

Aggiornamenti in tema di valvulopatia mitralica

- How to MitraClip: selezione del giusto paziente
E. Agricola
- Follow-up ecocardiografico dei soggetti sottoposti a riparazione della valvola mitrale con sistema MitraClip
L. Ascione
- Riparazione percutanea dell'insufficienza mitralica mediante Sistema Mitraclip: sviluppi futuri
C. Tamburino
- Insufficienza mitralica severa asintomatica e chirurgia precoce
G. Demicheli
- Insufficienza mitralica da mucopolisaccaridosi: diagnosi ecocardiografica
P. Russo

HOW TO MITRACLIP: SELEZIONE DEL GIUSTO PAZIENTE

Eustachio Agricola

*Laboratori di Ecocardiografia, Cardiologia Clinica ed UTIC
Ospedale San Raffaele - Milano*

L'insufficienza mitralica (IM) colpisce circa il 10% degli individui di età >75 anni (1). La chirurgia open rappresenta a tutt'oggi il gold standard per il trattamento dell'IM severa. Tuttavia più del 50% dei pazienti sono esclusi dal trattamento chirurgico standard per la presenza di importanti comorbidità (2). Il trattamento percutaneo transcateretere rappresenta una valida alternativa terapeutica in questi pazienti. La riparazione edge-to-edge transcateretere con sistema MitraClip (Abbott Vascular Inc, Menlo Park, CA, USA) si è dimostrata sicura, efficace e versatile in differenti scenari clinici.

Il processo di selezione del candidato ideale al trattamento con MitraClip passa attraverso la valutazione di 2 aspetti fondamentali: 1. Il profilo clinico del paziente prima, 2. L'eleggibilità anatomica poi. Tuttavia, se da un lato il profilo clinico del potenziale candidato a MitraClip è abbastanza definito come suggerito anche dalle linee guida ESC, dall'altro molto meno definiti sono i criteri di eleggibilità anatomica con la mancanza di linee guida/raccomandazioni su tale argomento.

Il profilo clinico ideale del potenziale candidato a MitraClip è delineato dal paziente con severa disfunzione ventricolare sinistra associata ad IM funzionale (IMF) in terapia medica ottimizzata già sottoposto, ma non-responder, a CRT (nei pazienti in cui vi è indicazione) e persistenza di sintomi e dai pazienti con IM organica (IMO) severa sintomatica. In entrambi i casi i pazienti sono giudicati dallo Heart Team ad elevato rischio chirurgico e con una aspettativa di vita maggiore di un anno, nonostante le comorbidità. Tali profili clinici configurano un'indicazione di classe II livello di evidenza C secondo le linee guida ESC (3), di fatto indicazioni del tutto simili per l'IMF, fatta eccezione per l'elevato rischio chirurgico, all'intervento chirurgico standard.

Appurata l'indicazione clinica al possibile trattamento percutaneo, il passo successivo è rappresentato dallo studio della fattibilità anatomica. Come precedentemente accennato a tutt'oggi non esistono dei criteri ben definiti di eleggibilità anatomica a MitraClip così come delle raccomandazioni ufficiali o documenti di consenso, ma in linea generale possiamo ritenere che è possibile identificare da un lato un continuum di quadri anatomo-ecocardiografici di fattibilità con livelli crescenti di difficoltà tecnica e conseguenti risultati a

breve-medio periodo anche soprattutto in base all’expertise del team, e dall’altro dei quadri anatomico-ecocardiografici di non fattibilità. I criteri di eleggibilità anatomica raccomandati nel Trial EVEREST (criteri EVEREST) hanno rappresentato nei primi anni post-EVEREST la guida per la fattibilità anatomica a MitraClip (Tab. 1) (4). Ad oggi pur mantenendo un ruolo di linea guida per la selezione dei pazienti nei centri con un volume di procedure medio-basso o in fase di start up, possono ritenersi in parte o del tutto superati. Infatti, considerando sempre il livello di expertise del team posso essere ritenuti anatomicamente fattibili quadri anatomico-ecocardiografici sia funzionali che organici che deviano da tali criteri.

Tab. 1 Criteri EVEREST di fattibilità anatomica.

Criteri anatomici raccomandati
Origine del jet dalla regione A2-P2
Coaptation lenght ≥ 2 mm
Coaptation depth < 11 mm
Flail gap 10 mm
Flail width 15 mm
Area valvolare mitralica ≥ 4 cm ²

Riguardo i pazienti con IMF, quadri di malapposizione simmetrica per tethering apicale con severo rimodellamento valvolare (coaptation depth > 11 mm) e di malapposizione asimmetrica per prevalente tethering posteriore possono essere considerati potenziali candidati a MitraClip (Fig. 1). Infatti, nel primo caso, inizialmente considerato non fattibile secondo i criteri EVEREST, l’esperienza ha dimostrato che il grasping dei leaflets in tali circostanze può essere addirittura favorito da questo tipo di anatomia; nel tethering asimmetrico la Clip rappresenta la naturale alternativa percutanea all’edge-to-edge chirurgica, opzione terapeutica ideale al trattamento delle lesioni funzionali asimmetriche poiché non peggiora il tethering contrariamente a quanto accade con l’anuloplastica sottodimensionata. In entrambi i casi un aspetto importante da considerare non tanto sulla fattibilità in senso stretto, quanto sul risultato finale è l’entità della dilatazione anulare associata. Infatti, tanto maggiore sarà la dilatazione anulare associata e parallelamente l’estensione del jet, tanto maggiore sarà la probabilità di ottenere un risultato subottimale.

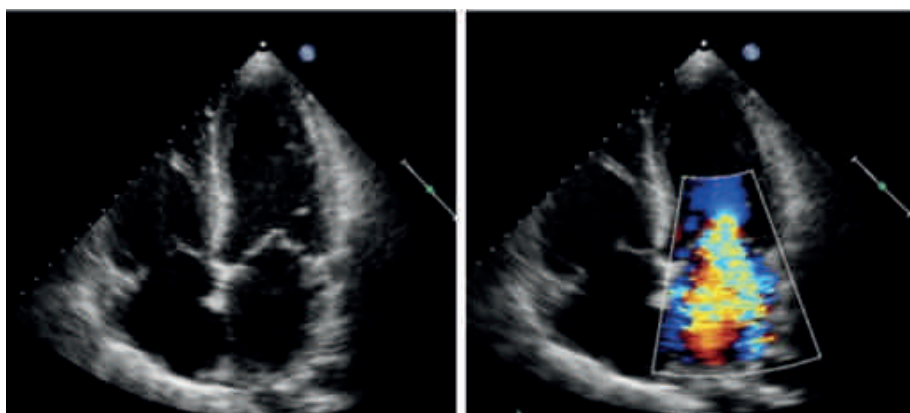


Fig. 1 A

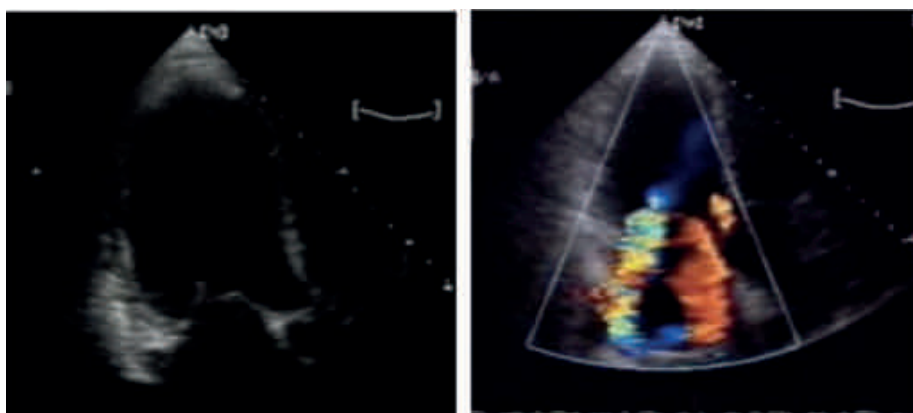


Fig. 1 B

Fig. 1 Pattern ecocardiografici di IM funzionale. A) Malapposizione simmetrica con importante rimodellamento valvolare e dislocazione apicale con jet centrale. B) Malapposizione asimmetrica con jet ad origine centrale e direzione eccentrica

Altro parametro funzionale da considerare sia nelle forme funzionali che organiche è l'entità della coaptazione residua tra i lembi (coaptation lenght). Una coaptazione residua di ≥ 2 mm è raccomandata secondo i criteri EVEREST come criterio di eleggibilità. Tuttavia, anche l'assenza completa di coaptazione non rappresenta un criterio anatomico assoluto di esclusione se non in forme con severa dilatazione anulare associata ad estrema mancanza di coaptazione (Fig. 2). Infatti, anche in caso di mancanza relativa di coaptazione, mediante accorgimenti tecnici intraprocedurali, quali ad esempio l'infusione di adenosina, è possibile la cattura i lembi. L'adenosina provocando una bradicardia estrema fino all'asistolia determina, un avvicinamento dei lembi agevolando il grasping degli stessi.

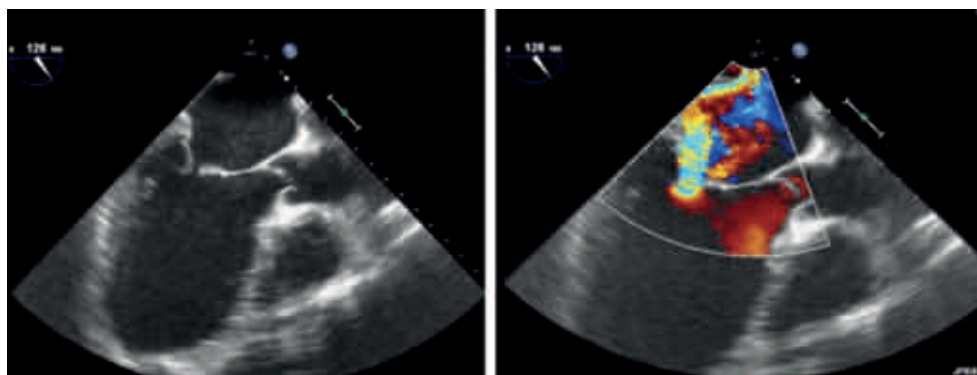
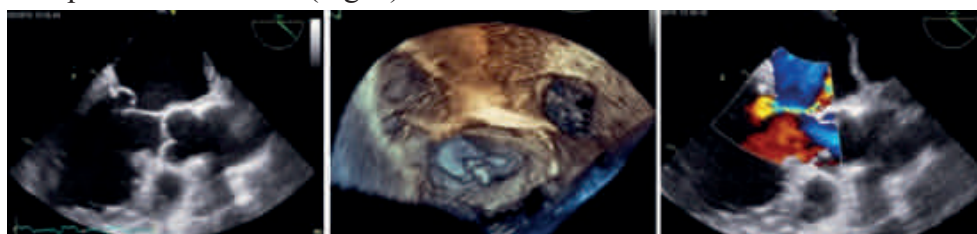
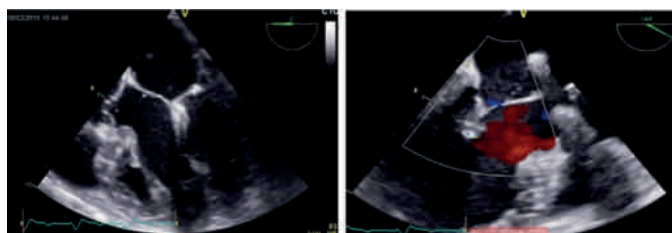


Fig. 2 Completa assenza di coaptazione tra i lembi

Riguardo la patologia organica la chirurgia tradizionale resta a tutt'oggi la terapia di scelta per la correzione del vizio valvolare, mentre il trattamento percutaneo è riservato ai pazienti non candidabili a chirurgia tradizionale. Nell'ambito della patologia organica, il flail o il prollasso secondari a patologia degenerativa figurano come lesioni potenzialmente trattabili con risultati soddisfacenti a breve-medio termine. In tale contesto, come regola generale si può ritenere che lesioni singole, localizzate e ben definite con un flail gap ≤ 10 mm e non estese (flail width contenuto) rappresentino le lesioni ideali potenzialmente trattabili con MitraClip. A tal proposito le lesioni coinvolgenti le porzioni centrali della valvola (scallop P2 e segmento A2) risultano le lesioni più facilmente aggredibili con una elevata probabilità di successo periprocedurale in termini di rigurgito residuo e con una relativa bassa percentuale di complicanze anche per team con un livello di expertise non elevato (Fig. 3).



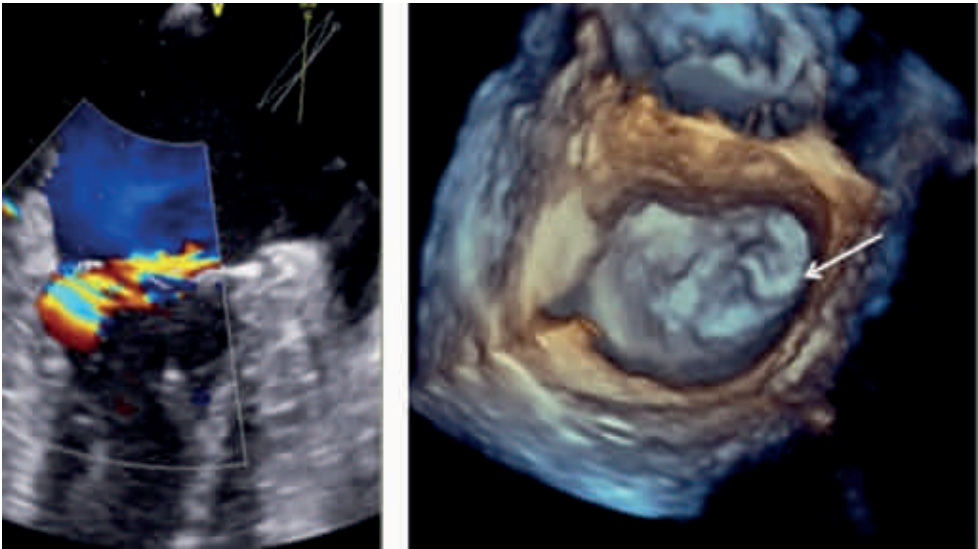
A



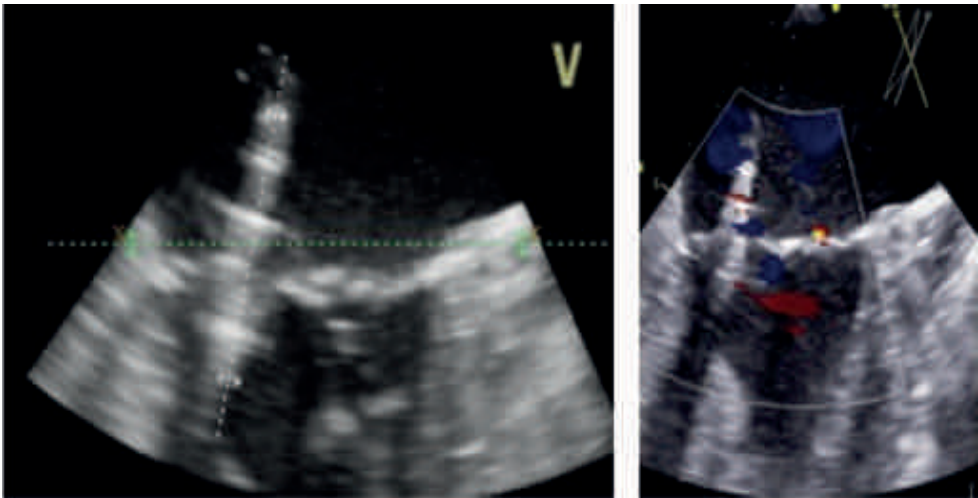
B

Fig. 3 Prollasso di P2. A) Immagini 2D, colorDoppler e ricostruzione 3D. B) Dopo rilascio della clip assenza di IM residua

Tuttavia oggi sono comunemente trattate, da team con expertise medio-alto, anche lesioni contenute coinvolgenti le porzioni medial (A3 e P3) e laterali (A1 e P1) della valvola con discreto successo periprocedurale (Fig. 4).



