



## Consiglio Direttivo SIEC VI 2017-2019

### **Presidente**

Frank A. Benedetto                      Reggio Calabria

### **Presidente Eletto**

Francesco Antonini – Canterin      Treviso

### **Segretario**

Antonio Mantero                        Milano

### **Tesoriere**

Vincenzo Manuppelli                  Foggia

### **Consiglieri**

Rodolfo Citro                              Salerno

Mauro Giorgi                                Torino

Ines Monte                                  Catania

Licia Petrella                                Teramo

Alfredo Posteraro                         Roma

### **Past President**

Paolo Colonna                                Bari

## Si ringraziano i revisori

Aragona Pierluigi                        Cosenza

Barbieri Andrea                          Modena

Barchitta Agatella                        Padova

Celli Patrizia                                Roma

Cresti Alberto                                Grosseto

Faganello Giorgio                         Trieste

Giordano Guido                              Catania

Innelli Pasqualino                         Potenza

Labanti Graziana                         Bologna

Mantero Antonio                          Milano

Palmiero Giuseppe                        Napoli

Savino Ketty                                  Perugia



# SORRENTO 2019

*Atti del XIX Congresso Nazionale SIECVI*

*a cura di*

**P. ARAGONA**

**A. MANTERO**

*Introduzione*

**F. A. BENEDETTO**



## INDICE

<b>Autori</b> . . . . .	pag. 9
<b>Presentazione</b> . . . . . Pierluigi Aragona Antonio Mantero	pag. 11
<b>Introduzione</b> . . . . . Frank Antonio Benedetto	pag. 13
<b>L'imaging 2020 può ridisegnare l'anatomia?</b> . . . . . Francesco Faletra, Vera Lucia Paiocchi, Laura Anna Leo, Susanne Anna Schlossbauer	pag. 15
<b>Ecocardiografia tridimensionale nello studio del cuore destro</b> . . . . . Vincenzo Manuppelli, Grazia Casavecchia, Matteo Gravina, Vito Di Terlizzi, Roberta Barone	pag. 23
<b>L'accoppiamento ventricolo - arterioso</b> . . . . . Olga Vríz, Francesco Antonini-Canterin	pag. 39
<b>Ipertrafia fisiologica e patologica</b> . . . . . Maurizio Galderisi, Maria Lembo, Mario Enrico Canonico, Roberta Esposito	pag. 49
<b>Cardiomiopatia o ipertrofia? Le diverse facce dell'ipertrofia in tempi di multimodality. Amiloidosi cardiaca</b> . . . . . Giuseppe Palmiero, Lucia Valeria D'Urso, Enrico Melillo, Luigi Ascione, Giuseppe Limongelli, Pio Caso	pag. 59
<b>Malattia di Fabry e cardiomiopatie da accumulo</b> . . . . . Ines Monte	pag. 77
<b>Innovazione farmacologica e tecniche di monitoraggio non invasivo nella gestione del paziente con scompenso cardiaco acuto</b> Paolo Trambaiolo, Alfredo Posteraro, Antonello D'Andrea	pag. 91
<b>La terapia farmacologica nello scompenso cardiaco cronico: l'impatto degli ARNI sulla prognosi</b> . . . . . Elisabetta Dinatolo, Andrea Faggiano, Niccolò Dasseni, Pompilio Faggiano	pag. 99

<b>La stimolazione biventricolare e la telemedicina nella gestione del paziente con scompenso cardiaco avanzato.</b>	
<b>Nuove modalità di stimolazione e di controllo remoto</b> . . . . .	pag. 119
Antonio Pangallo, Frank Antonio Benedetto	
<b>Valutazione ecocardiografica della fluidodinamica nello scompenso cardiaco</b> . . . . .	pag. 125
Donato Mele, Vittorio Smarrazzo, Fabio Capasso, Gianni Pedrizzetti	
<b>Stress echo 2020: il nuovo alfabeto ABCDE</b> . . . . .	pag. 133
Eugenio Picano, Quirino Ciampi	
<b>Ruolo dell'eco nella valutazione della valvulopatia aortica e dell'indicazione a TAVI/ Cardiochirurgia</b> . . . . .	pag. 147
Francesco Antonini-Canterin	
<b>Ruolo della RM e TC nella valutazione della valvulopatia aortica e dell'indicazione a TAVI / Cardiochirurgia</b> . . . . .	pag. 155
Marco Guglielmo, Gianluca Pontone	
<b>Utilità dell'ecocardiografia durante e dopo la procedura di TAVI</b> . . . . .	pag. 163
Saro Roberto Paparoni, Licia Petrella, Franco De Remigis, Francesco Paparoni	
<b>Come l'emodinamista utilizza gli ultrasuoni nelle coronaropatie.</b>	pag. 171
Daniela Benedetto	
<b>Ruolo dell'imaging nella valutazione della valvulopatia mitralica e dell'indicazione a clip mitralica / cardiochirurgia</b> . . . . .	pag. 189
Giovanni La Canna, Iside Scarfò, Rodolfo Citro	
<b>Ruolo dell'Ecocardiografia durante la procedura di impianto della clip mitralica: è sempre necessario il 3D?</b>	
<b>Imaging Multimodale durante la procedura</b> . . . . .	pag. 197
Rodolfo Citro, Michele Bellino, Giuseppe Iuliano Rossella Benvenga, Cesare Baldi, Giovanni La Canna	
<b>Il cardiologo interventista e l'imaging nella mitraclip</b> . . . . .	pag. 201
Paolo Giuseppe Pino, Maria Alfarano, Giovanna Maria Forteleoni, Lorenzo Genuardi, Vivianne Presta, Patrizia Celli	

<b>Informazioni utili per il cardiocirurgo che ripara la mitrale</b> . . . .	pag. 215
Licia Petrella, Saro Paparoni, Francesco Paparoni, Franco de Remigis, Giovanna Di Giannuario	
<b>Atrio sinistro: dalla dilatazione alla fibrillazione atriale. Oltre il CHA2DS2-Vasc: quale ruolo dell'imaging non invasivo nella FA?</b> . . . . .	pag. 229
Rita Leonarda Musci, Paolo Colonna	
<b>Imaging del rischio cardioembolico oltre la FA: aorta, PFO ed endocarditi</b> . . . . .	pag. 245
Concetta Zito, Roberta Manganaro, Scipione Carerj	
<b>ECO 3D: innovazione e prospettive future</b> . . . . .	pag. 257
Luigi P. Badano, Denisa Muraru, Chiara Palermo, Marco Previtiero	
<b>Heart model e intelligenza artificiale</b> . . . . .	pag. 277
Frank Antonio Benedetto	
<b>Vent'anni di cardioncologia: cosa abbiamo imparato, quali sfide ci attendono</b> . . . . .	pag. 285
Mauro Giorgi	
<b>Imaging integrato nella diagnostica della cardiotoxicità da terapie antitumorali</b> . . . . .	pag. 303
Antonella Fava	
<b>Complicanze meccaniche dell'infarto miocardico acuto</b> . . . . .	pag. 315
Paolo Giuseppe Pino, Lorenzo Genuardi, Maria Alfarano, Giovanna Maria Forteleoni, Vivianne Presta, Carla Manzara.	
<b>Dolore toracico in Pronto Soccorso</b> . . . . .	pag. 327
Alfredo Posteraro, Antonello D'Andrea, Paolo Trambaiolo	
<b>Ecostream nella cardiopatia ischemica</b> . . . . .	pag. 339
Marco Campana	
<b>Riserva coronarica e FFR (Functional Flow Reserve)</b> . . . . .	pag. 353
Fausto Rigo, Spadotto Veronica, Alice Niero	
<b>Studio della perfusione con ecocontrastografia: è ancora attuale?</b> .	pag. 367
Nicola Gaibazzi	

<b>Artificial intelligence in echocardiography</b> . . . . .	pag. 377
Miguel García Fernandez	
<b>Update sugli aspetti organizzativi dell'ecocardiografia in Italia (Dalla formazione degli operatori al referto 2007-2019) Documento di consenso della Società Italiana di Ecocardiografia e CardioVascular Imaging (SIECVI) a cura del S.O. Accreditamento e Consiglio Direttivo SIECVI 2017-2019</b> . . . . .	pag. 387
Ines Monte, Benedetta De Chiara, Gloria Demicheli, Pierluigi Aragona, Roberta Ancona, Francesco Antonini-Canterin, Rodolfo Citro, Paolo Colonna, Mauro Giorgi, Antonio Mantero, Vincenzo Manuppelli, Licia Petrella, Alfredo Posteraro, Frank Benedetto	
<b>Il percorso B della certificazione SIECVI. La fase pilota</b> . . . . .	pag. 399
Antonio Mantero, Ines Monte, Alfredo Posteraro, Laura Massironi, Carlo De Leo	
<b>La RM una esclusività dei radiologi? L'imaging cardiovascolare tra mondo cardiologico e radiologico</b> . . . . .	pag. 411
Santo Dellegrottaglie	
<b>Come organizzare i laboratori di multimodality Imaging</b> . . . . .	pag. 421
Mauro Pepi	
<b>Organizzare meglio per contare di più: i sonographer nei laboratori di ecocardiografia. Da esperienza limitata a modello diffuso</b> . . . . .	pag. 427
Valentina Losi, Antonio Mantero	
<b>Ecocardiografia in telemedicina: una risposta concreta per decomprimere le liste di attesa e facilitare la diagnosi precoce</b>	pag. 437
Giovanni Corrado, Antonio Mantero, Riccardo Milan, Lodovica Senese	

## ELENCO AUTORI

Maria	Alfarano	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Roberta	Ancona	Ospedale "S. Maria delle Grazie", Pozzuoli (NA)
Francesco	Antonini-Canterin	Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione, Motta di Livenza (TV)
Pierluigi	Aragona	Ospedale "G. Chidichimo" ASP, Cosenza
Luigi	Ascione	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Luigi Paolo	Badano	Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Ospedale S. Luca, Milano - Università Milano-Bicocca
Cesare	Baldi	Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Roberta	Barone	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia
Michele	Bellino	Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Frank	Benedetto	Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli", Reggio Calabria
Daniela	Benedetto	Ospedale Civile, Mirano (VE)
Rossella	Benventa	Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Marco	Campana	Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza, Brescia
Mario Enrico	Canonico	Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli
Fabio	Capasso	Casa di Cura "S. Michele", Maddaloni (CE)
Scipione	Carerj	Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Università di Messina
Grazia	Casavecchia	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia
Pio	Caso	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Patrizia	Celli	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Quirino	Ciampi	Ospedale "Sacro Cuore di Gesù, Fatebenefratelli", Benevento
Rodolfo	Citro	Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Paolo	Colonna	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari
Giovanni	Corrado	Ospedale Valduce, Como
Antonello	D'Andrea	ASL Salerno - PO "UMBERTO I", Nocera Inferiore (SA)
Lucia Valeria	D'Urso	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Niccolò	Dasseni	Ospedale di Chiari, Brescia
Benedetta	De Chiara	Grande Ospedale Metropolitano "Niguarda", Milano
Carlo	De Leo	Medimatic srl
Franco	De Remigis	Ospedale "Mazzini", Teramo
Santo	Dellegrottaglie	Ospedale Medico-chirurgico accreditato Villa dei Fiori Acerra (Napoli)
Gloria	Demicheli	Studio Radiologico Alliance Medical ASO, Alessandria
Giovanna	Di Giannuario	Ospedale Infermi di Rimini
Vito	Di Terlizzi	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia
Elisabetta	Dinatolo	Spedali Civili e Università di Brescia
Roberta	Esposito	Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli
Andrea	Faggiano	Università degli Studi di Milano
Pomilio	Faggiano	Spedali Civili e Università di Brescia
Francesco F.	Faletta	Cardiocentro Ticino, Lugano
Antonella	Fava	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino
Giovanna Maria	Forteleoni	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Nicola	Gaibazzi	Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma
Maurizio	Galderisi	Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli
Miguel Angel	García-Fernandez	Universidad Complutense de Madrid. España
Lorenzo	Genuardi	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Mauro	Giorgi	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino
Matteo	Gravina	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia
Marco	Guglielmo	Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano
Giuseppe	Iuliano	Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Giovanni	La Canna	Istituto Clinico Humanitas Rozzano (MI)
Maria	Lembo	Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli
Laura Anna	Leo	Cardiocentro Ticino, Lugano
Giuseppe	Limongelli	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Valentina	Losi	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Università di Catania
Roberta	Manganaro	Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Università di Messina
Antonio	Mantero	EcoCardioService Srls, Milano
Vincenzo	Manuppelli	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia
Carla	Manzara	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Laura	Massironi	A.S.S.T. Santi Paolo e Carlo – Presidio "San Paolo", Milano
Donato	Mele	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Enrico	Melillo	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Riccardo	Milan	EcoCardioService Srls, Milano
Ines Paola	Monte	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Università di Catania
Denisa	Muraru	Università degli Studi di Padova
Rita Leonarda	Musci	Ospedale "Lorenzo Bonomo", Andria (BT)
Alice	Niero	Ospedale dell'Angelo, Mestre (Venezia)
Vera Lucia	Paiocchi	Cardiocentro Ticino, Lugano
Chiara	Palermo	Università degli Studi di Padova
Giuseppe	Palmiero	AORN Ospedali dei Colli – P.O. "Monaldi", Napoli
Antonio	Pangallo	Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria
Saro Roberto	Paparoni	Ospedale "Mazzini", Teramo
Francesco	Paparoni	Ospedale "Mazzini", Teramo
Gianni	Pedrizzetti	Università degli Studi di Trieste
Mauro	Pepi	Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano
Licia	Petrella	Ospedale "Mazzini", Teramo
Eugenio	Picano	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa
Paolo Giuseppe	Pino	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Gianluca	Pontone	Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano
Alfredo	Posteraro	Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli (Roma)
Vivianne	Presta	Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma
Marco	Previtero	Università degli Studi di Padova
Fausto	Rigo	Ospedale dell'Angelo, Mestre (Venezia)
Susanne Anna	Schlossbauer	Cardiocentro Ticino, Lugano
Lodovica	Senese	EcoCardioService Srls, Milano
Vittorio	Smarrazzo	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Veronica	Spadotto	Ospedale dell'Angelo, Mestre (Venezia)
Paolo	Trambaiolo	Ospedale "Sandro Pertini", Roma
Olga	Vriz	King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Riyadh (KSA)
Concetta	Zito	Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Università di Messina

## PRESENTAZIONE



*Il libro nasce da una idea semplice: divulgare e tramandare il prezioso patrimonio di relazioni, esperienze condivise, opinioni di esperti autorevoli, su argomenti di attualità, che vengono presentati in occasione del nostro Congresso Nazionale biennale.*

*E' la prima volta che il volume viene consegnato nella*



*borsa congressuale, quindi **prima** e non **dopo** il Congresso, uniformandoci a ciò che viene fatto in occasione dei più importanti Convegni cardiologici; di questo siamo orgogliosi, perché il volume diventa un utile strumento di consultazione sia durante il congresso, sia successivamente, per fissare meglio nella memoria i concetti acquisiti dopo aver ascoltato anche dal "vivo" le relazioni.*

*A questo proposito ci corre l'obbligo di ringraziare tutti i relatori che hanno risposto positivamente al nostro invito, rispettando i tempi e contribuendo in maniera determinante alla buona riuscita di questo progetto.*

*E' anche la prima volta che il nostro Congresso viene celebrato dopo il cambio di denominazione in SIECVI, in linea con le più importanti società di ecocardiografia europee, e infatti molti sono i contributi riguardanti l'imaging multimodale.*

*Il volume raccoglie 37 relazioni sui vari temi trattati in occasione del Congresso che vanno dalle nuove frontiere dell'imaging, alle cardiomiopatie, alle attualità in tema di scompenso cardiaco, alle nuove sfide in tema di cardiopatia ischemica. Ampio spazio è stato dato al ruolo delle metodiche di imaging a confronto, nella TAVI e nella Clip Mitralica e l'iconografia a colori rende senz'altro più gradevole la lettura.*

*Viene affrontato anche l'argomento del cardioembolismo e due relazioni sono dedicate anche alla cardioncologia. Non mancano i richiami alle problematiche organizzative, oggi sempre più importanti nell'attività quotidiana dei nostri ospedali e dei nostri reparti, di solito considerate ostiche dal clinico, viste però sotto una luce innovativa e cioè come opportunità per lavorare meglio e contare di più. Oggi l'imaging è diventato indispensabile non solo in termini di diagnosi e follow up, ma anche in termini di planning chirurgici e interventistici in continua evoluzione, raggiungendo quindi una complessità rilevante e rendendo indispensabile l'esigenza di organizzare meglio.*

*Infine ci preme sottolineare che le relazioni hanno quasi tutte un forte taglio clinico, come è consuetudine dei nostri principali appuntamenti formativi, e sono ricche di riferimenti preziosi e suggerimenti pratici per il lavoro quotidiano, maturati dall'esperienza*

*sul campo del gruppo che ha scritto l'articolo, portando quindi un valore aggiunto fondamentale al mero dato strumentale fornito dalla metodica.*

*Vi auguriamo una buona lettura e una buona consultazione con l'auspicio che la SIECVI sia riuscita anche questa volta a fornire un valido ausilio al cardiologo clinico che si interessa all'imaging cardiovascolare.*

**Pierluigi Aragona**

**Antonio Mantero**

## INTRODUZIONE



*Il testo vuole essere, con i suoi 37 capitoli una pubblicazione esaustiva, in cui le informazioni scientifiche vengono fornite con impianto didattico semplice e immediatezza di linguaggio, sempre filtrate dall'esperienza clinica sul campo di molti operatori dedicati ed esperti, attivi da anni in numerose istituzioni cardiologiche italiane. Ampio spazio è stato dato alle tematiche tradizionali dell'ecocardiografia, quali le cardiomiopatie, la valutazione dello scompenso cardiaco e le nuove sfide in tema di cardiopatia ischemica. Ma il ruolo sempre più emergente delle metodiche di imaging ultrasonografico nella cardiologia interventistica*

*strutturale quale mitralclip, chiusura del PFO e dell'auricola, intracoronarico e nella TAVI hanno permesso di accostare le metodiche ultrasonografiche alle tradizionali immagini radiologiche utilizzate nelle sale di emodinamica. Ciò ha consentito appunto di acquisire una coraltà di informazioni, diversificate e magistralmente coordinati da Pierluigi Aragona ed Antonio Mantero. È così che l'innovazione e le tecnologie più avanzate come la fusion, il 3D e l'heart model trovano da una parte adeguata attenzione e approfondimento, ma sperimentano dall'altra un attento vaglio e analisi critica sulla riproducibilità e attendibilità dei risultati nei diversi contesti, al fine di esaltarne il valore e le potenzialità nella concretezza specifica della decisione clinica. Il risultato vuole essere uno strumento operativo di supporto da consultare efficace per le problematiche sempre più complesse che coinvolgono il clinico di fronte alla patologia cardiovascolare.*

*Per questo, possiamo certamente dire, che con questo testo degli atti di SIECVI 2019 di Sorrento, un grande risultato è stato raggiunto. E' la prima volta che il volume viene consegnato prima dell'inizio del Congresso. Tutto ciò ci riempie di orgoglio e ci ripaga di tanta fatica impiegata per raccogliere gli elaborati.*

*Un sincero ringraziamento va agli instancabili coordinatori Antonio Mantero e Pierluigi Aragona, al consiglio direttivo, agli autori dei capitoli, alle segretarie, alla segreteria organizzativa ed alla agenzia editoriale per l'intenso impegno profuso. Un caro ed affettuoso saluto va ai colleghi partecipanti al congresso che ci auguriamo trovino valide ed esaustive risposte di aggiornamento e formazione scientifica. L'auspicio è che il volume, così come elaborato, risulti utile ed efficace nella pratica quotidiana, valorizzando al massimo la metodica ultrasonografica in tutte le sue applicazioni, tradizionali ed innovative, al fine di facilitare la soluzione di tutte quelle problematiche concrete che coinvolgono il clinico nella gestione dei pazienti con patologia cardiovascolare.*

**Frank Benedetto**



# L'IMAGING 2020 PUÒ RIDISEGNARE L'ANATOMIA?

*Francesco F. Faletta, Paiocchi Vera Lucia,  
Laura Anna Leo, Susanne Anna Schlossbauer  
Cardiocentro Ticino Lugano*

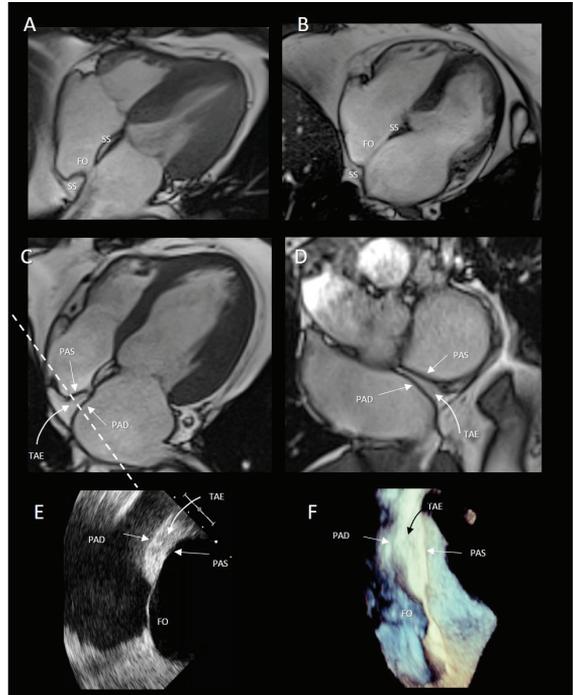
## **Introduzione**

Gli ultimi 2 decenni hanno visto un incredibile progresso nelle cosiddette terapie interventistiche percutanee. Alle terapie transcateretere più semplici come la chiusura di un forame ovale pervio, di un difetto interatriale o dell'auricola sinistra, si sono aggiunte procedure decisamente più complesse quali la clip sulla mitrale o sulla tricuspide, il "cardioband", una tecnica per ridurre le dimensioni dell'anello mitralico o tricuspideale, o ancora procedure nelle quali si inserisce una valvola protesica su valvole native o su protesi biologiche. Tutto ciò è potuto accadere grazie alla concomitanza di tre fattori: un progresso tecnologico che ha fornito cateteri e device sempre più efficienti ed innovativi, una continua "learning curve" nella manipolazione dei cateteri e device da parte degli interventisti e tecniche non invasive così avanzate da creare immagini con dettagli anatomici impensabili solo pochi anni fa. Proprio queste ultime si sono rivelate indispensabili non solo nella valutazione pre e post procedurale dei pazienti con patologie cardiache strutturali, ma anche nella guida delle procedure. Infatti a differenza del cardiocirurgo "classico" che vede ciò che sta facendo, il cardiologo interventista non vede direttamente le strutture sulle quali deve agire e si basa esclusivamente sulla fluoroscopia e sulle immagini che vengono fornite in particolare dall'ecocardiografia transesofagea (ETE). Pertanto, un requisito essenziale per una efficace e sicura procedura percutanea è certamente una profonda conoscenza dell'anatomia della struttura cardiaca sulla quale si vuole intervenire (valvole, auricole, setti)<sup>(1)</sup>.

In questo capitolo prenderemo in considerazione gli aspetti normali di alcune strutture cardiache che sono spesso coinvolte nelle procedure interventistiche e le "rivisiteremo" utilizzando proprio le tecniche di immagine non invasive. In particolare descriveremo il setto interatriale e l'anello mitralico e le implicazioni cliniche che queste anatomie comportano.

## Anatomia del setto interatriale

Il setto interatriale è percepito come la parete che i due atri hanno in comune e quindi estesa in superficie come almeno le altre pareti atriali ; in realtà il setto interatriale è formato da due entità embriologiche: il “septum primum” fibroelastico ed il “septum secundum” muscolare. In accordo con la definizione anatomica, il “vero” setto interatriale è formato dal septum primum o pavimento della fossa ovale. Infatti è solo pungendo questa membrana che dall’atrio destro si passa all’atrio sinistro. Il cosiddetto septum secundum è una piega della parete atriale che si estende superiormente, posteriormente ed inferiormente circondando la fossa ovale. Questa struttura prende il nome di solco interatriale. In altre parole, il septum secundum è formato da destra a sinistra, dalla parete atriale destra, da uno spazio extra-cardiaco dove è presente tessuto adiposo epicardico e dalla parete atriale sinistra<sup>(2)</sup>. La RMC è la tecnica di immagine ideale in quanto distinguendo chiaramente il tessuto adiposo (segnale molto forte) da quello muscolare (segnale più debole), ci fornisce immagini inoppugnabili di questa particolare configurazione anatomica (Fig. 1). L’impedenza acustica fra tessuto adiposo e tessuto muscolare è simile, quindi l’ecocardiografia sia bidimensionale che tridimensionale non riesce a distinguere chiaramente questi due tessuti.



**Figura 1.** (A-D) Risonanza magnetica cardiaca che mostra indiscutibilmente come il septum secundum (SS) sia formato da una piega delle pareti atriali, all'interno della quale si distribuisce il tessuto adiposo epicardico (TAE). Le dimensioni della fossa ovale (FO) variano da molto piccole (A) a molto grandi (B) a seconda dell'estensione di questa piega. (D) Sezione trasversale indicata dalla linea tratteggiata nel pannello C, che mostra chiaramente la separazione delle due cavità atriali da parte della piega, (E, F) Ecocardiografia transesofagea bidimensionale e tridimensionale che mostra come la distinzione fra il TAE and le pareti atriali sia difficile a causa della simile impedenza acustica. La freccia bianca indica la sede corretta della puntura trans-settale.

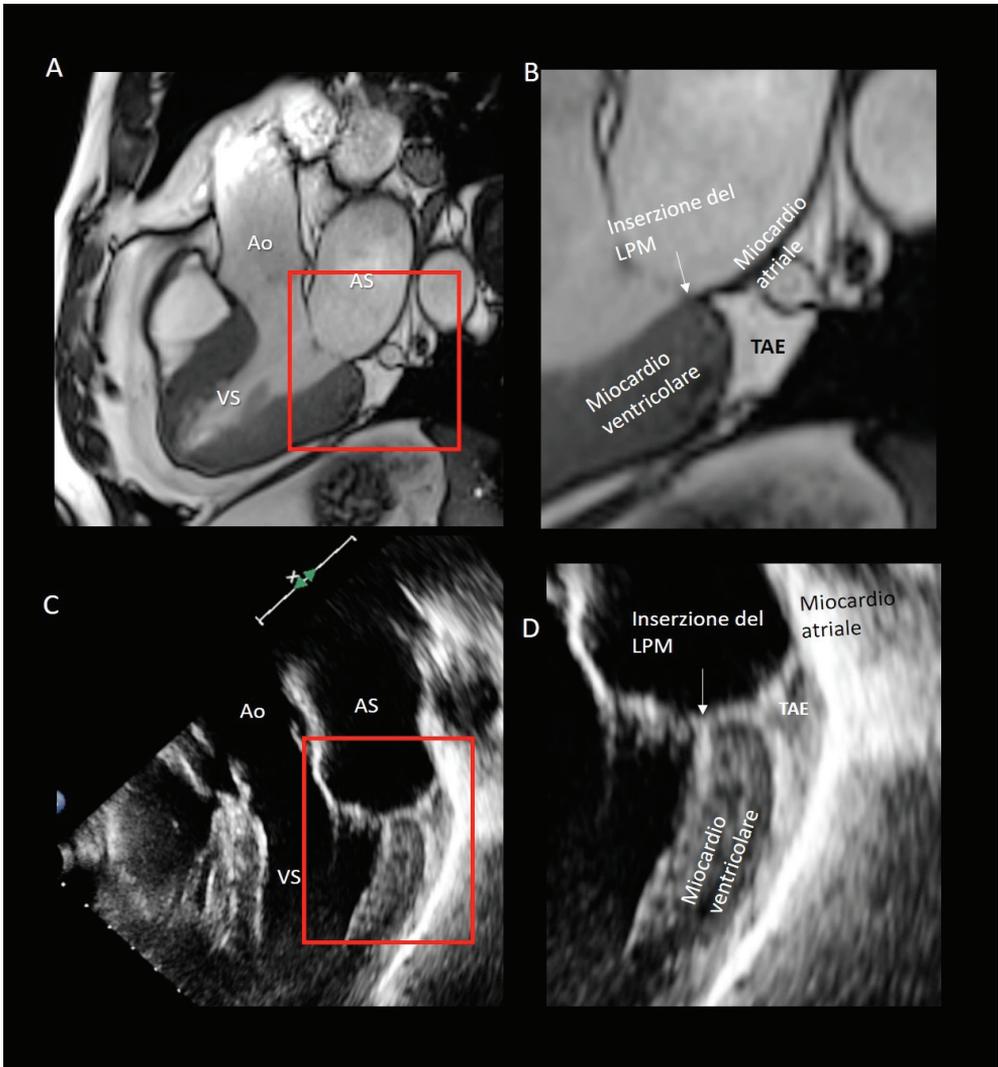
### ***Implicazioni cliniche***

La puntura del setto interatriale è probabilmente la procedura interventistica più frequente in quanto il setto interatriale viene utilizzato come “porta di ingresso” per tutte le procedure di interventistica strutturale e di elettrofisiologia del cuore sinistro. La puntura del setto interatriale deve essere eseguita all’interno dei confini della fossa ovale<sup>(3)</sup>. Pungendo il setto secundum infatti l’ago attraversa la parete atriale destra ed entra nello spazio extra-cardiaco fra le due pareti atriali con il rischio di un emopericardio. Vi sono inoltre definizioni sostanzialmente errate. La lipomatosi del setto interatriale non è a carico del setto interatriale, dal momento che il tessuto adiposo si accumula all’esterno del cuore e penetra nel solco interatriale aumentandone lo spessore. I sottotipi di comunicazioni interatriali quali il difetto tipo seno venoso, il difetto tipo ostium primum ed il difetto tipo seno coronarico, non sono comunicazioni interatriali “settali” bensì “extra-settali” dal momento che il setto interatriale è intatto. Soltanto il difetto interatriale tipo ostium secundum è una comunicazione interatriale settale. Una vecchia definizione che definiva l’aneurisma del setto interatriale come limitato alla fossa ovale o coinvolgente tutto il setto interatriale non ha senso. L’aneurisma (o meglio l’esuberanza del tessuto della fossa atriale) è limitato sempre alla fossa ovale, in quando è improbabile che le pareti atriali muscolari del septum secundum possono diventare aneurismatiche.

