166-71.e1-4.
95. Valle C, Ujvari A, Elia E, Lu M, Gauthier N, Hoganson D, Marx G, Powell AJ, Ferraro A, Lakatos B, Tóser Z, Merkely B, Kovacs A, Harrild DM, "Right ventricular contraction patterns in healthy children using three-dimensional echocardiography", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023 Aug 3; 10:1141027.
96. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, Lindberg H, Smith HJ, Smevik B, Smiseth OA, Andersen K, "Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion", *Journal of the American College of Cardiology*, 2007 Jun 26; 49(25):2450-6.
97. Lipczyńska M, Szymański P, Kumor M, Klisiewicz A, Mazurkiewicz Ł, Hoffman P, "Global longitudinal strain may identify preserved systolic function of the systemic right ventricle", *Canadian Journal of Cardiology*, 2015 Jun; 31(6):760-6.
98. Tutarel O, Orwat S, Radke RM, Westhoff-Bleck M, Vossler C, Schülke C, Baumgartner H, Bauersachs J, Röntgen P, Diller GP, "Assessment of myocardial function using MRI-based feature tracking in adults after atrial repair of transposition of the great arteries: Reference values and clinical utility", *International Journal of Cardiology*, 2016 Oct 1; 220:246-50.

99. Samyn MM, Yan K, Masterson C, Goot BH, Saudek D, Lavoie J, Kinney A, Krolikowski M, Hor K, Cohen S, "Echocardiography vs cardiac magnetic resonance imaging assessment of the systemic right ventricle for patients with d-transposition of the great arteries status post atrial switch", *Congenital Heart Disease*, 2019 Nov; 14(6):1138-1148.
100. Burkhardt BEU, Kellenberger CJ, Franzoso FD, Geiger J, Oxenius A, Valsangiacomo Buechel ER, "Right and Left Ventricular Strain Patterns After the Atrial Switch Operation for D-Transposition of the Great Arteries-A Magnetic Resonance Feature Tracking Study", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2019 Apr 9; 6:39.
101. Gregov A, Hrabak Paar M, "Magnetic Resonance Imaging Assessment of Right Ventricular Deformation in Patients With Transposition of the Great Arteries", *Journal of Thoracic Imaging*, 2022 Nov 1; 37(6):W85-W91.
102. 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", *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2013 Jun 13; 15(1):51.
103. Morais P, Marchi A, Bogaert JA, Dresselaers T, Heyde B, D'hooge J, Bogaert J, "Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking using a non-rigid, elastic image registration algorithm: assessment of variability in a real-life clinical setting", *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2017 Feb 17; 19(1):24.
104. Willinger L, Brudy L, Meyer M, Oberhoffer-Fritz R, Ewert P, Müller J, "Overweight and Obesity in Patients with Congenital Heart Disease: A Systematic Review", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021 Sep 21; 18(18):9931.
105. Surkova E, Segura T, Dimopoulos K, Bispo D, Flick C, West C *et al.*, "Systolic dysfunction of the subpulmonary left ventricle is associated with the severity of heart failure in patients with a systemic right ventricle", *International Journal of Cardiology*, 2021 Febr 1; 324:66–71.
106. Surkova E, Constantine A, Xu Z, Segura de la Cal T, Bispo D, West C *et al.*, "Prognostic significance of subpulmonary left ventricular size and function in patients with a systemic right ventricle", *European Heart Journal of Cardiovascular Imaging*, 2023 Dic 21; 25(1):58–65.
107. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, *et al.*, "Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values", *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2015 Aug; 16(8):871–81.

108. Samarai D, Ingemansson SL, Gustafsson R, Thilén U, Hlebowicz J, "Global longitudinal strain correlates to systemic right ventricular function", *Cardiovascular Ultrasound*, 2020 Dic; 18(1):4.
109. Preim U, Hoffmann J, Lehmkuhl L, Kehrmann J, Riese F, Daehnert I *et al.*, "Systemic right ventricles rarely show myocardial scars in cardiac magnetic resonance delayed-enhancement imaging", *Clinical Research in Cardiology*, 2013 May 1; 102(5):337–44.
110. Aarsvold KJ, Danford DA, Yetman AT, "Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Adverse Outcome Following Atrial Switch Procedure", *Pediatric Cardiology*, 2022 March; 43(3):561–6.
111. Gonçalves AV, Mano T, Agapito A, Rosa SA, de Sousa L, Rio P *et al.*, "Prognostic power of anaerobic threshold parameters in patients with transposition of the great arteries and systemic right ventricle", *Cardiology in the Young*, 2019 Dic; 29(12):1445–51.
112. Iriart X, Le Quellenec S, Pillois X, Jaussaud J, Jalal Z, Roubertie F, *et al.*, "Heart rate response during exercise predicts exercise tolerance in adults with transposition of the great arteries and atrial switch operation", *International Journal of Cardiology*, 2020 Jan 15; 299:116–22.