A



B

Fig. 4 Flail di P3. A) ColorDoppler e ricostruzione 3D chirurgica (flail P3 indicata con freccia). B) Dopo cattura dei lembi, buon risultato con scomparsa dell'insufficienza

Sempre nell'ambito della patologia organica, l'IM da meccanismo di tipo III secondario a processo di retrazione fibrotica di eziologia reumatica o secondario

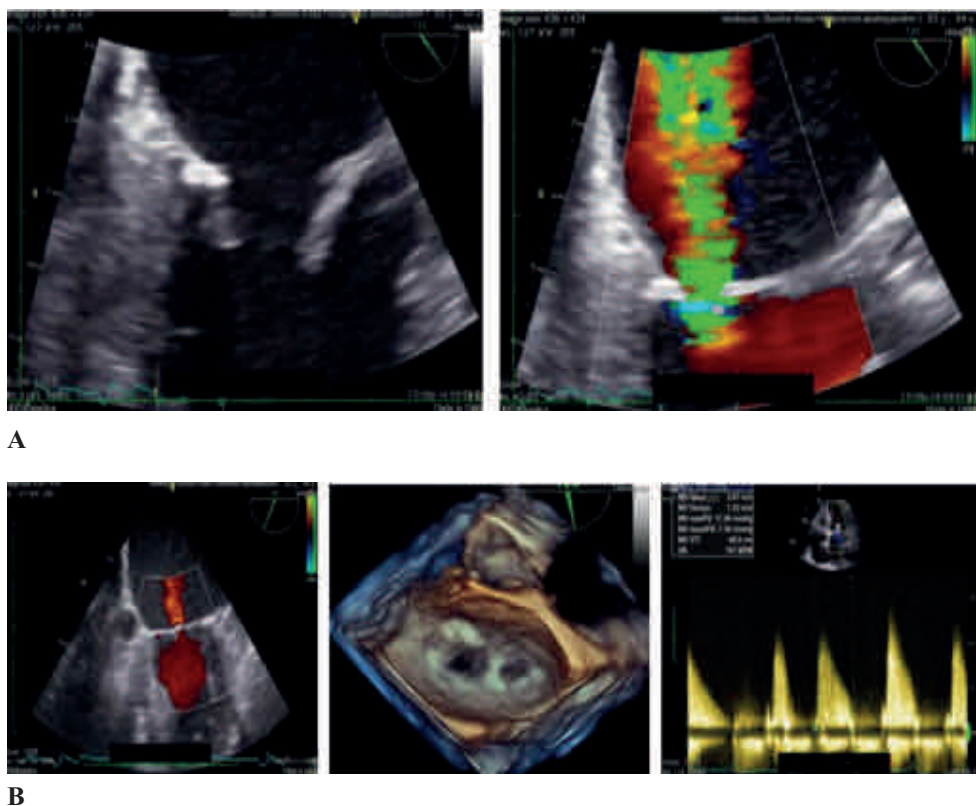


Fig. 5 IM tipo III da lesione organica secondaria a processo degenerativo fibrotico in paziente post-TAVI. A) Ispessimento dei lembi e retrazione fibrotica degli stessi con jet ad origine centrale. B) Post-Clip. Risultato efficace con ottimo bridge di tessuto (immagine 3D) e gradiente residuo transmitralico di 7 mmhg

a processo degenerativo fibro-calcifico (es. pazienti con stenosi aortica degenerativa) viene generalmente considerata lesione challenging da trattare mediante MitraClip. Tuttavia un'accurata valutazione della valvola che evidenzia alcune caratteristiche anatomico-funzionali favorevoli quali l'assenza di calcificazioni dei lembi, spessore non eccessivamente aumentato, dimensioni del lembo posteriore sufficienti per la cattura, motilità conservata, area valvolare residua accettabile, origine centrale del jet, consente di identificare in maniera personalizzata singoli casi potenzialmente candidabili al trattamento percutaneo con difficoltà procedurali contenute, discreto successo procedurale e basso rischio di stenosi residua (Fig. 5).

Se da un lato come si evince dai paragrafi precedenti è possibile identificare meccanismi e lesioni potenzialmente trattabili con differenti gradi di difficoltà tecnica e di probabilità di successo, dall'altro è possibile identificare delle caratteristiche

anatomo-funzionali che precludono o quasi la possibilità di trattamento mediante MitraClip (Tab. 2).

Tab. 2

Criteri di esclusione
Calcificazioni dei lembi nell'area di grasping
Calcificazione dell'hinge joint mitro-aortica
Erosione del margine libero dei lembi da esito endocarditico
Lacerazione dei lembi
Endocardite mitralica attiva
Estrema retrazione del lembo posteriore
Puntura transettale non fattibile (es. presenza di device interatriale)
Area valvolare mitralica < 3.5 cm ²
Lembo posteriore corto < 7 mm con motilità conservata
Malattia di Barlow
Criteri di cautela
Area valvolare mitralica 4.0 - < 3.5 cm ²
Lembo posteriore corto (7 - < 10 mm) ma con motilità conservata
Cleft o subcommissure nella zona di origine del jet
Flail width > 15 mm associata a severa dilatazione anulare
Atrio sinistro di piccole dimensioni

La presenza di calcificazioni dei lembi nella zona di grasping rappresenta una controindicazione assoluta dato l'elevato rischio di lacerazione dei lembi e di embolizzazione di materiale calcifico (Fig. 6). Così come la presenza di calcificazioni dell'hinge joint mitro-aortica è una lesione insidiosa ad altissimo rischio di lacerazione dopo chiusura della Clip (Fig. 7). L'estrema retrazione in termini di motilità del lembo posteriore rappresenta una limitazione funzionale che rende tecnicamente difficoltosa o quasi impossibile la cattura dei lembi, così come le ridotte dimensioni del lembo posteriore (< 7 mm) pur in presenza di conservata motilità (Fig. 8 e 9). Un'area valvolare mitralica < 3.5 cm² preclude la possibilità di trattamento per il rischio di stenosi mitralica significativa post MitraClip. Tale condizione anatomica, a parte la patologia reumatica e la degenerazione fibrotica dei lembi, è possibile riscontrarla nel contesto della patologia degenerativa da deficit fibroelastico in pazienti anziani. Infatti, in tali situazioni generalmente la lesione è singola, l'anulus mitralico non ri-

sulta dilatato e frequentemente calcifico il che contribuisce alla riduzione dell'area valvolare (Fig. 10).

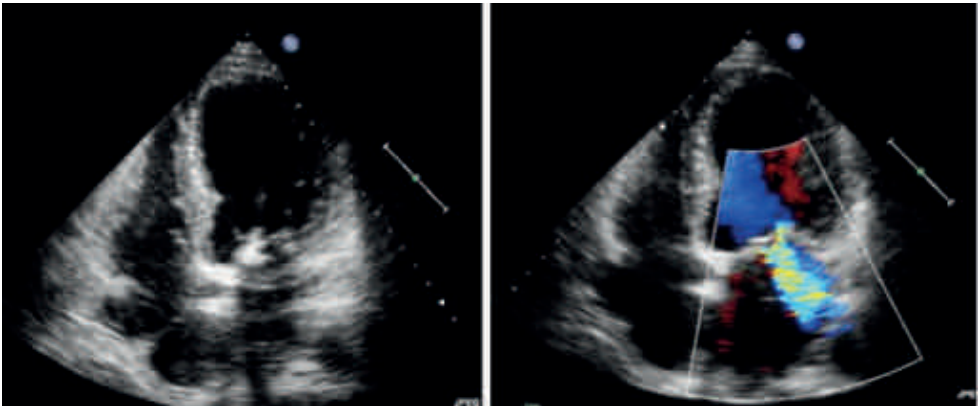


Fig. 6 Calcificazioni della grasping zone

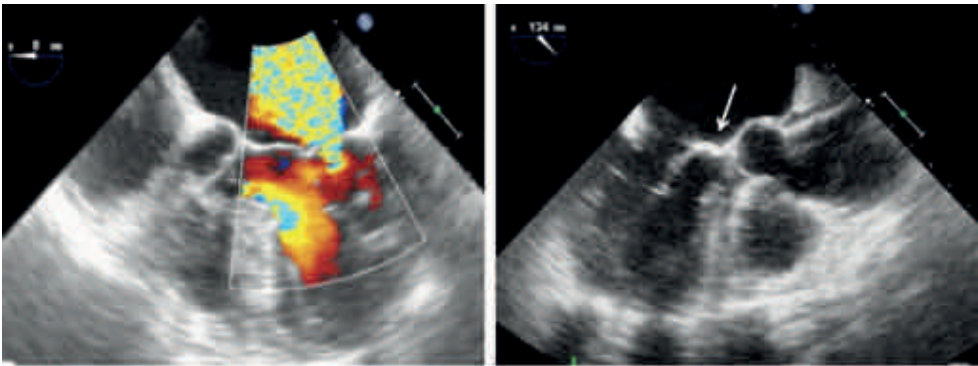


Fig. 7 Calcificazioni dello hinge joint mitro-aortica (freccia)

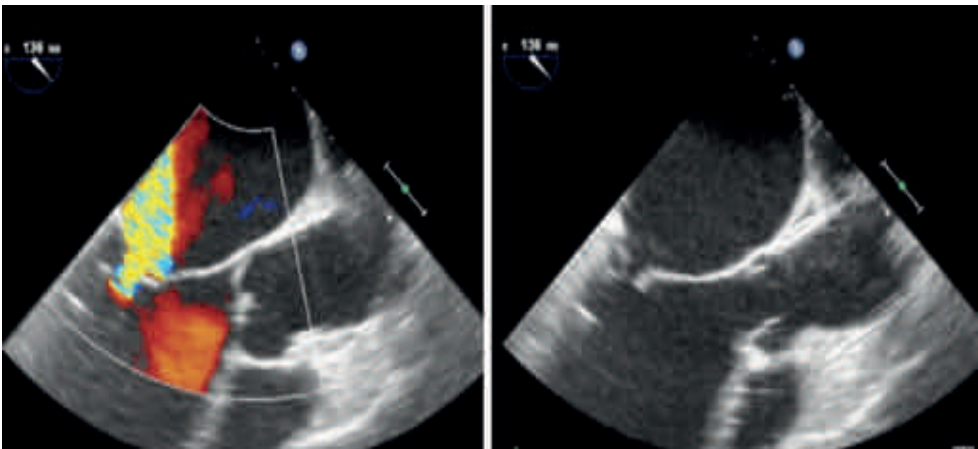


Fig. 8 Movimento severamente ristretto del lembo posteriore

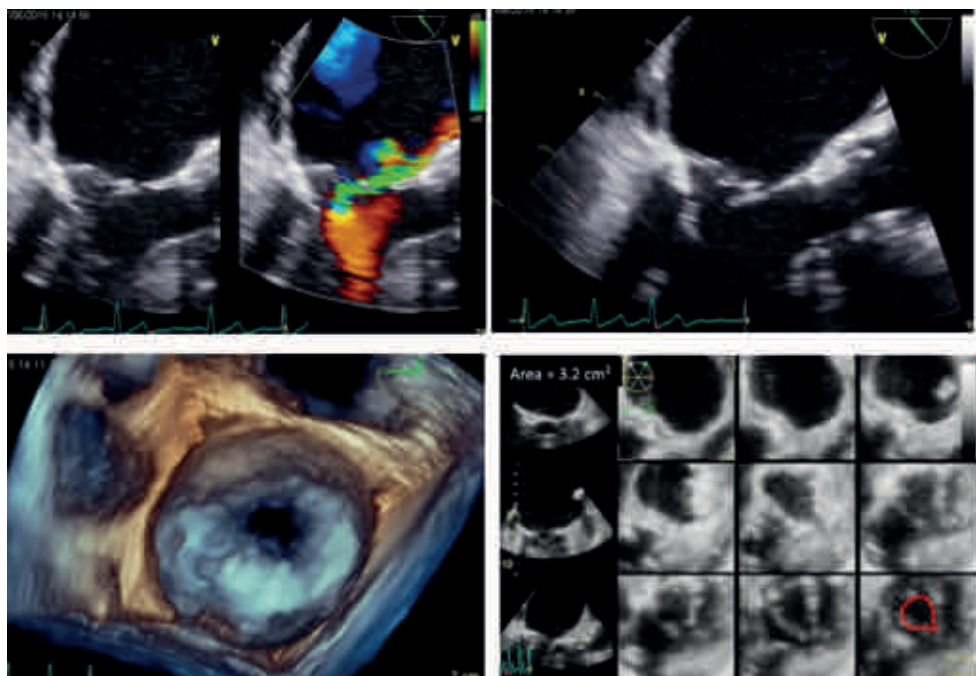


Fig. 10 Flail di P2 da deficit fibroelastico associato con importanti calcificazioni dell'anulus mitralico ed associata area valvolare mitralica di 3.2 cm²

La malattia di Barlow é una condizione anatomica estremamente challenging per il trattamento con MitraClip non tanto per difficoltà tecniche quanto per la presenza di molteplici lesioni (prolassanti e/o flail) in diversi punti della valvola eventualmente da trattare e la concomitante presenza di importante dilatazione anulare (Fig. 11). Il tutto in genere comporta l'impianto di più clip con il rischio concomitante di stenosi post-Clip e di insufficienza mitralica residua significativa.

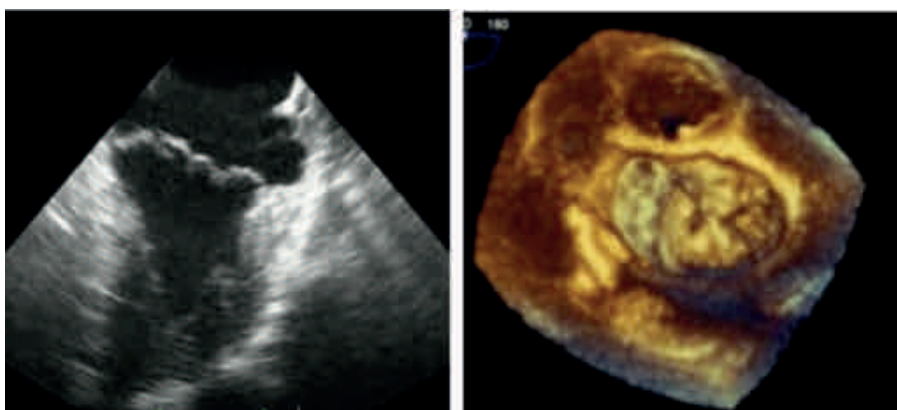


Fig. 11 Malattia di Barlow. Lesioni prolassanti coinvolgenti A2-P2 ed A3-P3

Accanto ai criteri assoluti di esclusione, è possibile identificare delle lesioni anatomo-funzionali potenzialmente trattabili ma ad alta difficoltà tecnica e/o con probabilità medio-alta di risultato subottimale o comparsa di complicanze. Ad esempio con un'area valvolare basale tra 4.0-3.5 cm² non vi è un rischio elevato a priori di stenosi post-Clip, ma il rischio potrebbe aumentare in maniera proporzionale al numero di clip da impiantare. Così come un lembo posteriore corto ma non tale da controindicare la procedura in maniera assoluta può rappresentare una lesione tecnicamente challenging per la potenziale difficoltà cattura dei lembi. Un atrio sinistro non dilatato, condizione possibile seppur rara in presenza di IM, è una situazione anatomica generalmente ignorata in fase di screening preprocedurale ma che può generare difficoltà tecniche nella navigazione del sistema Clip in atrio sinistro. Infine la presenza di cleft nella zona di origine del jet è una lesione anatomica complessa ma trattabile con varianti tecniche rispetto a quelle tradizionali (Fig. 12).