### **Anatomia dell’anello mitralico**

La classica nozione anatomica di un anello fibroso continuo adeso all’orifizio atrio ventricolare sinistro che sostiene i lembi valvolari mitralici è profondamente errata in quando un anello fibroso di questo genere non esiste. Anatomicamente la giunzione atrio-ventricolare sinistra si può dividere in due segmenti: un segmento posteriore ed uno anteriore che hanno funzioni e struttura anatomica completamente diverse<sup>(4)</sup>. Il segmento posteriore ricorda una “C”, ed è formato dall’incontro di quattro componenti: la parete atriale, la parete ventricolare, la inserzione del lembo posteriore ed il tessuto adiposo epicardico. La funzione del tessuto adiposo è quella di isolare elettricamente il miocardio atriale dal miocardio ventricolare. Queste quattro componenti sono tenute insieme da una stringa di tessuto fibroso che non si estende lungo tutta la “C” del segmento posteriore ma in alcuni tratti manca. In questi segmenti il lembo posteriore si inserisce direttamente sul tessuto muscolare. Il segmento anteriore ha una anatomia particolare. Infatti osservandolo dalla cavità atriale questo segmento è formato dall’inserzione del lembo anteriore della mitrale sulla parete atriale senza una stringa fibrosa che agisca da collante. Dalla prospettiva ventricolare, questo segmento ha una differente architettura anatomica. La linea di inserzione del lembo

anteriore è più apicale rispetto alla linea di inserzione del lembo aortico. Lo spazio fra le due inserzioni è occupato da una banda fibrosa, rettangolare, non vascolarizzata che prende il nome di fibrosa o continuità mitro-aortica. Questa fibrosa si continua



**Figura 2.** (A) Immagine ottenuta con la risonanza magnetica cardiaca (RMC) (B) Ingrandimento delle strutture all'interno del quadrato rosso nel pannello A. (C) Immagine ottenuta con l'ecocardiografia bi-dimensionale transtoracica (D) Ingrandimento delle strutture all'interno del quadrato rosso nel pannello C. La RCM mostra le componenti che formano l'anello mitralico posteriore. Non si osserva un anello fibroso. Interessante osservare come il tessuto adiposo epicardico (TAE) penetra profondamente nel solco atrio ventricolare fino a raggiungere l'inserzione del lembo posteriore. Nel pannello D si osserva come il lembo posteriore mitralico si inserisca direttamente sul tessuto muscolare.

impercettibilmente con il triangolo intercusale fra il lembo coronarico sinistro ed il lembo non coronarico della valvola aortica. In altre parole il lembo anteriore della mitrale, la fibrosa mitro-aortica ed il triangolo intercusale formano una struttura “unica”. L'ecocardiografia e la risonanza magnetica cardiaca sono in grado di illustrare chiaramente questi particolari anatomici (Fig. 2).

### ***Implicazioni cliniche***

Vista la differente consistenza fra le due component della giunzione atrioventricolare (l'anteriore più rigida la posteriore più “soft”) non sorprende affatto che la dilatazione sia “asimmetrica” coinvolgendo prevalentemente il segmento posteriore. Il fatto che le calcificazioni dell'anello mitralico siano prevalentemente presenti nel segmento posteriore potrebbe essere legato alla differente anatomia fra i due segmenti. In alcuni tratti del segmento posteriore infatti il lembo è inserito direttamente sul tessuto muscolare. Questa condizione può causare, durante la contrazione, delle “micro-lesioni” alla base del lembo iniziando il processo di deposizione di calcio. Nel corso di decenni queste micro-calcificazioni possono aggregarsi formando infine le calcificazioni grossolane che osserviamo.

Nella chirurgia della mitrale l'ago deve penetrare sulla giunzione atrio-ventricolare 1-2 mm esternamente alla inserzione del lembo in modo da preservare il movimento del lembo stesso e deve essere diretto verso il ventricolo in modo da “agganciare” i segmenti sparsi di tessuto fibroso posteriormente, e la continuità fibro-aortica anteriormente.

Il sistema di anuloplastica percutaneo (cardioband) consiste nel posizionare un anello di tessuto attorno al segmento posteriore. L'anello viene ancorato alla valvola attraverso una serie di piccole viti che penetrano nell'anello mitralico. È possibile quindi regolare le dimensioni del neo-anello operando su un sistema di chiusura-apertura dell'anello stesso. In pazienti selezionati il sistema riduce significativamente l'insufficienza mitralica funzionale. Nelle parti dove non esiste l'anello fibroso è giocoforza che questi piccoli agganci siano avvitati direttamente nel tessuto muscolare della base del ventricolo sinistro.

## Conclusioni

Tradizionalmente l'anatomia è appresa nel corso del primo triennio degli studi universitari utilizzando cadaveri. In generale i cardiologi, compresi i cardiologi interventisti, non sono chiamati ad un continuo aggiornamento sull'anatomia cardiaca e le loro conoscenze si basano appunto su ricordi di anatomia, studiate molti anni prima in un corso peraltro di anatomia normale generale. Non c'è pertanto da stupirsi se fra loro ci possano essere alcuni che "non ricordano" particolari di anatomia cardiaca che in un tempo di procedure interventistiche risultano invece essere essenziali. Oggi giorno i cardiologi hanno una occasione unica: "rivisitare" l'anatomia attraverso le tecniche di immagine non invasive. Sebbene esse vengono usate in clinica per risolvere specifici quesiti diagnostici e non certo per studiare l'anatomia, un benefico "effetto collaterale" è che le strutture non coinvolte nel processo patologico sono a tutti gli effetti da considerarsi normali e possono essere utilizzate come pezzi anatomici "virtuali".

## Bibliografia

1. Which Cardiac Structure Lies Nearby? Revisiting Two-Dimensional Cross-Sectional Anatomy. Faletra FF, Ho SY, Leo LA, Paiocchi VL, Mankad S, Vannan M, Moccetti T. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Sep;31(9):967-975. doi: 10.1016/j.echo.2018.04.014. Epub 2018 Jun 27.
2. Revisiting Anatomy of the Interatrial Septum and its Adjoining Atrioventricular Junction Using Noninvasive Imaging Techniques. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pedrazzini G, Moccetti T, Ho SY. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 May;32(5):580-592. doi: 10.1016/j.echo.2019.01.009. Epub 2019 Feb 22. Review.
3. Imaging the atrial septum using real-time three-dimensional transesophageal echocardiography: technical tips, normal anatomy, and its role in transseptal puncture. Faletra FF, Nucifora G, Ho SY. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jun;24(6):593-9. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.022. Epub 2011 Mar 9. Review.
4. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, Demertzis S, Ho SY. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 20.



# ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONALE NELLO STUDIO DEL CUORE DESTRO

*Vincenzo Manuppelli, Grazia Casavecchia,  
Matteo Gravina, Vito Di Terlizzi, Roberta Barone*  
SC Universitaria di Cardiologia Azienda Ospedaliero-Universitaria  
"Ospedali Riuniti" di Foggia

## **Anatomia e funzione**

L'atrio destro (AD) ha grossolanamente la forma di un cubo ed è collocato a destra e in avanti rispetto all'atrio sinistro. Occupa la parte superiore della faccia sternocostale del cuore, comprende il margine destro (acuto) e la porzione destra della base del cuore, cioè quella delimitata inferiormente dal solco atrioventricolare. Il lieve solco che divide le due vene cave dall'auricola destra è il solco terminale. La superficie interna dell'atrio destro è rivestita da endocardio e presenta una porzione posteriore liscia, il seno delle vene cave, e una antero-laterale accidentata per la presenza dei muscoli pettinati. Il limite tra queste due porzioni è segnato dalla cresta terminale. A sinistra e leggermente in avanti rispetto all'orifizio della cava inferiore, si trova lo sbocco del seno coronarico, che trasporta all'atrio destro la maggior parte del sangue refluo dal cuore. In corrispondenza dello sbocco della vena cava inferiore è collocata, invece, la valvola di Eustachio. La parete laterale della cavità atriale presenta l'apertura dell'auricola, appendice cavitaria le cui pareti mostrano rilievi muscolari anastomizzati a rete che continuano con quelli presenti su gran parte della parete atriale. In avanti e in basso, in corrispondenza della parete anteroinferiore, si trova l'orifizio atrio-ventricolare destro, provvisto di valvola tricuspide.

La valvola tricuspide (VT) è composta da un anulus fibroso e da tre lembi distinti in: settale, antero-laterale e postero-laterale. Il diametro dell'anulus tricuspidalico normale è minore di 40 mm e la sua area in diastole è di circa 7 cm<sup>2</sup>.

Il ventricolo destro (VD) si avvolge attorno al ventricolo sinistro (VS) assumendo una forma piramidale. È composto da tre subunità anatomiche e funzionali: il tratto di afflusso (dall'annulus della valvola tricuspide all'ostio infundibolare prossimale), il corpo (comprendente l'apice) e il tratto di efflusso (fino alla valvola polmonare). Il VD è distinto dal sinistro in quanto presenta una valvola a tre lembi situata più apicalmente rispetto alla valvola mitrale, la banda moderatrice, tre o più muscoli papillari, e trabecole grossolane, dette trabecole carnee, rispettivamente di primo, secondo e

terzo ordine. Non presenta, invece un vero e proprio apice, ha una parete più sottile ed una massa pari ad un quinto di quella del VS.

Il tratto di efflusso del VD si continua con l'orifizio polmonare che presenta un apparato valvolare (valvola polmonare) costituito da tre valvole semilunari che si distinguono in anteriore, destra e sinistra, a forma di nido di rondine. (Vedi immagine sotto)



Il miocardio del VD è costituito da due strati. Il primo è uno strato subendocardico profondo costituito da fibre longitudinali che determina una contrazione sistolica della base verso l'apice. Il secondo è uno strato circonferenziale subepicardico costituito da fibre responsabili della contrazione concentrica.

Il movimento predominante implica un accorciamento longitudinale. Ciò comporta la discesa sistolica della porzione basale della parete libera verso l'apice e la contrazione peristaltica dall'afflusso alle porzioni di efflusso del VD. A differenza del VS, i movimenti di torsione e rotazione non contribuiscono in modo significativo alla contrazione del VD. Esso presenta elevata compliance, ridotta rigidità e notevole sensibilità alle variazioni del post-carico. Dal punto di vista funzionale e dell'orientamento delle fibre del VD, la valutazione globale del ventricolo destro è complessa, con le due sezioni

principali che si contraggono perpendicolarmente l'una all'altra: la prossimale (tratto di afflusso) longitudinalmente e la distale (tratto di efflusso) in senso circonferenziale.

## **Limiti del 2D**

A causa della peculiare morfologia e funzione del cuore destro, l'ecocardiografia 2D presenta diversi limiti nella sua valutazione, che possono essere superati mediante un'acquisizione tridimensionale. Tale metodica consente una valutazione completa della geometria dell'atrio e del ventricolo di destra, dei volumi e della frazione di eiezione, e la visualizzazione delle superfici dell'intero cuore destro, inclusi i tratti di afflusso, apice ed efflusso. Ad esempio, poiché non sono disponibili proiezioni ortogonali standard da utilizzare per il calcolo del volume biplano dell'AD, sono state proposte come tecniche di misurazione in 2D il metodo area-lunghezza e il metodo dei dischi in singola proiezione (Simpson monoplano in proiezione apicale 4 camere). I volumi dell'AD sono sottostimati con le tecniche di ecocardiografia 2D rispetto al 3D<sup>1-3</sup>. Nei soggetti adulti sembrano essere più piccoli dei volumi dell'atrio di sinistra<sup>4</sup>. Questo perché essi sono stati ottenuti utilizzando un metodo di dischi monoplano, al contrario del calcolo dei volumi dell'atrio di sinistra, che sono stati validati utilizzando la tecnica del biplano. Le stesse considerazioni possono essere fatte per la valutazione del ventricolo di destra. La sua morfologia ne rende difficile lo studio delle strutture, dei volumi e della funzione ventricolare tramite metodica bidimensionale. L'avvento dell'ecocardiografia tridimensionale consente di superare le attuali difficoltà nello studio delle sezioni di destra. L'utilizzo di metodiche di maggiore complessità tecnica, come l'ecocardiografia tridimensionale, aumenta, tuttavia, il tempo di acquisizione ed elaborazione delle immagini, rendendone raccomandabile l'impiego in casi selezionati.

## **La metodica**

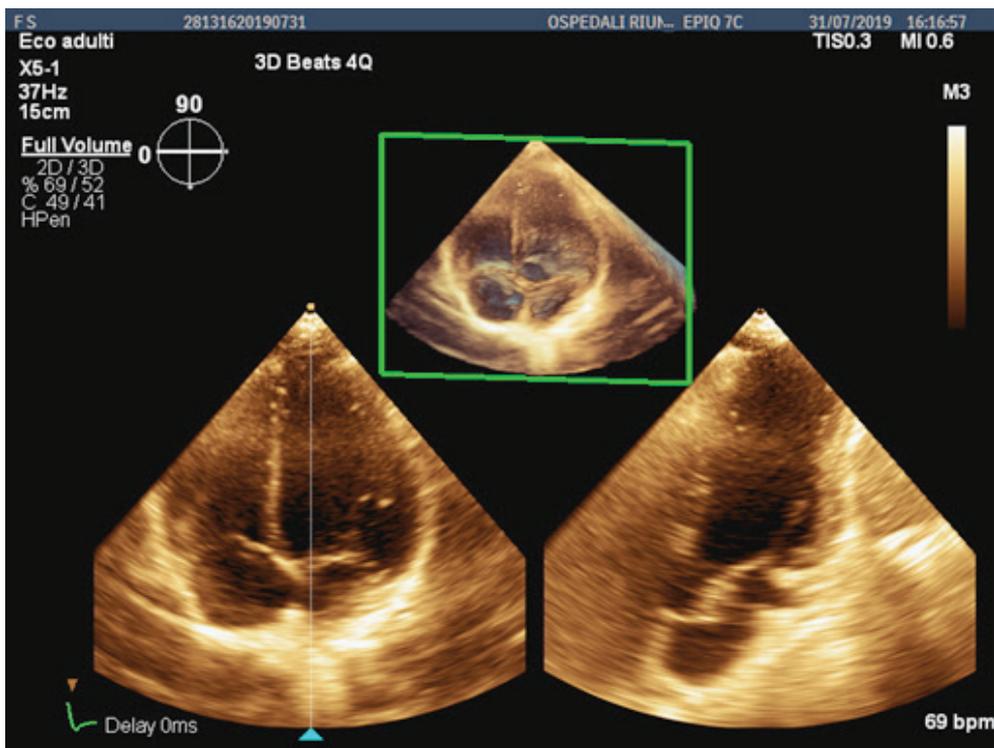
La valutazione ecocardiografica del cuore destro è stata implementata con l'utilizzo di trasduttori di ecocardiografia tridimensionale (3D) combinati con applicazioni software 4D avanzate. L'uso del 3D è stato convalidato per la misurazione dei volumi, della frazione di eiezione e dello stroke volume e correla positivamente con la risonanza magnetica cardiaca<sup>5-10</sup>. Esso è indicato anche per lo studio di numerose patologie tra cui le cardiomiopatie, lo scompenso cardiaco, l'ipertensione polmonare, la displasia aritmogena del ventricolo destro, la valutazione postchirurgica della funzione ventricolare destra, il calcolo dei volumi di rigurgito<sup>10-14</sup>.

Il trasduttore a matrice 3D genera fasci di ultrasuoni che consentono l'acquisizione

di piccoli volumi di dati 3D, o “voxel”. Un voxel rappresenta il cubo di un pixel 2D convenzionale. I nuovi sistemi a ultrasuoni con queste proprietà producono immagini 3D dinamiche (ovvero in tempo reale) e immagini “a volume completo” con frequenze voxel comprese tra 20 e 60 Hz che sono paragonabili alle convenzionali velocità dei fotogrammi 2D. Un data-set 3D “a volume completo” può essere acquisito in tempo reale, ricostruito e analizzato immediatamente con vari metodi online e offline. Attualmente, le applicazioni primarie per l'utilizzo di immagini 3D e 4D includono:

1. *imaging biplano o triplano in tempo reale con un piano ortogonale orientabile (X plane)*: un vantaggio immediato dell'imaging 3D in biplano o triplano in tempo reale è la capacità di visualizzare piani bidimensionali ortogonali simultanei da finestre acustiche tradizionali: in questo modo è possibile visualizzare in asse corto ed obliquo le strutture del cuore destro e il movimento della parete che sono tecnicamente impegnativi utilizzando la tecnica di imaging tradizionale;
2. *imaging in tempo reale per visualizzare la morfologia e la funzione della struttura in esame (live 3 D e zoomed acquisition)*: un approccio ottimale per la visualizzazione delle anomalie strutturali ventricolari destre comprende l'utilizzo dell'imaging 3D in tempo reale. Poiché la profondità dell'apertura (elevazione) è significativamente maggiore rispetto al 2D, è possibile eseguire l'imaging avanzato dell'AD, del VD e del tratto d'efflusso ventricolare destro. Infatti, massimizzando la risoluzione spaziale e temporale e migliorando in fase di post-processing, la luminosità, lo smoothing, la compressione e il guadagno, è possibile incrementare il valore diagnostico delle immagini. Ulteriori progressi con trasduttori transesofagei 3D a matrice hanno permesso di ottenere immagini ad alta risoluzione dell'anatomia del cuore destro. Il live 3 D presenta caratteristici punti di forza quale l'alta risoluzione spaziale e temporale, punto debole è invece l'incapacità ad includere intere superfici anatomiche; la zoomed acquisition presenta minore risoluzione spaziale e temporale ma capacità maggiore di distinguere particolari anatomici;
3. *immagini “a volume completo” derivate da una singola cattura o da volumi consecutivi ad angolo stretto, che sono ricostruiti digitalmente (Fig.1)*: le acquisizioni 3D e 4D possono essere ritagliate in più piani bidimensionali e analizzate per la visualizzazione di qualsiasi piano coronale (4 camere), sagittale (2 camere) e trasverso (asse corto). La ricostruzione multiplano fornisce un metodo rapido per creare immagini 2D multiple simultanee del ventricolo destro che possono essere utili per la visualizzazione planimetrica diretta di diametri ed aree, nonché per la valutazione delle anomalie strutturali e funzionali dell'AD e del VD. Le misurazioni del ventricolo destro possono essere eseguite come segue: (1) posizionare due

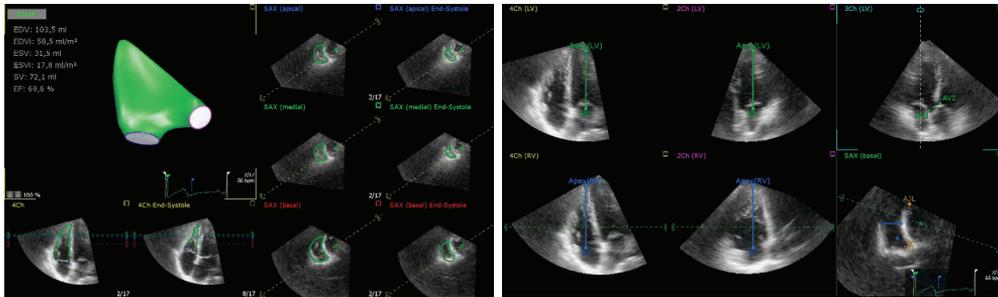
piani ortogonali longitudinali al centro dell'anulus tricuspidalico, quindi inclinare i piani verso l'apice vero del VD in corrispondenza della giunzione con il ventricolo sinistro; l'allineamento ortogonale corretto a 90° consente la costruzione di un terzo piano trasversale attraverso l'orifizio o la camera per misurare la planimetria diretta di strutture anatomiche come il RVOT; (2) una funzione di bloccaggio ortogonale o biplano, fissa i piani longitudinali rispetto al posizionamento originale, consentendo una visione 2D dinamica mentre si ruota su un asse basale centrato rispetto all'asse apicale.



**Figura 1.** Acquisizione di immagine “a volume completo” mediante tecnica gated

4. *analisi volumetrica 3D e 4D del ventricolo destro mediante acquisizioni “a volume completo”* (Fig. 2-3): mediante l'ecocardiografia 3D è possibile il calcolo accurato dei volumi telediastolico e telesistolico del VD e della frazione di eiezione con il rilevamento semiautomatico del bordo endocardico e le funzionalità di analisi volumetrica dinamica. L'attuale software di analisi del VD guida l'operatore step-by-step nell'individuare il centro della valvola tricuspide, la valvola mitrale e l'apice del VD, il tempo di chiusura della valvola aortica; i bordi telediastolico e telesistolico del VD

sono tracciati nei piani coronale, sagittale e trasversale, consentendo l'analisi del movimento della parete durante tutto il ciclo cardiaco; i dati ottenuti comprendono il volume telediastolico, il volume telesistolico, lo stroke volume e la frazione di eiezione; le acquisizioni 3D e 4D "a volume completo" possono essere archiviate



**Figura 2-3.**Analisi volumetrica 3D e 4D del ventricolo destro mediante acquisizioni "a volume completo".

ed elaborati in modo illimitato, offrendo funzionalità per l'analisi retrospettiva e il confronto quando si eseguono esami seriali del ventricolo destro.

### Indicazioni nello studio dell'atrio destro

La misurazione delle dimensioni dell'AD è importante per la gestione delle aritmie, delle cardiopatie valvolari e congenite. L'utilizzo delle metodiche tridimensionali trova ad oggi un'indicazione limitata, anche a causa dei pochi dati desunti dalla letteratura scientifica, ancora troppo povera a riguardo. Tuttavia, è possibile ottenere immagini di elevata qualità che consentono di definire la struttura anatomica dell'AD<sup>15</sup>. Le attuali evidenze dimostrano come la valutazione dei volumi atriali sia più accurata se eseguita mediante tecniche tridimensionali rispetto alle metodiche bidimensionali<sup>4,16</sup>. Gli ambiti in cui è stata proposta l'applicazione dell'ecocardiografia tridimensionale sono riportati qui di seguito:

- stima della pressione atriale destra in pazienti con scompenso cardiaco acuto<sup>17</sup>
- valutazione del volume atriale destro in pazienti con aritmie atriali<sup>18</sup>
- valutazione peri e intra-operatoria dell'anatomia dell'atrio destro e delle strutture coinvolte nelle procedure di ablazione ecoguidate tramite ecocardiografia transesofagea 3D<sup>19</sup>
- valutazione del difetto del setto interatriale tramite ecocardiografia transesofagea 3D<sup>20-21</sup>
- caratterizzazione delle dimensioni e della struttura di masse endocavitarie.

## Valvola tricuspide

La valutazione della VT viene eseguita principalmente mediante ecocardiografia bidimensionale nonostante la configurazione spaziale delle cuspidi e dell'annulus valvolare e la complessità anatomica del ventricolo destro.

La tabella 2 riassume schematicamente la difficoltà di campionamento della valvola tricuspide con la metodica bidimensionale tradizionale, e la necessità di assumere più proiezioni per una valutazione completa della stessa.

**Tab. 2**

	Lembo antero-laterale	Lembo postero-laterale	Lembo settale
Long axis VD	+	+	
Short axis	+		+
4 C apicale	+		+
4 C sottocostale	+	+	+
OAD 30° sottocostale	+		+

L'avvento dell'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (RT-3DE) consente una valutazione più obiettiva e quantitativa dell'anatomia e della funzione della VT, riducendo la soggettività nell'interpretazione delle immagini e consentendo un unico campionamento per una valutazione globale dell'anatomia della valvola. Tuttavia, rispetto alle valvole mitrale e aortica, la VT è stata meno studiata con l'ecocardiografia tridimensionale. Attraverso acquisizioni "live 3 D", "full volumes" o "focused", sia esse transtoraciche che transesofagee, e grazie all'utilizzo di piani di scansione, è possibile operare dei tagli ("cropping") con evidenza di particolari anatomici impossibili da ottenere con metodiche tradizionali (fig 3). Le principali applicazioni della metodica

tridimensionale sia mediante ecocardiografia transtoracica che mediante metodica transesofagea, consentono lo studio di<sup>22</sup>:

- morfologia della valvola, inclusi la dimensione e lo spessore dei lembi, la forma e le dimensioni dell'anulus, le pareti ventricolari e le loro relazioni anatomiche, con la simultanea visualizzazione dei tre lembi durante tutto il ciclo cardiaco;
- una completa comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base del rigurgito tricuspidalico e la quantificazione della severità del rigurgito ( fig 4 ) ;
- stenosi tricuspidalica;
- endocardite infettiva coinvolgente la valvola tricuspide, con la valutazione della morfologia e della sede di inserzione delle vegetazioni, della loro mobilità e delle possibili complicanze;
- anomalia di Ebstein, cardiopatie congenite.



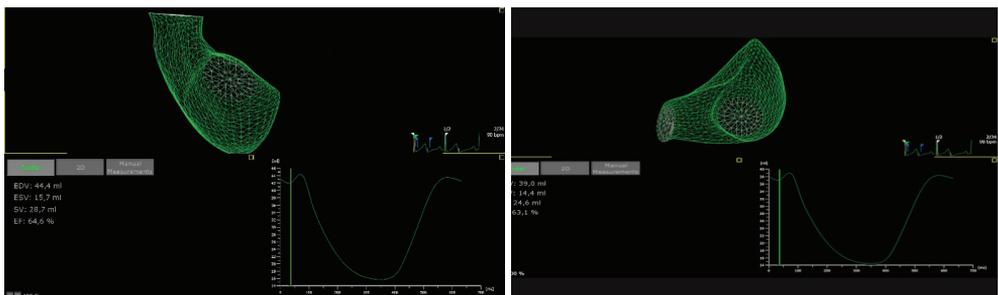
*Fig. 4 valvola tricuspide in visione dall'atrio ed in evidenza particolare dell'elettrocattetero.*

## Indicazioni per lo studio del ventricolo destro

Lo studio del VD mediante ecocardiografia tridimensionale trova nell'era moderna numerose applicazioni. Sono ancora in corso studi per la validazione della metodica in confronto allo standard di riferimento attuale, ovvero la risonanza magnetica cardiaca. I risultati sono, tuttavia, incoraggianti. Nel documento di consenso EACVI-ASE<sup>26</sup> è raccomandato l'utilizzo, nei laboratori dotati di esperienza e piattaforme adeguate, della metodica tridimensionale per la quantificazione della funzione sistolica del ventricolo destro (una frazione di eiezione < 45% riflette una funzione sistolica anomala del VD, sebbene i laboratori possano scegliere di riferirsi a valori specifici per età e sesso). Anche le linee guida americane (American Society of Echocardiography<sup>27</sup>) raccomandano l'utilizzo delle tecniche 3D per la valutazione dei volumi e della frazione di eiezione del VD, ritenendo ragionevole riservare tali metodiche alla valutazione seriale in follow-up del paziente, finché non saranno disponibili ulteriori studi per la loro validazione. Qui di seguito sono riportati i principali ambiti di ricerca in cui è stata valutata l'efficacia della metodica.

### Valutazione dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo destro (Fig.5-6 )

L'utilizzo dell'ecocardiografia tridimensionale per lo studio dei volumi e della frazione di eiezione del VD è stata valutata confrontando tale metodica con la risonanza magnetica cardiaca. Vari studi hanno confrontato la validità delle due metodiche ottenendo risultati sostanzialmente sovrapponibili. Nel 2007, Niemann et al.<sup>9</sup> hanno utilizzato la risonanza magnetica per confermare l'accuratezza dell'ecocardiografia transtoracica 3D in tempo reale nel determinare la dimensione e la funzione del VD in 30 pazienti (14 con anatomia cardiaca grossolanamente normale e 16 con cardiopatia congenita maggiore). La frazione di eiezione misurata mediante ecocardiografia 3D aveva un coefficiente di correlazione di 0,91 con la frazione di eiezione ottenuta dalla risonanza magnetica. Il volume telediastolico VD misurato con ecocardiografia 3D è



**Figura 5-6** Studio dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo destro tramite tecnica ecocardiografica tridimensionale.

stato di  $71 \pm 15$  ml e di  $70 \pm 15$  ml con la risonanza magnetica, il volume tele sistolico è stato di  $40 \pm 10$  ml misurato mediante ecocardiografia 3D e di  $39 \pm 10$  ml con la risonanza magnetica.

Gopal et al.<sup>10</sup> hanno esaminato l'accuratezza dell'ecocardiografia 2D e dell'ecocardiografia 3D in tempo reale per la valutazione del volume e della funzione del VD. La risonanza magnetica è stata nuovamente utilizzata come standard di riferimento. L'ecocardiografia 3D in tempo reale ha mostrato la minima sottostima e quindi il miglior accordo con i volumi del VD derivati dalla risonanza magnetica. In questo studio, i range di riferimento normali dei volumi indicizzati per il volume telediastolico del VD, il volume telesistolico, lo stroke volum e la frazione di eiezione sono stati riportati come segue:  $38.6-92.2$  mL/m<sup>2</sup>,  $7.8-50.6$  mL/m<sup>2</sup>,  $22.5-42.9$  mL/m<sup>2</sup>, e  $38.0-65.3\%$  per le donne e  $47.0-100$  mL/m<sup>2</sup>,  $23.0-52.6$  mL/m<sup>2</sup>,  $14.2-48.4$  mL/m<sup>2</sup> e  $29.9-58.4\%$  per gli uomini. Jenkins et al.<sup>5</sup> hanno indagato se l'ecocardiografia 3D fosse superiore all'ecocardiografia 2D per il follow-up della funzione del VD su 50 pazienti (43 uomini, anni  $62 \pm 11$ ) con anomalie della cinetica ventricolare sinistra. I volumi e la frazione di eiezione sono stati studiati con l'ecocardiografia 2D con tre diversi metodi (area-lunghezza, il metodo di sottrazione bidimensionale modificato e il metodo Simpson dei dischi). La risonanza magnetica è stata nuovamente utilizzata come standard di riferimento. Il volume telediastolico del VD derivato dalla risonanza magnetica ( $87 \pm 22$  ml) è stato leggermente sottostimato dall'ecocardiografia tridimensionale (differenza media,  $-3 \pm 10$  ml,  $P < 0,05$ ). Risultati peggiori sono stati ottenuti con il metodo dell'area-lunghezza ( $-29 \pm 10$  ml;  $P < 0,05$ ) e il metodo Simpson di dischi ( $-29 \pm 23$  ml;  $P < 0,05$ ), ed è stato notevolmente sovrastimato dal metodo di sottrazione 2D (differenza media,  $29 \pm 23$  ml;  $P < 0,05$ ). Analogamente il volume telesistolico della risonanza magnetica ( $46 \pm 17$  ml) è stato solo di poco sottostimato dall'ecocardiografia 3D ( $-4 \pm 7$  ml;  $P < 0,05$ ) se confrontato con il metodo della lunghezza dell'area 2D ( $-16 \pm 8$  ml;  $P < 0,05$ ) e il metodo dei dischi Simpson ( $-16 \pm 8$  ml;  $P < 0,05$ ), ed è stato sovrastimato dal metodo di sottrazione 2D ( $14 \pm 13$  ml;  $P < 0,05$ ).