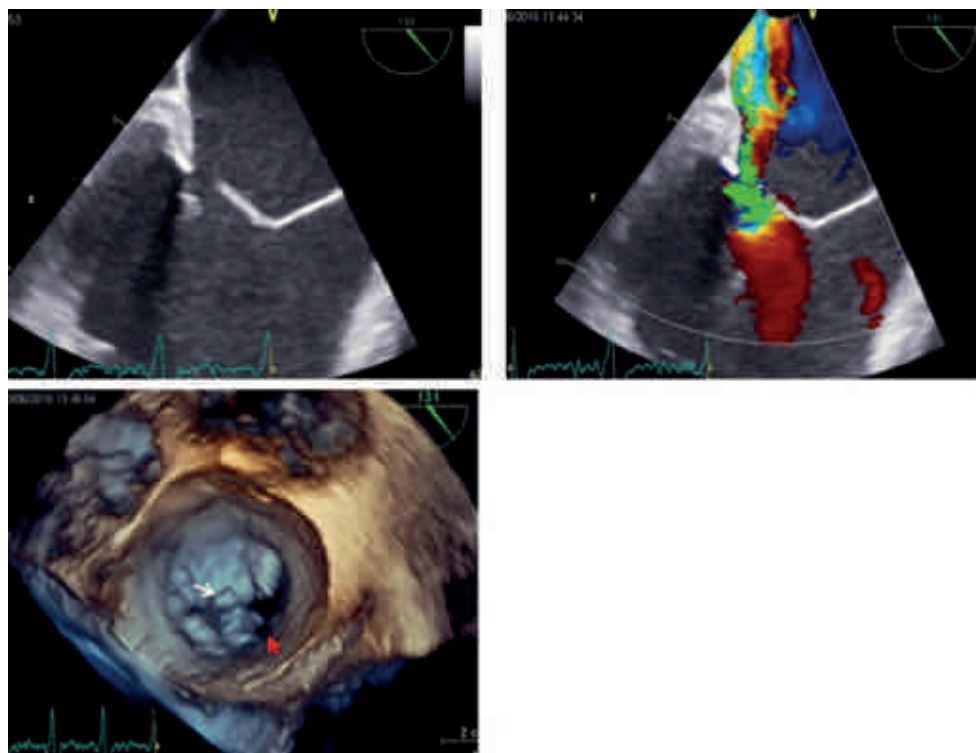


Fig. 12 Lesione complessa caratterizzata da flail di A2 (freccia bianca immagine 3D) e da ampio cleft tra P2 e P3 (freccia rossa immagine 3D)

Conclusioni

Per una selezione accurata del paziente potenzialmente candidabile a Mitra-Clip i criteri EVEREST rappresentano una valida guida in particolare per la fase di start up e per team a basso volume di procedure ma non sono criteri restrittivi per la selezione. Inoltre, l'eziologia di per sé non raffigura un criterio di selezione. Un'analisi anatomico-funzionale della singola valvola nel singolo paziente permette di identificare i candidati ottimali e di personalizzare la procedura.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–1011.
- 2) Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358–1365.
- 3) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33:2451-96.
- 4) Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686 –94.

FOLLOW-UP ECOCARDIOGRAFICO DEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A RIPARAZIONE DELLA VALVOLA MITRALE CON SISTEMA MITRACLIP

***Luigi Ascione, Giuseppe Palmiero, Raffaele Ascione, Sergio Severino,
Vittorio Monda*, Giulio Bonzani*, Pio Caso***

U.O.C. Cardiologia

Azienda Ospedaliera dei Colli Monaldi - Napoli

**U.O.C. Cardiologia Interventistica*

Azienda Ospedaliera dei Colli Monaldi - Napoli

Negli ultimi anni la riparazione percutanea della valvola mitrale con sistema MitraClip si è imposta quale alternativa terapeutica in pazienti con insufficienza mitralica significativa ad alto rischio chirurgico. Tanto l'ecocardiografia transtoracica quanto quella transesofagea giocano un ruolo di primo piano nella selezione dei pazienti da sottoporre a riparazione percutanea mitralica, nel monitoraggio della procedura d'impianto di MitraClip e nella valutazione dell'insufficienza mitralica residua post-impianto. Proprio quest'ultima valutazione rappresenta un problema ancora irrisolto in ecocardiografia: i classici parametri, quantitativi e semiquantitativi, impiegati nella valutazione della severità dell'insufficienza mitralica presentano importanti limiti concettuali e tecnici dovuti alla presenza del doppio orifizio creato dalla procedura. L'introduzione piuttosto recente della procedura stessa fa sì, inoltre, che gli effetti a medio e lungo termine sull'emodinamica cardiaca, sul rimodellamento ventricolare ed atriale e sull'outcome dei pazienti trattati non siano ancora del tutto definiti.

Il follow-up dei pazienti sottoposti a riparazione transcateretere della mitrale inizia già in sala d'emodinamica, con la valutazione del risultato della procedura in termini di riduzione del grado d'insufficienza mitralica e determinazione dei gradienti transvalvolari e di eventuali complicanze procedurali; continua con l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico immediatamente prima della dimissione, a un mese dalla procedura e a sei mesi dalla stessa. La cadenza delle successive valutazioni cliniche e strumentali sarà pianificata caso per caso in base al grado di rigurgito residuo e al rischio o alla presenza di eventuali complicanze che potrebbero determinarsi a lungo termine.

Un esame ecocardiografico eseguito in soggetti sottoposti a MitraClip deve essere finalizzato alla valutazione di alcuni aspetti peculiari:

1. L'entità dell'insufficienza mitralica residua

2. Il rimodellamento ventricolare e atriale sinistro
3. La funzione ventricolare destra
4. Il difetto interatriale iatrogeno residuo

Valutazione dell'insufficienza mitralica residua post-MitraClip

La quantificazione della severità dell'insufficienza mitralica è ancora oggi oggetto di discussione in ecocardiografia. Le maggiori società internazionali, nello stipulare le loro raccomandazioni per la valutazione della severità dell'insufficienza in valvola native, hanno delineato i pregi e difetti dei parametri proposti e sottolineato come, in assenza di un parametro ideale, che possa da solo raggiungere il massimo della sensibilità e della specificità, la valutazione stessa richieda un approccio multiparametrico^(1,2). Nonostante l'approccio multiparametrico e la massima accortezza a tutte quelle condizioni dipendenti dal setting ecocardiografico e dallo stato emodinamico del paziente, anche l'operatore più esperto può errare nel rispondere a un quesito apparentemente semplice: l'insufficienza mitralica è severa o meno?

Quanto detto potrebbe sembrare un'esagerazione e una provocazione ma un semplice studio condotto da Biner⁽³⁾ nel 2010 conferma quanto espresso: 16 pazienti con insufficienza mitralica furono stati studiati da un sonographer esperto, le immagini spedite per via telematica a 11 centri di fama mondiale in diagnostica cardiovascolare non invasiva e lette da 18 esperti ecocardiografisti. Basandosi su 3 dei più comuni parametri impiegati nella valutazione del rigurgito mitralico (determinazione dell'EROA e del volume rigurgitante con metodo PISA, diametro della Vena Contracta e determinazione dell'area del jet rigurgitante), fu chiesto agli ecocardiografisti di stimare la severità del rigurgito. La soglia accettabile di variabilità interosservatore veniva stabilita in almeno l'80% ma, in questo studio, raggiungeva appena il 40%. In un editoriale di accompagnamento al lavoro di Biner, Grayburn⁽⁴⁾ si domandava se quantificare l'entità dell'insufficienza mitralica non fosse un'arte piuttosto che una scienza.

Date le premesse possiamo definire la valutazione del grado dell'insufficienza mitralica residua dopo l'impianto di MitraClip semplicemente una sfida, anche per l'ecocardiografista più esperto. Le difficoltà nella valutazione della severità dell'insufficienza mitralica sono legate al posizionamento della clip e dovute: a. alla creazione del doppio orifizio mitralico; b. alla conseguente presenza di jets multipli di rigurgito; c. alla presenza di artefatti creati dalla presenza della clip; d. all'assenza di linee guida.

Il doppio orifizio mitralico, determinato dal posizionamento di una o più clip tra i lembi mitralici, fa sì che i principali parametri quantitativi e semiquanti-

tativi impiegati nella stima del grado di rigurgito siano semplicemente inapplicabili. Per quanto riguarda i parametri semiquantitativi, non è applicabile il diametro della vena contracta, perché al doppio orifizio si accompagna la creazione di multipli jets di rigurgito e i singoli valori di vena contracta non si possono sommare; il pattern del flusso transmitralico può essere spesso inaffidabile perché la presenza della clip a livello o in prossimità dell'anulus può ridurre la qualità del segnale spettrale Doppler; il pattern di flusso delle vene polmonari è ancora applicabile ma conserva tutti i suoi limiti tecnici e concettuali. Per quanto riguarda il principale parametro quantitativo, la determinazione dell'orifizio rigurgitante effettivo, il metodo PISA non ha valore in presenza di più jets di rigurgito. La determinazione del volume e della frazione di rigurgito col metodo delle portate è l'unico indice quantitativo impiegabile poiché non risente della presenza di un doppio orifizio e di jets multipli.

Nell'impossibilità d'impiegare i principali parametri semiquantitativi e quantitativi, la valutazione è demandata all'impiego di indici qualitativi e alla determinazione quantitativa del volume rigurgitante e della frazione dirigurgito. Un sistema di grading dell'insufficienza mitralica residua composto da tali indici è stato suggerito da un trial multicentrico condotto su pazienti arruolati nel primo studio EVEREST⁽⁵⁾. Tale protocollo diagnostico è stato il primo a essere proposto nella valutazione dell'insufficienza mitralica residua dopo l'impianto di MitraClip, si è dimostrato fattibile ed affidabile, semplice da eseguire e ha il vantaggio di essere poliparametrico.

Un tale approccio, basato su poche misure quantitative, non sempre facili da eseguire a causa di problemi legati alla determinazione dei volumi, e su misure qualitative, che risentono dello stato emodinamico del soggetto, presenta importanti limitazioni. Al fine di giungere alla valutazione della severità dell'insufficienza mitralica con maggior affidabilità sono stati studiati e proposti nuovi indici, spesso derivanti da studi sperimentali condotti attraverso software di nuova generazione, non sempre validati e poco, o per nulla, disponibili nei laboratori di ecocardiografia di I livello⁽⁶⁾. Tra i nuovi parametri introdotti di recente, i più promettenti sembrano essere: la determinazione del volume di rigurgito con Doppler 3D transesofageo⁽⁷⁾, ottenibile con il prodotto tra la planimetria diretta dell'area della vena contracta e il VTI mitralico, e la misura diretta del PISA al 3D Color Doppler⁽⁸⁾.

Entrando in merito al ruolo della valutazione dell'insufficienza mitralica residua nel follow-up dei pazienti sottoposti a MitraClip, va sottolineato come questa cominci nell'immediato post-impianto, ovvero in sala d'emodinamica prima del rilascio definitivo della clip stessa. Al fine di evitare grossolani errori

nella valutazione della severità del rigurgito residuo, occorre considerare come in sala d'emodinamica sia facile sottostimare l'entità del rigurgito. I fattori confondenti da tenere in considerazione sono: il tipo e la profondità dell'anestesia generale; le condizioni di carico del soggetto, che possono variare nel corso della procedura; l'impiego, in corso di procedura, di farmaci che possono influenzare l'emodinamica del soggetto (vasopressori, vasodilatatori, inotropi); le differenze di settaggio dell'ecografo, specie se si impiegano ecografi diversi nella fase di selezione e in quella di monitoraggio procedurale e di valutazione finale del risultato dell'impianto. Al fine di limitare l'influenza di tali fattori confondenti è consigliabile rivalutare l'entità del rigurgito in sala con paziente sottoposto ad anestesia generale; considerare le condizioni di carico e l'emodinamica del soggetto in questa fase e, se possibile, rivalutarlo al termine della procedura in condizioni quanto più riproducibili possibili; non modificare i settaggi dell'ecografo in corso di procedura o riportarli a quelli presenti nella fase della valutazione iniziale. Una volta valutato l'entità del rigurgito con i parametri prima descritti, tenute in considerazione gli accorgimenti prima suggeriti, valutata l'efficacia del grasping e la stabilità della clip, ed escluse le complicanze della fase acuta della procedura (stenosi valvolare mitralica, tamponamento/versamento pericardico, embolismo gassoso, formazione di trombi, distacco parziale o totale della clip, intrappolamento delle corde tendinee durante il grasping e persistenza del difetto interatriale jatrogeno), si può procedere al rilascio della clip e, se il risultato è soddisfacente, al termine della procedura⁽⁹⁾.

Valutazione del rimodellamento ventricolare e atriale sinistro

L'insufficienza mitralica cronica, come noto, impone un sovraccarico di volume a carico delle sezioni sinistre. Con il ventricolo sottoposto a un tale sovraccarico, per la legge di Laplace, aumenta il volume telediastolico e si sviluppa ipertrofia eccentrica. Ciò causa da un lato un aumento dello stress di parete ma favorisce dall'altro la riduzione del postcarico.

La riduzione del postcarico permette al miocardio di impiegare l'energia contrattile nell'accorciamento muscolare piuttosto che nello sviluppo di tensione. Il mantenimento di una gittata sistolica adeguata, attraverso l'aumento sostanziale della frazione d'eiezione, spiega come il ventricolo sinistro possa adattarsi al cronico sovraccarico di volume imposto dall'insufficienza mitralica. In questa fase di compenso l'atrio sinistro comincia a dilatarsi per gli effetti del sovraccarico volumetrico ma riesce ad accogliere il volume rigurgitante dalla valvola incontinente senza aumenti marcati della pressione atriale⁽¹⁾.

Con il persistere nel tempo, o l'aggravarsi della severità dell'insufficienza, si va incontro a una fase di disfunzione contrattile: aumenta tanto il precarico quanto il postcarico con la conseguente riduzione della gittata sistolica e della frazione d'eiezione; l'atrio si dilata ulteriormente e, per lo spostamento verso destra della curva diastolica pressione/volume del ventricolo sinistro, per ogni aumento di volume si ha un aumento concomitante della pressione atriale sinistra. In questa fase i livelli dei peptidi natriuretici, già aumentati nella fase di compenso emodinamico, si elevano ulteriormente.

Dai lavori presenti in letteratura è ormai assodato che la correzione dell'insufficienza mitrale con MitraClip determina modifiche emodinamiche già in corso di procedura e che queste siano responsabili, nel breve e medio termine, del rimodellamento inverso ventricolare e atriale cui si assiste.

La correzione dell'insufficienza mitralica con MitraClip, già in fase acuta, ha degli effetti sull'emodinamica cardiaca e sulla funzione ventricolare sinistra, questi sono stati indagati da un elegante studio condotto da Gaemperli e Biaggi⁽²⁾ attraverso la stima simultanea pressione-volume del ventricolo sinistro. Lo studio emodinamico è stato condotto per mezzo di un catetere a conduttanza posto in ventricolo sinistro in soggetti con insufficienza mitralica almeno moderata, candidati a chirurgia valvolare mitralica, ma ad alto rischio chirurgico e per questo sottoposti a impianto di MitraClip. Immediatamente dopo l'impianto di MitraClip, per la riduzione del volume rigurgitante in atrio sinistro, si assiste alla riduzione del volume e della pressione telediastolica (riduzione del precarico) e all'aumento del volume telesistolico (aumento del postcarico). Come diretta conseguenza si assiste alla riduzione della frazione d'eiezione. Ciò tuttavia non ha conseguenze emodinamiche poiché gli indici di contrattilità miocardica stimati non si modificano, la gittata cardiaca anterograda aumenta e la pressione d'incuneamento capillare media, insieme con la pressione arteriosa polmonare media, si riduce. È dunque evidente come gli effetti negativi che l'aumento del postcarico può avere sulla performance miocardica siano superati dagli effetti benefici determinati dalla riduzione del precarico. Tali evidenze contrastano con le osservazioni raccolte in pazienti con insufficienza mitralica trattata in ambito chirurgico. La correzione chirurgica del sovraccarico di volume imposto dall'insufficienza mitralica sul ventricolo ha determinato in alcuni soggetti un'improvvisa alterazione della performance miocardica con conseguente sindrome da bassa gittata nell'immediato post-operatorio. Tale discrepanza può essere giustificata dalla presenza di fattori confondenti l'emodinamica cardiaca che sono legati all'intervento stesso: le modifiche imposte dalla CEC e dall'ablazione cordale sulla geometria

ventricolare sinistra possono difatti giustificare il deterioramento della contrattilità miocardica e lo stato di bassa portata post-operatorio.

Nelle forme degenerative d'insufficienza mitralica la riduzione del precarico è più marcata rispetto a quanto avviene nelle forme funzionali mentre l'aumento del postcarico è simile nei due gruppi, tuttavia ciò non inficia gli effetti emodinamici prima descritti.

La correzione dell'insufficienza mitralica riduce il sovraccarico di volume imposto alle sezioni sinistre proporzionalmente al grado della riduzione dell'entità del volume rigurgitante. Nelle forme degenerative ciò si traduce in una riduzione del precarico, e quindi del volume telediastolico ventricolare sinistro e del volume atriale sinistro. Il volume telesistolico non si modifica e ciò spiega perché in tali forme, dopo impianto di MitraClip, si assista a una riduzione della frazione d'eiezione (seppur non significativa perché tale riduzione avviene per lo più entro il range di normalità). Nelle forme funzionali, nel medio termine, si assiste alla riduzione tanto del volume telediastolico quanto di quello telesistolico, la frazione d'eiezione può rimanere costante o addirittura aumentare⁽³⁾. Anche in queste forme si assiste alla marcata riduzione del volume atriale sinistro. Il diverso comportamento del volume telesistolico, e quindi della frazione d'eiezione, è spiegabile con le differenti caratteristiche esistenti tra le due popolazioni: i soggetti con forme degenerative sono più giovani, hanno meno comorbidità e sono trattati in fasi meno avanzate di cardiopatia rispetto ai soggetti con forme funzionali d'insufficienza mitralica, questi ultimi presentano quindi un più alto volume telesistolico, indice di aumentato postcarico. La riduzione del grado d'insufficienza mitralica impatta maggiormente in termini di riduzione del volume telesistolico in questi soggetti piuttosto che nei soggetti con forme degenerative perché sono questi che maggiormente beneficiano della riduzione del sovraccarico pressorio, come sopra evidenziato⁽⁴⁾. A 1 anno dall'impianto di MitraClip alcuni lavori hanno evidenziato una tendenza all'aumento dei volumi ventricolari rispetto ai valori immediatamente post-procedurali mentre il rimodellamento atriale inverso sembra persistere nel lungo termine⁽⁵⁾. Ciò probabilmente occorre perché la riduzione dell'insufficienza mitralica con MitraClip ridimensiona solo uno dei possibili meccanismi responsabili della progressiva dilatazione ventricolare sinistra. Altri lavori, per lo più condotti su piccole coorti di soggetti, smentiscono invece la persistenza della riduzione della volumetria atriale sinistra nel lungo periodo. Tali contraddizioni presenti ad oggi in letteratura di fatto evidenziano quanto ancora poco si possa dimostrare, e molto si possa invece supporre, sulle conseguenze che la correzione dell'insufficienza mitralica con impianto di MitraClip

ha, in acuto e in cronico, nelle forme degenerative e funzionale, sull'emodinamica cardiaca e sul rimodellamento ventricolare ed atriale.

Valutazione della funzione ventricolare destra

La disfunzione sistolica ventricolare destra si riscontra comunemente nei soggetti con insufficienza mitralica significativa ed è attribuibile agli effetti del cronico sovraccarico di pressione causato dall'aumento della pressione atriale sinistra e dalle alterazioni a carico dei vasi del circolo polmonare⁽¹⁾.

La correzione dell'insufficienza mitralica per via chirurgica riparativa, pur riducendo la pressione atriale sinistra, non solo non si è dimostrata in grado di migliorare la funzione ventricolare destra ma, altresì, si accompagna alla riduzione dei classici indici di funzione sistolica^(2,3).

La funzione ventricolare destra dopo riparazione mitralica transcateretere con MitraClip è stata poco indagata. Ad oggi solo pochi lavori in letteratura hanno indagato il comportamento delle sezioni destre nel follow-up dei soggetti sottoposti a impianto di MitraClip.

Uno studio multicentrico condotto da van Riel⁽⁴⁾ su 68 pazienti con insufficienza mitralica significativa, sia degenerativa che funzionale, sottoposti a MitraClip, ha indagato a 1 e 6 mesi di follow-up la funzione sistolica ventricolare destra con valutazione multiparametrica (TAPSE, S' al TDI, FAC, RIMP ed accelerazione miocardica durante la fase di contrazione isovolumetrica). Sia a 1 che a 6 mesi dall'impianto di MitraClip non si è assistito a significative modifiche dei parametri proposti concludendo come la funzione sistolica dopo riparazione percutanea mitralica con MitraClip preservi la funzione ventricolare destra.

Lo studio condotto da Giannini et al.⁽⁵⁾ su 35 soggetti con insufficienza mitralica funzionale trattati con impianto di MitraClip ha evidenziato un effetto favorevole della procedura sul rimodellamento inverso del ventricolo destro. In questo lavoro sono stati valutati gli spessori e i diametri del ventricolo destro, la funzione sistolica del ventricolo stesso, il pattern flussimetrico trans-tricuspidalico e il TDI diastolico, l'area dell'atrio destro e la pressione polmonare sistolica. A 6 mesi dall'impianto di MitraClip si è assistito ad un miglioramento della funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro, per l'aumento del TAPSE e dell'Sm tricuspidalico, e alla riduzione del sovraccarico pressorio del piccolo circolo, per la riduzione della PAPs desunta.

Un recentissimo studio multicentrico, condotto da Lurz⁽⁶⁾ su 20 pazienti con insufficienza mitralica significativa, degenerativa o funzionale, a mezzo di risonanza magnetica cardiaca, ha indagato invece gli effetti in acuto della procedura sulla funzione destra. Prima della procedura e dopo 7 giorni dall'impianto di

MitraClip, la funzione ventricolare destra è stata indagata mediante la determinazione dei volumi ventricolari destri, dello stroke volume e della frazione d'eiezione destra e del volume di rigurgito tricuspidalico. Non si è assistito a una modifica significativa di nessuno di questi parametri e ciò suggerisce che, almeno nel breve periodo, la riduzione del postcarico sulle sezioni destre, determinato dalla correzione del rigurgito mitralico con MitraClip, non è in grado di migliorare la funzione a carico di sezioni che per lungo tempo sono state sottoposte agli effetti deprimenti del sovraccarico. Va da sé che nella valutazione della funzione ventricolare destra dopo MitraClip vada tenuto in conto la presenza di un nuovo shunt sinistro-destro determinato dalla puntura transettale, tale difetto interatriale jatrogeno può causare, in determinate condizioni, una comunicazione emodinamicamente significativa in grado di generare un aumento del precarico sulle sezioni destre.

In attesa di nuovi e più ampi studi a riguardo, ci sembra doveroso suggerire nell'ambito del follow-up la valutazione delle dimensioni e della funzione sistolica del ventricolo destro, la determinazione dell'area dell'atrio destro e la stima della pressione polmonare sistolica in tutti i soggetti, indipendentemente dal grado d'insufficienza mitralica residua.

Il difetto interatriale jatrogeno residuo

L'impianto di MitraClip richiede un accesso transettale al fine di posizionare un catetere guida 22-F in atrio sinistro. Il difetto interatriale residuo determina nella maggior parte dei casi un lieve shunt sinistro-destro che tende a chiudersi spontaneamente col tempo. La letteratura, tuttavia, ha dimostrato la persistenza del difetto, sia a 6 che a 12 mesi, in una certa percentuale di soggetti. I fattori che sembrano favorire la persistenza del DIA jatrogeno a distanza sembrano essere: a) i difetti di maggior diametro determinati dalla procedura; b) le procedure che richiedono tempi più prolungati; c) l'aumento della pressione atriale sinistra secondaria all'ipertrofia ventricolare sinistra o all'alto gradiente transvalvolare mitralico residuo⁽¹⁾.

I pochi dati finora presenti in letteratura sembrano suggerire una persistenza del DIA jatrogeno sensibilmente più alta di quella che si viene a determinare dopo altre procedure che richiedono la puntura transettale. In uno studio condotto da Schueler⁽²⁾ su 66 pazienti sottoposti a riparazione percutanea mitralica, la prevalenza del DIA jatrogeno a sei mesi dall'impianto di MitraClip è stata pari al 50%, di contro la prevalenza del DIA è stato stimato essere del 20% dopo isolamento delle vene polmonari, del 18% dopo valvuloplastica percutanea mitralica e del 7% dopo chiusura dell'auricola sinistra.

Tale maggior persistenza sembra giustificata da:

1. *L'impiego di cateteri guida di maggior diametro* (22-F per la riparazione percutanea con MitraClip rispetto ai cateteri 15-F impiegati nell'isolamento delle vene polmonari, ai cateteri 12-F impiegati nella chiusura dell'auricola sinistra e ai palloni 8-mm impiegati nella valvuloplastica mitralica percutanea),
2. *I movimenti più ampi richiesti nell'impianto di MitraClip* rispetto alle altre procedure.

Non è ancora certo quali siano le conseguenze a breve e a lungo termine del difetto residuo. Il difetto residuo rappresenta un nuovo modello fisiopatologico poiché i soggetti con DIA iatrogeno hanno un'insufficienza mitralica severa associata a ridotta frazione d'eiezione; i soggetti con DIA congenito hanno invece generalmente camere cardiache destre dilatate e una disfunzione sistolica alterata più a carico delle sezioni destre che sinistre e sono ben note le conseguenze emodinamiche e l'impatto in termini di morbidità e mortalità. Per quanto riguarda le conseguenze emodinamiche, alcune piccole osservazioni hanno suggerito un beneficio emodinamico secondario alla persistenza del DIA dovuto alla riduzione acuta del sovraccarico volumetrico a carico dell'atrio sinistro. Ciò non si tradurrebbe tuttavia in un miglioramento dello stato clinico o in una riduzione della mortalità poiché i soggetti che vanno incontro a impianto di MitraClip sono perlopiù marcatamente sintomatici e affetti da cardiopatia cronica in fase avanzata, sia essa dilatativa o ischemica. Inoltre non ci sono evidenze di conseguenze emboliche dello shunt paradosso che talvolta può venirsi a creare, specie in soggetti con alte pressioni dl piccolo circolo che persistono anche dopo impianto di MitraClip. In termini d'impatto sulla morbidità e sulla mortalità, alcune evidenze sembrano suggerire un peggior stato clinico (peggior classe funzionale NYHA, più alti livelli di NT pro-BNP e ridotta distanza percorsa al 6-MWT a 6 mesi dall'impianto di MitraClip) ed un aumento della mortalità nei soggetti con difetto interatriale residuo.

Nell'ambito del follow-up, cominciando già in sala emodinamica al termine della procedura, è quindi utile ricercare con attenzione la presenza di difetto residuo e seguirne l'evoluzione nel tempo, valutandone sempre la presenza e l'entità in termini d'impatto sulle dimensioni e la funzione delle camere destre, specie in soggetti con forme d'insufficienza mitralica funzionale e con disfunzione ventricolare già pre-esistente.

BIBLIOGRAFIA

Valutazione dell'insufficienza mitralica residua

- 1) Zonghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:777-802.
- 2) Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA *et al.* Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14, 611-644.
- 3) Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T *et al.* Reproducibility of Proximal Isovelocity Surface Area, Vena Contracta, and Regurgitant Jet Area for assessment of mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol* 2010; 3(2):225-42.
- 4) Grayburn PA, Bhella P. Grading severity of mitral regurgitation by echocardiography: science or art? *J Am Coll Cardiol* 2010; 3(2):244-6.
- 5) Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L *et al.* Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol* 2007; 100(19):1577-83.
- 6) Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohfield S, Gaemperli O *et al.* Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the mitraclip system. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1032-1040.
- 7) Altiok E, Hamada S, Brehmer K, Kuhr K, Reith S, Becker M *et al.* Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:748-755.
- 8) De Agustin JA, Marcos-Alberca P, Fernandez-Golfin C, Gonçalves A, Feltes G *et al.* Direct measurement of proximal isovelocity surface area by single beat three-dimensional color Doppler echocardiography in mitral regurgitation: a validation study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:815-823.

- 9) Wunderlich NC, Siegel RJ. Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:935-949.

Rimodellamento ventricolare ed atriale sinistro

- 1) Carabello BA. Volume overload. *Heart Failure Clin* 2012; 8: 33-42
- 2) Gaemperli O, Biaggi P, Gugelmann R, Osranek M, Schreuder JJ, Buhler I *et al.* Real-Time left ventricular Pressure-Volume loops during percutaneous mitral valve repair with MitraClip system. *Circulation* 2013;127(9):1018-27.s
- 3) Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A *et al.* Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4):522-30.
- 4) Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG *et al.* Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation* 2013; 128:1667-1674.
- 5) Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF *et al.* Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(9):875-84.

Valutazione della funzione ventricolare destra

- 1) Dini FL, Conti U, Fontanive P, Andreini D, Banti S, Braccini L *et al.* Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2007; 154:172-9.
- 2) Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Alamanni F *et al.* Evaluation of right ventricular systolic function after mitral valve repair: a two-dimensionale Doppler, speckle-tracking, and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 701-8
- 3) Hyllén S, Nozohoor S, Ingvarsson A, Meurling C, Wierup P, Sjogren J. Right ventricular performance after valve repair for chronic degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:2023-31.

- 4) Van Riel AC, Boerlage-van Dijk K, de Bruin-Bon RH, Araki M, Kock KT, Vis MM et al. Percutaneous mitral valve repair preserves right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:1098-106
- 5) Giannini C, Petronio SA, De Carlo M, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F et al. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15, 95-103.
- 6) Lurz P, Serpytis R, Blazek S, Seeburger J, Mangner N, Noack T et al. Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015.

Difetto interatriale iatrogeno

- 1) Ussia GP, Cammalleri V, Marchei M, Sergi D, De Vico P, Muscoli S et al. Hemodynamic patterns of residual interatriale communication after transcatheter MitraClip repair. *J Cardiovasc Med* 2014;15(4):343-9.
- 2) Schueler R, Ozturk C, Wedekind JA, Werner N, Stockigt F, Mellert F et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(3):450-9

RIPARAZIONE PERCUTANEA DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA MEDIANTE SISTEMA MITRACLIP: SVILUPPI FUTURI

Corrado Tamburino

Scuola di Specializzazione in Cardiologia

Università degli Studi - Catania

In Europa l'insufficienza mitralica (IM) è la seconda valvulopatia più comune dopo la stenosi aortica, rappresentando il 30% di tutte le valvulopatie. I pazienti sintomatici, con IM di grado moderato-severo o severo hanno una scarsa prognosi se non sottoposte a riparazione chirurgica, presentando una mortalità di circa il 6% ad un anno e il 60% a 5 anni [1].

Nei Paesi industrializzati tale valvulopatia interessa circa il 10% della popolazione di età ≥ 75 anni, percentuale destinata ad aumentare in maniera rilevante in futuro a causa dell'invecchiamento della popolazione. L'IM di grado moderato-severo coinvolge inoltre il 15-20% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco ed il 12% dei pazienti a 30 giorni da un infarto miocardico. Anche un'IM di grado lieve o moderato, che si sviluppi dopo infarto miocardico acuto, inciderà negativamente sulla sopravvivenza a 5 anni, pur non essendo ancora noti i potenziali benefici del trattamento chirurgico o percutaneo dell'IM lieve o moderata [2].

Le attuali linee guida europee ESC [3, 4] sono ben chiare nell'indicare l'intervento chirurgico, riparativo o sostitutivo, come *gold standard* nel trattamento dell'IM severa; tuttavia raccomandano il trattamento percutaneo con Sistema MitraClip in classe IIb nei pazienti sintomatici affetti da IM primaria, ad alto rischio chirurgico o inoperabili secondo la valutazione di un team multidisciplinare sulla base del LogisticEuroscore e dell'STS score, aventi i requisiti ecocardiografici di eleggibilità, e con un'aspettativa di vita superiore a un anno. Il trattamento chirurgico riparativo offre una maggior affidabilità rispetto al trattamento sostitutivo, in quanto presenta un minor rischio di tromboembolismo ed infezioni, ed una maggior sopravvivenza [5]. Sebbene la chirurgia sia una tecnica molto efficiente, non è scevra da una significativa morbidità e mortalità, e a tal proposito esistono controversie relativamente all'appropriatezza della chirurgia, in quanto un numero rilevante di pazienti con IM severa, circa il 50%, non viene attualmente sottoposto a tale trattamento, come dimostrato dalla Euro HeartSurvey [6], a causa dell'alto rischio chirurgico, dovuto prevalentemente all'età, alla scarsa funzione ventricolare sinistra o alla presenza di eventuali comorbidità. Sulla base di questi dati la riparazione percutanea

mediante Sistema MitraClip rappresenta una valida alternativa alla cardiocirurgia per pazienti con profilo di rischio chirurgico elevato.