Nella metanalisi di Shimada et al.<sup>28</sup> sono stati presi in esame 23 studi comprendenti 807 soggetti. Gli autori hanno comparato i volumi e la FE del VD confrontando i valori ottenuti mediante l'ecocardiografia tridimensionale e la risonanza magnetica nucleare. Il risultato è stata una lieve sottostima delle misure ottenute mediante la metodica ultrasonografica, in particolar modo per volumi e FE maggiori, e una sovrastima dei volumi e una sottostima della FE nei pazienti più anziani.

### **Cardiopatía valvolare, cardiomiopatía dilatativa e ipertensione polmonare**

Nel 2008, Tamborini et al.<sup>29</sup> hanno studiato la fattibilità dell'analisi transtoracica tridi-

mentale del VD in 200 soggetti (48 normali, 104 pazienti con cardiopatia valvolare, 20 pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e 28 pazienti con ipertensione polmonare). Questo studio ha confrontato e correlato i dati 3D con i classici parametri 2D e Doppler, tra cui l'escursione sistolica del piano anulare tricuspide (TAPSE), la velocità sistolica del picco al Doppler tissutale (TDI), l'area di accorciamento frazionale del VD, lo stroke volume mediante la flussimetria Doppler e la pressione arteriosa sistolica polmonare (PAPS). I volumi telediastolici e telesistolici del VD derivati dal 3D erano rispettivamente di  $103 \pm 38$  e  $46 \pm 28$  ml. La frazione di eiezione è stata correlata negativamente con la pressione arteriosa sistolica polmonare e positivamente con il TAPSE, la velocità sistolica di picco e l'area di accorciamento frazionale. L'ecocardiografia 3D ha mostrato che i pazienti con ipertensione polmonare avevano i maggiori volumi di VD e la frazione di eiezione più bassa e quelli con cardiomiopatia dilatativa idiopatica erano caratterizzati da una frazione di eiezione inferiore rispetto ai pazienti con malattia valvolare. È stato, pertanto, concluso che il nuovo metodo quantitativo 3D per la valutazione dei volumi e della funzione del VD è fattibile, relativamente semplice e di rapida esecuzione.

Nel 2009, lo stesso gruppo di lavoro<sup>30</sup> ha valutato la funzione del VD in 40 pazienti con prolasso valvolare mitralico sottoposti a riparazione valvolare chirurgica confrontando la frazione di eiezione del VD, ottenuta mediante metodica tridimensionale, con il TAPSE e la velocità sistolica di picco dell'annulus tricuspide al TDI, ottenute mediante metodica standard 2D, prima e dopo l'intervento chirurgico. L'ecocardiografia transtoracica 2D e 3D è stata eseguita in precovero e a 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. L'escursione sistolica del piano anulare tricuspide ( $15.5 \pm 3$ ,  $16.5 \pm 3$ , e  $18.5 \pm 4$  mm a 3, 6, e 12 mesi, rispettivamente) e la velocità sistolica di picco dell'anello tricuspide ( $11.9 \pm 2$ ,  $12 \pm 2$  e  $12.8 \pm 3$  cm/s a 3, 6, e 12 mesi, rispettivamente) erano significativamente ( $P < 0,001$ ) più bassi dopo l'intervento chirurgico rispetto ai valori pre-intervento. Al contrario, la frazione di eiezione preoperatoria ( $58.4 \pm 4\%$ ) non è cambiata dopo l'intervento chirurgico ( $56.9 \pm 5$ ,  $59.5 \pm 5$  e  $58.5 \pm 5\%$  ad ogni passaggio).

### **Displasia aritmogena del ventricolo destro**

Una delle applicazioni in cui è stata valutata la metodica tridimensionale è la valutazione della morfologia, dei volumi e della funzione ventricolare destra in pazienti affetti da displasia aritmogena del VD<sup>11-12</sup>. È stata dimostrata una buona correlazione tra la metodica ecocardiografica e la RMN per il calcolo dei volumi telediastolico e telesistolico e della frazione di eiezione. Le misurazioni ecocardiografiche correlano con i valori ottenuti mediante la risonanza magnetica e potrebbero essere utili per il follow-up dei pazienti affetti da displasia aritmogena.

## Altre applicazioni dell'ecocardiografia 3D nello studio del ventricolo destro

- Studio della valvola polmonare e del tratto di efflusso ventricolare destro<sup>31</sup>
- Difetti del setto interventricolare<sup>32</sup>
- Biopsia endomiocardica VD ecoguidata eseguita mediante cateterismo cardiaco<sup>33</sup>
- Follow-up in pazienti affetti da ipertensione polmonare per la valutazione dei volumi e della funzione globale e regionale del ventricolo destro prima e dopo adeguata terapia farmacologica (es. è stato valutato il miglioramento della funzione ventricolare destra dopo trattamento farmacologico)
- Caratterizzazione delle dimensioni e della morfologia di masse endocavitare<sup>34-35</sup>
- Cardiopatie congenite<sup>36</sup> ( fig. 7 e 8 ) e correzioni chirurgiche<sup>37</sup>
- Studio della funzione regionale e globale del ventricolo destro ottenuta mediante nuove metodiche di ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale<sup>38</sup>.



Fig. 7-8 DIV membranoso

### Limiti tecnici

Tra i limiti di questa metodica è opportuno ricordare la dipendenza da immagini di alta qualità, la necessità di equipaggiamento tecnico per il tridimensionale e di un adeguato training.

La risoluzione temporale delle tecniche tridimensionali “in toto” resta ancora bassa rispetto alle tecniche bidimensionali.

Inoltre, i valori numerici di riferimento relativi in particolare alla funzione ed alla volumetria del ventricolo destro sono sostenute ed avvalorate , a tutt’oggi, da un esiguo numero di pubblicazioni.

## Bibliografia

1. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:738–744.
2. Peluso D, Badano LP, Muraru D et al. Right Atrial Size and Function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14:1106–1114.
3. Quraini D, Pandian NG, Patel AR. Three-Dimensional Echocardiographic Analysis of Right Atrial Volume in Normal and Abnormal Hearts: Comparison of Biplane and Multiplane Methods. *Echocardiogr J Cardiovasc Ultrasound Allied Tech* 2012; 29:608–613.
4. Whitlock M, Garg A, Gelow J, Jacobson T, Broberg C. Comparison of Left and Right Atrial Volume by Echocardiography Versus Cardiac Magnetic Resonance Imaging Using the Area-Length Method. *Am J Cardiol* 2010; 106:1345–1350.
5. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest* 2007; 131:1844–51.
6. Lu X, Nadvoretzkiy V, Bu L et al. Accuracy and reproducibility of real-time three-dimensional echocardiography for assessment of right ventricular volumes and ejection fraction in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:84–9.
7. Grison A, Maschietto N, Reffo E et al. Three-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular volume and function in pediatric patients: validation of the technique. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:921–9.
8. Jiang L, Siu SC, Handschumacher MD et al. Three-dimensional echocardiography. In vivo validation for right ventricular volume and function. *Circulation* 1999; 99:2342–50.
9. Niemann PS, Pinho L, Balbach T et al. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1668–76.
10. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CF et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time three-dimensional echocardiography: comparison to cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:445–55.
11. Kjaergaard J, Svendsen JH, Sogaard P et al. Advanced quantitative echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:27–35.

12. PrakasaKR, DalalD, WangJet al. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:703-9.
13. Aggarwal M, Drachenberg C, Douglass L, deFilippi C. The efficacy of realtime 3-dimensional echocardiography for right ventricular biopsy. *J Am SocEchocardiogr* 2005;18:1208-12.
14. Li X, Jones M, Irvine T et al. Real-time 3-dimensional echocardiography for quantification of the difference in left ventricular versus right ventricular stroke volume in a chronic animal model study: improved results using C-scans for quantifying aortic regurgitation. *J Am SocEchocardiogr* 2004;17:870-5.
15. Faletra FF, Muzzarelli S, Dequarti MC. Imaging based right-atrial anatomy by computed tomography, magnetic resonance imaging, and three-dimensional transoesophageal echocardiography: correlations with anatomic specimens. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1123-31.
16. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:55–65.
17. Ayan R. Patel, Alawi A. Alsheikh-Ali, Jayanta Mukherjee et al. 3D Echocardiography to Evaluate Right Atrial Pressure in Acutely Decompensated Heart Failure: Correlation With Invasive Hemodynamics, *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Imaging*, Volume 4, Issue 9, 2011, 938-945.
18. Müller H, Burri H and Lerch R. Evaluation of Right Atrial Size in Patients with Atrial Arrhythmias: Comparison of 2D versus Real Time 3D Echocardiography. *Echocardiography*, 25: 617-623.
19. Francesco F. Faletra, Siew Y. Ho, Angelo Auricchio. Anatomy of Right Atrial Structures by Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Volume 3, Issue 9, 2010, 966-975,
20. Abdel-Massih T, Dulac Y, Taktak A, Aggoun Y, Massabuau P et al. Assessment of atrial septal defect size with 3D-transesophageal echocardiography: comparison with balloon method. *Echocardiography* 2005; 22:121–127.
21. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 910–58.

22. Luigi P. Badano, Eustachio Agricola, Leopoldo Perez de Isla, Pasquale Gianfagna, Jose Louis Zamorano, Evaluation of the tricuspid valve morphology and function by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography, *European Journal of Echocardiography*, Volume 10, Issue 4, June 2009, Pages 477–484.
23. Medina HM, Vazquez J, Pritchett A, et al. Comprehensive imaging including three-dimensional echocardiography of an infected, ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Echocardiography* 2007; 24:1096–1098.
24. Acar P, Abadir S, Roux D, et al. Ebstein's anomaly assessed by real-time 3-D echocardiography. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:731–733.
25. Vettukattil JJ, Bharucha T, Anderson RH. Defining Ebstein's malformation using three-dimensional echocardiography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6:685–690.
26. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 3, March 2015, Pages 233–271.
27. Rudski, Lawrence G. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Volume 23, Issue 7, 685–713.
28. Yuichi J. Shimada, Maiko Shiota, Robert J. Siegel, Takahiro Shiota, Accuracy of Right Ventricular Volumes and Function Determined by Three-Dimensional Echocardiography in Comparison with Magnetic Resonance Imaging: A Meta-Analysis Study, *Journal of the American Society of Echocardiography*, Volume 23, Issue 9, 2010, Pages 943-953.
29. Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, et al. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol* 2008; 102:499–505.
30. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009.
31. Anwar AM, Soliman O, van den Bosch AE, et al. Assessment of pulmonary valve and right ventricular outflow tract with real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23:167–175.
32. Cossor W, Cui VW & Roberson DA. Three-dimensional echocardiography en face views of ventricular septal defects: feasibility, accuracy, imaging, protocols and reference image collection. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015 28 1020–1029.

33. Scheurer M, Bandisode V, Ruff P, et al. Early experience with real-time three-dimensional echocardiographic guidance of right ventricular biopsy in children. *Echocardiography* 2006; 23:45–49.
34. Wertman BM, Goland S, Davidson RM et al. Right atrial and ventricular masses of unknown origin. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:776e5–776e7.
35. Betrian Blasco P, Sarrat Torres R, Pijuan Domenech MA, et al. Three-dimensional imaging of redundant Chiari's network prolapsing into right ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:188e1–188e2.
36. Van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, et al. Right ventricular quantification in clinical practice: Two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:656–64.
37. Trzebiatowska-Krzynska A, Driessen M, Sieswerda GT et al. Knowledge based 3D reconstruction of the right ventricle: comparison with cardiac magnetic resonance in adults with congenital heart disease. *Echo Res Pract* (2015).
38. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino Ohtsuka T, Horigome H, Aonuma K, Kawakami Y. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 1203–1213.

# L' ACCOPPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO

**Olga Vríz<sup>1</sup>, Francesco Antonini-Canterin<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>King Faisal Specialist Hospital & Research Centre - Riyadh (KSA)  
Consultant Adult Cardiology*

*<sup>2</sup>Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione - Motta di Livenza (TV)  
Responsabile U. O. Cardiologia*

## Introduzione

L'interazione tra ventricolo sinistro (LV) e albero arterioso funzionalmente viene identificato con accoppiamento ventricolo-arterioso (VA) e rappresenta la capacità funzionale complessiva del LV di mantenere una adeguata pressione arteriosa e quindi una adeguata perfusione degli organi sia a riposo che sotto sforzo a fronte del post-carico <sup>(1,2)</sup>. L'efficacia funzionale del LV non deve tener conto solo della capacità contrattile del LV ma anche del ruolo del sistema arterioso che pesa sulla spesa energetica del LV.

Lo studio dell'interazione tra LV e sistema arterioso richiede un modello interpretativo simile <sup>(3)</sup>. Ad esempio il post-carico, rappresentato dall'impedenza aortica, derivata dall'analisi di Fourier della pressione/ flusso aortico; l'impedenza aortica però, è descritta nel dominio di frequenza mentre la contrattilità del LV è nel dominio del tempo con conseguente impossibilità di confrontare sistema arterioso e funzione del LV <sup>(4)</sup>. Questo limite è stato superato misurando l'effettiva elastanza arteriosa (Ea) e l'elastanza di fine sistole del LV (Ees), entrambi espressi in mmHg.

In generale Ea comprende le resistenze vascolari periferiche, la pressione differenziale o pulse-pressure (PP), frequenza cardiaca e la compliance arteriosa; nel suo complesso questi parametri esprimono il post carico e il lavoro del cuore. Ees e' il parametro piu' indicativo della performance del LV espressione anche di stiffness ventricolare.

L'accoppiamento VA è stato inizialmente misurato in modo invasiva dove il catetere in LV misura le curve pressione-volume del ventricolo e il catetere in aorta, la pressione arteriosa. Il valore di normalità di Ea è di  $2.2 \pm 0.8$  mmHg/ml e quello di Ees di  $2.3 \pm 1.0$  mmHg/ml. Come conseguenza il rapporto Ea/Ees si approssima ad 1 e rappresenta la massima efficienza del lavoro cardiaco, ossia il minor consumo di O<sub>2</sub> per gittata sistolica (stroke work) <sup>(5)</sup>. Se Ea/Ees è < a 1, il lavoro del VS legato alla gittata sistolica

si approssima alle condizioni ottimali ma se  $Ea/Ees$  è  $>$  ad 1 la capacità lavoro di VS si riduce diventando meno efficiente <sup>(6)</sup>. In pratica Ees indica di quanto aumenta il volume del VS a fine sistole (left ventricular end-systolic volume-LVESV) e la gittata cardiaca (stroke volume) si riduce in risposta ad un aumento della pressione a fine sistole (end systolic pressure) con conseguente aumento del consumo di O<sub>2</sub>.

Nello scompenso cardiaco, Ees si riduce e Ea aumenta così che la funzione del VS e il sistema arterioso interagiscono in maniera subottimale con un rapporto  $Ea/Ees > 1$  <sup>(7)</sup>. L'incremento della frequenza cardiaca determina un ulteriore aumento di EA peggiorando ulteriormente l'accoppiamento VA. D'altra parte l'uso di vasodilatatori riduce il valore EA che a sua volta riduce il rapporto  $Ea/Ees$  portandolo a valori prossimi a 1 (cioè alla normalità). Nella stessa maniera l'utilizzo di farmaci inotropi aumentano Ees, migliorando il rapporto  $Ea/Ees$  <sup>(8)</sup>.

## Come derivare l'elastanza vascolare (Ea) e l'elastanza ventricolare(Ees)

### *Determinazione dell'elastanza arteriosa(Ea)*

L'EA è rappresentata dal cosiddetto "postcarico", ossia dalle resistenze arteriose periferiche, dalla compliance arteriosa globale e dall'impedenza, elementi che impongono un carico al VS, ed è direttamente correlata alla frequenza cardiaca. Il sistema arterioso è funzionalmente descritto dalla relazione tra stroke volume e pressione arteriose a fine sistole (ESP) <sup>(9,10)</sup>. E/A può essere espresso come:

**Ea = (pressione telesistolica/stroke volume) (Resistenze periferiche x frequenza cardiaca)** con valori normali compresi tra **2,2±0,8 mmHg/ml**. La pressione arteriosa sistolica (SBP) può essere misurata con lo sfigmomanometro e lo stroke volume derivato con il Doppler pulsato a livello del tratto di efflusso del LV (LVOT) ed area del LVOT.

### *Determinazione dell'elastanza del Ventricolo sinistro*

#### *Metodo invasivo*

Il calcolo di Ees è più complesso. Tradizionalmente il LV viene valutato attraverso le curve pressione-volume durante il ciclo cardiaco.

**Ees =pressione in telesistole/volume in telesistole.**

Modificando il precarico e connettendo i punti a fine sistole dei diversi cicli cardiaci si può derivare la relazione LVES pressure- volume. C'è una relazione costante tra i due termini dell'equazione in senso di proporzionalità diretta; per esempio, se per effetto di vasoconstrizione periferica si avrà un aumento della pressione telesistolica, si avrà proporzionalmente anche aumento del volume telesistolico, e viceversa <sup>(9,10)</sup>.

### Metodi non invasivi

**A)** Il gold standard ecocardiografico per il calcolo di Ea/Ees, chiamato anche "single beat method", sviluppato da Chen et al <sup>(11)</sup>.

Secondo tale metodo Ees è derivato da:

$$\text{Ees} = (\text{DBP} - (E_{\text{Ndest}} * \text{SBP} * 0.9)) / (\text{SV}_{\text{calcolato}} * E_{\text{Ndest}})$$

Dove DBP è la pressione arteriosa diastolica e SBP è la pressione sistolica misurata a livello brachiale misurata con lo sfigmomanometro;  $E_{\text{Ndest}}$  è la stima dell'elastanza ventricolare all'inizio della gittata cardiaca e SV è lo stroke volume derivato con il metodo eco-Doppler a livello del LVOT.

Anche in questo caso Ea è calcolato come  $\text{SBP} \times 0.9 / \text{SV}$

I valori di EA sono normali se compresi tra  $2,2 \pm 0,8$  mmHg/ml quelli di Ees compresi tra  $2,3 \pm 1,0$  mmHg/ml. Il rapporto Ea/Ees è circa 1 e rappresenta la massima efficienza del lavoro cardiaco cioè il minor consumo di  $\text{O}_2$  per gittata sistolica (*stroke work*). Se Ea/Ees è  $>1$ , la capacità lavoro LV si riduce diventando meno efficiente<sup>(7)</sup>. Nello scompenso cardiaco, EES si riduce mentre EA aumenta, la funzione del VS e il sistema arterioso interagiscono tra loro in maniera sub-ottimale con un rapporto Ea/Ees  $>1$ . L'incremento della frequenza cardiaca determina un ulteriore aumento di Ea peggiorando l'accoppiamento VA. D'altra parte l'uso di vasodilatatori riduce il valore EA che a sua volta riduce il rapporto Ea/Ees portandolo a valori prossimi a 1 (cioè alla normalità)<sup>(6-9)</sup>.

**B)** Una stima dell'accoppiamento VA può essere ottenuto in maniera non invasiva come

$$\text{Ea} = \text{ESP} / \text{SV}; \text{Ees} = \text{ESP} / \text{ESV}$$

ESP= end systolic pressure; SV= stroke volume; ESV= end systolic pressure

Ea/Ees =  $(\text{ESP} / \text{SV}) / (\text{ESP} / \text{ESV})$  che semplificata si trasforma in  $\text{Ea} / \text{Ees} = \text{ESV} / \text{SV}$

Il rapporto  $\text{ESV} / \text{SV}$  è matematicamente legato alla frazione di eiezione come  $1 / \text{EF} - 1$  e quindi il parametro Ea/Ees non aggiunge molto alla tradizionale frazione di eiezione. Ea/Ees però permette di considerare entrambi le componenti dell'accoppiamento VA e quindi il peso delle singole variabili, modificazioni del sistema vascolare, caratteristiche del LV o entrambi permettendo una miglior stratificazione del paziente e l'eventuale aggiustamento terapeutico<sup>(12)</sup>.

**C)** Il calcolo dell'accoppiamento VA può essere fatto con

$$\text{Ea} = (2 \times \text{SBP} + \text{DBP}) / 3$$

$$\text{Ees} = \text{Vmax LVOT} / \text{acceleration time}$$

Dove  $\text{Vmax LVOT}$  si intende la velocità massima al Doppler pulsato transvalvolare aortico e l'acceleration time è il tempo tra l'inizio dell'onda di eiezione ed il picco della velocità massima<sup>(13,14)</sup>.

**D)** L'impedenza valvolare-vaso aortico ( $Z_{va}$ ), è un altro parametro di accoppiamento VA molto usato nel campo della valvulopatia aortica. Viene espresso come

$$Z_{va} = (SBP \times MG) / SVI$$

SBP= pressione arteriosa sistolica misurata a livello brachiale con lo sfigmomanometro

MG= gradiente medio transvalvolare aortico

SVI= stroke volume calcolato con metodica Doppler a livello dell'LVOT indicizzato per superficie corporea <sup>(15)</sup>.

**E)** La metodica Wave Intensity (WI) e' un altro indice emodinamico dell'accoppiamento ventricolo-arterioso chiamato "one-point measurement" <sup>(16,17)</sup>. La misurazione viene fatta in maniera non invasiva in qualsiasi parte del sistema vascolare anche se in genere la sede piu' frequente e' quella carotidea, utilizzando in contemporanea la metodica color-Doppler ed echo-tracking. Nel dettaglio della carotide, la misurazione della WI viene fatta utilizzando una sonda lineare multifrequenza con posizionamento dei cursori e al livello della media (tra intima ed avventizia) a circa 2 cm dal bulbo carotideo. I cambiamenti del diametro dell'arteria vengono registrati (tracking) durante tutto il ciclo cardiaco e calibrati per la pressione arteriosa misurata a livello brachiale con sfigmomanometro. Le misurazioni vengono acquisite online usando l'algoritmo del wall-tracking (E-track, system a radio frequenza) con una precisione di 0.01mm. La metodica WI è definita come il prodotto di  $\Delta P$  e  $\Delta U$  dove  $\Delta P$  e  $\Delta U$  sono le variazioni della pressione arteriosa e della velocità del sangue durante un breve periodo di tempo. La normalizzazione della WI per il tempo e' il prodotto delle derivate di P e U per l'unità tempo (millisecondi):

$$WI = (dP/dt) \times (dU/dt)$$

La WI è la somma delle onde prodotte dalla propulsione (forward) del LV e quelli di ritorno provenienti dal sistema vascolare (backward) e presenta 3 picchi:

- W1 compare durante la fase precoce della sistole e la sua ampiezza aumenta con l'aumentare della contrattilità cardiaca e coincide con la massima velocità dell'incremento della pressione del LV.  $W1 [+ ] = (dP/dt)[+] \times (dU/dt) [+ ]$
- W2 appare verso la fine del periodo eiettivo e coincide con la capacità del ventricolo di bloccare il flusso attraverso l'aorta e coincide con il periodo di rilassamento ventricolare (pre-relaxation time).  $W2 [- ] = (dP/dt)[+] \times (dU/dt) [- ]$
- Tra questi 2 picchi positivi c'è la presenza di uno negativo che coincide con le onde riflesse provenienti dalla circolazioni cerebrale <sup>(8)</sup>.  $NA [+ ] = (dP/dt)[+] \times (dU/dt) [+ ]$ . NA corrisponde a negative area.

Poiché la WI risente anche delle resistenze periferiche le 2 onde positive possono anche essere rappresentate come:  $W1=(\max dP/dt)^2/rc$  e  $W2=rc (\max dU/dt)^2$  dove  $r$  è la densità del sangue e  $c$ = pulse wave intensity (PWV).

WI può essere utilizzato per la stima della fase sistolica e diastolica contemporaneamente in quanto il primo picco riflette la contrattilità del LV mentre il secondo picco riflette la fase tardiva della sistole e il rilassamento isovolumetrico.

**Implicazione clinica.** Il ruolo dell'accoppiamento V-A è ultimamente preso in considerazione in diverse situazioni. Utilizzando la formula di Chen<sup>(11)</sup>, in un largo gruppo di soggetti sani (non malattie note e senza alcun farmaco) con età compresa tra 18 e 100 anni, Ea, Ees ed il loro rapporto non cambiava con l'età (Vriz et al, dati in press)(Ea/Ees = 0.88). Ciò significa che in condizioni di normalità l'interazione tra elastanza arteriosa e ventricolare lavora sempre in condizioni di ottimizzazione di consumo di O<sub>2</sub>. Lam et al<sup>(18)</sup>, in 527 pazienti con ipertensione arteriosa, senza segni di scompenso cardiaco, con frazione di eiezione conservata e con disfunzione diastolica dopo la terapia antipertensiva avevano riscontrato una riduzione del valore del rapporto Ea/Ees che correleva con la riduzione della pressione arteriosa, della massa ventricolare sinistra, del rimodellamento e della concentrazione di brain natriuretic peptide (BNP). Osranek et al<sup>(19)</sup>, in 18 pazienti ipertesi senza altre comorbidità prima e dopo l'ottimizzazione della pressione arteriosa sia a riposo che dopo sforzo isometrico, avevano riscontrato che il rapporto Ea/Ees si era ridotto e rappresentava un netto miglioramento dell'efficienza cardiaca anche in caso di aumento del post carico. Il rapporto Ea/Ees ha anche un valore prognostico. Nella cardiopatia ischemica Antonini-Canterin et al<sup>(20)</sup> avevano dimostrato che il rapporto Ea/Ees correleva con il BNP ed aveva lo stesso valore predittivo di mortalità di quest'ultimo. Il cut-off discriminante era Ea/Ees 1.47 equivalente al cut-off 250 pg/ml del BNP. Risultati analoghi sono stati riportati da Mehra et al<sup>(21)</sup> per quanto riguarda il trapianto di cuore. In questo caso l'organo trapiantato non è in grado di adattarsi al sistema vascolare e quindi lavora a bassa efficienza. Reil et al<sup>(22)</sup> avevano trovato, in una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e trattati con ivabradina (SHIFT), che l'aggiunta dell'inibitore del recettore If determinava una riduzione del rapporto Ea/Ees. Tale risultato era determinato principalmente dalla riduzione di EA come conseguenza della ridotta pulsatilità visto il mancato effetto sulle resistenze vascolari come quello sulla pompa cardiaca. Recentemente, Obokata et al<sup>(23)</sup>, in un gruppo di pazienti dializzati, avevano trovato che la contrattilità del LV (come EF) e Ea/Ees erano indipendentemente associati a morte e Ea/Ees aveva un valore predittivo aggiuntivo.

L'accoppiamento VA è un parametro determinante nella valutazione della stenosi aortica ed in questo caso è usata l'impedenza valvolare-vaso aortico ( $Z_{va}$ ). Lancellotti et al<sup>(24)</sup> hanno dimostrato, in soggetti con stenosi aortica severa e conservata funzione di pompa del LV, che  $Z_{va}$  era predittore di evoluzione di malattia. Hachicha et al<sup>(25)</sup>, ha dimostrato in pazienti con stenosi aortica moderata-severa, che  $Z_{va}$  era correlato alla sopravvivenza.

Per quanto riguarda la W1, ci sono diversi lavori in letteratura sia per quanto riguarda i valori di normalità che l'utilizzo in un contesto clinico<sup>(26,27)</sup>. I valori derivati dallo studio della W1 e i valori dell'accoppiamento arterioso derivati da "single beat method"<sup>(11)</sup> non sono sovrapponibili tout court fornendo il primo i valori delle due fasi della sistole, mentre il secondo ci fornisce un valore complessivo del rapporto ventricolo-post carico. In un ampio gruppo di soggetti sani (680 soggetti), Vríz et al<sup>(27)</sup> avevano riscontrato che W1 si riduceva con l'età sia nei maschi che nelle femmine, mentre W2 non si modificava. Negli ipertesi di recente diagnosi, giovani e con funzione di pompa ipercinetica, W1, che corrisponde alla prima parte della della sistole, era altrettanto aumentata a differenza di W2, considerata anche pre-relaxation time, che rimaneva invariata come i classici parametri della funzione diastolica, rispetto ad ipertesi con funzione di pompa normale. Analogamente Li et al<sup>(28)</sup> avevano trovato che W1 è più alta nei soggetti con cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva e negli ipertesi rispetto ai soggetti normali e W2 era significativamente più bassa nella cardiomiopatia ipertrofica rispetto agli altri 2 gruppi. Siniawski et al<sup>(29)</sup> hanno dimostrato, in un gruppo di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa in fase avanzata, che il primo picco della W1,  $W1 < 4100$  era predittivo di eventi fatali. Sempre in pazienti scompensati stabili, e con EF depressa ed in classe NYHA II-III, Vríz et al<sup>(30)</sup> hanno visto che  $W2 < 1000$  era predittivo di morte cardiovascolare.