Il Sistema MitraClip rappresenta l’approccio percutaneo più diffuso al mondo applicato in più di 20000 pazienti dal 2003 ad oggi [7]. Tale procedura percutanea simula la tecnica chirurgica edge-to-edge, sviluppata circa 10 anni fa dal chirurgo italiano Alfieri [8], la quale consiste nel suturare una porzione del lembo anteriore della valvola mitrale con la corrispettiva porzione del lembo posteriore, creando così un “doppio-orifizio” atrioventricolare che riduce la severità del rigurgito trans-mitralico. Esistono inoltre, altre tecniche di riparazione percutanea della valvola mitrale, quali l’anuloplastica diretta (Cardioband, MitralignBident, Millipede Ring) ed indiretta (Carillon CE Mark), la riparazione o l’impianto di neo-corde tendinee (NeoChordCE Mark, V-Chordal-Off Pump), e recentemente sono state sviluppate tecniche di sostituzione della valvola mitrale mediante vari dispositivi in atto in via di sviluppo (CardioAQ, Neovasc, Edwards Lifescienceetc).

Worldwide Experience		
Study	Population	N°
EVEREST I (Feasibility)	Feasibility patients	55
EVEREST II (Pivotal)	Pre-randomized patients	60
EVEREST II (Pivotal)	Non-randomized patients (High Risk Study)	78
EVEREST II (Pivotal)	Randomized patients (2:1 Clip to Surgery)	279 184 Clip 95 Surgery
REALISM (Continued Access)	Non-randomized patients	899
Compassionate/Emergency Use	Non-randomized patients	66
ACCESS Europe Phase I	Non-randomized patients	567
ACCESS Europe Phase II	Non-randomized patients	206
Commercial Use	Commercial patients	18,338
Total		20,533 +95 surgery

*Data as of 02/28/2015. Source: Abbott Vascular

Fig. 1 Epidemiologia mondiale

L’insufficienza mitralica nell’ambito delle cardiopatie dilatative si distingue essenzialmente in IM su base funzionale ischemica, da danno miocardico o

disfunzione ventricolare sinistra, e non ischemica, dovuta principalmente al tethering esercitato sui lembi valvolari in seguito al progressivo rimodellamento del ventricolo sinistro (VS) e, più nello specifico, alla dilatazione e sfericizzazione dello stesso. Nella maggior parte dei casi, l'IM funzionale ischemica si sviluppa come processo cronico in seguito ad uno squilibrio tra le aumentate forze di tethering e le ridotte forze di chiusura, includendo tra quest'ultime la riduzione della contrattilità miocardica, l'alterata contrazione sistolica dell'anulus, la ridotta sincronia tra i muscoli papillari (MP) e la dissincronia globale del VS. Il processo di tethering produce una sorta di tenda tra il piano anulare e i lembi dislocati, il cui volume (tenting volume) è strettamente correlato all'area dell'orifizio rigurgitante, e la cui area (tenting area) è un predittore di fallimento di riparazione chirurgica quando $\geq 1.6 \text{ cm}^2$. In caso di infarto posteriore e rimodellamento regionale, l'area di tenting è asimmetrica, spostata principalmente verso il lembo posteriore. In altri casi, specie nell'infarto anteriore, la dilatazione del VS è più globale e assume una forma più sferica, entrambi i MP sono dislocati, di conseguenza l'area di tenting è simmetrica ed il jet di rigurgito è centrale. Non è corretto affermare che l'IM ischemica sia causata esclusivamente dalla disfunzione dei muscoli papillari, poiché è stato dimostrato che l'infarto isolato di uno dei muscoli papillari non causa IM, anzi può ridurre la severità dell'IM. Un aspetto importante dell'IM ischemica è la variabilità del volume rigurgitante in risposta al rimodellamento inverso del VS ottenuto con appropriato trattamento medico. In pazienti con IM ischemica cronica, l'EROA (Effective Regurgitant Orifice Area) può variare in modo dinamico in risposta ad alterazioni del precarico e postcarico che determinano transitori aumenti del volume rigurgitante [2].

Il dispositivo Mitraclip originariamente è stato studiato per il trattamento dell'IM nei pazienti con valvulopatia organica degenerativa; successivamente le indicazioni sono state ampliate anche ai pazienti affetti da IM funzionale. I pazienti candidabili a questo tipo di procedura devono soddisfare innanzitutto i criteri clinici per l'indicazione al trattamento della valvulopatia secondo le attuali Linee guida [3, 4], ovvero IM di grado moderato-severo, sintomatici o asintomatici ma con evidenza di deterioramento della funzione ventricolare sinistra (FEVS $< 60\%$ o DTSVS $> 45\text{mm}$), aumento della pressione polmonare o nuova insorgenza di fibrillazione atriale. Successivamente deve essere valutata l'eleggibilità [9] al trattamento percutaneo dell'IM attraverso un attento studio dell'anatomia valvolare mitralica mediante esame ecocardiografico-transesofageo.

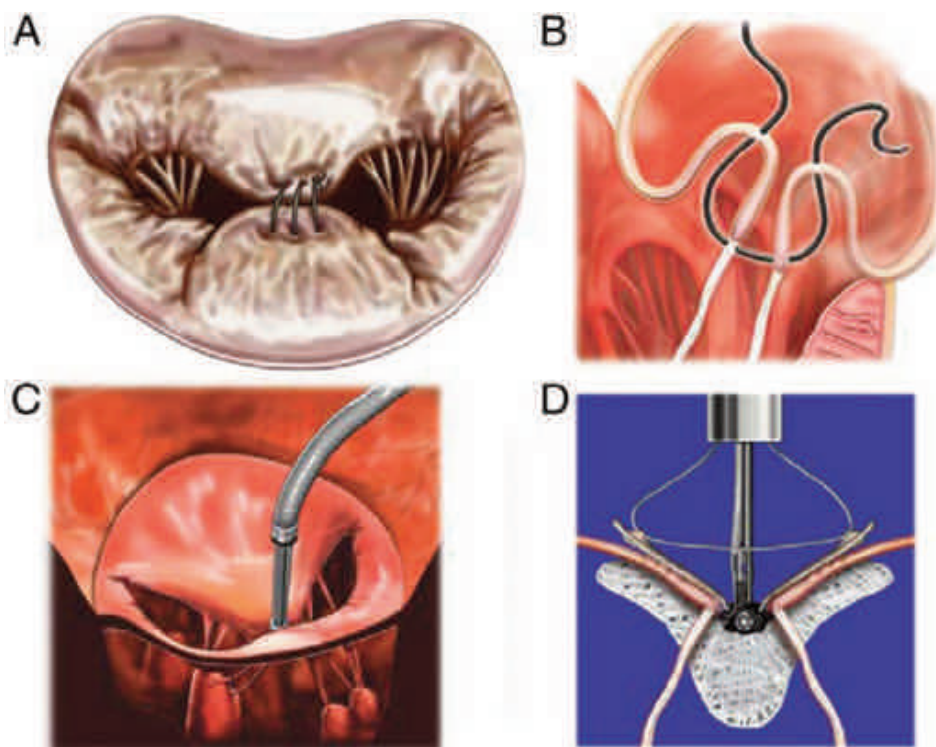


Fig. 2 Impianto MitraClip

I primi risultati sull'efficacia e fattibilità della riparazione percutanea dell'IM mediante Sistema Mitraclip provengono dagli studi EVEREST eseguiti in Nord America e dagli studi clinici successivi all'approvazione commerciale in Europa. Nello studio **EVEREST I** sono stati trattati 107 pazienti, di cui il 79% presentava un IM ad eziologia degenerativa o combinata, degenerativa e funzionale, mentre il 21% dei pazienti era affetta da IM funzionale pura. In quella coorte, il 62% dei pazienti aveva più di 65 anni e la FEVS media era del 62%. Il successo procedurale acuto è stato ottenuto nel 74% dei pazienti e il 64% è stato dimesso con un IM $\leq 1+$. Gli eventi avversi maggiori si sono verificati nel 9% dei casi, tra cui un decesso non procedurale. La sopravvivenza, stimata secondo Kaplan-Meier, è stata del 95,9%, 94% e 90,1%, mentre l'assenza di reintervento chirurgico dell'88,5%, 83,2% e del 76,3% rispettivamente a 1, 2, e 3 anni. L'obiettivo primario composito di efficacia (assenza di IM $> 2+$, reintervento per disfunzione valvolare e morte) a 12 mesi è stato del 66%, a 24 e 36 mesi è stato rispettivamente del 65% e 63%. I pazienti con rigurgito mitralico funzionale hanno avuto simili risultati in

acuto e al follow-up; il successo procedurale è stato nell'83% dei pazienti e si è evidenziato un miglioramento della sintomatologia a 12 mesi nell'80% dei casi, con assenza di reintervento chirurgico a 3 anni nel 94,1% dei pazienti [10].

Successivamente sono stati pubblicati i dati relativi allo studio randomizzato **EVEREST II** in cui è stata valutata l'efficacia della riparazione percutanea rispetto al trattamento chirurgico. Lo studio ha arruolato 279 pazienti, 184 trattati con sistema MitraClip e 95 trattati chirurgicamente (2:1). Settantacinque pazienti erano affetti da IM funzionale, mentre 202 da IM degenerativa. Tutti i pazienti avevano IM $\geq 3+$ ed erano idonei per entrambi i tipi di trattamento. A 30 giorni c'è stata una significativa riduzione degli eventi avversi maggiori (morte, infarto miocardico, ictus, trasfusioni di sangue e insufficienza renale etc) nel gruppo di pazienti trattati con MitraClip (15%) rispetto a quelli sottoposti a intervento chirurgico (48%, $p < 0,0001$), mentre a 12 mesi, il successo clinico (assenza di morte, di intervento chirurgico per riparazione o sostituzione della valvola mitrale e miglioramento dell'IM di almeno un grado) è stato maggiore nel gruppo chirurgico (73%), rispetto a quello trattato mediante Mitracclip (55%, $p=0,007$). È stato identificato un sottogruppo di pazienti in cui il trattamento chirurgico non è stato superiore in termini di efficacia rispetto al trattamento percutaneo; tali pazienti sono coloro che hanno un'età ≥ 70 anni e un IM funzionale, inoltre c'è stato un simile andamento nei pazienti con bassa FE del ventricolo sinistro [11].

L'**EVEREST High Risk Registry (HRR)** ha raccolto i dati relativi a pazienti sintomatici, con IM severa e mortalità chirurgica stimata $\geq 12\%$. È stato selezionato un gruppo di pazienti controllo, non arruolati ma identificati retrospettivamente per comparare la sopravvivenza con i pazienti trattati mediante le cure standard. Il gruppo HRR comprendeva 78 pazienti di cui il 59% affetto da IM funzionale e il 41% da IM degenerativa, mentre il gruppo controllo ne comprendeva 36, il 69% con IM funzionale e il 31% da IM degenerativa. La mortalità e la frequenza di eventi avversi a 30 giorni sono state rispettivamente del 18,6% e 20%. La sopravvivenza a 12 mesi, secondo la curva di Kaplan-Meier, è stata del 76,4%. Nel sottogruppo di pazienti affetti da IM funzionali, il 96% presentava un IM $\geq 3+$ pre-procedura; al follow-up a 30 giorni e 12 mesi è stato registrato un netto miglioramento del rigurgito valvolare con un IM $\geq 3+$ rispettivamente nel 18% e 21% dei casi. La classe funzionale NYHA III/IV era presente nel 91% dei pazienti prima del trattamento percutaneo, successivamente, a 30 giorni e a 12 mesi si è ridotta a 23 e 26% [12].

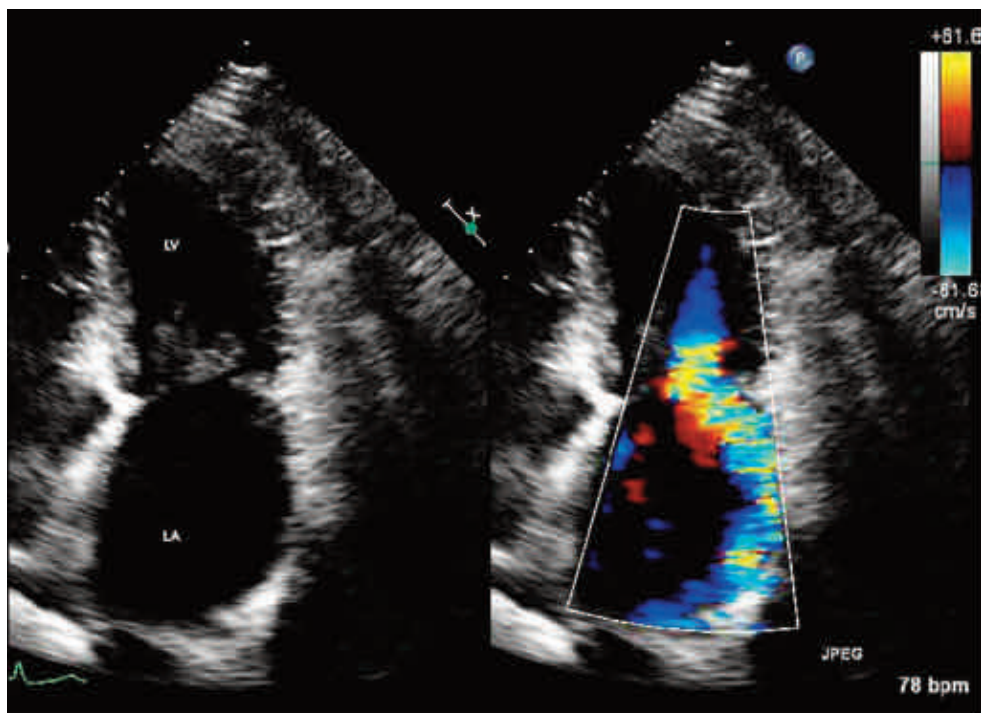


Fig. 3 Ecocardiogramma transtoracico. Proiezione apicale quattro camera con e senza colorDoppler. IM severa con rigurgito eccentrico (Coanda effect)

Lo studio **ACCESS-UE** è uno studio Europeo, prospettico, multicentrico, non randomizzato, post marketing, iniziato nel 2009, i cui dati della I fase sono stati raccolti da Aprile 2009 ad Aprile 2013. Sono stati valutati 567 pazienti sottoposti a riparazione percutanea mediante Mitraclip in 14 centri Europei. Su un totale di 567 pazienti, il 393 (69%) presentavano un IM funzionale, 117 (21%) un IM degenerativa; l'età media al momento della procedura era di 73.7 ± 9.6 anni ed il 63.8% femmine. Il Logistic EuroSCORE medio era di $23.0 \pm 18.3\%$, nel 52.7% dei pazienti la FEVS era inferiore al 40% (di cui l'11% presentava $FESV \leq 20\%$) e l'84.9% era in classe NYHA III (69.9%) o IV (14.9%).

Il successo procedurale è stato riportato nel 99.6% dei pazienti, mentre due procedure sono state inefficaci. Nel 60.1% dei pazienti è stata impiantata 1 clip, nel 36.7% 2 clip e in meno del 3% 3 o più clip. Gli eventi avversi a 30 giorni si sono verificati nel 17.1% dei casi: di cui 3.4% (19 pazienti) casi di decesso (42% per cause cardiache, 58% per cause non cardiache), 0.7% di ictus, 0.7% di IMA 4.8% di IRA, 3.9% di sanguinamenti. I dati a 12 mesi hanno mostrato una sopravvivenza dell'81.8% e mortalità del 17.3% (98 pazienti). In trentasei pazienti (6.3%) è stato necessario l'intervento chirurgico a 12 mesi dalla procedura

di Mitraclip. Il miglioramento dell'IM ad un anno, rispetto alla condizione di base, è stato statisticamente significativo: il 78.9% non presentava IM residua $>2+$, di questi l'88% ha avuto un miglioramento dell'IM di almeno un grado, il 53% di almeno 2 gradi e il 16% di 3 o più gradi. A 12 mesi il 71.4% dei pazienti presentava una classe NYHA I o II [13].

Dallo studio **ACCESS** sono stati estrapolati i dati sull'outcome a 12 mesi di pazienti affetti esclusivamente da **IM funzionale**, mettendo a confronto pazienti con $FESV \leq 30\%$ rispetto a pazienti con $FESV \geq 30\%$. Sono stati selezionati 393 pazienti, di cui 172 con $FESV \leq 30\%$ e 216 con $FESV > 30\%$, con età media di 73 ± 9 anni, IM di grado $\geq 3+$ nel 99% e classe NYHA III o IV nell'87% dei casi. Il Logistic EuroSCORE medio era $24.8 \pm 18.9\%$. Rispetto ai pazienti con $FESV > 30\%$, i pazienti che presentavano una $FESV \leq 30\%$ erano più giovani, con più comorbidità e molto spesso si erano sottoposti ad impianto di device per il controllo del ritmo cardiaco.

Il successo procedurale è stato ottenuto in entrambi i sottogruppi con una bassa frequenza di eventi avversi. Il follow-up a 12 mesi ha mostrato un miglioramento dell'IM nel 78% dei casi, della classe NYHA nel 70% dei casi e del QoL score in entrambi i sottogruppi. I pazienti con $FESV > 30\%$, inoltre, hanno avuto un miglioramento nettamente superiore del 6MWT e della sopravvivenza a 12 mesi rispetto al sottogruppo di confronto [14].

Di contro, sempre dallo studio **ACCESS**, sono stati pubblicati i dati sui 117 pazienti affetti esclusivamente da **IM degenerativa** sottoposti a Mitraclip. L'età media era di 75.6 ± 12.1 anni, e più della metà dei pazienti (61.5%) aveva un'età >75 anni; il 49.6% era di sesso maschile. La maggior parte (96.6%) presentava un IM $3+$ o $4+$; nel 74% dei pazienti la classe funzionale NYHA era III/IV, nel 9% dei casi la $FESV$ era $<40\%$. Il Logistic EuroSCORE medio I era $15.5 \pm 13.3\%$. Il successo procedurale è stato raggiunto nel 94.9% dei casi (111 su 117) con impianto di ≤ 2 MitraClip. Gli eventi avversi maggiori a 30 giorni e 12 mesi si sono verificati nel 17.9 e 41% dei casi, di cui, rispettivamente 3 e 13 pazienti sottoposti a reintervento della valvola mitrale (2 su 3 e 9 su 13 pazienti sottoposti a riparazione chirurgica; 1 su 3 e 4 su 13 sottoposti a reintervento di Mitraclip). La mortalità a 30 giorni e 12 mesi è stata 6 e 17.1%, rispettivamente (42.9 e 45% per cause cardiache). Il follow-up a 12 mesi ha evidenziato nel 74.6% (53 di 71) dei pazienti un IM di grado $\leq 2+$ e l'80.8% (63 di 78) presentava classe funzionale NYHA I/II [15].

Il registro tedesco, **TRAMI**, ha raccolto i dati di 828 pazienti (età mediana 76 anni, di cui 327 (40%) femmine), sottoposti a riparazione percutanea mediante Mitraclip, arruolati secondo un'indagine prospettica condotta dal 2010

al 2013. Circa il 70% dei pazienti sottoposti a riparazione percutanea mediante sistema MitraClip era affetto da IM funzionale.

Il successo procedurale, definito dall'impianto di clip mediante "grasping" di sufficiente tessuto del lembo anteriore e posteriore con insufficienza residua di grado non-severo, è stato raggiunto nel 96% dei casi, di cui l'89.3% aveva un IM di grado lieve o moderato e il 6,7% non presentava IM residua.

Gli eventi avversi maggiori, cardiaci e cerebrovascolari (MACCE), durante la degenza in ospedali, si sono verificati nel 2.7% (21/787) dei casi, nello specifico: 2.2% casi di morte per qualsiasi causa (di cui una morte intraprocedurale, 0.1%), 0.9% casi distroke e nessun caso di infarto miocardico acuto. Le complicanze durante il periodo di degenza in ospedale si sono verificate nel 25.9% dei casi, di cui 12.8% complicanze maggiori; fra quest'ultime le più frequenti sono state i sanguinamenti maggiori nel 7.4%, mentre sono risultate complicanze infrequenti il tamponamento pericardico (1.9%) e le complicanze legate alla clip (embolizzazione 0%, distacco parziale 1.9%). Durante il periodo intraospedaliero 7/785 (0.9%) e 5/785 (0.6%) pazienti sono stati sottoposti a intervento cardiocirurgico o a reintervento percutaneo di impianto di Mitraclip per insuccesso procedurale [16].

Pochi dati sono presenti in letteratura sui fattori predittivi prognostici a lungo termine dopo intervento di Mitraclip. Da una recente analisi retrospettiva, effettuata dal registro **GRASP-IT** (Getting Reduction of mitrAl inSufficiency by Percutaneous clip implantation in ITaly) presso 4 centri Italiani, dal 2008 al 2013, sono stati inclusi 304 pazienti, di età media 72 ± 10 anni, di cui il 79% affetto da IM funzionale ed il 64% maschi. La FEVS < 30% era presente nel 72% dei pazienti, mentre nel 63% classe NYHA III ed il 17% classe NYHA IV.

L'endpoint primario è stato definito dalla mortalità per tutte le cause, mentre l'endpoint secondario composito è stato definito dalla mortalità o reospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il successo acuto procedurale è stato ottenuto nel 92% dei casi, senza alcuna mortalità intraprocedurale. L'incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause è stata 3.4%, 10.8% e 18.6% rispettivamente a 30 giorni, 12 e 24 mesi. Le incidenze corrispondenti dell'endpoint secondario composito sono state rispettivamente 4.4%, 22.0% e 39.7%. In totale 43 pazienti (14,1%) sono stati reospedalizzati per scompenso cardiaco acuto. Fra i pazienti affetti da IM funzionale, il volume telesistolico ventricolare sinistro basale > 110 ml è stato riconosciuto come fattore predittivo indipendente di mortalità o reospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il successo procedurale acuto è associato in maniera significativa ed indipendente ad un basso rischio di mortalità a lungo termine, mentre la classe fun-

zionale NYHA IV e l'IM funzionale ischemica sono associate ad un alto rischio di mortalità a lungo termine [17].

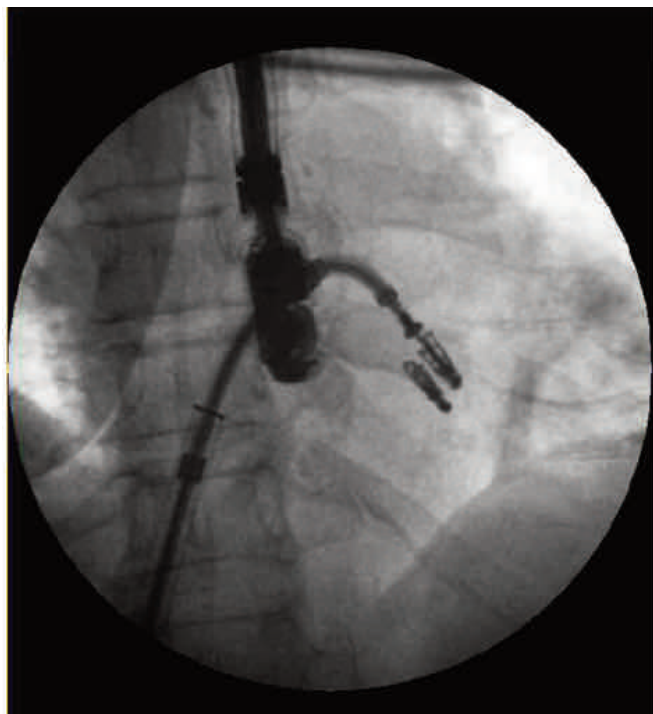


Fig. 4 Fluoroscopia durante impianto di Mitraclip

Lo studio condotto presso il nostro Istituto ha raccolto i dati del registro **GRASP**; in accordo alle attuali Linee guida sul trattamento delle valvulopatie, sono stati selezionati 117 pazienti (età media 72 ± 10 anni) con IM moderata-severa o severa, candidati al trattamento chirurgico, ma giudicati ad alto rischio da un heart team sulla base delle comorbidità, della disfunzione sistolica e del Logistic EuroSCORE il cui valore medio è risultato del $12 \pm 14\%$. I pazienti affetti da IM funzionale erano 89 (76%), invece 28 (24%) presentavano IM organica. La presenza di comorbidità quali diabete mellito, ipertensione, storia di coronaropatia, precedenti interventi percutanei coronarici, e bassa FESV è stata osservata più frequentemente nei pazienti con IM funzionale rispetto a quelli con IM degenerativa.

Il successo procedurale in acuto, indicato come l'impianto stabile di una o più clip con riduzione dell'IM a grado moderato o lieve al momento della dimissione, è stato osservato in tutti i pazienti (100%). La riduzione dell'IM a 1+ e 2+ è stata ottenuta rispettivamente nel 61% e 39% dei pazienti con IM

degenerativa e nel 64% e 36% dei pazienti con IM funzionale. Una sola clip è stata impiantata in 69 pazienti (59%), 2 clip in 47 pazienti (40.2%) e 3 clip in un paziente (0.8%). Gli eventi avversi maggiori a 30 giorni si sono verificati in 4 pazienti (3.4%), tutti affetti da IM funzionale.

Il nostro studio si è basato sulla valutazione dei pazienti mediante follow-up clinico ad almeno 410±414 giorni (mediana 217, IQR da 53 a 728) dalla procedura. La densità di incidenza di mortalità è stata 14.4 per 100 pazienti/anno di osservazione. L’incidenza cumulativa di mortalità a 30 giorni e 12 mesi è stata rispettivamente di 0.9% e 14%, di cui il 55% è avvenuto per cause non cardiovascolari. Nei pazienti con follow-up a 30 giorni e a 12 mesi, il deterioramento ad IM ≥3+ è stato registrato rispettivamente nel 4% e 25% dei pazienti con IM degenerativa e nell’8% e 7% di quelli con IM funzionale. La classe funzionale NYHA è migliorata nel 77% dei pazienti a 30 giorni e nel 74% ad 1 anno. Cumulativamente, le stime di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza, sul re intervento chirurgico per disfunzione della valvola mitrale, o sul grado di IM 3+ e 4+ sono state di 96.4% e 75.8% rispettivamente a 30 giorni ed a 1 anno. Non è stata notata alcuna differenza significativa nell’obiettivo primario di efficacia fra i pazienti con IM degenerativa e quelli con IM funzionale.

	GRASP	EVEREST
Age, years±SD	72 ± 10	67 ± 13
Men, n (%)	99 (62%)	115 (62 %)
NYHA ≥ 3 n (%)	105 (81%)	94 (52%)
Diabetes mellitus, n (%)	55 (34%)	5 (18 %)
Hypertension, n (%)	120 (75%)	14 (8 %)
Chronic Kidney disease, n (%)	73 (46%)	86 (47 %)
Chronic obstructive pulmonary, n (%)	33 (21%)	7 (25 %)
Left ventricular ejection fraction %	37 ± 13	60 ± 10
Atrial Fibrillation ,n (%)	60 (40%)	59 (34 %)
Functional Mitral Regurgitation, n (%)	126 (79%)	49 (27 %)

Tab. 1 GRASP vs EVEREST

Le caratteristiche di questo studio si applicano ad una differente popolazione rispetto a quella arruolata nello studio pivotal EVEREST II, poiché in quest’ultimo, i pazienti giudicati ad alto rischio cardiocirurgico sono stati inclusi nel nostro studio. Di conseguenza, i pazienti appartenenti al registro GRASP riflettono un profilo di rischio superiore rispetto ai pazienti arruolati nell’EVE-

REST II poiché presentano una maggior età (72 ± 10 vs 67 ± 13 anni), una maggiore sintomatologia (classe NYHA $\geq$ III in 80% vs 51%), ed una frazione d'eiezione ventricolare più bassa (38 ± 13 vs 60 ± 10 %). Nonostante l'elevato rischio di base, è stato osservato un maggior successo procedurale ed un minor rischio di eventi avversi maggiori a 30 giorni rispetto all'EVEREST II, confermando l'efficacia e sicurezza della procedura nella pratica quotidiana [18]. In conclusione, i dati provenienti dagli studi EVEREST e dai registri Europei e Statunitensi hanno dimostrato che la riparazione percutanea con Sistema MitraClip è una tecnica sicura ed efficace e rappresenta una valida alternativa alla cardiochirurgia nei pazienti giudicati ad alto rischio o inoperabili.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dorothee HL, Bail M.D. (Meta)-Analysis of Safety and Efficacy Following Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Using the MitraClip System. *J Interv Cardiol* 2015;28:69–75.
- 2) Tamburino C, Ussia GP. Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves. *A Practical Guide for the Interventional Cardiologist*. Second Edition. Springer-Verlag Italia 2012; 2; 45-123.
- 3) Vahanian A, Alfieri O., Andreotti F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2012; 33, 2451–2496.
- 4) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e142.
- 5) Jilaihawi H, Hussaini A, Kar S. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2011 12(8):633-637.
- 6) Ussia GP, et al, Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System, *Int J Cardiol* (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.853.
- 7) Trochua JN, Le Tourneau T., Obadiab J.F.. Economic burden of functional and organic mitral valve regurgitation Coût médico-économique de l'insuffisance mitrale fonctionnelle et organique. *Archives of Cardiovascular Disease* (2015) 108, 88—96.

- 8) Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):674-681.
- 9) Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:763-769.
- 10) Feldman T, Kar S, Rinaldi M et al. for the EVEREST investigators. Percutaneous mitral repair with the mitraclip system: safety and midterm durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-edge Repair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54; 686-694.
- 11) Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364:1395-1406.
- 12) Kar S. Analysis of the EVEREST II High Risk Registry. Two year outcomes. ACC Meeting 2011.
- 13) Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. (2013) Percutaneous Mitral Interventions in the ACCESS-EU Study. Early and 1-Year Results From the ACCESS-EU, A Prospective, Multicenter, Nonrandomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe. *JACC* Vol. 62, No. 12, 2013:1052-61.
- 14) Schaefer U, Franzen O, Treede H et al. ACCESS-EUROPE phase I study: analysis of outcomes at 1 year in functional mitral regurgitation patients with reduced left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15 (S1), S7.
- 15) Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S. et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip device in the ACCESS-Europe Phase I trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 44 (2013) e280-e288 doi:10.1093/ejcts/ezt321.
- 16) Eggebrecht H., Schelle S., Puls M.. Risk and Outcomes of Complications during and after MitraClip Implantation: Experience in 828 patients from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *Cath and Cardiovascular Interventions* 2015; 10.1002/ccd.25838.

- 17) Capodanno D., Adamo M., Barbanti M. et al. Predictors of Clinical Outcomes After Edge-to-Edge Percutaneous Mitral Valve Repair. *American Heart Journal* 10.1016/j.ahj.2015.04.010
- 18) Grasso C, Capodanno D, Scandurra S, Cannata S, Immé S, Mangiafico S, Pistrutto A, Ministeri M, Barbanti M, Caggegi A, Chiarandà M, Di Pasqua F, Giacquinta S, Occhipinti M, Ussia G, Tamburino C. One- and Twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1482e1487.

INSUFFICIENZA MITRALICA SEVERA ASINTOMATICA E CHIRURGIA PRECOCE

Gloria Demicheli

Laboratorio Ecocardiografia

e Diagnostica Cardiologica non invasiva

Studio Radiologico 100 Cannoni - Alessandria e Acqui Terme

“Primum non nocere”

Con questo monito, che è alla base dell’etica della professione medica, inizia un percorso ragionato su quelle che dovrebbero essere le migliori opzioni per i pazienti con insufficienza mitralica severa asintomatica.

Dobbiamo ricordare cosa si intende per insufficienza mitralica asintomatica e quali caratteristiche sono peculiari di questa situazione patologica.

Nella Tab.I, tratta dalle Linee guida Americane sulla gestione delle valvulopatie (1) sono elencate nel dettaglio le caratteristiche anatomiche, cliniche ed emodinamiche dell’insufficienza mitralica severa asintomatica.