## Bibliografia

1. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J* 1993;125:1659-66.
2. Little WC, Pu M. Left ventricular-arterial coupling. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1246-8.
3. Little WC, Cheng CP. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991;261:H70-6.
4. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: Relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62:105-16.
5. De Tombe PP1, Jones S, Burkhoff D, Hunter WC, Kass DA. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1817-24.
6. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 23-36.
7. Ohte N Cheng CP, Little WC. Tachycardia exacerbates abnormal left ventricular-arterial coupling in heart failure. *Heart Vessels*. 2003 Jul;18(3):136-4
8. Binkley PF1, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Apr;15(5):1127-35.
9. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriza O, Pavan D, Balbarini A, Nicolosi GL; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10(1):36-43.
10. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*. 1993 Jun;125(6):1659-66.
11. Chen CH1, Fetis B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2028-34.
12. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography. *Biomed Res Int*. 2013;2013:2351.

13. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2254-62.
14. Bauer F1, Jones M, Shiota T, Firstenberg MS, Qin JX, Tsujino H, Kim YJ, Sitges M, Cardon LA, Zetts AD, Thomas JD. Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration as a surrogate for the slope of the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2;40(7):1320-7.
15. Garcia D1, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 5;41(3):435-42.
16. Niki K, Sugawara M, Chang D, et al. A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility. *Heart Vessels* 2002;17:12-21
17. Ramsey MW, Sugawara M. Arterial wave intensity and ventriculoarterial interaction. *Heart Vessels* 1997; Suppl 12:128-134.
18. Lam CS, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, Oparil S, Aurigemma GP, Thomas JD, Pitt B, Zile MR, Solomon SD. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(9):676-83.
19. Osranek M, Eisenach JH, Khandheria BK, Chandrasekaran K, Seward JB, Belohlavek M. Arterioventricular coupling and ventricular efficiency after antihypertensive therapy: a non-invasive prospective study. *Hypertension*. 2008 Feb;51(2):275-81. Epub 2007 Dec 24.
20. Antonini-Canterin F1, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ghingina C, Leiballi E, Piazza R, Pavan D, Rubin D, Cappelletti P, Nicolosi GL. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Nov;22(11):1239-45.
21. Mehra MR, Milani RV, Richie MB, Uber PA, Park MH, Ventura HO, Scott RL, Lavie CJ. Ventricular-vascular uncoupling increases expression of B-type natriuretic peptide in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Dec;36(10):3149-51.
22. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, Komajda M, Borer JS, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 19;62(21):1977-85.
23. Obokata M, Kurosawa K, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, et al. Incremental Prognostic Value of Ventricular-Arterial Coupling over Ejection Fraction in Patients with Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 May;30(5):444-453.

24. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, Pierard LA. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010 Sep;96(17):1364-71.
25. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 8;54(11):1003-11.
26. Niki K, Sugawara M, Chang D, Harada A, Okada T, Sakai R, Uchida K, Tanaka R, Mumford CE. A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility. *Heart Vessels*. 2002 Nov;17(1):12-21.
27. Vriz O, Zito C, di Bello V, La Carrubba S, Driussi C, Carerj S, Bossone E, Antonini-Canterin F. Non-invasive one-point carotid wave intensity in a large group of healthy subjects: A ventricular-arterial coupling parameter. *Heart Vessels*. 2016 Mar;31(3):360-9 Epub 2014 Dec 18.
28. Li Y, Guo L. Clinical value of carotid wave intensity analysis for differentiating nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *J Clin Ultrasound*. 2013 Mar-Apr;41(3):151-7.
29. Siniawski H, Lehmkuhl H2, Dandel M3, Unbehaun A4, Kemper D5, Weng Y6, Hetzer R7. Prediction of true circulatory decompensation in chronic heart failure for optimal timing of mechanical circulatory support: non-invasive arterial-ventricular coupling. *J Funct Biomater*. 2012 Feb 1;3(1):100-13. doi: 10.3390/jfb3010100.
30. Vriz O, Pellegrinet M, Zito C, di Bello V, Bettio M, Carerj S, Cittadini A, Bossone E, Antonini-Canterin F. One-point carotid wave intensity predicts cardiac mortality in patients with congestive heart failure and reduced ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;31(7):1369-78.



# IPERTROFIA FISIOLÓGICA e PATOLOGICA

**Maurizio Galderisi, Maria Lembo, Mario Enrico Canonico e Roberta Esposito**

*Laboratorio Interdipartimentale di Ecocardiografia*

*Programma di Emergenze Cardiovascolari e Complicanze Onco-Ematologiche*

*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate*

*AOU Federico II di Napoli*

## Introduzione

Il training fisico determina cambiamenti strutturali e funzionali del cuore. Tali cambiamenti si verificano come risposta fisiologica alla richiesta dell'aumento della gittata cardiaca indotta dallo sforzo fisico. Tale rimodellamento adattativo viene comunemente definito come "**cuore d'atleta**". La conoscenza dei cambiamenti morfofunzionali del cuore è importante al fine di distinguere quelli causati da condizioni patologiche<sup>[1,2]</sup>. L'Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) dell'atleta è infatti del tutto fisiologica e va differenziata con attenzione dall'IVS dovuta invece a cause patologiche come la Cardiomiopatia Ipertrofica (CMI), la Cardiopatia Ipertensiva, la Stenosi Valvolare Aortica, le Cardiomiopatie Infiltrative e/o da accumulo.

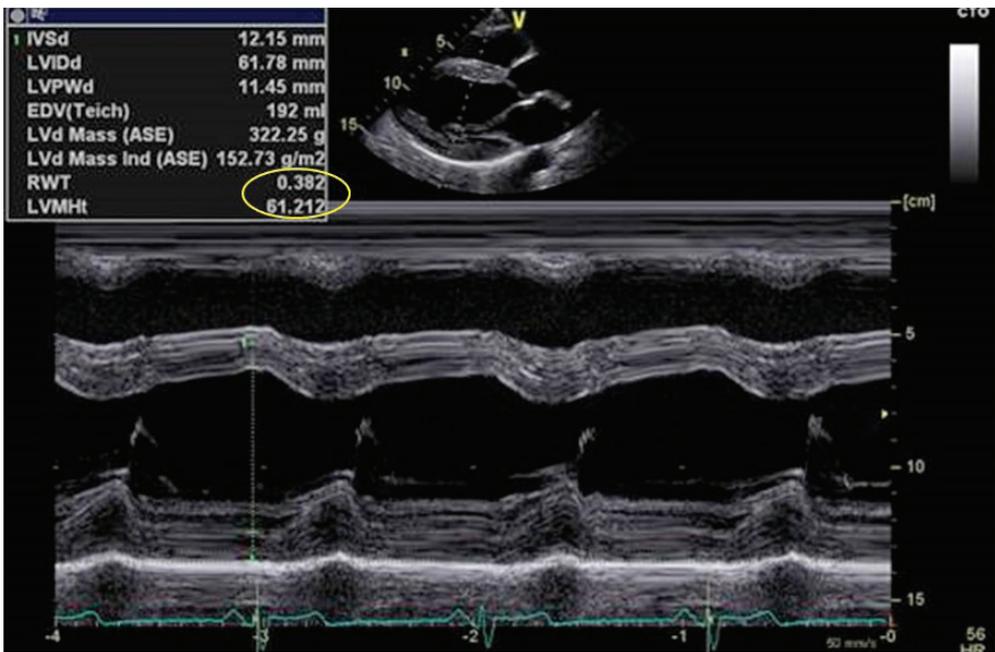
In accordo alla vecchia ipotesi di Morganroth, il training di endurance (sport aerobici con coinvolgimento muscolare dinamico-isotonico, ad esempio nuoto e corsa di distanza) induce un predominante sovraccarico di volume ed un conseguente aumento del volume telediastolico e della gittata sistolica del ventricolo sinistro. Il training di forza, tipico dell'esercizio muscolare statico-isometrico (ad esempio body-building, corsa di breve distanza), determina principalmente un aumento degli spessori di parete ed un conseguente rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, in risposta al sovraccarico pressorio indotto dal tipo di sforzo.

L'ipotesi di Morganroth è ormai superata in quanto il rimodellamento cardiaco indotto dal training è per lo più di tipo misto rappresentando una sorta di bilanciamento tra i due tipi originariamente ipotizzati e risente anche di altri fattori quali l'etnicità, l'età, il sesso, la dimensione corporea e la genetica individuale.

## Il ruolo dell'Ecocardiografia Standard nella differenziazione dell'Ipertrofia Ventricolare

L'ecocardiografia rappresenta la tecnica di imaging maggiormente utilizzata al fine di stabilire le caratteristiche del cuore d'atleta e porre diagnosi di Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) fisiologica<sup>[3]</sup>. L'IVS viene definita concentrica quando lo spes-

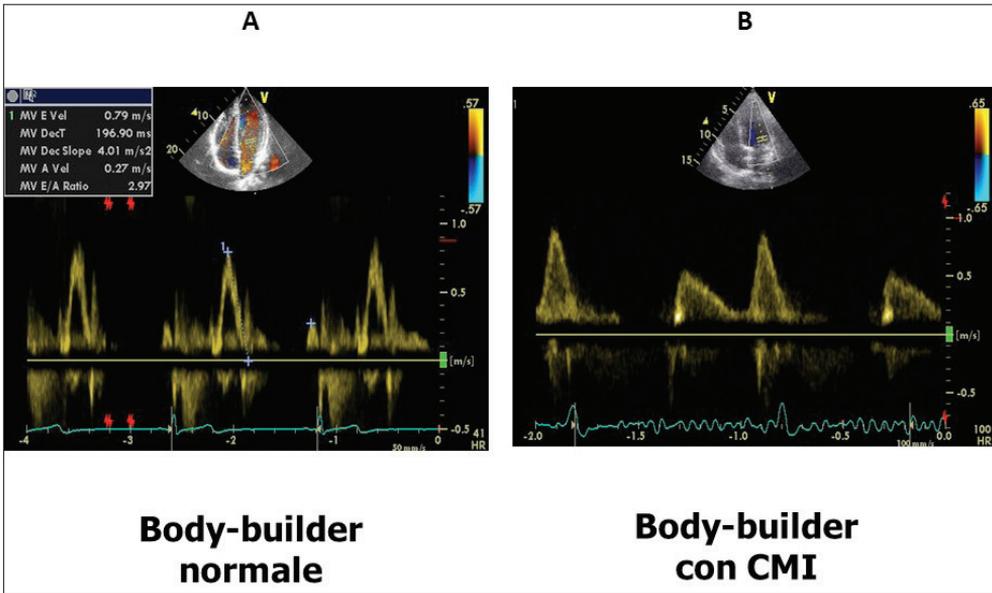
sore relativo di parete è uguale o supera 0.42 ed eccentrica quando inferiore a 0.42. In realtà, in presenza di una normale frazione di eiezione (FE), l'aumento del diametro telediastolico del VS si verifica solo nel 15% (valori >60 mm) degli atleti che svolgono attività agonistica<sup>[4]</sup>. Gli atleti di elite presentano una IVS che coinvolge uniformemente le pareti miocardiche, con un spessore del setto interventricolare che in genere è inferiore a 12 mm. Viceversa, nella CMI lo spessore massimo di parete supera i 15 mm e coinvolge con maggiore frequenza la porzione basale del setto interventricolare; nel 20% dei casi sono presenti altre caratteristiche ecocardiografiche patologiche quali il movimento sistolico del lembo mitralico anteriore (SAM) e/o la chiusura della valvola aortica nella parte media della fase sistolica del ciclo cardiaco<sup>[5]</sup>. La **Figura 1** mostra una immagine di eco M-mode del ventricolo sinistro di un rugbista praticante attività agonistica, dimostrativa di IVS di tipo eccentrico.



**Figura 1**, Esempio di IVS eccentrica in un atleta rugbista. La massa ventricolare sinistra è chiaramente aumentata (cut-off point  $\geq 49 \text{ g/m}^{2.7}$ ) e lo spessore di parete è 0.38.

La diagnosi di CMI diventa alquanto difficile negli atleti che presentino spessore di parete compreso tra 13 e 15 mm<sup>[7]</sup>. Usando l'ecocardiografia standard, una rivalutazione dopo tre mesi di decondizionamento può essere utile al fine di riscontrare una riduzione degli spessori di parete che è propria del cuore d'atleta e non si verifica ovviamente nella CMI. La valutazione della funzione diastolica, in genere

supernormale nell'IVS dell'atleta (**Figura 2**), può essere utile per slatentizzare una CMI in cui la disfunzione diastolica può rappresentare la prima alterazione cardiaca della malattia ed addirittura precedere lo sviluppo dell'IVS [8,9]. Anche la valutazione



**Figura 2.** Confronto di un pattern transmitralico di un body-builder normale (A) e di un body-builder con CMI (B). Nel primo caso il riempimento diastolico è supernormale ( $E/A=2.97$ ), nel secondo caso il rapporto  $E/A < 1$  con tempo di decelerazione prolungato, caratteristico dell'anomalo rilascio.

del rilascio diastolico (velocità è) mediante Tissue Doppler può essere utile a tal fine, con una soglia diagnostica di 11.5 cm/sec [10,11]. Questi criteri non possono però essere considerati assoluti e non è infrequente che atleti con CMI coesistente presentino una funzione diastolica del tutto normale [12,13]. In presenza di un dubbio diagnostico consistente, l'atleta dovrà pertanto essere indirizzato ad eseguire una Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) con late gadolinium enhancement (LGE): la presenza di LGE è presente infatti nella CMI e non è invece evidenziabile nel cuore d'atleta.

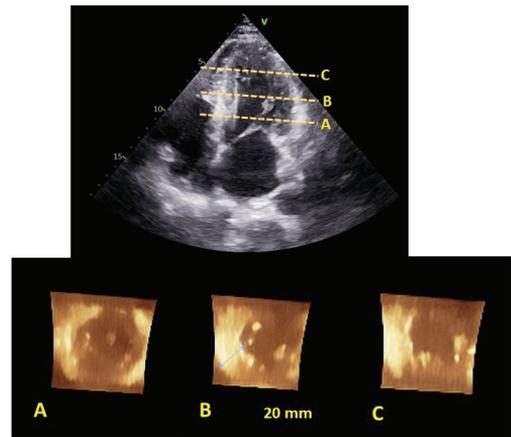
### **Il ruolo dell'Ecocardiografia Avanzata nella differenziazione dell'Ipertrofia Ventricolare**

Negli ultimi dieci anni l'uso delle metodiche avanzate di ecocardiografia ha modificato profondamente l'approccio della diagnostica differenziale dell'IVS fisiologica rispetto a quella patologica.

Lo Speckle Tracking Echocardiography (STE) ha dimostrato importanti applicazioni

cliniche nel cuore d'atleta. In maniera apparentemente inaspettata, una lieve riduzione del Global Longitudinal Strain (GLS), combinata con una riduzione dello strain radiale apicale e del twisting del ventricolo sinistro ed una compensazione dello strain radiale dei segmenti basali e dello strain circonferenziale, è stata osservata negli atleti rispetto ai controlli sedentari [16,17]. Rispetto ai pazienti affetti da CMI, gli atleti presentano lavori più elevati di global circumferential strain (GCS) [17]. E' anche da considerare che il GLS ha dimostrato valori inferiori nei corridori rispetto ai body builders [18]. E' stato anche osservato che gli atleti di forza mostrano uno strain circonferenziale apicale ridotto rispetto ai controlli sedentari e che gli atleti di endurance presentano valori ridotti di *twisting* ed *untwisting* rispetto ai controlli ed anche rispetto agli atleti di forza [19]. Ancora, i triatleti evidenziano una riduzione di GLS, GRS e CGS subito dopo il termine di uno sforzo di durata ultra-lunga [20]. Rispetto ai pazienti ipertesi, gli atleti con IVS mostrano valori più elevati di GLS, senza differenze significative di GCS, Global radial strain (GRS) e *twisting* [21]. In aggiunta a quanto scritto, l'analisi regionale dello strain longitudinale può essere molto utile per differenziare l'IVS fisiologica da quella patologica. Infatti, nel cuore d'atleta non si avrà modo di osservare alcuna alterazione della funzione longitudinale regionale, nella CMI la riduzione dello strain longitudinale interesserà il setto interventricolare o le pareti ipertrofiche, nell'amiloidosi cardiaca si osserverà il tipico pattern dell'"apical sparing", nella cardiomiopatia ipertensiva le alterazioni saranno meno accentuate e diffuse [22].

L'ecocardiografia tridimensionale (3D) può fornire sicuramente informazioni più dettagliate, accurate e riproducibili sull'anatomia e la funzione del cuore in una popolazione come quella degli atleti che, per definizione, presentano "finestre" ecocardiografiche ottimali [23]. L'utilizzo dell'eco 3D ha consentito di osservare che il volume telediastolico e la massa ventricolare sinistra sono aumentati negli atleti in paragone ai controlli sedentari, con un effetto aggiuntivo del sesso maschile e del tipo di attività sportiva su questi due parametri di rimodellamento del ventricolo sinistro; fattori ulteriori contribuenti al rimodellamento



**Figura 3.** Sezione apicale 4-camere di un atleta di endurance con CMI sottostante. La ricostruzione 3D consente di identificare con ottima accuratezza diagnostica il massimo spessore di parete. I 3 crop planes (yellow) dell'imaging 3D corrispondono a 3 diversi livelli di imaging 3D: basale (A), medio (B), apicale (C). In questo caso il massimo spessore rilevato con il 3D corrisponde a 20 mm a livello del setto medio.

ventricolare sono rappresentati dalla superficie corporea e, con importanza marginale, dall'età e della pressione arteriosa<sup>[25]</sup>. De Castro e coautori hanno calcolato con l'eco 3D l'indice di rimodellamento per descrivere i cambiamenti geometrici del ventricolo sinistro<sup>[26]</sup>. Tale indice non è in realtà risultato differente negli atleti allenati rispetto ai controlli sedentari, a dimostrazione che le modifiche cardiache indotte dallo sport sono armoniche e non inducono un'alterazione della funzione ventricolare sinistra<sup>[27]</sup>. E' importante anche notare che l'eco 3D può risultare alquanto utile per identificare nei suo "tagli" il massimo spessore di parete (**Figura 3**) con un'accuratezza diagnostica sicuramente superiore rispetto a quella propria dell'ecocardiografia bidimensionale<sup>[28]</sup> e distinguere quindi efficacemente l'IVS fisiologia dalla CMI.

## **Conclusioni**

L'IVS fisiologica dell'atleta rappresenta un meccanismo di adattamento al carico di lavoro proprio del training. Essa può avere caratteristiche diverse in relazione al tipo di allenamento, con tendenza al rimodellamento concentrico od eccentrico, ma spesso corrisponde ad un processo armonico che coinvolge tutto il ventricolo sinistro.

L'ecocardiografia rappresenta la tecnica di imaging per eccellenza, in relazione ai suoi bassi costi ed alla sua ampia disponibilità, ai fini di identificare l'IVS fisiologica e distinguerla dall'IVS patologica. Nell'ambito di tali procedure diagnostiche, le nuove tecnologie ecocardiografiche (speckle tracking echo ed eco 3D) possono affiancarsi con efficacia all'eco standard.

## Bibliografia

1. D'Andrea A, La Gerche A, Golia E, Padalino R, Calabrò R, Russo MG, Bossone E. Physiologic and pathophysiologic changes in the right heart in highly trained athletes. *Herz* 2015;40:369-378.
2. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. (1975): Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 1975;;82:521–524.
3. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*
4. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic-cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;32:295–301.
5. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:190–203.
6. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo F, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999;130:23e31.
7. Caselli S, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Pietro R, Quattrini FM, Di Giacinto B, et al. Three-dimensional echocardiographic characterization of left ventricular remodeling in Olympiathletes. *Am J Cardiol* 2011;108:141e147.
8. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral J, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;114:1383-1389.
9. George KP, Warburton DE, Oxborough D, Scott JM, Esch BT, Williams K, et al. Upper limits of physiological cardiac adaptation in ultra-marathon runners. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:754–755.
10. Severino S, Caso P, Galderisi M, De Simone L, Petrocelli A, de Divitiis O, et al. Use of pulsed Doppler Tissue Imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1394–1398.
11. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing “athlete's heart” from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:296e300.

12. Cardim N, Gouveia Oliveira A, Longo S. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:223–32.
13. Cotrim C, Almeida AR, Miranda R, Almeida AG, Cotrim H, Picano E, et al. Stress-induced intraventricular gradients in symptomatic athletes during upright exercise continuous wave Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;106:808–1812.
14. Zoncu S, Pelliccia A, Mercuro G. Assessment of regional systolic and diastolic wall motion velocities in highly trained athletes by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:900–905.
15. Vinereanu D, Florescu N, Schulthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53–8.
16. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, et al. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247–251.
17. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, et al. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:128–132.
18. Szauder I, Kovács A, Pavlik G. Comparison of left ventricular mechanics in runners versus body builders using speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2015 Feb 18;13(1):7.
19. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1190–1198.
20. Santoro A, Alvino F, Antonelli G, Caputo M, Padeletti M, Lisi M, Mondillo S. Endurance and strength athlete's heart: Analysis of myocardial deformation by Speckle Tracking Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014 Dec;22:196-204.
21. Saghir M, Areces M, Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:151–157.

22. D'Andrea A, Radmilovic J, Ballo P, Mele D, Agricola E, Cameli M, et al; Working Group on Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Left ventricular hypertrophy or storage disease? the incremental value of speckle tracking strain bull's-eye. *Echocardiography* 2017;34:746-759.
23. De Castro S, Pelliccia A., Caselli S., Di Angelantonio E, Papetti F, Cavarretta E, et al. Remodelling of the left ventricle in athlete' s heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study. *Heart*.2006;92:975–976.
24. Caselli S, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Pietro R, Quattrini FM, Di Giacinto B, et al. Three-dimensional echocardiographic characterization of left ventricular remodeling in Olympic athletes. *Am J Cardiol* 2011;108:141-147.
25. De Castro S, Pelliccia A, Caselli S, Di Angelantonio E, Papetti F, Cavarretta E, et al. Remodelling of the left ventricle in athlete's heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study. *Heart* 2006;92:975-976.
26. De Castro S, Caselli S, Maron M, Pelliccia A., Cavarretta E., Maddukuri P, et al.. Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart* 2007;93:205–209.
27. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Ciccoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography* 2018;35:716-726.



# CARDIOMIOPATIA O IPERTROFIA? LE DIVERSE FACCE DELL'IPERTROFIA IN TEMPI DI MULTIMODALITY

## AMILOIDOSI CARDIACA

***Palmiero Giuseppe<sup>1\*</sup>, D'Urso Lucia Valeria<sup>1</sup>, Melillo Enrico<sup>1</sup>,  
Ascione Luigi<sup>1</sup>, Limongelli Giuseppe<sup>2</sup>, Caso Pio<sup>1</sup>.***

<sup>1</sup> UOC Cardiologia, AORN Ospedali dei Colli – Monaldi, Napoli

<sup>2</sup> UOC Cardiologia e UTIC "Vanvitelli", AORN Ospedali dei Colli – Monaldi, Napoli

### Introduzione

L'amiloidosi cardiaca è una malattia sistemica caratterizzata dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili a basso peso molecolare. Le fibrille d'amiloido sono composte da precursori proteici. Potenzialmente qualunque struttura proteica che perda le sue proprietà fisiche di solubilità, a seguito di modifiche strutturali (*misfolding*), geneticamente determinate o acquisite, può trasformarsi in un precursore. Tuttavia, circa il 98% delle forme d'amiloidosi sistemica a coinvolgimento cardiaco sono riconducibili a solo due precursori proteici: le catene leggere, nell'amiloidosi AL (*Light chains amyloidosis*), e la transtiretina, nell'amiloidosi ATTR (*Transthyretin amyloidosis*)<sup>1</sup>.

Le catene leggere delle immunoglobuline nella forma AL sono prodotte in modo clonale nel corso di discrasie plasmacellulari (mieloma multiplo, gammopatie monoclonali d'incerto significato o MGUS, macroglobulinemia di Waldenstrom) e il coinvolgimento cardiaco è presente in circa il 50% dei casi. La transtiretina nella forma ATTR può essere strutturalmente anomala per deficit congeniti (mutazioni del gene della transtiretina nella forma *mutant* o ATTRm) o acquisiti (alterazione, verosimilmente acquisita e ad eziopatogenesi sconosciuta, tipica dell'età avanzata, nella forma *wild type* o ATTRwt). Nel primo caso il coinvolgimento cardiaco è variabile a seconda del tipo di mutazione responsabile della malattia, nel secondo caso è quasi invariabile.

### Fisiopatologia

L'infiltrazione extracellulare nell'amiloidosi cardiaca è generalmente disomogenea e può potenzialmente interessare qualunque struttura: il miocardio comune, quello specifico, gli apparati valvolari e il pericardio. L'infiltrazione miocardica comincia a livello dello strato subendocardico per poi progredire in senso transmurale, causando

*pseudoipertrofia* delle pareti miocardiche, dal punto di vista fenotipico, e *danno miocardico* ad eziopatogenesi multifattoriale, dal punto di vista funzionale. L'isolamento fisico e funzionale dei cardiomiociti e il coinvolgimento vasale sono i principali meccanismi di danno miocardico e da essi derivano: l'alterazione della citoarchitettura, il danno cellulare da stress ossidativo e da ischemia, la citotossicità diretta esercitata dalle catene leggere anomale nella forma AL<sup>1,2</sup>.

L'infiltrazione extracellulare e il danno miocardico che ne deriva, determinano una progressiva e significativa riduzione della *compliance* ventricolare, di grado direttamente proporzionale al *burden* d'infiltrazione miocardica. Ciò determina in sistole la riduzione della capacità contrattile, alterando nelle fasi precoci di malattia l'accorciamento longitudinale, per il maggior coinvolgimento dello strato subendocardico e quindi delle fibrocellule organizzate prevalentemente in tale senso. Col progredire dell'infiltrazione miocardica in senso transmurale si assiste ad un progressivo aumento della massa ventricolare sinistra e dell'ispessimento parietale, a discapito della riduzione delle dimensioni cavitari<sup>3</sup>. La funzione diastolica, in virtù della riduzione della compliance ventricolare, è invariabilmente alterata e ciò determina un significativo aumento delle pressioni di riempimento che si trasmettono per via retrograda. Le manifestazioni biochimiche di tali fenomeni sono rappresentati dal riscontro, invariabile e costante, di aumento dei livelli circolanti degli enzimi di danno miocardico (troponina cardiaca I e T) e dei peptidi natriuretici atriali (BNP e proBNP-NT). L'aumento dei peptidi natriuretici è sproporzionato rispetto allo stato emodinamico del paziente con amiloidosi, e ciò dipende dall'incremento della sua biosintesi promossa dall'amiloide. Nelle fasi più avanzate della malattia vi è uno stravolgimento dell'emodinamica cardiovascolare, con spostamento verso l'alto e verso sinistra della componente telediastolica della curva pressione-volume, con conseguente e concomitante ulteriore riduzione della gittata sistolica, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa<sup>4</sup>. Tutto ciò avviene in presenza di normali valori di frazione d'eiezione, la quale si riduce definitivamente solo nelle fasi terminali della malattia, con l'estrema alterazione della funzione contrattile del ventricolo sinistro<sup>5</sup>.

## **Ruolo dell'imaging nell'amiloidosi cardiaca**

L'imaging cardiovascolare è fondamentale per la diagnosi e il management della malattia. Ogni metodica apporta informazioni utili nelle varie fasi dell'iter diagnostico e terapeutico (sospetto diagnostico, diagnosi definitiva, tipizzazione della forma d'amiloidosi cardiaca, valutazione della funzione ventricolare ed atriale, stratificazione prognostica e valutazione della risposta alla terapia)<sup>6</sup> (vedi figura 1).

## Sospetto diagnostico

Il sorgere del sospetto diagnostico è un momento cruciale nella gestione dei pazienti con amiloidosi. La diagnosi non è semplice: la rarità della malattia, l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, la mancanza di dimestichezza con la condizione da parte di clinici non specializzati nel management delle cardiomiopatie, e l'erronea convinzione che la condizione sia intrattabile, limitano le capacità diagnostiche in assenza di un forte sospetto diagnostico. Inoltre, l'amiloidosi è classicamente definita come una cardiomiopia restrittiva, ma tale caratterizzazione si basa su un aspetto fisiologico (disfunzione diastolica severa a pattern restrittivo), e non fenotipico, che può mancare nelle fasi precoci di malattia e in corso di terapie in grado d'influenzare il carico emodinamico (es. diuretici)<sup>7</sup>. Tutte queste condizioni rendono l'amiloidosi una malattia ampiamente sottodiagnosticata.

Nella maggior parte dei casi il sospetto diagnostico sorge a seguito del riscontro all'ecocardiografia o alla risonanza magnetica (RM) cardiaca di ipertrofia ventricolare sinistra, specie in presenza di *red flags cliniche* (età avanzata del paziente, sesso maschile, tunnel carpale bilaterale nella forma ATTRwt; familiarità e neuropatia periferica nella forma ATTRm; insufficienza renale e storia di discrasia plasmacellulare nella forma AL) o *ECGrafiche* (pattern ECGrafici suggestivi quali il voltage discordance o lo pseudoinfartuale). Tuttavia il fenotipo ipertrofico è comune ad altre condizioni cardiovascolari ben più frequenti (cardiomiopia ipertensiva, stenosi aortica, cardiomiopia ipertrofica, etc.) che l'amiloidosi può mimare. Sono state proposte numerose strategie per la diagnosi differenziale dell'amiloidosi nel contesto di ipertrofia ventricolare sinistra di natura da determinare. Lo score di Cariou prende in considerazione 6 parametri clinici (pressione arteriosa sistolica), elettrocardiografici (lunghezza del tratto PR, indice di Sokolov) ed ecocardiografici (E/E', GLS, somma degli strain basali) al fine di distinguere l'amiloidosi da altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra. Un valore di cut-off di 3 ha consentito il riconoscimento dei pazienti sia con forma AL che ATTR con sufficiente sensibilità e specificità, rispettivamente pari al 90% ed all'81%. Inoltre uno score diagnostico > 3 si associava ad una prognosi peggiore. Questo metodo, si è dimostrato utile per discriminare l'amiloidosi cardiaca dalle altre possibili forme d'ipertrofia ventricolare sinistra. In generale, anche senza ricorrere a score quali quelli di Cariou<sup>8</sup>, si è dimostrato in diversi lavori che, sfruttando le peculiarità della funzione ventricolare nell'amiloidosi cardiaca, analizzata in particolare con metodiche di strain imaging, è possibile discriminare con sufficiente sensibilità e specificità l'amiloidosi cardiaca dalle altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra. Questo rappresenta un passaggio fondamentale data la peggior prognosi presentata da questa condizione rispetto alle altre poste in diagnosi differenziale.

## Diagnosi definitiva

Una volta sorto il sospetto diagnostico la diagnosi non è di per sé complessa. L'ecocardiografia e la RM cardiaca supportano la diagnosi d'amiloidosi favorendo il sorgere del sospetto diagnostico e consentendo d'escludere in diagnosi differenziale altre condizioni fenotipicamente simili (es. cardiomiopatia ipertrofica, ipertensiva, etc.). Tuttavia, la diagnosi definitiva nell'amiloidosi AL è di fatto istopatologica e richiede l'individuazione delle catene leggere, componenti la sostanza amiloide, su campione biotico ottenuto da organi e tessuti coinvolti<sup>9</sup>. L'imaging nucleare ha invece rivoluzionato la diagnosi d'amiloidosi ATTR. Qualora vi sia un forte sospetto d'amiloidosi cardiaca ATTR wild-type o mutant, è utile l'esecuzione di un *esame scintigrafico total body con radioisotopi osseo-specifici* quali i difosfonati (Tc-DPD, Tc-PYP, Tc-HMDP). I pazienti con amiloidosi cardiaca tipo ATTR, forse per meccanismi di uptake calcio-mediati, mostrano un importante accumulo miocardico di difosfonati. Il grado d'accumulo è variabile e determinato visivamente dallo score di Perugini che va dallo 0 (nessun accumulo) a 3 (accumulo miocardico superiore a quello osseo) (vedi figura 2). Nei pazienti con score 2-3, in assenza di positività all'immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline, suggestiva d'amiloidosi AL, la diagnosi non invasiva d'amiloidosi ATTR è possibile con specificità e sensibilità superiori al 99%<sup>10,11</sup>. La successiva analisi genetica, volta al riconoscimento di mutazioni del gene TTR, consente la distinzione tra forme mutant e forme wild-type. Nei casi non diagnostici o dubbi, in cui il sospetto d'amiloidosi cardiaca sia ancora alta, la diagnosi richiede la conferma istologica con conseguente tipizzazione della sostanza amiloide su campione biotico prelevato da un tessuto coinvolto nel processo infiltrativo (generalmente il grasso periombelicale per la facile accessibilità e per l'alta affidabilità della diagnosi a seguito delle nuove tecniche immunoistochimiche, in alternativa altri tessuti quali le ghiandole salivari o la mucosa rettale, o in alternativa il tessuto miocardico ottenuto con biopsia endomiocardica).

## Tipizzazione

La tipizzazione nell'amiloidosi cardiaca è necessaria poiché esse, nonostante le due forme siano difficilmente distinguibili dal punto di vista clinico e strumentale, sottendono due processi fisiopatologici fundamentalmente diversi. La forma AL, rappresentando la manifestazione cardiaca del sottostante processo onco-ematologico, ha una prognosi nettamente peggiore rispetto alle forme ATTR. Conseguentemente, le terapie differiscono profondamente e per avere piena efficacia devono essere iniziate precocemente, quando il burden d'infiltrazione è ancora limitato. Ad oggi, in

tale contesto, l'ecocardiografia non ha ancora dimostrato alcun ruolo. L'impiego di nuove metodiche di RM cardiaca, quale il *T1 mapping*, ha consentito di raccogliere dati pre-contrastografici (T1 time) e post-contrastografici (extracellular volume, ECV), potenzialmente in grado di distinguere l'amiloidosi cardiaca da altre forme di cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico e/o restrittivo, e di favorire la distinzione tra le due principali forme d'amiloidosi cardiaca<sup>12</sup>(vedi figura 3). Tuttavia, tali dati non hanno ancora dimostrato sufficiente sensibilità e specificità e ad oggi la tipizzazione richiede ancora la conferma istologica, fatta eccezione per le forme d'amiloidosi ATTR diagnosticate in modo non invasivo attraverso la scintigrafia con radioisotopi osseo-specifici.

## Valutazione della funzione ventricolare

La valutazione della morfologia e della funzione ventricolare è possibile sia con ecocardiografia che con RM cardiaca. Tuttavia, grazie ai minori costi e all'impiego di nuove metodiche d'imaging, l'ecocardiografia è la prima e principale metodica impiegata per lo studio del coinvolgimento cardiaco nell'amiloidosi sistemica<sup>13</sup>.

Le manifestazioni fenotipiche dell'amiloidosi cardiaca sono tipiche e comuni tanto alla forma AL quanto a quella ATTR. La *pseudoipertrofia* è la principale caratteristica fenotipica, interessa invariabilmente il ventricolo sinistro, e talora, il ventricolo destro. La pseudoipertrofia è in genere concentrica e il suo grado si correla con l'entità dell'infiltrazione. Di contro l'aumento degli spessori parietali va a discapito delle dimensioni cavitari dei ventricoli, in genere normali o ridotte. Solo nelle fasi più avanzate della malattia, quando la disfunzione ventricolare sinistra è estrema, si può determinare la dilatazione ventricolare. Il coinvolgimento delle altre strutture da parte dell'infiltrazione può determinare l'*ispessimento degli apparati valvolari atrio-ventricolari e delle valvole semilunari, del setto interatriale, e dei foglietti pericardici*, con versamento pericardico secondario di grado non severo. È tipica la *dilatazione delle camere atriali*: lo scarso spessore atriale fa sì che l'infiltrazione sia in genere limitata, inoltre l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, legate alla disfunzione diastolica indotta dall'infiltrazione ventricolare, si ripercuote a monte favorendo la dilatazione atriale.

La *disfunzione diastolica* accompagna sempre l'amiloidosi cardiaca, già nelle fasi iniziali, anche se non inevitabilmente con il pattern restrittivo al flusso transmitralico, come storicamente descritto. Infatti, anche nelle fasi più avanzate della malattia, il massiccio impiego di diuretici, fondamentale per il controllo dei sintomi da congestione polmonare e periferica, può alterare il classico profilo restrittivo per le modifiche dinamiche del carico. È comunque comune la riduzione del tempo di decelerazione dell'onda E al flusso transmitralico verso valori prossimi a quelli della restrizione,

l'aumento della velocità di picco dell'onda E e la consensuale riduzione dell'onda A, con conseguente aumento del rapporto E/E' in presenza di riduzione delle velocità dell'onda diastolica E'al Tissue Doppler Imaging.

La *disfunzione sistolica* ventricolare sinistra è stata per lunghi anni sottovalutata nell'amiloidosi cardiaca, e questo perché il principale parametro impiegato nella valutazione della funzione sistolica è stata la frazione d'eiezione (FE).

La frazione d'eiezione è un parametro impreciso per diverse ragioni<sup>14</sup>. In primis, non vi è una correlazione diretta fra valore della FE e portata cardiaca. La FE caratterizza l'eiezione ventricolare esprimendo la gittata sistolica quale frazione del volume telediastolico. La FE è quindi un parametro di funzione sistolica quale surrogato della gittata sistolica e quindi della portata cardiaca. Tale assioma è valido nelle forme dilatative, caratterizzate dall'aumento dei volumi ventricolari. Nell'amiloidosi cardiaca, caratterizzata da camere ventricolari di dimensioni limitate, e quindi piccoli volumi ventricolari, la gittata sistolica può essere ridotta anche in presenza di normali valori di FE. Inoltre la FE non è un indice di contrattilità miocardica e non riflette egualmente lo stato di tutte le componenti di deformazione del miocardio. A parità di deformazione l'accorciamento longitudinale, la componente maggiormente ridotta nell'amiloidosi cardiaca, contribuisce meno dell'accorciamento circonferenziale e centroparietale alla determinazione della FE<sup>15</sup>. Infine, la FE è un parametro dipendente dal carico. Nel loro insieme queste caratteristiche fanno sì che nell'amiloidosi cardiaca la FE sia troppo poco sensibile per individuare precocemente la disfunzione sistolica, non rispecchi la fisiopatologia che sottende la disfunzione sistolica nell'amiloidosi cardiaca, non incida sull'outcome riducendosi quando ormai il burden d'infiltrazione sia così avanzato da limitare l'efficacia dei trattamenti ad oggi disponibili<sup>16</sup>.

L'analisi della deformazione miocardica con speckle tracking imaging bidimensionale (2D-ST) ha rivoluzionato la valutazione della funzione sistolica nell'amiloidosi cardiaca. Il 2D-ST valuta la componente sistolica principalmente coinvolta nell'amiloidosi cardiaca, la funzione sistolica longitudinale. Ciò fa sì che con tale metodica la disfunzione sistolica sia riconoscibile in fasi precoci della storia naturale della malattia<sup>17</sup>. Inoltre con 2D-ST imaging è stato riconosciuto un pattern di strain tipico d'amiloidosi cardiaca, il *relative apical sparing pattern*<sup>18</sup>. In questo pattern la funzione longitudinale risulta preservata nelle regioni apicali, con valori di longitudinal strain (LS) regionale prossimi alla normalità, e nettamente ridotta a livello medio e soprattutto a livello basale. Ciò rappresenta la manifestazione all'imaging di un fenomeno istopatologico caratterizzato da una maggiore infiltrazione di sostanza amiloide nelle regioni basali e medie piuttosto che in quelle apicali, le quali restano risparmiate fino alle fasi di avanzate di malattia per cause non ancora ben definite. Tale fenomeno, qualitativamente

ben rappresentato graficamente al bulleye, può inoltre essere quantificato. Alcuni parametri, tra i quali il RELAPS (RELative APical Sparing, somma del LS apicale fratto la somma del LS medio e basale) ed il SAB (Septal Apical-to-Basal ratio)<sup>19</sup>, sono stati proposti in anni recenti quali strumenti utili per la diagnosi differenziale dell'amiloidosi cardiaca nel contesto d'ipertrofia ventricolare di natura da definire. Tuttavia, l'enfasi per questo pattern e i parametri da essi derivati è andata progressivamente scemando. Pur essendo sensibile, tale fenomeno può presentarsi anche in altre condizioni, quale ad esempio la stenosi aortica, e ciò limita la sua specificità e quindi il suo impatto diagnostico. Nel 2017 Pagourelas et al.<sup>19</sup>(vedi figura 4) hanno proposto un nuovo parametro per la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra nell'amiloidosi cardiaca, l'EFSR (Ejection Fraction on Strain Ratio, il rapporto fra la FE e il GLS). Questo parametro fotografa una caratteristica peculiare della funzione sistolica nell'amiloidosi cardiaca: la persistenza di normali valori di FE, in presenza di bassi valori di GLS, fa sì che un valore di EFSR > 4.1 consenta, nell'ambito della diagnosi differenziale d'ipertrofia ventricolare, di riconoscere l'amiloidosi cardiaca con una sensibilità di circa il 90% e una specificità di circa il 92% e con un'area sotto la curva superiore a tutti gli altri indici ecocardiografici bidimensionali o di deformazione miocardica.

Tuttavia, tutti i parametri di funzione sistolica ventricolare sinistra proposti sono carico-dipendenti e ciò rappresenta un'importante limitazione nello studio della cardiomiopatie, specie in quelle restrittive. A tale scopo il nostro gruppo ha recentemente presentato il Global Work Efficiency (GWE) calcolato al Myocardial Work (MW)<sup>20</sup> quale nuovo parametro per la valutazione della funzione ventricolare sinistra nell'amiloidosi cardiaca. Idealmente il calcolo del lavoro miocardico ottenuto dall'analisi della curva pressione-volume, incorporando le condizioni di carico del ventricolo sinistro e riflettendo il consumo miocardico d'ossigeno ( $MVO_2$ ), rappresenta il metodo ideale per la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra. L'analisi non invasiva della curva pressione-strain, da cui il MW viene stimato, ne rappresenta un surrogato che tuttavia ben si correla con i parametri emodinamici invasivi, come dimostrato da studi sperimentali<sup>20</sup>. Dall'apertura della valvola aortica alla sua chiusura, si calcola la deformazione longitudinale dei 17 segmenti miocardici attraverso l'analisi 2D-ST imaging in 4, 2 e 3 camere. Ogni singolo valore di LS viene quindi moltiplicato per la pressione arteriosa sistolica (PAS) misurata a livello brachiale in quell'istante con sfigmomanometro. Il lavoro eseguito durante l'accorciamento dai singoli segmenti è definito lavoro costruttivo (global constructive work, GCW), mentre il lavoro eseguito durante l'elongazione in sistole è definito lavoro perduto (global wasted work, GWW). L'efficienza miocardica (global work efficiency, GWE) è un parametro del MW altamente

riproducibile e già testato in numerosi scenari che valuta la proporzione del lavoro perduto in sistole con la formula:  $(1 - GWW)/(GCW + GWW) \times 100$ . In un cuore sano tutte le diverse regioni miocardiche si contraggono e si rilasciano in modo sincrono, contribuendo nel loro insieme in modo efficace al lavoro cardiaco. Nel caso in cui, per diverse condizioni (ischemia miocardica, disturbi della conduzione intraventricolare, cardiomiopatie) si vengano a creare zone di deformazione miocardica ridotta, dis-sincrona (contrazione post-sistolica successiva alla chiusura della valvola aortica) o paradossa (rilasciamento invece di contrazione della fase di sistole), l'efficienza miocardica sarà ridotta proporzionalmente al grado ed all'estensione del miocardio interessato dal ridotto contributo al lavoro miocardico globale (vedi figura 5). La riduzione dell'efficienza miocardica riflette quindi l'alterazione della funzione sistolica ventricolare sinistra ed essendo un parametro indipendente dal carico può fornire informazioni aggiuntive rispetto a quanto consentito dalla FE e dal GLS. Il nostro gruppo ha valutato la funzione sistolica in 20 pazienti con nuova diagnosi d'amiloidosi cardiaca (8 pazienti con forma AL e 12 con forma ATTRwt), impiegando come parametri la FE, il GLS e il GWE. La funzione sistolica non è risultata essere statisticamente differente tra in termini di FE ( $44,1 \pm 8,4$  vs.  $43,3 \pm 10,4\%$ ;  $p=ns$ ) e GLS ( $8,7 \pm 2,0$  vs.  $8,4 \pm 2,4\%$ ;  $p=ns$ ) tra i due gruppi, mentre il GWE era significativamente più ridotto nel gruppo AL che in quello ATTRwt ( $87,2 \pm 2,9$  vs.  $81,3 \pm 6,6\%$ ;  $p < 0,02$ ). Inoltre, nel gruppo AL i livelli di troponina cardiaca I (cTnI) sono risultati significativamente superiori rispetto al gruppo ATTRwt ( $0,07 \pm 0,06$  vs.  $0,38 \pm 0,48$  pg/ml;  $p < 0,04$ ). All'analisi della regressione lineare semplice il GWE correlava in modo statisticamente significativo con i valori di cTnI ( $R$  0.693;  $p < 0,02$ ). All'analisi della curva di ROC un valore di GWE  $< 85,5\%$  si è dimostrato in grado d'identificare soggetti con forma AL con una sensibilità di circa l'86% e una specificità del 70% (AUC: GWE 0.83). Tale dato, se confermato su numeri maggiori e posto in relazione all'eventuale ricaduta in termini prognostici sulla mortalità, potrebbe configurare il GWE quale primo parametro ecocardiografico in grado di suggerire una sottotipizzazione tra forma AL ed ATTR con sufficiente sensibilità e specificità. La peggiore performance miocardica nella forma AL può essere giustificata da un maggior danno miocardico indotto, in questa forma, dall'effetto citotossico diretto esercitato dalle catene leggere anomale costituenti l'infiltrato amiloide extracellulare.

Il grande vantaggio della RM cardiaca nei confronti dell'ecocardiografia consiste nella capacità di caratterizzazione tissutale. La somministrazione di gadolinio determina, in presenza di sostanza amiloide a livello miocardico, l'accumulo extracellulare del mezzo di contrasto paramagnetico extracellulare, specie a livello subendocardico. Ciò determina un'anomala cinetica caratterizzata da un più rapido wash-out miocardico ed ematico rispetto ai soggetti non amiloidotici. Il tempo T1

subendocardico è significativamente inferiore rispetto alle altre forme d'ipertrofia ventricolare. Con metodica T1 mapping<sup>12</sup>, in presenza di amiloidosi cardiaca, il miocardio supera il "null point", ovvero diventa nero, a un tempo T1 time point inferiore a quello del pool ematico (fenomeno del nulling). Tale comportamento limita tale metodica per l'incapacità di trovare un adeguato Tempo d'Inversione (TI) per l'annullamento del segnale del tessuto miocardico sano. Tale limite è stato superato impiegando tecniche T1 mapping pre-contrastografiche quali le sequenze shMOLLI (shortened modified look-locker inversion recovery), applicabili anche a pazienti in cui la somministrazione di mdc è controindicata (allergia al mdc o insufficienza renale), con le quali è possibile eseguire una mappatura dei tempi di rilassamento T1 miocardico e così di riconoscere i pazienti con amiloidosi cardiaca AL ( $1130 \pm 68$  msec) o ATTR ( $1097 \pm 43$  msec) per il riscontro di valori significativamente maggiori rispetto ad altre forme d'ipertrofia ventricolare, quale la cardiomiopatia ipertrofica ( $1026 \pm 64$  msec). Con le metodiche T1 mapping post-contrastografiche è possibile quantificare il volume miocardico extracellulare (myocardial extracellular volume, ECV) determinando il volume di distribuzione del gadolinio e sfruttandone l'accumulo a livello dello spazio extracellulare, espanso dall'infiltrazione della sostanza amiloide. L'ECV è sostanzialmente maggiore nell'amiloidosi cardiaca, specie nelle forme ATTR, rispetto ad altre forme di cardiomiopatie ipertrofiche e restrittive. L'insieme dei dati pre-contrastografici (T1 time) e postcontrastografici (ECV) sembrano in grado di distinguere l'amiloidosi cardiaca da altre forme di cardiomiopatia ipertrofica e/o restrittiva ed inoltre possono suggerire la diagnosi eziologica favorendo la sottotipizzazione tra le forme d'amiloidosi.

L'elastografia è una nuova metodica, potenzialmente applicabile tanto all'ecocardiografia quanto alla RM cardiaca, che valuta la stiffness miocardica, probabilmente l'aspetto fisiopatologico più peculiare delle malattie infiltrative, che le altre metodiche indagano indirettamente come riduzione della deformazione miocardica con 2D-ST imaging ed aumento del rapporto E/E' all'ecocardiografia, incremento del T1 time con metodica T1 mapping con RM cardiaca, incremento del grado di uptake miocardico alla scintigrafia ossea con radioisotopi osseo-specifici. Lo Shear Wave miocardico (Cardiac SW imaging) è stato recentemente proposta come una nuova metodica per lo studio della stiffness miocardica. La propagazione delle onde in telediastole aumenta significativamente nei pazienti con aumentata stiffness miocardica, e nei pazienti con amiloidosi cardiaca si è dimostrata direttamente proporzionale alla disfunzione diastolica<sup>21</sup>.

## Valutazione della funzione atriale

Recentemente la funzione atriale è stata valutata in pazienti con amiloidosi cardiaca. I dati suggeriscono in questi pazienti una riduzione, precoce e severa, dei parametri di funzione atriale ottenuti con 2D-ST imaging, indipendentemente dalle dimensioni atriali<sup>22</sup>. La funzione atriale sembra più ridotta nei pazienti con forma ATTRwt che in quelli con forma ATTRm ed AL, suggerendo un importante ruolo giocato dall'eziologia nella determinazione della disfunzione atriale<sup>23</sup>. In uno studio condotto su pazienti con amiloidosi AL con RM cardiaca la funzione atriale, valutata come funzione di svuotamento (left atrial emptying fraction LAEF:  $\frac{LAV_{max} - LAV_{min}}{LAV_{max}} \times 100$ ), era significativamente ridotta nei pazienti con positività al late gadolinium enhancement. Inoltre, i pazienti con disfunzione atriale (LAEF < 16%) hanno mostrato una prognosi peggiore a 2 anni. All'analisi multivariata il LAEF è risultato essere l'unico parametro associato alla mortalità, sottolineando un ruolo importante della funzione atriale per la prognosi di questi pazienti<sup>24</sup>.

## Stratificazione prognostica

La stratificazione prognostica dei pazienti con amiloidosi cardiaca è stata ampiamente indagata con tutte le metodiche d'imaging disponibili. Potenzialmente, qualunque aspetto della fisiopatologia dell'amiloidosi cardiaca che risenta del burden d'infiltrazione, valutata con qualsiasi metodica d'imaging, rappresenta un fattore prognosticamente rilevante. La metodica T1 mapping consente d'individuare i pazienti con amiloidosi con prognosi peggiore riconoscendo alcuni pattern a maggior rischio (pattern transmurale > subendocardico quale manifestazione di maggior coinvolgimento miocardico in senso transmurale da parte dell'infiltrazione amiloide) e calcolando indirettamente l'entità del burden d'amiloide attraverso la quantificazione dell'ECV<sup>4</sup>. In soggetti con grado d'infiltrazione ancora limitata ("low ECV burden") i principali fattori prognostici sono rappresentati dall'*aumento della massa ventricolare sinistra*, dalla *riduzione della gittata sistolica*, dalla *disfunzione diastolica* (aumento del rapporto E/E') e dalla *riduzione degli indici di deformazione miocardica longitudinale* (riduzione del GLS e del MAPSE). In soggetti con significativo aumento del grado d'infiltrazione miocardica ("high ECV burden") predominano le alterazioni classiche delle fasi più avanzate della malattia, l'*ingrandimento biatriale* e la *riduzione della frazione d'eiezione biventricolare*.

## Valutazione della risposta terapeutica

Il GLS ottenuto con 2D-ST imaging si è dimostrato capace di predire a un anno la risposta al trattamento chemioterapico (regime con melfalan ad alte dosi o basato

su bortezomid) in pazienti con amiloidosi AL. Nei soggetti responders si è assistito alla significativa riduzione, rispetto ai valori ottenuti al tempo 0, dei valori di biomarker (cTnl e BPN) con concomitante incremento dei valori di GLS, mentre non si è assistito ad alcuna variazione degli spessori parietali, dei valori di FE e dei parametri di funzione diastolica. L'incremento del GLS si correlava significativamente alla riduzione dei valori di BNP. Inoltre, valori di GLS < 10.2% si sono dimostrati superiori rispetto ai biomarkers nel predire un peggior outcome<sup>25</sup>.

## Conclusioni

L'enorme mole di dati presente in letteratura sull'impiego delle diverse metodiche d'imaging nei vari aspetti legati all'amiloidosi cardiaca (diagnosi, stratificazione prognostica, management), racconta del profondo interesse che tale condizione sta suscitando nel mondo cardiologico, ed in particolare nell'ambito dell'imaging cardiovascolare. L'amiloidosi cardiaca rappresenta, ad oggi, uno dei principali esempi dell'utilità dell'impiego del multimodality imaging al fine di migliorare la gestione dei pazienti affetti. In questo campo ogni metodica ha difatti apportato un contributo significativo, facilitando la comprensione della fisiopatologia cardiaca e della funzione ventricolare, favorendo una puntuale stratificazione prognostica ed, in particolare, facilitando la diagnosi, al giorno d'oggi possibile in molti casi d'amiloidosi ATTR senza dover ricorrere ad approcci invasivi. Il multimodality imaging ha di fatto rivoluzionato l'idea stessa che il mondo cardiologico aveva dell'amiloidosi cardiaca, facendo cadere numerosi miti legati a questa: l'idea di una malattia rara e troppo complessa per essere gestita, l'idea di una diagnosi che richiedesse inevitabilmente un approccio invasivo, l'idea di una malattia intrattabile ed incurabile.

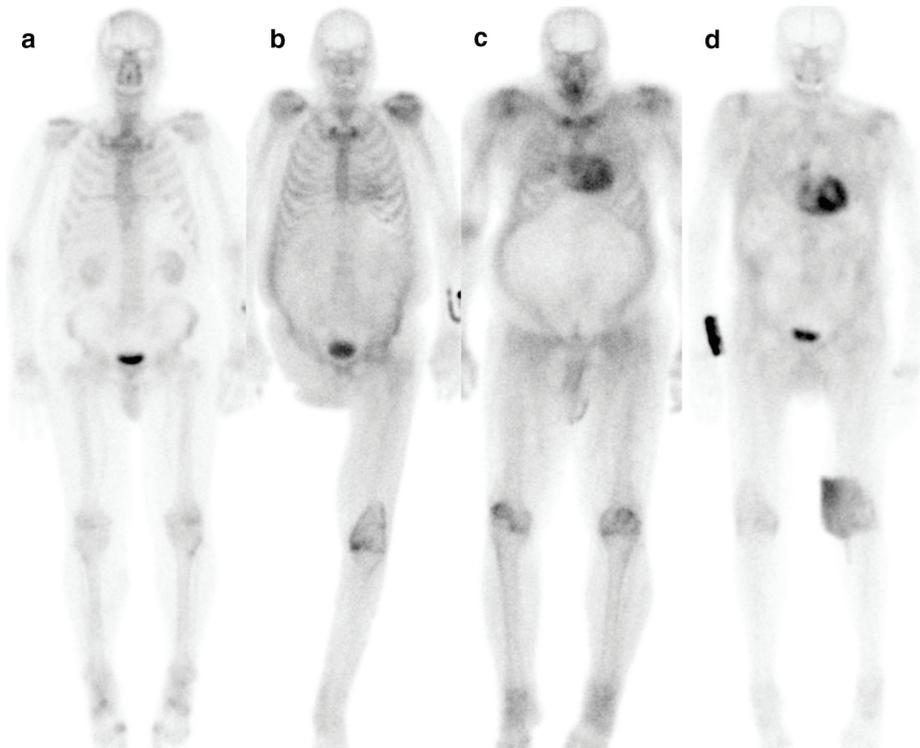
Nonostante gli enormi progressi recentemente raggiunti, nuove metodiche d'imaging (elastografia, 3D-ST imaging, nuove metodiche scintigrafiche) si stanno affacciando e promettono di diventare armi utili per il clinico per la diagnosi e la gestione dell'amiloidosi cardiaca. Un nuovo approccio, per un nuovo mondo, per il bene dei pazienti.