Stages of Primary MR					
Grade	Definition	Valve Anatomy	Valve Hemodynamics*	Hemodynamic Consequences	Symptoms
C	Asymptomatic severe MR	- Severe mitral valve prolapse with loss of coaptation or flail leaflet - Rheumatic valve changes with leaflet restriction and loss of central coaptation - Prior IE - Thickening of leaflets with radiation heart disease	- Central jet MR >40% LA or holosystolic eccentric jet MR - Vena contracta ≥0.7 cm - Regurgitant volume ≥60 mL - Regurgitant fraction ≥50% - ERO ≥0.40 cm² - Angiographic grade 3-4+	- Moderate or severe LA enlargement - LV enlargement - Pulmonary hypertension may be present at rest or with exercise - C1: LVF >60% and LVESD <40 mm - C2: LVF ≤60% and LVESD ≥40 mm	None

da: AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline 2014

Tab. 1

Le Linee Guida sia Americane che Europee (Fig. 1 e 2) ci forniscono, con differenze trascurabili, le indicazioni, con le rispettive classi di raccomandazione e livelli di appropriatezza (1, 2), sul percorso del paziente con insufficienza mitralica severa.

In assenza di sintomi, l’intervento chirurgico, è in Classe I se è presente disfunzione ventricolare sinistra (FE 30-60%) oppure il diametro telesistolico è >40 mm (>45 mm Linee Guida Europee). L’indicazione per i pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata è in Classe IIa in presenza di fibrillazione atriale ed ipertensione polmonare (PAPs >50 mmHg a riposo o

>60 mmHg da sforzo). In Classe IIb è presente indicazione chirurgica se la probabilità di effettuare una plastica valvolare è molto alta (>90%) ed il rischio chirurgico è basso.

Recommendations	COR	LOE	References
MV surgery is recommended for symptomatic patients with chronic severe primary MR (stage D) and LVEF >30%.	I	B	365,376
MV surgery is recommended for asymptomatic patients with chronic severe primary MR and LV dysfunction (LVEF 30%–50% and/or LVESD ≥40 mm, stage C2).	I	B	359–382,392–394
MV repair is recommended in preference to MVR when surgical treatment is indicated for patients with chronic severe primary MR limited to the posterior leaflet.	I	B	87,384,395–409
MV repair is recommended in preference to MVR when surgical treatment is indicated for patients with chronic severe primary MR involving the anterior leaflet or both leaflets when a successful and durable repair can be accomplished.	I	B	86,407–413
Concomitant MV repair or replacement is indicated in patients with chronic severe primary MR undergoing cardiac surgery for other indications.	I	B	414
MV repair is reasonable in asymptomatic patients with chronic severe primary MR (stage C1) with preserved LV function (LVEF >60% and LVESD <40 mm) in whom the likelihood of a successful and durable repair without residual MR is >95% with an expected mortality rate of <1% when performed at a Heart Valve Center of Excellence.	IIa	B	39,86,415–419
MV repair is reasonable for asymptomatic patients with chronic severe nonrheumatic primary MR (stage C1) and preserved LV function in whom there is a high likelihood of a successful and durable repair with 1) new onset of AF or 2) resting pulmonary hypertension (PA systolic arterial pressure >50 mmHg).	IIa	B	363,415,420–426
Concomitant MV repair is reasonable in patients with chronic moderate primary MR (stage B) undergoing cardiac surgery for other indications.	IIa	C	N/A
MV surgery may be considered in symptomatic patients with chronic severe primary MR and LVEF ≤30% (stage D).	IIb	C	N/A
MV repair may be considered in patients with rheumatic mitral valve disease when surgical treatment is indicated if a durable and successful repair is likely or if the reliability of long-term anticoagulation management is questionable.	IIb	B	86,406,413
Transcatheter MV repair may be considered for severely symptomatic patients (NYHA class III/IV) with chronic severe primary MR (stage D) who have a reasonable life expectancy but a prohibitive surgical risk because of severe comorbidities.	IIb	B	426
MVR should not be performed for treatment of isolated severe primary MR limited to less than one half of the posterior leaflet unless MV repair has been attempted and was unsuccessful.	III: Harm	B	87,407–409

AF indicates atrial fibrillation; COR, Class of Recommendation; LOE, Level of Evidence; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; MVR, mitral valve replacement; N/A, not applicable; NYHA, New York Heart Association; and PA, pulmonary artery.

2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline
Fig.1

a fronte di un'elevata probabilità di riparazione duratura e di un basso rischio chirurgico, l'intervento riparativo deve essere preso in considerazione (IIaC) nei pazienti che presentano flail di uno dei lembi e un DTSVS <40 mm; la riparazione valvolare può eventualmente essere presa in considerazione (IIbC) in presenza di una delle seguenti condizioni: volume atriale sinistro >60 ml/m2 di BSA e ritmo sinusale, o ipertensione polmonare da sforzo (PAPS >60 mmHg).

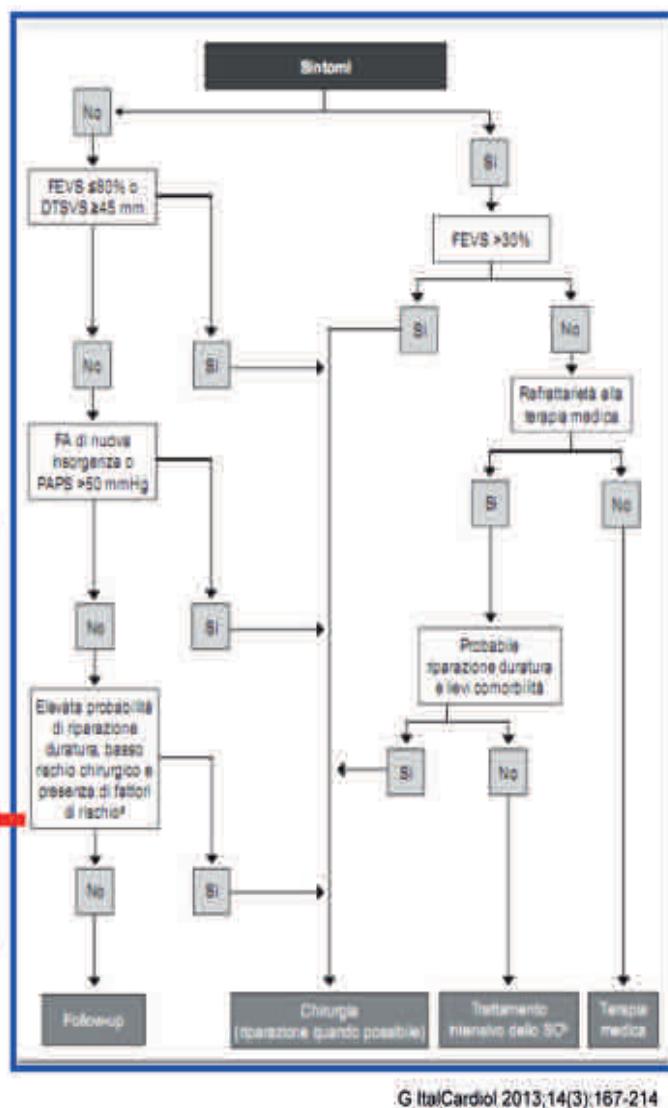


Fig. 2

Tradotto da Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2012;33:2451-96.

Pur tenendo in considerazione le linee guida, le raccomandazioni e le evidenze che la letteratura, seppur in modo talora contrastante, ci fornisce bisogna improntare il nostro operato sulla teoria che la medicina del XXI secolo deve essere *personalizzata*.

La storia naturale dell'insufficienza mitralica severa asintomatica a 5 anni ha un'incidenza di:

- mortalità per tutte le cause del $22 \pm 3\%$,
- mortalità per cause cardiovascolari del $14 \pm 3\%$,
- eventi cardiaci(scompenso, FA) del $33 \pm 3\%$.

La mortalità è dello 0.8 % /anno quindi, quello che dobbiamo offrire ai nostri pazienti è un rischio chirurgico inferiore a quello della storia naturale della malattia ed un risultato duraturo nel tempo.

Prendiamo in considerazione alcuni elementi che ci possono aiutare nella strategia decisionale e che riguardano:

- gli ESITI (outcome) valutati dai dati presenti in letteratura,
- la CHIRURGIA che comprende, previsione di riparabilità e durata della stessa, mortalità e morbidità,
- l' ECOCARDIOGRAFIA come mezzo per la quantizzazione dell'insufficienza mitralica e come strumento necessario nel follow-up.

Gli ESITI, cioè l'outcome del paziente, sono ampiamente valutati in letteratura sia nell'analisi di chi promuove un atteggiamento attendistico, più comunemente denominato "watchful waiting", sia per chi è a favore di un approccio chirurgico precoce. Entrambe le strategie mostrano pregi e difetti ed hanno dei limiti.

Il lavoro più noto a favore della strategia di "vigile attesa" è quello di Rosenhek et al. (3) caratterizzato da un attento follow-up clinico ed ecocardiografico con l'invio alla chirurgia alla comparsa di sintomatologia soggettiva o di fibrillazione atriale o di modifiche di segni ecocardiografici quali frazione d'eiezione ($FE < 60\%$), diametro telesistolico del ventricolo sinistro ($> 40-45$ mm) e pressione polmonare (> 50 mmHg) come peraltro indicato nelle linee guida. L'evidenza di questo studio è che la chirurgia preventiva non è migliore della strategia "watchful waiting" se i pazienti non presentano segni o sintomi peculiari.

Ci sono alcuni punti chiave da tenere in considerazione:

- 1) la sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti al "watchful waiting" è stata sovrapponibile a quella attesa ,
- 2) con questa strategia i risultati chirurgici immediati (90% di plastiche valvolari) ed a distanza sono stati eccellenti,
- 3) a 8 anni di follow-up più della metà ($55 \pm 6\%$) dei soggetti è rimasto libero da segni e sintomi.

Analizzando i vari studi a favore della chirurgia precoce abbiamo, qui di se-

guito, un elenco di punti critici su cui riflettere:

- non esistono trial randomizzati di controllo che decretino quale sia la miglior strategia,
- in alcuni studi non è possibile differenziare nettamente i due gruppi di soggetti (asintomatici vs sintomatici) in quanto spesso i pazienti definiti asintomatici presentano segni o sintomi di pertinenza del gruppo opposto (4),
- si parla sempre di pazienti in terapia medica convenzionale come pazienti appartenenti al gruppo di soggetti asintomatici. La critica, su questo punto, è legata al fatto che spesso viene consigliata una terapia medica alla comparsa di una sintomatologia soggettiva o in presenza di segni clinico-strumentali, ciò ovviamente sposta i soggetti immediatamente nella categoria dei “sintomatici”,
- il follow-up a cui sono sottoposti i pazienti non è mai standardizzato e viene effettuato con modalità e tempistica differenti e non adeguate nei diversi lavori (5,6). Inoltre non viene mai presa in considerazione l’entità dell’insufficienza mitralica post-operatoria che sappiamo essere un fattore prognostico negativo (7),
- i lavori numericamente più significativi hanno una durata di circa 15-20 anni ed in questo lasso di tempo sono evoluti due campi fondamentali che entrano in gioco: l’ecocardiografia (per es.: tecnologia, parametri di valutazione consigliati dalle Linee Guida ecc.) e la chirurgia della valvola (tecniche e tecnologia). Questo impedisce un corretto paragone tra i dati più remoti e quelli più recenti.

La CHIRURGIA riparativa della valvola mitrale rimane il miglior trattamento dell’insufficienza mitralica severa su base degenerativa (8). Ma, mentre questo rimane un dato indiscusso nei pazienti asintomatici, il ragionamento e le considerazioni sono diverse per quelli sintomatici.

Anche su questo argomento vi sono alcuni punti su cui riflettere:

- nelle Linee Guida si raccomanda la riparazione della valvola come gesto migliore per mortalità e morbilità con una previsione di fattibilità >90% per l’intervento profilattico ma, negli studi sia pro che contro solo l’80-83% (3,6,7) delle plastiche dichiarate sono state poi effettuate ed anche nel database della Società Americana di Chirurgia Toracica dal 2000 al 2007 solo il 69% delle insufficienze mitraliche isolate è stata sottoposta a plastica (9) e nel 2001 l’Euro Heart Survey indica che solo il 46% degli interventi sulla mitrale è stata una riparazione (10);
- quindi, per avere una più alta probabilità d’esecuzione della plastica, i pazienti devono essere riferiti a centri di eccellenza con esperienza provata su questa procedura chirurgica che deve necessariamente essere accompagnata da altrettante capacità ecocardiografiche nello studio della valvola

- mitrale per la pianificazione della strategia chirurgica;
- bisogna ricordare e sottolineare che la sostituzione valvolare rispetto alla plastica è gravata da una maggior mortalità e morbidità;
- la *mortalità* nei centri eccellenti è rispettivamente 0-1% per la plastica e 3,2% per la sostituzione;
- la *morbilità* comprende lo stroke, che è dimostrato essere maggiore, in generale, nei pazienti operati, le emorragie e le endocarditi che sono più rappresentate (1-2%) nei casi di sostituzione valvolare;
- un ulteriore dato da tenere in considerazione è che la riparazione mitralica non sempre è un risultato duraturo e definitivo. I dati relativi a questo argomento sono piuttosto scarsi e gli unici studi di riferimento riferiscono una sopravvivenza a 10-12 anni di circa l'80% con una libertà da reintervento che va dall'88% al 96% in base al tipo di plastica effettuata con i migliori risultati per il trattamento isolato del lembo posteriore (11).

Il terzo elemento da prendere in considerazione è l'ECOCARDIOGRAFIA. L'innovazione tecnologica associata alla ricerca ci hanno permesso di introdurre nuove modalità e parametri di valutazione dell'insufficienza mitralica e del timing chirurgico. Non sempre negli anni l'accuratezza e la riproducibilità della quantizzazione dell'insufficienza mitralica è stata la stessa. L'approccio multifattoriale consigliato dalle più recenti linee guida si è ovviamente modificato negli anni con l'inserimento di nuovi parametri di valutazione e questo non rende uniforme la valutazione con i limiti che ne conseguono anche nel confronto.

L'elenco dei parametri qui di seguito, definiti anche parametri trigger (Tab. 2), sarà inevitabilmente destinato ad aumentare e ad assumere di volta in volta una diversa importanza strategica.

Tab. 2

PARAMETRI TRIGGER

- Diametri Ventricolo Sinistro: DTDVS DTSVS
- Volumi Ventricolo sinistro: VTDVS VTSVS
- Frazione d'eiezione: FE
- Parametri quantitativi IM: PISA EROA
- Dimensioni Atrio sinistro
- Pressione sistolica polmonare: PAPs
- Test da sforzo: confronto IM, FE, PAPs a riposo e dopo sforzo
- Strain longitudinale globale (speckle tracking) a riposo e da sforzo, Riserva contrattile del ventricolo sinistro

Questi parametri, datati a quelli di più recente introduzione, hanno tutti importanza e vanno utilizzati integrandoli.

Gli ultimi in elenco, i più recentemente acquisiti, sono quelli ottenuti con l'esecuzione del test da sforzo e utilizzano anche lo strain longitudinale globale misurato con speckle tracking. Questi hanno come valore aggiunto la predittività. Riescono infatti a prevedere l'insorgenza di segni e sintomi quali l'ipertensione sistolica polmonare, la disfunzione ventricolare sinistra e la sintomatologia soggettiva, fondamentali per una più corretta gestione del paziente con insufficienza mitralica severa asintomatica (12,13).

L'ipertensione polmonare evidenziata con il test da sforzo, come riportato dal lavoro di Mogne et al. del 2010, ci fornisce un importante messaggio:

- l'ipertensione polmonare indotta dallo sforzo, con un valore di PAPs >56 mmHg, è associata ad una minore sopravvivenza (14).

Questi dati sono stati introdotti anche nelle linee guida europee sulla gestione delle valvulopatie ed indicano come lo studio dello strain longitudinale globale valutato con speckle tracking possa essere tra i parametri in grado di valutare e prevedere il rischio di disfunzione ventricolare sinistra post-operatoria (15) così come la mancanza di incremento della riserva contrattile del ventricolo sinistro (assente in circa la metà dei pazienti con insufficienza mitralica severa asintomatica) misurata sempre con lo strain longitudinale durante sforzo è associata ad un rischio di eventi cardiovascolari almeno doppio (16).