Imaging Modality		Diagnostic and Management Goals						
		Raise suspicion	Early Diagnosis	Diagnosis	Subtyping	Ventricular assessment	Prognosis	Response to Therapy
2D TTE		Established Utility	Low Utility	Low Utility	Low Utility	Established Utility	Established Utility	Potential Utility
Speckle tracking strain		Established Utility	Potential Utility	Low Utility	Low Utility	Established Utility	Established Utility	Potential Utility
Cardiac MRI		Established Utility	Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility	Established Utility	Established Utility	Potential Utility
Bone Isotope Nuclear Scintigraphy		Potential Utility	Potential Utility	Established Utility	Established Utility	Low Utility	Potential Utility	Potential Utility
PET		Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility	Potential Utility

**Key**

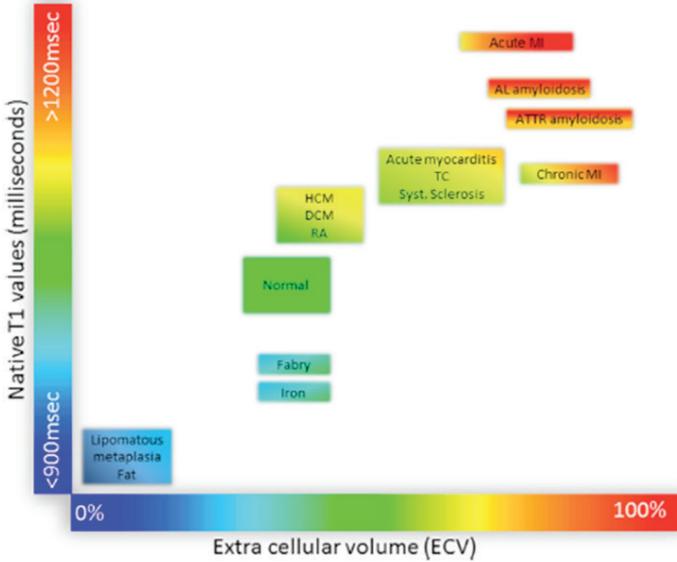
- Established Utility**
  - ✓ Multicenter experiences and/or
  - ✓ Multiple publications and/or
  - ✓ International expert consensus
- Potential Utility**
  - ✓ Single-center experiences
- Low Utility**
  - ✓ Case reports and
  - ✓ Cases series

**Figura 1.** Ruolo dell'imaging multimodale nella diagnosi e nel management dell'amiloidosi cardiaca (Cit. Castano A et al. 2017 Curr Cardiovasc Risk Rep)

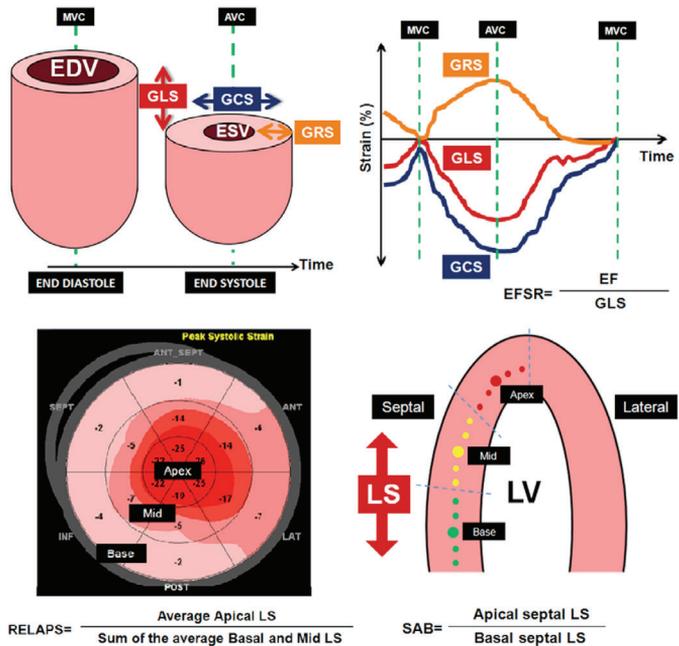


**Figura 2.** Quantificazione visiva dell'intensità dell'uptake miocardico in corso dei radioisotopi osseo - specifici: grado 0 (a), grado 1 (b), grado 2 (c), grado 3 (d) (Cit. Rapezzi et al. 2008 J Am Coll Cardiol)

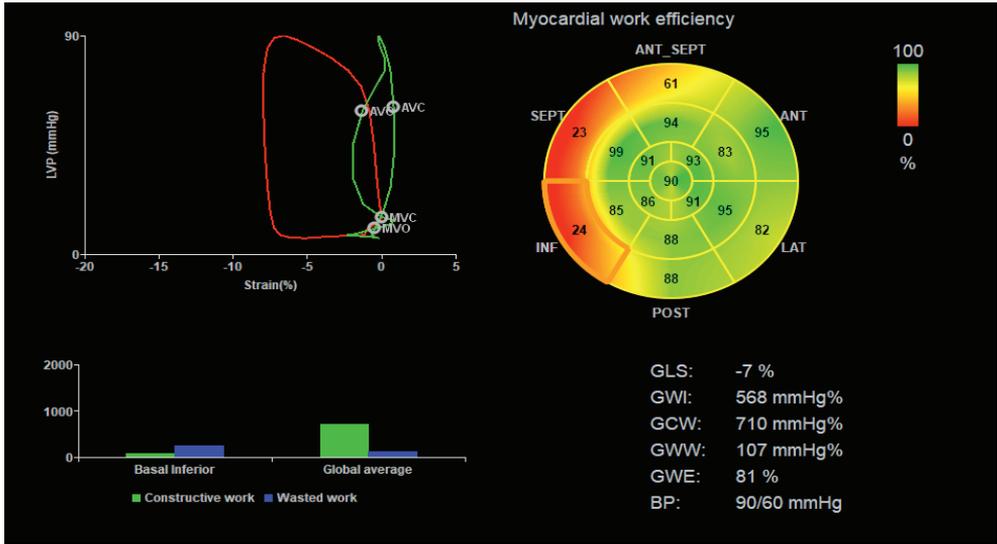
### T1 Mapping and ECV in clinical practice



**Figura 3.** Ruolo dei dati pre-contrastografici (T1 mapping) e post-contrastografici (ECV) nella diagnosi differenziale delle diverse cardiomiopatie con RMN cardiaca. (Cit. Haaf P et al. 2016 J Cardio Magn Res)



**Figura 4.** Nuovi parametri di deformazione miocardica e quantificazione dell'apical sparing pattern ottenuto con 2D-ST imaging. (Cit. Pagourelas ED et al. 2017 Circ Cardiovasc Imaging)



**Figura 5.** Curva pressione-strain globale (rosso) ed a livello del segmento basale della parete inferiore (verde) in paziente con amiloidosi cardiaca AL. Si noti la bassa efficienza miocardica (GWE 81%) al myocardial work e il rapporto fra lavoro costruttivo (GCW, colonna verde) e perduto (GWW, colonna blu) a livello globale e del segmento basale della parete inferiore. (Immagine personale non sottoposta a copyright)

## Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–596.
2. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047–2060.
3. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203–1212.
4. Maurer MS, Castano A. Prognosticating in cardiac amyloidosis. Let me count the ways. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(5):834-836.
5. Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1425–1429.
6. Castano A, Manson DK, Maurer MS, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in older adults: optimizing cardiac imaging to the corresponding diagnostic and management goal. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2017;11:17.
7. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20:117-124.
8. Cariou E, Smires YB, Victor G et al. Diagnostic score for the detection of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy and impact on prognosis. *Amyloid* 201; 10.1080/13506129.2017.1333956.
9. Merlini G, Dispenzieri A, Sancharawala V, et al. Systematic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature reviews* 2018;4:38.
10. Gilmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
11. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, et al. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1509–10.
12. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Card Img* 2013;6:488-497.
13. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidosis. *Circ J* 20165;79:721-734.
14. Konstam MA, Abboud FM. Ejection fraction: misunderstood and overrated (Changing the paradigm in categorizing heart failure). *Circulation* 2017;135(8):717-719.
15. Triposkiadis F, Giamouzis G, Boudoulas KD, et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2018;20(3):436-444.

16. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:737-743.
17. Pagourelis ED, Duchenne J, Mirea O et al. The relation of ejection fraction and global longitudinal strain in amyloidosis: implications for differential diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;9:1358-1359.
18. Phelan D, Collier P, Thavendirathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-1448.
19. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017.
20. Russell A novel clinical method for quantification of regional LV pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;33(6):724-733.
21. Petrescu A, Santos P, Orlowska M, et al. Velocities of naturally occurring myocardial shear waves increase with age and in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019.
22. Henein MY, Suhr OB, Arvidsson S, et al. Reduced left atrial myocardial deformation irrespective of cavity size: a potential cause for atrial arrhythmia in hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2018;25:1–8.
23. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(10):1128-1137.
24. Mohty D, Boulogne C, Magne J, et al. Prognostic value of left atrial function in systemic light-chain amyloidosis: a cardiac magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(9):961-969.
25. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chains (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(9):1057-1064.



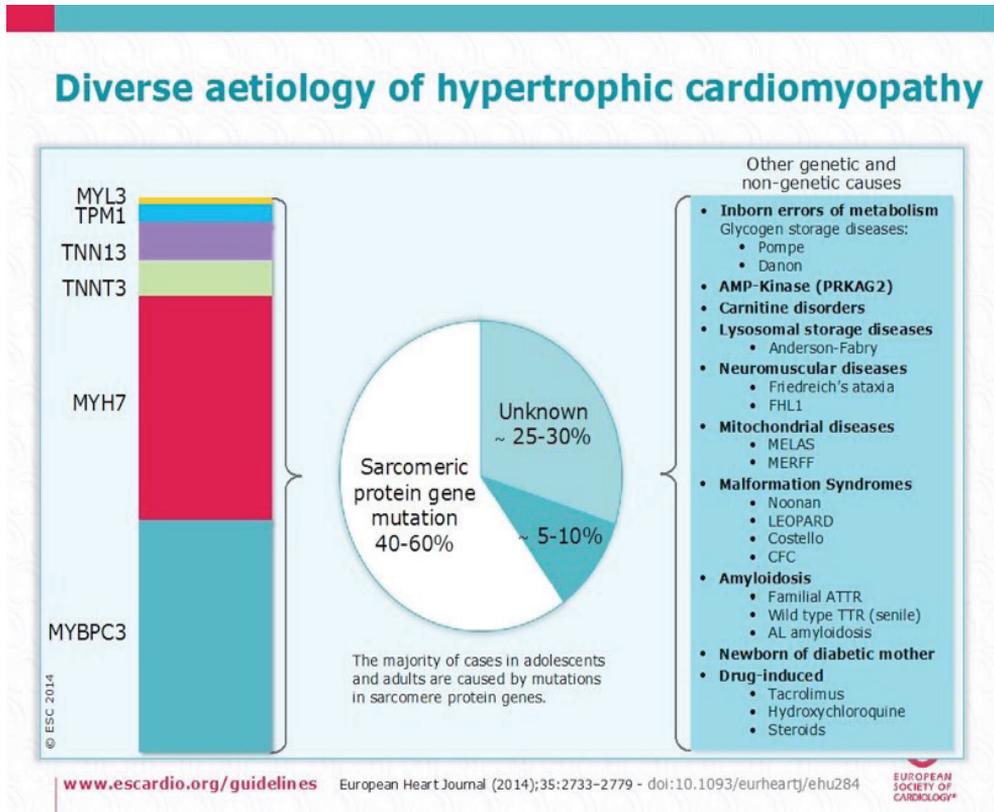
# MALATTIA DI FABRY E CARDIOMIOPATIE DA ACCUMULO

Ines Paola Monte

Dipartimento Chirurgia Generale e Specialità Medico-Chirurgiche  
dell'Università di Catania. AOU Policlinico, Catania

## Introduzione

L'eziologia più frequente delle cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico (CMPi) è rappresentata dalla cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica (*figura 1*), imputabile a una mutazione dei geni che codificano per le proteine sarcomeriche, a trasmissione autosomica dominante, responsabile del 40-60% delle CMPi <sup>[1,2]</sup>.



**Figura 1:** Classificazione delle cardiomiopatie ipertrofiche in relazione all'eziologia, secondo la Società Europea di Cardiologia <sup>[1]</sup>

Accanto alla forma sarcomerica, sono considerate altre cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico la cui eziologia può essere legata ad accumulo di proteine, come nell'amiloidosi presente nel 5-15% delle CMPI a secondo delle diverse proteine alterate, o di altri prodotti del metabolismo nell'ambito di alterazioni ereditarie o acquisite che comportano sindromi con alterazioni multiorgano.

Una particolare attenzione verrà data in questo capitolo a quelle forme di ipertrofia del cuore secondarie a malattie da accumulo lisosomiale (*Lysosomal Storage Diseases* o *LSD*).

### Lysosomal Storage Diseases (LSD)

I disordini lisosomiali comprendo circa 50 malattie causate da carenza degli enzimi lisosomiali, dei trasportatori di membrana o di altre proteine coinvolte nella biologia lisosomiale, con conseguente alterazione del metabolismo lipidico, glicoproteico o dei mucopolisaccaridi e accumulo di questi substrati non degradati nei tessuti. Importante e variabile è l'impegno cardiaco in alcune di esse (*Tabella 1*)

TABELLA 1: LSD e cardiopatia			
Malattia		Enzima carente	Manifestazioni cardiache
A. GLICOGENOSI	Pompe	Maltasi	Ipertrofia, insufficienza cardiaca, variante cardiaca isolata
	Danon	LAMP2	Ipertrofia, progressiva alterazione del sistema di conduzione
B. MUCOPOLISACCARIDOSI	Hurler, Schie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy, Sly, Natowicz		CMPI, valvulopatie
C. SFINGOLIPIDOSI	Gaucher	$\beta$ -glucocerebrosidasi	Ipertensione polmonare, versamento pericardico, valvulopatie
	Niemann-Pick	Sfingomielinasi	Fibrosi endocardica
	Anderson-Fabry	$\alpha$ -galattosidasi	Ipertrofia, variante cardiaca isolata, progressiva alterazione del sistema di conduzione, aritmie, valvulopatie

## A. GLICOGENOSI

L'accumulo di glicogeno colpisce principalmente fegato, muscoli e cuore e, talvolta, anche sistema nervoso e rene. Sono classificate in base alla carenza dell'enzima che regola la sintesi o la degradazione del glicogeno. Le glicogenosi con interessamento cardiaco sono la tipo IIa o *malattia di Pompe* e la tipo IIB o *malattia di Danon* (Tabella 2)

### Malattia di Pompe

Descritta per la prima volta in una neonata con cardiomiopatia, è dovuta a carenza dell'acido  $\alpha$ -glucosidasi (GAA) con conseguente accumulo intralisosomiale di glicogeno in tutti i tessuti. Ha una incidenza variabile in base all'etnia da 1:138.000 nella popolazione bianca a 1:14.000 nella popolazione africana [3].

La gravità della malattia è in relazione al grado di carenza enzimatica e si distinguono tre forme in base all'età di manifestazione della malattia: **infantile, giovanile o dell'età adulta**.

<b>TABELLA 2: GLICOGENOSI</b>			
<b>Malattia di Pompe</b>			
	<b>Forma infantile</b>	<b>Forma giovanile</b>	<b>Forma dell'adulto</b>
Deficit GAA	Completo o quasi completo	Attività residua	Elevati livelli di attività residua
Esordio	Primi mesi di vita	Prima decade	Terza-sesta decade
Segni e sintomi	Ipotonia, distress respiratorio, macroglossia, epatomegalia	Ipotonia, compromissione dei muscoli respiratori, lieve epatomegalia	Ipotonia muscolare con lenta progressione
Interessamento cardiaco	cardiomegalia, insufficienza cardiaca	Lieve o assente	
Evoluzione	insufficienza cardiaca terminale entro i 18 mesi di vita	Insufficienza respiratoria dopo anni dall'esordio	
RX torace	Cardiomegalia		
CPK	Possono essere aumentate		
ECG	PR corto		
ECOC	Aumento LVMi iperecogenicità del miocardio		
Trattamento	ERT		
<b>Malattia di Danon</b>			
Deficit LMP2	X-linked		
Esordio	Manifestazioni precoci nell'uomo, lievi e tardive nella donna affetta		
Segni e sintomi	Dispnea, disabilità intellettiva e miopatia		
Interessamento cardiaco	Ipertrofia biventricolare		
Evoluzione	Insufficienza cardiaca refrattaria seconda-terza decade		
ECG	IVS, WPW		
ECOC	Aumento LVMi		
Trattamento	Ablazione, ICD		

Il coinvolgimento cardiaco è primariamente nella forma infantile, caratterizzato da ispessimento di tutte le pareti, specialmente della parete libera del ventricolo sinistro e dei papillari, spesso associato a cavità piccole e ostruzione all'efflusso destro o sinistro. Alcuni pazienti presentano dilatazione, talvolta ispessimento fibroelastico dell'endocardio. I depositi di glicogeno nei miociti determinano la vacuolizzazione del citoplasma e lo spostamento delle miofibrille nella periferia cellulare (*lacework appearance*). Alla povertà di miofibrille si accompagna un grado variabile di fibrosi.

## Malattia di Danon

Descritta nel 1981 da Danon in due ragazzi con cardiomiopatia, disabilità intellettiva e miopatia, è causata da una carenza di una proteina di membrana (*Lysosome-Associated Membrane Protein 2 – LAMP2*), familiare X-linked, con manifestazioni predominanti nel sesso maschile e lievi o tardive nelle donne affette.

Le manifestazioni cardiache comprendono ipertrofia biventricolare, con vacuoli intracitoplasmatici dei miociti ipertrofici. All'ECG aumentato voltaggio e associazione con pre-eccitazione ventricolare. La sopravvivenza solitamente non supera i 25 anni di età e sopravviene per insufficienza cardiaca o morte aritmica<sup>[4]</sup>.

## B. MUCOPOLISACCARIDOSI

Comprendono un ampio gruppo di malattie da accumulo causate da un difetto nella degradazione intralisosomiale di glucosaminoglicani. L'interessamento cardiaco è caratterizzato da alterazioni valvolari (calcificazioni) e tendinee (lassità). Non ipertrofia.

## C. SFINGOLIPIDOSI

Le sfingolipidosi sono caratterizzate da accumulo intralisosomiale di sfingolipidi.

- **Nella malattia di Gaucher** la mutazione nel gene GBA riduce o elimina l'attività della glucocerebrosidasi. Le manifestazioni cardiache sono rare, tranne nelle mutazioni in omozigosi, e l'infiltrazione intramiocardica determina cardiomiopatia dilatativa con disfunzione.
- **La malattia di Niemann-Pick** è dovuta a carenza di sfingomielinasi, raramente colpisce il cuore causando fibrosi endocardica.

- **La malattia di Anderson-Fabry (AFD)** è una malattia genetica progressiva X-linked con assente o insufficiente attività dell'enzima alfa-galattosidasiA (aGAL), con conseguente accumulo di glicosfingolipidi, principalmente globotriaosylceramide (GL-3) e il suo derivato globotriaosylsphingosina (lyso-GL-3) in diversi organi, soprattutto rene, cuore, cervello. Numerose sono le mutazioni descritte (> di 800) a carico del gene GLA, allocato sul braccio lungo del cromosoma X. La trasmissione è quindi X-linked e le manifestazioni cliniche, presenti nell'uomo, sono variabili nella donna in relazione alla lyonizzazione del cromosoma X. L'alterazione lisosomiale probabilmente innesca una cascata di eventi, quali la morte cellulare, infiammazione, lesione dei piccoli vasi, stress ossidativo, ischemia tissutale, con evoluzione verso la fibrosi cardiaca e renale<sup>[5]</sup>.

## COMPROMISSIONE CARDIACA NELLA MALATTIA DI FABRY

### Fisiopatologia e quadro clinico

GL-3 e lyso-GL-3 si accumulano in tutte le cellule del sistema cardiovascolare: nell'endotelio microvascolare, nelle cellule muscolari lisce, nei fibroblasti, nei cardiomiociti, con quadri di ischemia, disturbi di conduzione, alterazioni valvolari e soprattutto ipertrofia<sup>[6]</sup>.

Sebbene l'accumulo di GL-3 sembri contribuire solo marginalmente all'aumento della massa ventricolare osservata in AFD, l'ipertrofia dei cardiomiociti risulta dalle crescenti concentrazioni di GL-3 e dalla proliferazione vascolare delle cellule muscolari lisce. La disfunzione del cardiomiocita e dell'endotelio, tuttavia, è presente prima dell'esordio delle manifestazioni cliniche.

La malattia può interessare entrambi i sessi con 2 fenotipi principali: **fenotipo classico** e **fenotipo tardivo**.

*Il fenotipo classico* ha poca o nessuna attività di alfaGAL e si verifica con coinvolgimento multiorgano con insufficienza renale, cardiomiopatia ipertrofica e malattia cerebrovascolare.

*Il fenotipo ad insorgenza tardiva* tende ad avere coinvolgimento cardiaco o renale specifico della mutazione, lenta progressione e meccanismi sottostanti non ben noti.

La presentazione della malattia dei maschi emizigoti si presenta più spesso con il *fenotipo classico* durante l'infanzia o l'adolescenza con sintomi tipici, mentre nelle femmine eterozigoti si può presentare anche con la variante classica ma con gamma

di sintomi assai variabile. Conseguentemente si preferisce descrivere la malattia con un ampio spettro di eterogeneità, fenotipi clinici progressivi, dal fenotipo classico severo nei maschi al decorso della malattia asintomatica in femmine, con una varietà di presentazioni cliniche intermedie e con un'alta percentuale di femmine che sviluppa il coinvolgimento degli organi vitali un decennio più tardi rispetto ai pazienti di sesso maschile [7,8].

- Il **fenotipo classico** si presenta in maschi con attività enzimatica dell'aGAL marcatamente ridotta o assente, condizionante manifestazioni più gravi. L'esordio è in età pediatrica con acroparestesie, iperidrosi, disturbi gastrointestinali e, nell'adolescenza, angiocheratomi, proteinuria, cornea verticillata. Tra i 20 e i 40 anni si manifesta il coinvolgimento renale, tanto da richiedere dialisi e trapianto renale, e cardiaco con ipertrofia e aritmie, mentre più tardivamente si presentano insufficienza cardiaca, ischemia e aritmie ventricolari gravi, causa spesso dell'exitus<sup>[9]</sup>. Le manifestazioni cerebrali comprendono stroke giovanile, trombosi TIA.
- La **variante cardiaca** del **fenotipo tardivo** si presenta in pazienti con attività enzimatica residua (1-5% del valore normale), tra i 50 e 60 anni di età, con un quadro di CMPI non giustificata, aritmie e disturbi di conduzione, nonché segni e sintomi cardiaci senza le altre manifestazioni classiche della malattia di Fabry. La variante cardiaca non esclude comunque l'interessamento anche di altri organi, principalmente renale. Dati recenti di letteratura individuano specifiche mutazioni responsabili primariamente delle alterazioni cardiache: mutazione N215S nella popolazione caucasica <sup>[10]</sup>.

In entrambe le condizioni il cuore mostra ipertrofia concentrica o anche asimmetrica settale e dei papillari, tanto da simulare la cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica. EF è preservata, mentre può essere presente disfunzione diastolica. Si possono associare insufficienze valvolari della mitrale e dell'aorta. I depositi di GL-3 nel miocardio si localizzano nella porzione centrale, perinucleare del miocita, in vacuoli intralisosomiale di lamelle concentriche, e spostano perifericamente le miofibrille determinando un aspetto *lacework*.

Il 40% dei pazienti muore per complicanze cardiovascolari, contro meno del 10% per complicanze neurologiche o renali <sup>[11]</sup>. Baig e coll. in una recente rassegna su 13 studi e 4185 pazienti, con un periodo di follow-up da 1 a 10 anni, hanno evidenziato 8,3% di decessi; tra questi il 75% per cause cardiovascolari e il 62% per morte improvvisa, causa principale di mortalità cardiovascolare in AFD. Sesso maschile, ipertrofia ventricolare, *late enhancement* alla risonanza e presenza di episodi di tachicardia

ventricolare non sostenuta, erano fattori associati alla morte improvvisa<sup>[12]</sup>.

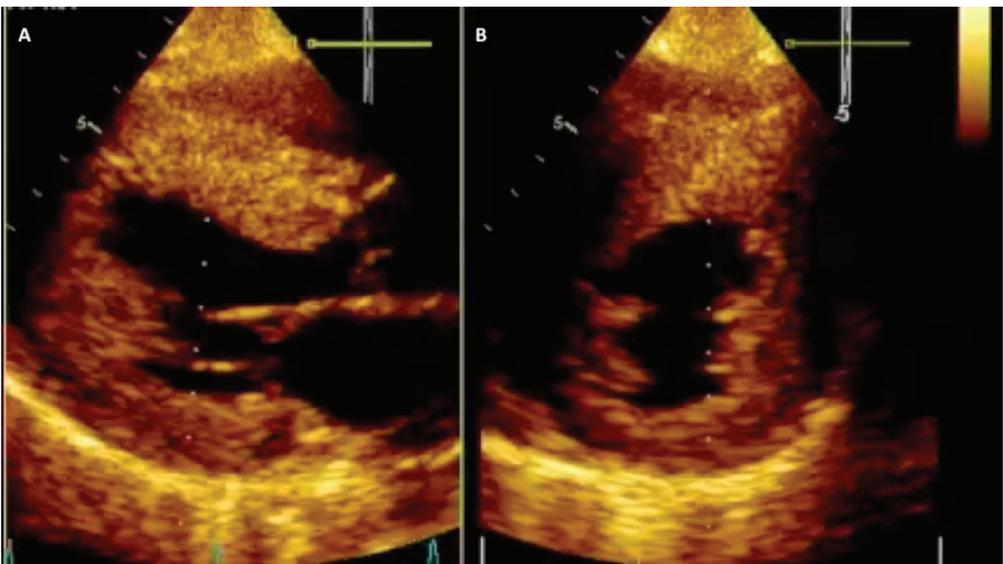
E' importante riconoscere la variante cardiaca della AFD in presenza di cardiomiopatia ipertrofica. Infatti, la prevalenza della forma sarcomerica è riportata in 1/500 a 1/200 della popolazione generale, mentre si stima che almeno il 10% di CMPI negli adulti abbia origine non-sarcomerica, spesso amiloidosi, AFD o malattie mitocondriali, che richiedono trattamenti specifici <sup>[1]</sup>.

### **Elettrocardiogramma (ECG)**

I segni dell'ipertrofia sono generalmente presenti già all'ECG standard, frequentemente in associazione a un PR corto, almeno nella prima fase della malattia quando l'infiltrazione accelera la conduzione, o a prolungamento della conduzione, atrioventricolare e intraventricolare, quando si instaura la fibrosi. Frequente è la fibrillazione atriale, prevalentemente secondaria alla distensione da sovraccarico di pressione nel ventricolo ipertrofico. Ipertrofia e disomogeneità ventricolare condizionano la presenza di aritmie ventricolari dall'extrasistolia alla fibrillazione ventricolare fatale<sup>[13]</sup>.

### **Ecocardiogramma transtoracico (ETT)**

L'aspetto tipico è rappresentato da ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro (LV), con normale frazione di eiezione (EF) e assente ostruzione all'efflusso (*figura 2*).

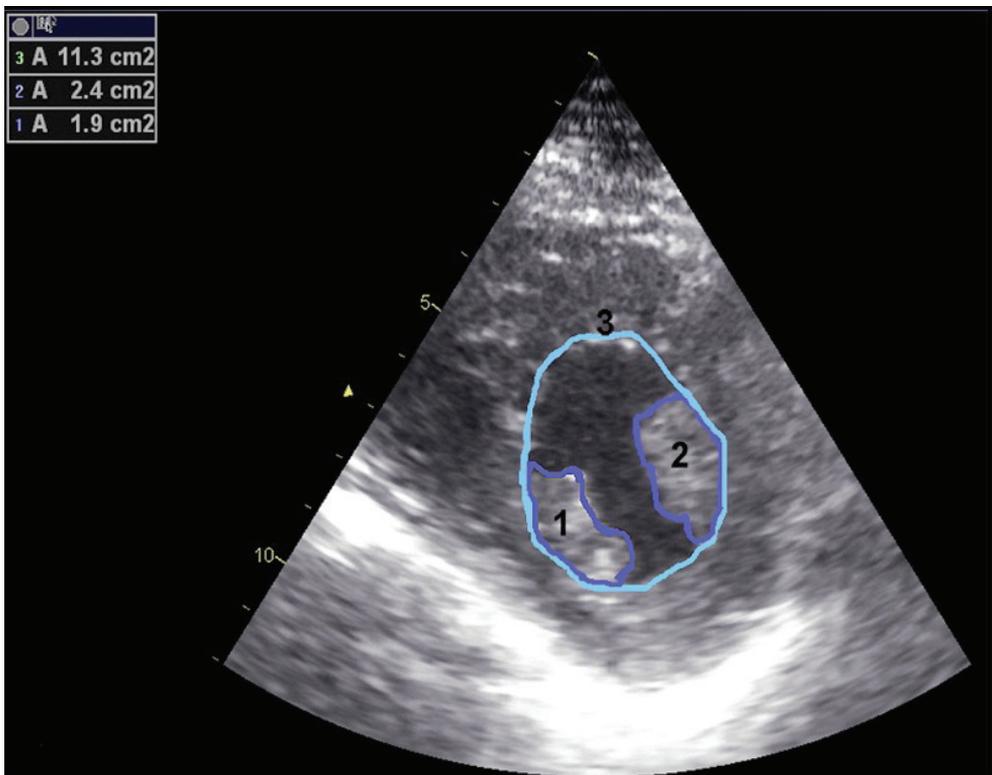


**Figura 2:** ETT paziente con AFD e CMPI. A. long-axis view; B. short-axis view.

In accordo con la definizione della Società Europea di Cardiologia, la diagnosi di **ipertrofia (LVH)** si basa sullo spessore diastolico della parete ventricolare  $\geq 15$  mm non spiegato da un sovraccarico di pressione<sup>[1]</sup>. Per valori di spessore compresi tra 13 e 14 mm nella AFD è necessario utilizzare parametri clinici aggiuntivi (familiarità, coinvolgimento multiorgano, ecc).

Tuttavia, può essere presente ipertrofia ventricolare asimmetrica o apicale, e ostruzione all'efflusso, simulando una CMPI sarcomerica, e assottigliamento e iperecogenicità dei segmenti infero-laterali basali della parete ventricolare, visibili in parasternale long- e short-axis, corrispondenti al late enhancement evidenziabili con Risonanza e associati all'AFD<sup>[14]</sup>.

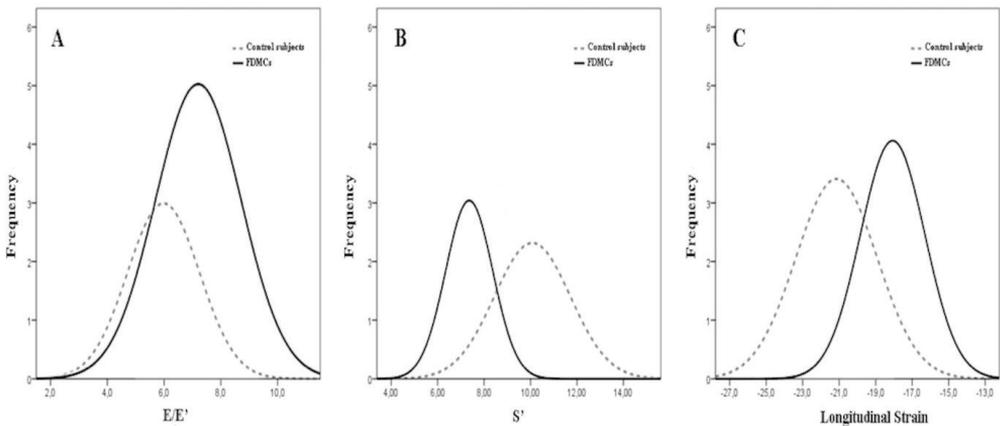
Reperto caratteristico, considerato da alcuni autori specifico della AFD, è l'ipertrofia dei muscoli papillari, in particolare il posteriore. Niemann propone un rapporto tra area dei papillare e area del ventricolo misurati in asse corto a livello dei papillari (*figura 3*), con un valore di cut-off  $\geq 0.18$ <sup>[15]</sup>.



**Figura 3:** ETT short-axis view a livello dei papillary e misura ratio area papillary/areaLV.

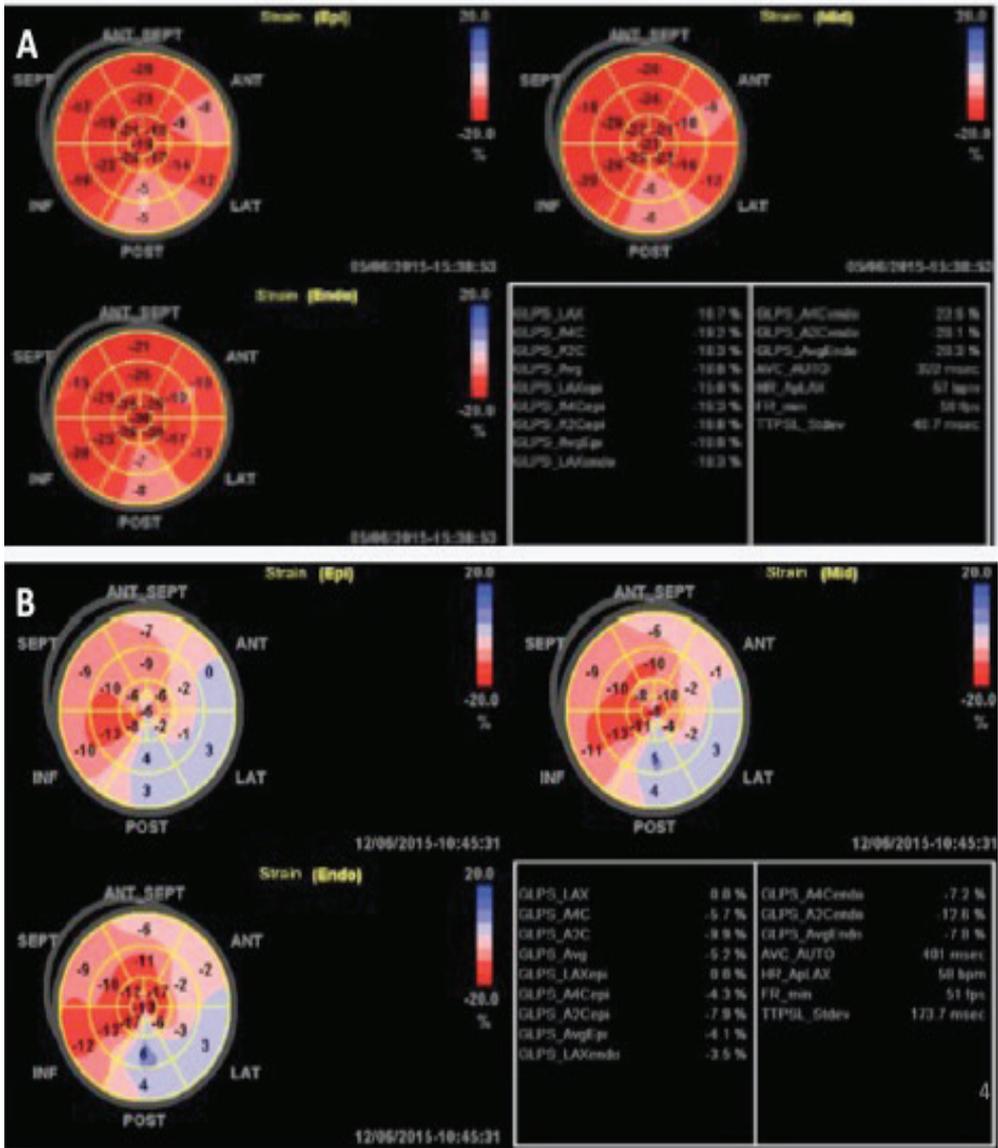
Possono essere presenti anche dilatazione dell'atrio sinistro e ispessimento valvolare con o senza insufficienza, ipertrofia con accentuata trabecolatura del ventricolo destro, ma con minor carattere di specificità <sup>[13]</sup> .

Sebbene EF sia preservata anche nelle varianti tardive di ASD, la funzione diastolica e la funzione longitudinale possono essere compromesse anche in assenza di ipertrofia. In un precedente studio abbiamo evidenziato, in soggetti AFD senza ipertrofia, velocità  $E'$ ,  $A'$ ,  $S'$  (figura 4), misurate con tissue doppler imaging (TDI) dell'anello mitralico, minori rispetto ai soggetti sani di controllo, suggerendo che valori di  $E'$  ed  $S' < 10$  cm/s possono essere presenti in soggetti AFD senza ipertrofia<sup>[16]</sup> .



**Figura 4:** Confronto tra pazienti AFD non LVH (linea continua) e soggetti normali (linea tratteggiata) A. peak velocity diastolica del flusso transmitralico ( $E$ )/peak velocity diastolica TDI ( $E'$ ) anulus mitrale media setto e parete laterale. B. peak velocity sistolica TDI ( $S'$ ) anulus mitrale media setto e parete laterale. C. Global Longitudinal Strain (GLS) di LV <sup>[16]</sup>

Studi con Ecocardiografia Speckle Tracking (STE) per il calcolo dello Strain evidenziano una riduzione delle velocità di deformazione e dello strain longitudinale (GLS) nei segmenti infero-laterali basali, anche in assenza di ipertrofia, con coinvolgimento transmurale endo-mio-epicardico, interpretabili come segni di una disfunzione del miocita che precede l'ipertrofia<sup>[17,18]</sup>. Kramer e coll. hanno evidenziato un peggior GLS nei segmenti con fibrosi, con valori minori di -12.5% in termini assoluti, mentre valori migliori di -16.5% escluderebbero la fibrosi <sup>[19]</sup> .



**Figura 5:** GLS multilayer. A paziente AFD senza LVH (LVMi 95gr/mq). B paziente con LVH (LVMi 162 g/mq)<sup>(17)</sup>

L'ETT completo con TDI e GLS, con dati confrontabili per tecnica e laboratorio, è indicato, pertanto, per monitorare ogni 6-12 mesi la funzione cardiaca nel soggetto AFD e la risposta alla terapia <sup>(1)</sup>.

## Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)

La CMR, oltre che confermare il dato morfologico, ha il valore aggiunto della caratterizzazione tissutale, con la possibilità di differenziare processi miocardici differenti tra infiltrazione, infiammazione e fibrosi e, nello specifico della AFD, nell'evidenziare l'accumulo di sfingolipidi, l'edema interstiziale e la fibrosi.

CMR T1 mapping ha la possibilità di evidenziare l'interessamento dei miociti e dell'interstizio, misurando oltre lo spazio extracellulare anche quello intracellulare, sede d'accumulo dei lipidi. Le sequenze classiche T2 pesate o le più nuove T2 mapping, valutano l'edema miocardico. La presenza di fibrosi è evidenziabile con late gadolinium enhancement (LGE) dopo contrasto o con i nuovi metodi T1 mapping.

Nordin e coll. hanno dimostrato in pazienti AFD valori miocardici globali minori di T1 nativa e valori elevati T1 e T2 limitatamente alle aree LGE positive, ipotizzando un ruolo determinante dell'infiammazione a livello miocardico nella AFD<sup>[20]</sup>. Gli stessi autori, in un lavoro successivo, suggeriscono di suddividere in tre fasi la progressione del coinvolgimento cardiaco, combinando i valori T1 nativa, LVH e LGE: T1 inizia a diminuire nell'infanzia e si riduce sotto i livelli soglia in età adulta, seguita da LVH (principalmente negli uomini), infiammazione e LGE localizzata principalmente nei segmenti infero-laterali. Questo può verificarsi prima di LVH nelle donne, nelle quali, a differenza degli uomini, la perdita della funzione miocardica e lo sviluppo di fibrosi non richiederebbero necessariamente ipertrofia miocardica. Lo stadio finale consiste in ampie aree LGE positive, disfunzione del LV e normalizzazione dei valori di T1 in uomini con notevole LVH<sup>[21]</sup>.

La localizzazione di LGE caratteristicamente nei segmenti basali della parete infero-laterale del ventricolo sinistro, consente di differenziare la cardiomiopatia di AFD da altre cardiopatie ischemiche e non. Lo studio SOPHIA, multicentrico, prospettico, ha evidenziato nei pazienti arruolati (35 pz) che la diagnosi di fibrosi miocardica mediante LGE a CMR, migliorava se associata a biomarcatori, quali Lyso-GL-3 e troponine<sup>[22]</sup>.

Alla CMR, infine si riconosce anche valore nella decisione terapeutica e nella prognosi, poiché la presenza di fibrosi condiziona una peggiore risposta alla terapia e un maggior rischio di aritmie e morte improvvisa<sup>[23]</sup>.

## **Conclusioni**

La cardiomiopatia della malattia di Anderson-Fabry si giova di una valutazione multi-imaging preferenzialmente in centri di riferimento esperti.

ETT rimane la prima scelta per la diagnosi e il follow-up, mentre CRM è fondamentale per valutare la struttura del miocardio. Altre tecniche di imaging, quali scintigrafia o PET, pur essendo state utilizzate in alcuni studi sulla cardiomiopatia di AFD, non sono ancora sufficientemente validate.

## Bibliografia

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79 doi:10.1093/eurheartj/ehu284
2. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655-68
3. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013;54(4):219–27.
4. D'souza RS, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease for the cardiologist: case report and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7 (2): 107–14.
5. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e009098. DOI: 10.1161/JAHA.118.009098
6. Putko BN, Wen K, Thompson RB, et al. Anderson–Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2015; 20 (2): 179–91.
7. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al, Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (23): 2554–63
8. Selthofer-Relatic K. Time of Anderson-Fabry Disease Detection and Cardiovascular Presentation. *Case Reports in Cardiology Volume* 2018.
9. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(S 2):75–83.
10. Germain DP , Brand E , Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S)GLA mutation in male and female patients with Fabry disease:A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6:492–503.
11. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11: 790-6

12. Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018;20 (F12): f153-f161
13. Hagège A, Réant P, Habib G et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis* 2019; 112: 278-87
14. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, et al. Significance of asymmetric basal-posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 261-3
15. Niemann M, Liu D, Hu K, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol* 2011; 37:37–43.
16. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, Di Pino L, Curatolo G, Rodolico M et al. Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:109–16.
17. Monte IP, Gentile S, Rodolico MS, et al. Myocardial Dysfunction in Anderson-Fabry Disease (AFD) without Ventricular Hypertrophy. *J Cardiol Clin Res* 2016; 4(7): 1081-6
18. Esposito R, Galderisi M, Santoro C, et al. Prominent longitudinal strain reduction of left ventricular basal segments in treatment-naive Anderson-Fabry disease patients. *Eur Heart J - Cardiovasc Imag* 2019.
19. Kramer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Hear J* 2013;34:1587–9
20. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, et al. Cardiac Fabry disease with late gadolinium enhancement is a chronic inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1707–8.
21. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018.
22. Weidemann F, Beer M, Kralewski M, et al. Early detection of organ involvement in Fabry disease by biomarker assessment in conjunction with LGE cardiac MRI: results from the SOPHIA Study. *Molecular Genetics and Metabolism* 126 (2019) 169–182
23. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound* (2019) 17:1.

# INNOVAZIONE FARMACOLOGICA E TECNICHE DI MONITORAGGIO NON INVASIVO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

**Paolo Trambaiolo<sup>1</sup>, Alfredo Posteraro<sup>2</sup>, Antonello D'Andrea<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>UOS di Terapia intensiva Cardiologica - UOC di Cardiologia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

<sup>2</sup>UOC di Cardiologia, Ospedale san Giovanni Evangelista, Tivoli, Roma

<sup>3</sup>UOC di Cardiologia, Nocera Inferiore

Il corretto riconoscimento del quadro fisiopatologico alla base di ogni stato di shock è di fondamentale importanza al fine non solo del corretto inquadramento diagnostico, ma, soprattutto, dell'impostazione del trattamento più adeguato e del successivo monitoraggio di quest'ultimo.

I determinanti che concorrono a mantenere una adeguata perfusione degli organi, sono:

la funzione di pompa del cuore,

il volume ematico circolante,

l'accoppiamento tra VS ed aorta (postcarico)

il ritorno venoso (precarico)

Il VS espelle (funzione sistolica) nel vaso aortico (postcarico) un volume di sangue (gittata sistolica, GS) che è fortemente dipendente dal riempimento ventricolare (funzione diastolica), che dipende a sua volta dal volume ematico circolante. Il tutto viene governato dal rapporto tra pressione e volume all'interno del cuore (elastanza ventricolare), dal rapporto tra pressione e volume all'interno dell'aorta (elastanza arteriosa) e dal rapporto tra ritorno venoso e pressione in atrio destro.

Da queste poche note di fisiopatologia si comprende il motivo per cui le linee guida raccomandano in pazienti ipotensi e/o ipoperfusi la somministrazione selettiva di fluidi, isotropi e vasopressori, ma anche la necessità di distinguere tra le diverse cause sottostanti la ridotta perfusione per ottimizzare l'uso di tali provvedimenti terapeutici.

## **Funzione di pompa del cuore**

*Valutazione della funzione sistolica*

In tale contesto è opportuno sottolineare che le dimensioni del VS vanno sempre indicizzate per la superficie corporea del paziente.

Per ciò che concerne la stima della frazione d'eiezione (FE) del VS è noto che l'accuratezza diagnostica della metodica ecocardiografica è limitata dalla qualità delle immagini nonché dalla skillness dell'operatore.

La gittata cardiaca sistolica del VS può essere stimata anche utilizzando la misura dell'integrale velocità/tempo (IVT) della curva Doppler pulsato rilevata nel tratto di efflusso del VS in sezione 4-camere apicale con aorta.

#### *Valutazione della funzione diastolica*

L'obiettivo della valutazione della funzione diastolica è ottenere indicazioni circa l'eventuale aumento delle pressioni di riempimento del VS, informazione indispensabile per la gestione clinica del paziente.

Integrando vari parametri si possono ottenere le seguenti valutazioni:

in pazienti con ridotta FEVS il pattern transmitralico è usualmente sufficiente per identificare pazienti con pressione di riempimento atriale sinistra (LAP) aumentata;

in pazienti con normale FEVS è necessario valutare parametri aggiuntivi per stimare la LAP;

in pazienti con FEVS depressa e in pazienti con FEVS normale e sottostante malattia miocardica:

se il rapporto E/A è  $\leq 0.8$  e la velocità di E  $\leq 50$  cm/sec, la LAP è verosimilmente normale;

se il rapporto E/A è  $\geq 2$  la LAP è severamente elevata.

Il deceleration time dell'onda E (DTE) è ridotto in pazienti con ridotta FEVS ( $< 160$  msec) identificando il pattern restrittivo. Tuttavia in pazienti con normale FEVS il DTE può essere normale nonostante una LAP elevata;

se il rapporto E/A è  $\leq 0.8$  ma la velocità di E  $> 50$  cm/sec oppure se E/A è compreso tra 0.8 e 2 dobbiamo integrare la valutazione con altri parametri, quali:

$V_{max} RT > 2.8$  m/sec,  $E/E' > 14$  ( $E'$  laterale  $< 10$  cm/sec oppure  $E'$  settale  $< 7$  cm/sec),  $VAS > 34$  ml/mq. Se almeno il 50% di questi parametri depongono per un aumento della LAP questa sarà probabilmente moderatamente aumentata.

#### **Volume ematico circolante**

I segni clinici relativi allo stato di idratazione del paziente sono scarsamente accurati e si manifestano solo in seguito a variazioni del peso corporeo pari almeno al 10% rispetto al peso usuale. Parimenti la valutazione invasiva della pressione venosa centrale, seppure ancora ampiamente utilizzata, è scarsamente attendibile nel valutare sia il volume ematico circolante a riposo, che le variazioni dinamiche di quest'ultimo. In tale contesto l'ecografia offre la possibilità di valutare il grado di risposta del paziente alla somministrazione di un carico di liquidi, ossia la sua "fluid responsiveness" (FR).

### *Parametri statici di FR*

Il pre-carico è definito come la tensione di parete telediastolica e dipende anche dallo stato contrattile ventricolare. Per tale motivo la valutazione di marker statici come la PVC o la pressione di incuneamento (Wedge pressure) ed i volumi ventricolari non sono in grado di predire adeguatamente la FR del singolo paziente.

### *Parametri dinamici di FR*

I parametri dinamici si possono valutare inducendo un semplice cambiamento della postura del paziente: l'elevazione degli arti inferiori infatti è in grado di provocare un aumento del precarico del cuore mediante il trasferimento di sangue dagli arti inferiori stessi verso la circolazione centrale.

### *Metodi di studio della FR*

Sono molti i metodi (invasivi e non) descritti e validati in letteratura come accurati per predire la FR. La variazione della pressione di polso ottenuta dall'analisi della forma d'onda dopo cateterizzazione di un'arteria (anche radiale) è stato validato con valori soglia per la FR del 12%.

L'uso degli ultrasuoni nella valutazione del volume circolante si avvale dello studio di:

#### 1. Dimensioni del VS

Le dimensioni del VS sono accurate nel predire la FR solo quando ridotte: un VS iperdinamico con area telediastolica in asse corto parasternale inferiore a 10 cm<sup>2</sup> o con apposizione dei muscoli papillari ("kissing ventricle") è fortemente suggestivo di ipovolemia.

#### 2. Funzione diastolica

Il pattern diastolico deve essere sempre valutato poiché permette di predire la pressione atriale sinistra e perciò la pericolosità di una eventuale somministrazione di liquidi. La dimostrazione di linee B diffuse all'ecografia toracica depone per la congestione polmonare ed è sufficiente a predire l'aumento delle pressioni di riempimento del VS anche a prescindere dalla valutazione della funzione diastolica.

#### 3. Variazioni del flusso nel tratto di efflusso del VS (LVOT)

In caso di una spiccata ipertrofia ventricolare (o cardiomiopatia ipertrofica) l'ipovolemia può accentuare il grado di ostruzione dinamica all'efflusso del VS.

Inoltre la variazione della GS è un indicatore accurato di FR.

Una variazione della GS maggiore del 12% predice accuratamente la FR (una variazione maggiore del 14% ha un potere predittivo positivo molto alto, mentre una variazione < 10% ha un potere predittivo negativo altrettanto elevato).

Infine, in considerazione del fatto che le dimensioni del LVOT rimangono costanti indi-

pendentemente dalla fase del ciclo respiratorio e del ciclo cardiaco, anche la semplice misura della velocità massima (V max) e del VTI del flusso in LVOT sul relativo pattern Doppler pulsato (PW) può essere utile per studiare la FR: una variazione maggiore del 12% di tali parametri si è dimostrato un buon predittore di FR.

La formula utilizzata per la stima della FR è la seguente:

$$100 \times [(GS \text{ max} - GS \text{ min}) / (GS \text{ max} + GS \text{ min}) \times 0.5]$$

Condizioni necessarie per la valutazione della FR ed eventuali pitfalls:

il paziente deve essere in ritmo sinusale

il paziente non deve mostrare sforzo respiratorio

la pressione intra-addominale deve essere normale

il torace non deve essere aperto (ad esempio sternotomia post-cardiochirurgica)

#### 4. Le grandi vene

Il diametro della vena cava inferiore (DVCI) misurato distalmente alle vene epatiche in respiro spontaneo correla con la pressione in atro destro (PAD). Il valore soglia del D che correla con una PAD di 10 mmHg è 2 cm. Tale parametro perde accuratezza predittiva in caso di estrema tachicardia, che determina scarso riempimento dell'AD e, conseguentemente, scarso svuotamento della VCI. D'altro canto un diametro della VCI < 10 mm suggerisce che un carico di fluidi potrà essere ben tollerato.

Pitfalls e dubbi interpretativi:

Durante gli atti respiratori la VCI potrebbe traslare fuori dal settore di scansione scomparando e mimando così un collasso totale. E' pertanto fondamentale essere certi di seguire adeguatamente le variazioni del diametro del vaso durante il ciclo respiratorio. Infine una VCI non dilatata in concomitanza con linee B diffuse all'ecografia polmonare indica che il paziente "è vuoto", ma ha congestione polmonare.

#### 5. Passive leg raising (PLR)

Il PLR è un metodo abbastanza semplice per svelare l'eventuale FR basato sul meccanismo di Frank-Starling. Si modifica il decubito del paziente nel letto di degenza dalla posizione semiseduta a quella supina e quindi sollevando gli arti inferiori (inclinando il letto in toto o la sola metà distale) di 45 gradi per 3-5 minuti. Ciò comporta la mobilitazione di un volume ematico di circa 300-500 cc verso la circolazione centrale. Prima dell'inizio della manovra e dopo 3-5 minuti dalla fine della stessa si registrano i pattern Doppler PW in LVOT. Un incremento pari almeno al 10% del VTI in LVOT

suggerisce una FR. Recentemente è stato dimostrato che analoghi incrementi del VTI dopo l'infusione endovenosa di un bolo di 100 ml di soluzione fisiologica sono in grado di predire altrettanto accuratamente la FR.

E' importante ricordare che dopo l'infusione di liquidi lo stato volemico del paziente deve essere rivalutato almeno ogni 20 minuti, tempo necessario per consentire la redistribuzione del liquido infuso (tale tempo sale a 45 minuti per i cristalloidi e anche di più i colloid).

### **3. Accoppiamento ventricolo-arterioso**

E' ormai ampia la letteratura scientifica a supporto del concetto che il sistema cardiovascolare lavora in modo ottimale quando il cuore ed il sistema arterioso sono "accoppiati". Come dimostrato da Sunagawa et al. la performance del VS è caratterizzata dalla pendenza della retta (elastanza telesistolica, E<sub>vs</sub>) che unisce tutti i punti di relazione pressione-volume telesistolica su una serie di curve pressione-volume del VS create modificando rapidamente precario e postcarico e mantenendo costante la contrattilità. L'elastanza arteriosa (E<sub>a</sub>) è un indicatore del tono arterioso che è influenzato dalla resistenza e dalla compliance arteriosa, dall'impedenza aortica e dai tempi sistolici e diasolici e riflette il carico arterioso netto che deve vincere l'eiezione del VS. L'E<sub>a</sub> può essere valutata in maniera analoga all'E<sub>vs</sub> dalla pendenza della retta che mette in relazione la pressione telesistolica e la gittata sistolica. Il rapporto E<sub>vs</sub>/E<sub>a</sub> può essere considerato un indice affidabile dell'accoppiamento ventricolo arteriosa (VAC) con valori normali di tale rapporto pari a  $1 \pm 0.36$ , di E<sub>a</sub> pari a  $2.2 \pm 0.8$  mmHg e di E<sub>vs</sub> di  $2.3 \pm 1$  mmHg. Quando il sistema non è accoppiato (rapporto E<sub>vs</sub>/E<sub>a</sub> > 1.36) ciò ovviamente può essere dovuto sia a un cambiamento di E<sub>a</sub> che di E<sub>vs</sub> o di entrambi. L'E<sub>vs</sub> può essere stimata non invasivamente con la metodica ecocardiografica in un singolo battito cardiaco mediante il calcolo di:

1. FEVS con metodo di Simpson Biplano modificato
2. GS utilizzando il diametro del LVOT ed il VTI del pattern PW-Doppler su LVOT
3. tempo di pre-eiezione ventricolare (dall'onda R dell'ECG al piede del pattern PW-Doppler su LVOT) e tempo di eiezione sistolica (dall'onda R dell'ECG alla fine del pattern PW-Doppler su LVOT)
4. pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Le misure effettuate possono essere agevolmente inserite nel calcolatore contenuto in una apposita app (scaricabile sul telefonino) per ottenere il calcolo del VAC secondo la formula:

$$E_{vs} = [\text{PAD} - (\text{ENd}(\text{est}) \times \text{PAS} \times 0.9)] / (\text{ENd}(\text{est}) \times \text{GS})$$

$$E_a = \text{PAS} \times 0.9 / \text{GS}$$

dove PAD = pressione arteriosa diastolica; ENd(est) = equazione polinomiale il cui valore dipende dal rapporto tra i tempi di pre-eiezione ventricolare e il tempo totale di eiezione sistolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

Utilizzando il VAC è possibile stabilire su quale componente (cuore e/o aorta) bisogna orientare i provvedimenti terapeutici: per esempio somministrazione di inotropi in caso di un VS con elastanza elevata o vasocostrittori in caso di elastanza arteriosa ridotta e vasodilatatori in caso di elastanza arteriosa troppo elevata rispetto all'elastanza ventricolare.

## Conclusioni

Gli ultrasuoni sono estremamente utili nella diagnosi e nel monitoraggio emodinamico non invasivo dei pazienti critici in UTIC, ma è necessaria un'expertise ecocardiografica almeno di II livello per ottenere informazioni accurate. In tale contesto l'ecocardiografia può integrare il monitoraggio emodinamico invasivo del paziente ipoteso e/o ipoperfuso mediante la valutazione della funzione sistolica e diastolica del VS, della portata cardiaca, dell'accoppiamento ventricolo-arterioso e l'utilizzo delle manovre di modificazione del carico (leg elevation) eventualmente integrate dalle informazioni derivate con l'ecografia polmonare.

## Bibliografia

1. Salustri A, Trambaiolo P. Point-of-care echocardiography: small, smart and quick. *Eur Heart J*. 2002; 23(19):1484-7.
1. Picano E, Frassi F, Agricola E et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:139-146
2. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5 Suppl):S250-26  
Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF et al. TTE/TEE appropriateness criteria Working Group.
3. Copetti R, Soldati G. *Ecografia toracica*. C.G.Edizioni Medico Scientifiche 2006
4. Guarracino F. *Il monitoraggio emodinamico in area critica*. Elsevier 2009
2. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* (2010) 36:1475-1483
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314
4. Posteraro A, Severino S, Trambaiolo P, Colonna P. *Manuale di ecografia in emergenza urgenza*. Il Pensiero Scientifico Editore 2016



# LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: L'IMPATTO DEGLI ARNI SULLA PROGNOSI

*Elisabetta Dinatolo*<sup>(1)</sup>, *Andrea Faggiano*<sup>(2)</sup>,  
*Niccolò Dasseni*<sup>(3)</sup>, *Pomilio Faggiano*<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup>*U.O. Cardiologia, Spedali Civili e Università di Brescia*

<sup>2</sup>*Studiante, Facoltà di Medicina, Università di Milano*

<sup>3</sup>*U.O. Cardiologia, Ospedale di Chiari*

## **Scopenso cardiaco: uno sguardo d'insieme**

Lo scopenso cardiaco affligge circa il 2% della popolazione adulta, con una prevalenza età-dipendente, che oscilla da valori inferiori al 2% nella popolazione sotto i 60 anni, fino a percentuali superiori al 10 nelle persone over 75<sup>1</sup>. L'incidenza di scopenso cardiaco è globalmente in aumento, e ciò è principalmente dovuto all'invvecchiamento progressivo della popolazione e alle miglorie apportate nel trattamento degli eventi cardiovascolari acuti. Si stima pertanto che, nel corso dei prossimi 20 anni, la prevalenza dello scopenso cardiaco possa aumentare fino a raggiungere circa il 25% della popolazione.

La situazione italiana è in linea con quella degli altri Paesi occidentali. Infatti, dati provenienti dalle schede di dimissione ospedaliere (SDO), fornite dal Ministero della Salute, mostrano un trend in aumento per quanto riguarda i ricoveri per insufficienza cardiaca. Inoltre, tali dati evidenziano una durata di ricovero media di 9,4 giorni ed alti tassi di re-ospedalizzazione a 30 giorni, con una conseguente rilevante spesa per il Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante l'efficacia delle attuali terapie per lo scopenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) ne abbia ridotto la mortalità, i tassi annuali si mantengono tuttavia elevati, oscillando fra il 6-7% nei pazienti con scopenso cardiaco cronico ed il 25% in coloro che necessitano di ricovero per riacutizzazione di scopenso cardiaco.

Da un punto di vista fisiopatologico, la contestuale iper-attivazione di tre sistemi neuroormonali concorre alla progressione di malattia: da una parte il sistema catecolaminergico centrale che, agendo in sinergia con il sistema RAAS, è responsabile della fibrosi, del rimodellamento cardiaco e del sovraccarico idrosalino, perdendo così precocemente il proprio ruolo compensatorio e assumendo in breve valenza prognostica negativa; dall'altra, in risposta allo stress di parete cardiaca, il sistema dei peptidi natriuretici (PN), il quale, agendo in maniera sistemica, si oppone agli effetti negativi

causati dagli effettori dei primi due sistemi, mantenendo pertanto nel lungo termine il proprio ruolo compensatorio.

La terapia dello scompenso cardiaco cronico con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) ha pertanto lo scopo di inibire l'ipertono simpatico, mediante l'uso di beta bloccanti, e gli effetti periferici dei mediatori del RAAS tramite farmaci inibitori dell'enzima ACE (ACE-I), antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina (ARB) e antagonisti del recettore dell'aldosterone (MRA).

### **Il sistema dei peptidi natriuretici: ruolo nello scompenso cardiaco**

Da queste considerazioni fisiopatologiche nasce il razionale dell'impiego di farmaci che potenzino il sistema dei peptidi natriuretici (PN), in origine definiti come PN atriali (ANP), e in seguito differenziati in ANP, BNP e CNP.

I peptidi natriuretici vengono sintetizzati come pro-ormoni e secreti in gran parte dalle cellule atriali e ventricolari in risposta a stress meccanici (sovraccarico volumetrico e pressorio) e biochimici. La loro concentrazione è dosabile nel plasma, potendo aumentare fino a 100 volte in corso di scompenso cardiaco, eccetto che per il CNP, prodotto principalmente a livello cerebrale, il quale non sembra svolgere azioni ormonali specifiche a livello cardiaco<sup>2</sup>. I PN esplicano la propria azione periferica mediante interazione con i recettori NPR-A e B presenti sulle cellule bersaglio e regolando lo stato energetico cellulare tramite il pathway della guanilatociclastasi, che esita nella produzione di GMP ciclico (cGMP)<sup>3,4</sup>.

Le azioni svolte dai PN sono molteplici e coinvolgono multipli sistemi e apparati.

A livello renale i PN promuovono la diuresi e la natriuresi implementando la permeabilità dei capillari glomerulari e inducendo la vasodilatazione dell'arteriola afferente e la vasoconstrizione di quella efferente. Ciò esita in un aumento delle pressioni di ultrafiltrazione, con conseguente maggior produzione di ultrafiltrato. Il riassorbimento di acqua e sodio viene inoltre inibito a livello del tubulo convoluto prossimale e a livello del canale del sodio amiloride-sensibile del dotto collettore<sup>5</sup>. Un'ulteriore azione è svolta sulle cellule iuxtaglomerulari, dove i PN inibiscono la sintesi di renina<sup>4</sup>.

Quest'ultima, unitamente all'inibizione centrale del tono simpatico e del rilascio di aldosterone da parte delle cellule della cortex surrenalica, controbilancia l'iper-attività del SNS e del RAAS<sup>4</sup>.

L'azione antifibrotica e antiproliferativa a livello del miocardiocita si oppone inoltre alla trascrizione dei geni ipertrofizzanti mediata dal sistema RAAS e dal sistema nervoso simpatico, affiancandosi al beneficio già operato dall'uso di beta-bloccante, ACE-I/ARB e MRA<sup>4</sup>.

Rilevante è infine la riduzione ad opera del sistema dei PN del calcio intracitoplasmatico.

tico mediato nelle cellule muscolari lisce vascolari, il cui rilascio, con conseguente vasodilatazione, si somma alla riduzione della volemia nel determinare ulteriore unloading cardiaco<sup>4</sup>.