Quindi le raccomandazioni e la strategia da seguire nei pazienti con insufficienza mitralica severa asintomatica possono essere riassunte in queste poche e sintetiche regole:

- cautela ed attenzione nella valutazione del paziente,
- follow-up standardizzato nelle modalità e nei tempi che devono essere personalizzati in base ai segni e ai sintomi riscontrati,
- utilizzo di una diagnostica di livello avanzato,
- riferimento alla chirurgia solo in presenza di segni trigger ed in centri di eccellenza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rick A. Nishimura et al 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521-e643
- 2) Vahanian A, et al Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and The European association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2012;33:2451 –2496
- 3) Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113:2238 –2244
- 4) Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Orszulak TA, Schaff HV, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation*. 1997;96:1819 –1825
- 5) Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005; 352:875– 883
- 6) Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, Tافanelli L, Branzi A, Szymanski C, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M, for the MIDA Investigators. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008;1:133–141
- 7) Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song JM, Song H, Choi KJ, Song JK, Lee JW. Comparison of early surgery versus conventional treatment asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797– 804

- 8) Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, Chatellier G, Chauvaud S, Fabiani JN, Carpentier A. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in non-rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001;104(suppl I): I-8 –I-11
- 9) Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, Peterson ED, Rankin JS, O'Brien SM, Brown JM. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1431–1439
- 10) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243
- 11) David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:242–249
- 12) Picano E et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251-60
- 13) Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:3009
- 14) Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise Pulmonary Hypertension in Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation *Circulation*. 2010;122:33-41
- 15) Donal E, Mascle S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Leguerrier A, Mabo P. Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2012; 13, 922–930
- 16) Magne J et al. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation *European Heart Journal* 2014; 35, 1608–1616

INSUFFICIENZA MITRALICA DA MUCOPOLISACCARIDOSI DIAGNOSI ECOCARDIOGRAFICA

Pierluigi Russo

*Ambulatorio di Cardiologia Pediatrica e Cardiopatie Congenite e Genetiche
Asl BAT - Trani*

Le mucopolisaccaridosi sono un gruppo di malattie rare, ereditarie, determinate da un disordine nell'accumulo lisosomiale, per la carenza di enzimi specifici. Sono eterogenee per fenotipo e prognosi a seconda del glicosaminoglicano coinvolto, ma accumulate dal medesimo meccanismo di azione.

I soggetti affetti da uno di questi difetti vanno incontro ad un progressivo accumulo di glicosaminoglicani (GAGS) o mucopolisaccaridi degradati in modo incompleto con un coinvolgimento multiorgano che presenta severità differenti a seconda del glicosaminoglicano coinvolto.

L'accumulo dei cataboliti del GAG parzialmente degradato genera un coinvolgimento multi organo e una cascata di eventi secondari che sono all'origine del classico fenotipo osservato in queste malattie.

Il coinvolgimento cardiaco è rappresentato dalle *anomalie valvolari*, dall'*ispessimento miocardico* dovuto all'infiltrazione di mucopolisaccaridi che con il tempo può portare ad una alterata funzione cardiaca, dalla *stenosi delle arterie coronarie* e in rari casi da *anomalie del sistema di conduzione*. Inoltre vi può essere l'ipertensione polmonare che è secondaria ad ostruzione delle vie aeree, a deformità della gabbia toracica o all'accumulo di glicosaminoglicani nelle pareti dei vasi polmonari.

La malattia dell'arteria aorta o toracica e l'ipertensione arteriosa possono anche far parte delle conseguenze della malattia (Fig.1).



**Fig. 1 MPS I, 5 anni,
dilatazione del bulbo aortico**

Le anomalie valvolari sono il riscontro cardiaco più frequente specie nel tipo I, II, IV. La valvola mitrale è spesso coinvolta (Fig. 2), meno frequentemente lo è valvola aortica (Fig. 3) ed in alcuni casi sono interessate la tricuspide e la valvola polmonare.

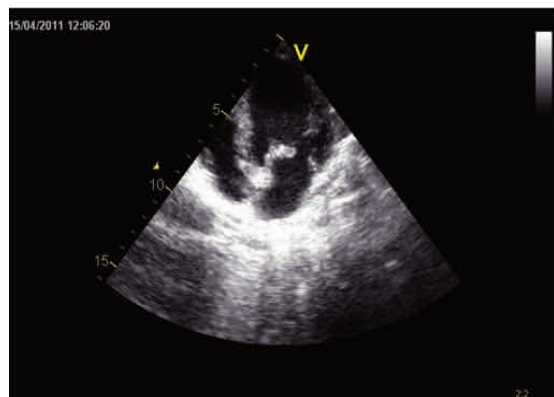


Fig. 2 Valvulopatia mitralica MPS 1



Fig. 3 Valvulopatia aortica MPS 2

Alcuni studi hanno ipotizzato alterazioni del metabolismo dei glicosamminoglicani nella patogenesi della mitrale “mixomatosa” (Grande Allen, Rubin). Ecco perché in fase molto precoce l’aspetto della valvola mitralica nelle mucopolisaccaridosi può essere simile a una valvola cosiddetta “mixomatosa”.

Il danno valvolare che può insorgere molto precocemente (Fig. 4) sembra avere una evoluzione tipica: inizia con l’insufficienza ed in alcuni casi durante il decorso della malattia progredisce verso la stenosi.

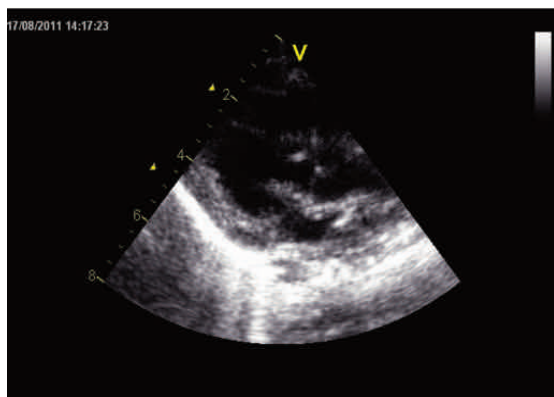


Fig. 4 MPS1 7 mesi

Patogenesi

Il meccanismo con cui si instaura il difetto valvolare è dovuto al deposito di glicosaminoglicani che è poi probabilmente seguito da un processo infiammatorio con successiva cicatrizzazione.

Quadro micro-anatomo-patologico

- A. Cellule ricche di glicosaminoglicani nelle valvole, anello e apparato sottovalvolare.
- B. Alterate proprietà meccaniche del tessuto connettivo con ridotta quantità di fibre elastiche.
- C. Fibrosi del tessuto interstiziale.

Diagnosi ecocardiografica dell'insufficienza mitralica da mucopolisaccaridosi

In fase precoce l'accumulo di glicosaminoglicani rende le valvole "elastiche" con ridondanza dei lembi ispessiti e difetto di coaptazione (Fig. 5)

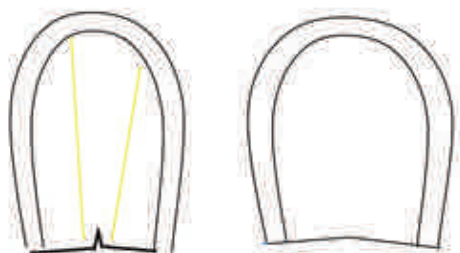


Fig. 5 8 mesi. Sospetto di MPS poi confermato Normale apposizione e coaptazione Difetto di coaptazione. Prima fase (apposizione) in cui i margini dei lembi entrano simmetricamente in contatto fra loro. Seconda fase (coaptazione) durante la quale i lembi continuano. Il contatto per 2-3 mm verso l'apice ventricolare

Successivamente il margine dei lembi inizia a diventare irregolare e retratto (Fig. 6) e si ha un difetto sia di coaptazione che di apposizione (Fig. 7).

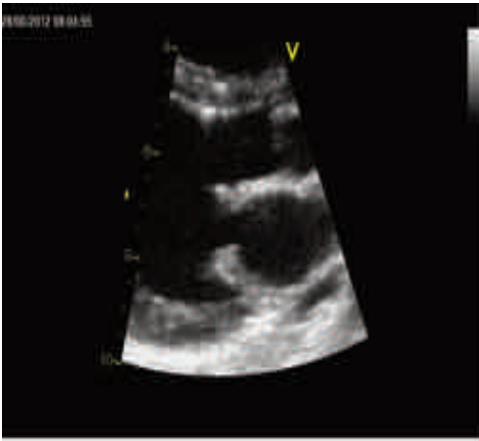


Fig. 6

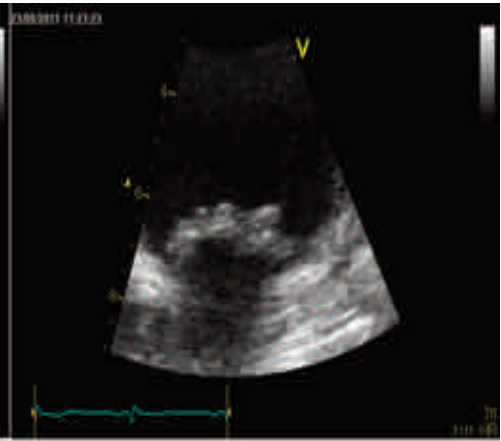


Fig. 7 MPS IV 15 a

Con il progredire della malattia peggiorano l'ispessimento e la fibrosi e il difetto di apposizione diventa il principale meccanismo di rigurgito (Fig. 8).

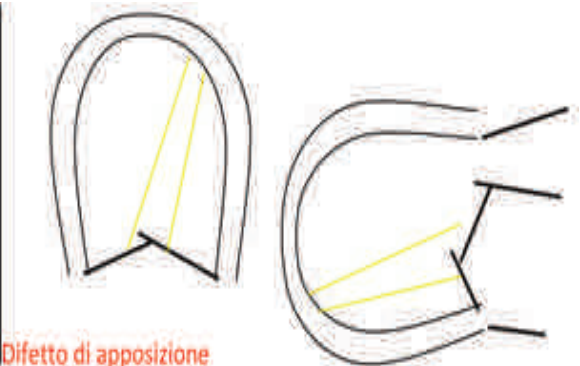


Fig. 8 MPS 1 21 a

Infine vi può essere la calcificazione e la rigidità dei lembi e dell'apparato sottovalvolare con conseguente stenosi (Fig. 9).
In caso di evoluzione verso la stenosi il quadro può essere confuso con quello della malattia reumatica.

Caso clinico: 12 anni, bassa statura, epatomegalia, voluminosa ernia inguinale, ritardo cognitivo

Ecocardiogramma: severa stenosi mitralica (Fig. 9). Diagnosi: mucopolisaccaridosi di tipo 1.

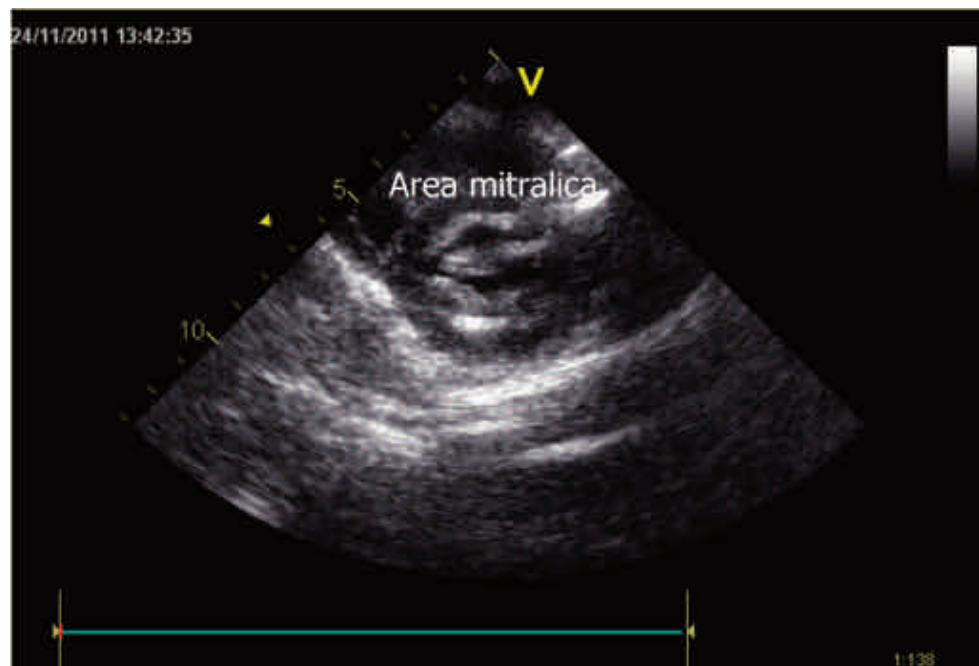


Fig. 9 MPS 1 12 a

Indicazione alla sostituzione valvolare

Sebbene i pazienti affetti da MPS abbiano un elevato rischio anestesiológico l'approccio corrente ai fini dell'indicazione alla sostituzione valvolare è quello di seguire le linee guida per le valvulopatie. In ogni caso la decisione di effettuare l'intervento chirurgico a parte la severità della patologia deve tenere in considerazione il tipo di mucopolisaccaridosi, la prognosi generale del paziente, il rischio anestesiológico del singolo paziente e le aspettative della famiglia. L'intervento andrebbe fatto solo in centri dove l'equipe anestesiológica conosce bene le concomitanti patologie dei soggetti affetti da mucopolisaccaridosi. In pazienti molto giovani la strategia è quella di posticipare quanto più possibile l'intervento attendendo la fine della crescita in modo da evitare una successiva seconda protesi. In pazienti selezionati l'intervento di sostituzione valvolare è stato molto favorevole ed ha cambiato la loro qualità di vita.

Effetti della terapia enzimatica sulla valvulopatia

Iniziando precocemente la terapia enzimatica sostitutiva **il danno valvolare** potrebbe essere potenzialmente reversibile o limitato durante la fase iniziale dell'accumulo prima che si verifichi l'evoluzione verso la retrazione e distorsione dei lembi.

Conclusioni

È auspicabile che anche partendo dalla valvulopatia mitralica e dall'aspetto cardiaco in generale, correlandoli al fenotipo del paziente ed ai suoi dati anamnestici (es. pregressi interventi per ernia addominale, problematiche articolari, deficit uditivi e visivi), sia possibile individuare nuovi casi di mucopolisaccaridosi in modo che i soggetti affetti possano essere avviati precocemente ai trattamenti più adeguati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Parini R, Bertola F, Russo P.: Molecular basis diagnosis and clinical management of mucopolysaccharidoses. *Cardiogenetics* 2013; 3(s1):e2.
- 2) Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, et al. Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings. *Am J Roentgenol.* 1991; 157:819-823.
- 3) Wippermann CF, Beck M, Schranz D, et al.. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr.* 1995;154: 98-101.
- 4) Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders - clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:
- 5) Braunlin E. Tolar J, Mackey-Bojack S et al.: Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. *Cardiovascular pathol* 2011; 20:315-21.
- 6) Marwick TH, Bastian B, Hughes CF, Bailey BP: Mitral stenosis in the Maroteaux –Lamysyndrome:a treatable cause of dyspnoea.*Postgrad Med J* 1992 ;68:287-288.
- 7) Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB et al.: Glucosaminoglycan profiles of mixomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J AM CollCardiol* 2003;42:271
- 8) Rabkin E, Aikawa M, Stone JR et al.: Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 2001; 104:2525-2532.
- 9) Tan CT, Shaff HV, Miller Jr FA et al.: Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamysyndrome. *Circulation*, 1992; 85:188-95.
- 10) Van den Broek L, Baekx AP, Coolen H et al.; Fatal coronary artery disease in an infant with severe mucopolysaccharidosis type I, *Pediatrics* 2011; 127:e 1343-6.

- 11) Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al.: Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 92:882-886.
- 12) Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006; 98:416-418
- 13) Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S and Coppa GV: Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010;125:e183-7.
- 14) McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al.: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet.* 2010;77:492-8.
- 15) Fesslovà V, Corti P, Sersale G, Russo P et al.: The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol. Young.* 2009; 19:170-178.