La clearance dei peptidi è garantita da due sistemi principali:

- a) Il recettore NPR-C, il quale, dopo aver legato i peptidi, permette la loro eliminazione mediante internalizzazione del complesso recettore-ligando e idrolisi lisosomiale. È il sistema dominante in condizioni fisiologiche.
- b) La via della NEPRILISINA (NEP), una metalloproteasi di membrana zinco-dipendente che esplica la propria azione catalitica su molteplici substrati, effettori periferici di sistemi con azione tra di loro opposta (PN e bradichinina da una parte, Angiotensina 2, Endotelina, sostanza P dall'altra). La NEP può essere rilasciata dalle membrane cellulari dando luogo a una forma solubile, dosabile a livello plasmatico, e la cui concentrazione correla nel paziente con SCC con il rischio di eventi cardiovascolari.

Durante lo scompenso cardiaco, allorchè il sistema di degradazione dei PN recettore-mediato risulta saturo, il meccanismo di clearance NEP-mediato può risultare più rilevante ai fini di un ulteriore incremento delle concentrazioni degli stessi<sup>6</sup>.

### **ARNI: una nuova classe di farmaci.**

#### **Meccanismo d'azione e caratteristiche farmacologiche**

Gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisin (ARNI/LCZ696) sfruttano l'efficacia del Valsartan, inibitore del recettore AT1 dell'ATII, combinata all'azione innovativa del Sacubitril, un profarmaco metabolizzato a SACUBITRILAT che, inibendo la NEP, aumenta i valori in circolo di PN. Mentre i livelli plasmatici dei PN risultano incrementati nei pazienti che assumono ARNI, la concentrazione serica di NT-pro-BNP, frammento inattivo del BNP, mantiene il suo valore prognostico nel paziente affetto da SCC, poiché non rientra tra i substrati catalitici della NEP e non subendo pertanto variazioni plasmatiche in risposta al farmaco. Il suo valore può essere utilizzato nella valutazione della risposta alla terapia con ARNI, poiché una sua riduzione lascerebbe intendere una riduzione del sovraccarico intracardiaco mediata dallo stesso farmaco. L'inibizione della NEP, stante la capacità di questo enzima di interagire con sistemi di valenza opposta, non ha ripercussioni specifiche solo sul sistema dei PN e l'azione complessiva derivante dalla sua inibizione può avere effetti diversi a seconda di quale sistema risulti maggiormente implementato. Ciò spiega come l'impiego di inibitori della NEP puri<sup>7</sup>, così come l'associazione di inibitori della NEP e inibitori dell'enzima ACE, si sia rivelato fallimentare al fine di potenziare isolatamente e specificamente

il sistema dei PN, poiché l'aumento della concentrazione dell'Angiotensina II (non più degradata dalla NEP) risultava di gran lunga predominante nell'equilibrio tra i due sistemi. Nel caso degli inibitori puri della NEP, l'impiego del farmaco esitava più di frequente in ipertensione arteriosa con conseguente aumento dell'afterload cardiaco<sup>8,9</sup>. Nel caso degli inibitori delle vasopeptidasi, che constavano del duplice effetto di inibizione anti NEP e anti enzima ACE, l'incremento della concentrazione ematica delle bradichinine (secondaria alla mancata degradazione ad opera dei due suoi principali sistemi di clearance) determinava inaccettabili percentuali di angioedema grave<sup>10</sup>, con risultati neutrali nell'end point primario combinato di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso rispetto a enalapril nello studio OVERTURE<sup>11</sup>. L'associazione di un sartano all'inibizione della NEP consente infine di sfruttare il vantaggio del potenziamento del sistema dei PN, senza lo svantaggio dell'implementazione del RAAS.

Di fatti il sartano, rispetto all'ACE-inibitore, agisce sul sistema RAAS in modo:

- a) specifico, laddove l'enzima ACE interagisce con substrati di opposta valenza, tra cui appunto si annoverano l'ATII e le chinine;
- b) completo, poiché si oppone agli effetti dell'ATII in modo svincolato e indipendente dalla via di sintesi che porta alla sua formazione;
- c) selettivo, poiché viene bloccato solo il recettore AT1, lasciando libera la quota di ATII circolante, maggiore perché non più degradata dalla NEP, con il recettore AT2, che media azioni positive per il paziente scompensato.

### **ARNI: nuove potenzialità prognostiche nel paziente con scompenso cardiaco cronico**

L'introduzione di questa nuova classe di farmaci, di cui il Sacubitril/Valsartan rappresenta il capostipite, può essere certamente considerata la più importante innovazione terapeutica degli ultimi decenni nel trattamento dei pazienti affetti da HF rEF. L'entità dell'importanza di tale trattamento risiede non solo nella riduzione degli eventi, così come dimostrata nello studio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure)<sup>12</sup>, quanto più nell'aver apportato ulteriore beneficio clinico in una popolazione di pazienti in cui si riteneva di aver ormai raggiunto il massimo vantaggio terapeutico derivante dall'impiego della terapia neuro-ormonale. Di fatti gli ARNI hanno aggiunto, non sostituito, nuove potenzialità terapeutiche ad un trattamento ormai consolidato, che sembrava aver esaurito le sue capacità prognostiche in una coorte di pazienti vastissima, che si stima rappresenti attualmente circa 26 milioni di persone nel mondo<sup>13</sup>, nonché l'1-2% della popolazione adulta nei paesi occidentali<sup>1</sup>.

## **PARADIGM-HF: risultati e limiti di uno studio**

I promettenti risultati dello studio PARADIGM-HF<sup>2</sup> hanno condizionato nuove indicazioni terapeutiche da parte delle principali società scientifiche internazionali, prime fra tutte la Società Europea di Cardiologia (ESC) e l'American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/ HFSA), comportando l'inserimento degli ARNI rispettivamente nelle linee guida del 2016<sup>3</sup> e nell'aggiornamento americano dello stesso anno<sup>14</sup> con una raccomandazione di classe I (livello di evidenza B per le linee guida europee) nel trattamento del paziente ambulatoriale affetto da SCC e frazione di eiezione ridotta sintomatico nonostante ottimizzazione della terapia medica (inclusiva di ACE-inibitore, betabloccante e MRA). Lo studio PARADIGM ha randomizzato 8442 pazienti affetti da SC in classe funzionale NYHA II-IV, con FE ridotta (<35%) ed elevati livelli plasmatici di BNP ( $\geq 150$  pg/ml) o del frammento N-terminale del pro-BNP (NT-proBNP,  $\geq 600$  pg/ml; o con un valore di BNP  $\geq 100$  pg/ml (o NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml) e un ricovero per SC nell'anno precedente) ed è stato interrotto prematuramente dopo un follow-up medio di 27 mesi. Il trattamento con Sacubitril/Valsartan (LCZ696) veniva confrontato in doppio cieco con enalapril, farmaco già ampiamente testato in precedenti trials clinici<sup>15</sup>, di comprovata utilità clinica e documentato beneficio prognostico nella stessa categoria di pazienti, proponendosi pertanto di dimostrare un maggior vantaggio rispetto alla terapia con la maggior evidenza scientifica.

L'outcome primario combinato di mortalità per cause cardiovascolari o ricovero per SC veniva ridotto del 20% nel braccio di trattamento rispetto ad enalapril (hazard ratio [HR] 0.80, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.73-0.87;  $p < 0.001$ ), verificandosi in 914 pazienti (21.8%) nel gruppo trattato con LCZ696 e in 1117 pazienti (26.5%) nel gruppo trattato con enalapril. Inoltre, la somministrazione di LCZ696 rispetto ad enalapril ha ridotto la mortalità per tutte le cause (HR 0.84, IC 95% 0.76-0.93;  $p < 0.001$ ) con una minor percentuale di aumento della creatinina sierica ( $> 2.5$  mg/dl: 4.8 vs 6.5%), iperkaliemia ( $> 5.5$  mmol/l: 20.4 vs 22.9%) e tosse (11.3 vs 14.3%). Un maggior numero di casi di ipotensione arteriosa sistolica si è verificato nel gruppo trattato con Sacubitril/Valsartan rispetto al gruppo enalapril, senza che questo abbia condizionato una peggior qualità di vita del paziente, che appariva anzi migliorata a 8 mesi (e mantenuta a 36 mesi) se misurata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

In conclusione, il beneficio terapeutico e prognostico di questa nuova e innovativa classe di farmaci si è dimostrato del tutto svincolato e indipendente rispetto alla miglior terapia finora approvata per lo SCC.

## **Impatto degli ARNI sul rimodellamento inverso cardiaco**

Si stima che circa il 10-20% della popolazione affetta da HFrEF consegua un miglioramento della funzione sistolica globale ventricolare sinistra in un periodo di tempo variabile tra 6 e 12 mesi dall'ottimizzazione terapeutica<sup>16</sup>. Nuove evidenze sono recentemente emerse circa il vantaggio prognostico in termini di ridotta mortalità per tutte le cause, minor necessità di supporto circolatorio meccanico (incluso impianto di LVAD) e trapianto cardiaco nei pazienti affetti da HFrEF che hanno mostrato un miglioramento o addirittura il completo recupero della frazione di eiezione dopo adeguata terapia medica<sup>17</sup>. Una recente analisi ha dimostrato una associazione tra recupero della funzione sistolica ventricolare e variabili come giovane età, genere femminile, eziopatogenesi non ischemica, minor durata del QRS, volumi ventricolari inferiori, presenza di FA e cancro attivo<sup>18</sup>. Dati preliminari suggeriscono tuttavia che tale vantaggio prognostico possa estinguersi nel lungo termine, dimostrando una tendenza ecocardiografica al declino della funzione sistolica globale, più frequentemente associata alla discontinuazione della terapia medica ottimizzata.

Il rimodellamento cardiaco è definito dall'insieme delle modifiche del miocardio, in termini di geometria di camera, dimensioni e struttura, in risposta a un danno meccanico e/o emodinamico. Sebbene questo rappresenti un'iniziale forma di compenso, esso si rivela a lungo termine associato a prognosi infausta (Tabella 1 e Figura 1). Viceversa, il miglioramento degli indici di rimodellamento inverso durante terapia dello scompenso cardiaco correla, secondo dati di letteratura, con una aumentata sopravvivenza e una riduzione degli outcome cardiovascolari<sup>19</sup>.

I risultati di recenti RCT e meta-analisi dimostrano un maggiore efficacia anti-rimodellamento degli ARNI rispetto al solo blocco del sistema RAA<sup>20</sup>. Si stima infatti che la formulazione combinata delle due molecole aumenti l'esposizione sistemica del valsartan di circa il 40%, potenziandone pertanto i noti effetti antifibrotici e antiproliferativi derivanti dal blocco recettoriale periferico dell'ATII, in modo quantitativamente più rilevante che mediante somministrazione isolata di valsartan o di inibitore della neprilisin<sup>21</sup>. In particolare, una recente meta-analisi condotta da Wang et al. su una coorte di 10.175 pazienti affetti da HFrEF ha dimostrato come gli ARNI si associno a una sostanziale riduzione delle dimensioni ventricolari sinistre e dell'entità dell'ipertrofia miocardica rispetto al solo uso di ACE-inibitori o sartani<sup>22</sup> mentre LCZ696 è risultato essere superiore al valsartan nello studio PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation)<sup>23</sup> nella riduzione del volume telediastolico ventricolare (EDV), tanto da determinare una significativa riduzione dell'area efficace dell'orifizio rigurgitante mitralico (EROA) e conseguentemente dell'entità della relativa insufficienza valvolare funzionale. L'aumento della frazione di eiezione sembrerebbe

correlare in modo lineare con la riduzione dei diametri telediastolici ventricolari (EDD) fino a valori soglia di EDD, oltre i quali ad un'ulteriore riduzione degli stessi non conseguirebbe un ulteriore aumento della FE. Ciò rende verosimilmente conto dell'impatto negativo sulla capacità eiettiva ventricolare di un insufficiente volume di riempimento secondario alle diminuite dimensioni ventricolari. Inoltre, essendo la frazione di eiezione dipendente da parametri diastolici quanto sistolici, il miglioramento degli indici diastolici non può determinare isolatamente il completo recupero della FE se non associato a una contestuale ottimizzazione dei parametri sistolici<sup>12</sup>.

## **HFrEF**

La base fisiopatologica del recupero della frazione di eiezione ventricolare nel paziente affetto da HFrEF si sostenta nel concetto di rimodellamento inverso cardiaco (CRR), riferito al miglioramento, con o senza normalizzazione, dei volumi, dimensioni e forma del ventricolo e/o dell'atrio precedentemente danneggiati. Il CRR è considerato uno dei principali meccanismi che giustificano la riduzione della mortalità cardiovascolare e dell'ospedalizzazione per SCC dimostrata dopo somministrazione di ARNI nello studio PARADIGM-HF.

Risultati promettenti sono stati ottenuti nei pazienti affetti da HFrEF dopo una breve esposizione (3 mesi) ad ARNI, esitando in una significativa riduzione dell'entità dell'ipertrofia miocardica e della massa miocardica indicizzata del ventricolo sinistro (LVMI), della fibrosi di parete, della volumetria indicizzata dell'atrio sinistro (LAVI) e di altri validati indici laboratoristici di CRR<sup>12</sup>.

Benché inoltre l'effetto anti-remodeling degli ARNI sia stato definito nella sua dose-dipendenza, l'azione di classe su CRR si esplicherebbe anche per dosi non ottimizzate nel paziente con HFrEF che non tollera la titolazione del farmaco<sup>13</sup>.

I risultati dello studio PROVE-HF<sup>24</sup> forniranno informazioni prognostiche più dettagliate circa l'associazione tra riduzione di biomarkers di CRR in pazienti affetti da HFrEF ed esposizione ad ARNI. In particolare, la somministrazione di LCZ696 è stata associata nello studio PARADIGM ad aumento del BNP (come atteso, essendo quest'ultimo noto substrato della neprilisina) e a una contestuale riduzione dei livelli plasmatici di NT-pro-BNP. Tale riduzione può essere in parte giustificata dall'assenza di interazione tra attività enzimatica della NEP e peptide inattivo del BNP, e in parte suggerisce una riduzione a lungo termine dello stress di parete intracavitaria mediata appunto dal farmaco.

Gli ARNI hanno inoltre conseguito rispetto a enalapril una maggiore riduzione serica dei livelli della forma recettoriale solubile di ST (sST2)<sup>25</sup>. Quest'ultima compete con la forma recettoriale trans-membrana per il legame con IL33, bloccandone i noti effetti

antiproliferativi e antifibrotici, e i suoi livelli plasmatici basali mantengono la propria valenza prognostica negativa anche dopo correzione per i valori di TnI ultrasensibile ed NT-pro-BNP<sup>26</sup>. I livelli plasmatici di sST2 aumentano in corso di infarto miocardico acuto e di scompenso cardiaco (acuto e cronico), configurandosi pertanto come marker prognostico di remodeling cardiaco e potenziale guida all'ottimizzazione terapeutica<sup>27,28</sup>.

I dati riportati sono da considerarsi tuttavia preliminari e necessitano di essere ulteriormente validati da RCTs, poiché tuttora parzialmente inconclusivi. In particolare, i benefici a breve termine della somministrazione di ARNI sugli indici ecocardiografici e laboratoristici di CRR risultano talvolta controversi<sup>29,30</sup>, e la relazione tra CRR e riduzione della mortalità non sempre concordante per tutti i farmaci con comprovate proprietà anti-remodeling a breve termine<sup>31</sup>.

### HFpEF

Minor robustezza statistica è **invece** associata all'efficacia di tale classe di farmaci nel paziente affetto da HFpEF, con evidenza finora limitata solo alla riduzione di LVMI e LAVI. Benché un aumento del LAVI sia un indice riconosciuto di aumentate pressioni di riempimento, potendo dunque ritenersi indicativo della diastole ventricolare, tale riduzione, conseguente a somministrazione di ARNI, non si associa ad alcuna modifica di ulteriori parametri diastolici, ed è stata validata in un solo studio randomizzato<sup>32</sup>.

L'ipertensione arteriosa sistemica è una delle principali comorbidità del paziente affetto da HFpEF e rappresenta uno degli stressors che più di frequente concorrono a determinare e ad accelerare il rimodellamento miocardico, mediante la perdita di elasticità di parete arteriosa con il conseguente aumento dell'afterload cardiaco. L'aumento della stiffness arteriosa unitamente a quello della massa miocardica sono determinanti largamente riconosciuti di eventi cardiovascolari, e pertanto attualmente considerati target terapeutici<sup>33</sup>. A tal proposito, un dato interessante deriva da due studi condotti su una popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa, che hanno evidenziato come la somministrazione di LCZ696 determini una maggior riduzione della LVMI rispetto a olmesartan a parità di riduzione dei valori di pressione arteriosa<sup>34,35</sup>. Ciò lascia intendere che le proprietà anti-remodeling del farmaco trascendano la sola capacità antiipertensiva, determinando un beneficio antifibrotico e antiproliferativo aggiuntivo a quello già esplicito dagli inibitori del RAAS.

Inoltre, a differenza di quanto osservato nei pazienti affetti da HFrEF, in sotto-analisi dello studio PARAMOUNT, né il braccio di trattamento con sacubitril/valsartan né quello di confronto con valsartan hanno dimostrato una riduzione di biomarkers profibrotici, tra cui sST2, galectina 3, propeptide N-terminale del collagene tipo III e metallo

proteasi di matrice II<sup>36</sup>. I livelli plasmatici di tali biomarker in condizioni basali si sono dimostrati nello stesso studio fortemente indicativi dell'entità della fibrosi miocardica, correlando con una maggiore entità di rimodellamento e pertanto con una maggiore severità del quadro clinico di scompenso cardiaco. Allo stesso tempo, livelli maggiori di sST2 e di galectina3 in condizioni basali sembrano condizionare negativamente l'efficacia anti-remodeling di LCZ696, stando a significare che i pazienti con minori livelli di biomarkers profibrotici circolanti al baseline hanno un minor grado di fibrosi miocardica e rispondono meglio e più precocemente al trattamento con ARNI, mentre la popolazione che presenta livelli plasmatici più alti risulta meno responsiva allo stesso trattamento, poiché affetta appunto da un rimodellamento cardiaco più avanzato. LCZ696 mantiene tuttavia nella stessa coorte di pazienti la capacità di ridurre le pressioni di riempimento ventricolari: a breve termine, tramite la riduzione dello stress di parete secondario a vasodilatazione sistemica e all'implemento della diuresi e natriuresi, come testimoniato dalla riduzione indiretta dell'NT-proBNP; a lungo termine, come indicato dalla graduale riduzione del LAVI e della fibrosi miocardica, che riflettono l'aumento della compliance di parete<sup>37</sup>.

### **ARNI e future prospettive di utilizzazione**

Benché la scheda tecnica del farmaco<sup>38</sup> ne autorizzi l'utilizzo anche in pazienti naïve al trattamento con ACEI/ARB, il beneficio degli ARNI non è stato tuttora testato, in quanto criteri di esclusione del PARADIGM-HF, in tale tipologia di pazienti, oltre che in pazienti non tolleranti a ACEI/ARB, in pazienti non trattati con betabloccanti o trattati con ivabradina, nei pazienti con severa insufficienza renale cronica/iperkaliemia/broncopneumopatia cronica ostruttiva, nei pazienti ipotesici (PAS <95/100 mmHg) e nei pazienti instabili/ricoverati o con evento cardiovascolare recente (<3 mesi). Tali criteri di esclusione hanno condizionato una limitata indicazione all'impiego del farmaco nelle attuali linee guida ESC<sup>3</sup>, che escludono dal poterne beneficiare i pazienti con riacutizzazione di SC e i pazienti intolleranti a betabloccante o mai sottoposti e/o intolleranti ad ACEI/ARB, benché questi rappresentino nel complesso una discreta fetta della popolazione affetta.

Viceversa, le linee guida ACC/ AHA/HFSA<sup>4</sup> non presuppongono obbligatoriamente il pretrattamento con ACEI/ARB, raccomandando nel paziente affetto da SCC un ACEI (classe I, livello di evidenza A), o un ARB (classe I, livello di evidenza A) o sacubitril/valsartan (classe I, livello di evidenza B-R), in aggiunta alla nota terapia con betabloccanti e MRA.

Nonostante la raccomandazione in pazienti naïve sia di tipo I per tutte e tre le classi di farmaci, il livello di evidenza è meno forte per sacubitril/valsartan (B-R vs A), e benché

il recente Expert Consensus dell'ACC<sup>39</sup> consideri la possibilità di avviare a Sacubitril/Valsartan il paziente affetto da scompenso cardiaco cronico bypassandone il pretrattamento con ACEI/ARB, ne è comunque sottolineata l'assenza di dati di sicurezza, e la necessità di discuterne con il paziente, attuando uno stretto monitoraggio clinico. Se il beneficio di LCZ696 rispetto a enalapril è supportato da evidenze concrete nei pazienti in classe NYHA II-III, esso assume contorni più sfumati nei pazienti in classe NYHA IV, rappresentativi di appena lo 0.7% dei pazienti totali arruolati nello studio PARADIGM-HF, in aggiunta al fatto che le principali caratteristiche cliniche che hanno impedito il completamento della fase di run-in nello stesso studio (eGFR<60 ml/m<sup>2</sup>, bassa PAS, elevati valori di PN) coincidevano più di frequente nei pazienti in classe NYHAIV.

Le recenti acquisizioni circa la precoce introduzione di Sacubitril/Valsartan a seguito della stabilizzazione emodinamica in pazienti ospedalizzati scompenso cardiaco acuto a frazione d'eiezione ridotta, siano essi episodi de novo o riacutizzazioni, derivanti dai trial PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode)<sup>40</sup> e TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HF Patients After an Acute Decompensation Event)<sup>41</sup> confermano la sicurezza e l'efficacia del farmaco anche in un setting così delicato. Inoltre, è bene ricordare come nei suddetti studi la quota di pazienti naïve era rispettivamente il 53% e il 24%, con esiti indubbiamente rassicuranti circa la precoce introduzione del farmaco anche in questo sottogruppo di pazienti, attualmente escluso dalle linee guida ESC.

Inoltre, i risultati dello studio TITRATION, che ha paragonato il profilo di sicurezza di due differenti regimi di titolazione di ARNI, uno più rapido (dosaggio target di 400 mg raggiunto in terza settimana) ed uno più graduale (raggiunto in sesta settimana), non hanno confermato in maniera statisticamente significativa la maggior sicurezza della titolazione graduale, in termini di ipotensione, insufficienza renale ed iperkaliemia. È emerso tuttavia che coloro che partivano da dosaggi pre-randomizzazione di ACEI/ARB minori traevano un beneficio maggiore dall'utilizzo di una titolazione lenta<sup>42</sup>.

Un altro setting clinico di particolare interesse è l'infarto acuto del miocardio con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, per il quale è in corso lo studio PARADISE-MI (Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI)<sup>43</sup> che sta confrontando l'efficacia di Sacubitril/Valsartan vs Ramipril.

La problematica legata alla mancata introduzione del farmaco al momento del ricovero è duplice, sia perchè non è possibile verificarne la tollerabilità in ambiente protetto, sia perchè vi è il rischio concreto che il paziente sospenda il trattamento con LCZ696,

il più efficace attualmente disponibile, per fenomeni di inerzia terapeutica o impossibilità (limite legato all'erogazione del piano terapeutico AIFA) da parte degli altri healthcare provider che assistono il paziente.

## **Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2**

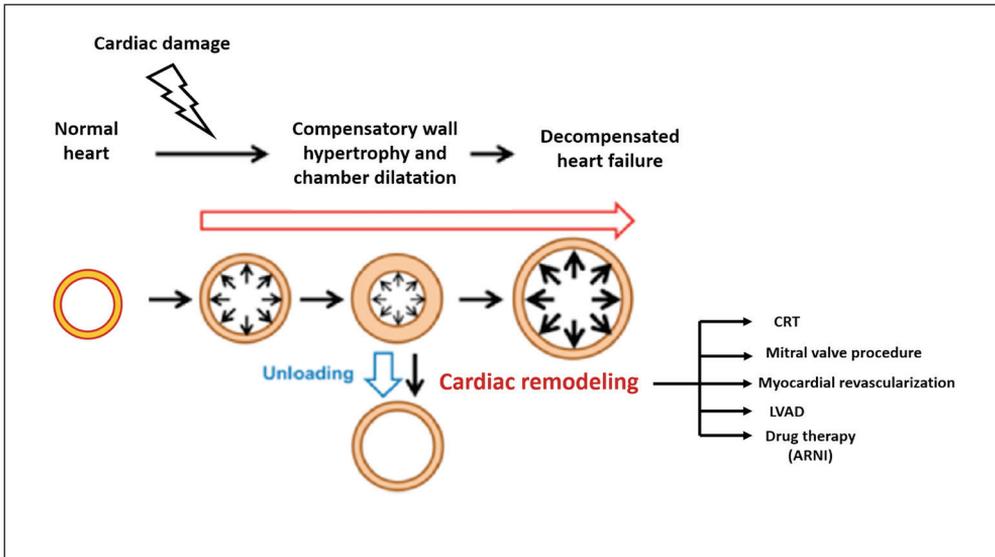
Una nuova opzione terapeutica che non possiamo esimerci dal menzionare sono senza dubbio gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, già presi in considerazione dalle linee guida ESC riguardanti lo scompenso cardiaco del 2016<sup>1</sup>.

Al momento della stesura delle linee guida l'unico studio disponibile riguardante questa nuova categoria di farmaci era il trial EMPA-REG OUTCOME<sup>44</sup> ove è stata valutata la sicurezza cardiovascolare di Empaglifozin in più di 7000 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con anamnesi positiva per malattia aterosclerotica. Lo studio, non solo ha documentato la non inferiorità rispetto al placebo ma ha dimostrato la riduzione della morte cardiovascolare e per tutte le cause con una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Più recentemente sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i trial CANVAS<sup>45</sup> e DECLARE-TIMI 58<sup>46</sup> dove sono stati studiati Canaglifozin e Dapaglifozin in popolazioni ad elevato profilo di rischio cardiovascolare, in particolare la quota di pazienti in prevenzione secondaria è stata rispettivamente 65,6% e 40,6%.

Analogamente a quanto riportato nello studio EMPA-REG OUTCOME<sup>33</sup> anche nei due più recenti trial è stata documentata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. In considerazione della differente proporzione di pazienti in prevenzione primaria è importante sottolineare come solo il trattamento con Dapaglifozin ha ridotto i ricoveri per scompenso de novo a differenza di Canaglifozin che ne ha ridotto solo le riacutizzazioni. Il discorso cambia se osserviamo la mortalità cardiovascolare la quale è stata significativamente ridotta solo da Empaglifozin. In tema di scompenso cardiaco non è di certo trascurabile l'impatto delle terapie farmacologiche sulla funzione renale la quale è stata oggetto di studio pre-specificato sia nel DECLARE-TIMI 58<sup>35</sup> (riduzione sostenuta dell'eGFR  $\geq 40\%$  e per valori  $< 60$  mL/min/1,73 mq e/o l'emergere di patologia renale terminale a tipo dialisi per un periodo  $\geq 90$  giorni o trapianto di rene o eGFR  $< 15$  mL/min/1,73 mq e/o mortalità per cause renali) sia nello studio CANVAS<sup>34</sup> (riduzione sostenuta dell'eGFR  $> 40\%$  e/o necessità di terapia dialitica o mortalità per cause renali). In entrambi i trial il gruppo trattato ha dimostrato una minor progressione del danno renale. Anche nello studio EMPA-REG OUTCOME<sup>33</sup> l'outcome renale si è dimostrato significativamente più favorevole nei soggetti trattati, in particolare il dato è stato confermato da recenti rianalisi indipendentemente dai trattamenti farmacologici concomitanti<sup>47</sup> e/o dalla presenza o meno di scompenso

cardiaco<sup>48</sup>.

Nonostante al momento sia ancora prematuro ipotizzare un utilizzo degli inibitori dell'SGLT-2 anche in una popolazione di pazienti affetti da malattie cardiovascolari non diabetici, è bene ricordare come la quota di pazienti diabetici sia in enorme crescita con una stima di 240 milioni di soggetti nel 2040 a fronte dei 415 milioni attuali. In conclusione è indispensabile un ritorno ad una vera interdisciplinarietà guardando al paziente nella sua complessità così da poter offrire il miglior trattamento possibile per ciascun paziente.



Rappresentazione schematica delle fasi del rimodellamento cardiac e del possibile fenomeno del rimodellamento inverso. Vedi il testo per i dettagli. Modificata da Otsu K e Nishida K. Autophagy during cardiac remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016; 95: 11-18

### Tabella. Cause e meccanismi del rimodellamento cardiaco

- Sovraccarico di pressione (ipertensione, stenosi aortica)
- Sovraccarico di volume (insufficienza mitralica o aortica)
- Cardiopatia ischemica
- Cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica
- Obesità
- Aritmie o disturbi di conduzione (fibrillazione atriale, blocco di branca sinistra/pacing ventricolare destro)
- Malattie genetiche
- Cardio-tossicità (farmaci, alcool, sostanze stupefacenti)

## Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200
2. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, Shaknovich A, Pondolfino K, Clark M, Camargo MJ, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest.* 1986 Nov;78(5):1362-74.
3. Chang MS, Lowe DG, Lewis M, Hellmiss R, Chen E, Goeddel DV. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylatecyclases. *Nature.* 1989 Sep 7;341(6237):68-72.
4. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006 Feb; 27(1):47-72.
5. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature.* 1986 Dec 4-10;324(6096):473-6.
6. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011 Jun;278(11):1808-17.
7. O'Connor CM, Gattis WA, Gheorghide M, Granger CB, Gilbert J, McKenney JM, Messineo FC, Burnett JC, Katz SD, Elkayam U, Kasper EK, Goldstein S, Cody RJ, Massie BM. A randomized trial of ecdotril versus placebo in patients with mild to moderate heart failure: the U.S. ecdotril pilot safety study. *Am Heart J.* 1999 Dec;138(6 Pt 1):1140-8.
8. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension.* 1995 Dec;26(6 Pt 2):1160-6.
9. Kentsch M, Otter W, Drummer C, Nötges A, Gerzer R, Müller-Esch G. Neutral endopeptidase 24.11 inhibition may not exhibit beneficial haemodynamic effects in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(3-4):269-72.

10. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):621-2.
11. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):920-6.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
13. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-33
14. Yancy CY, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;134:e282-93
15. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302
16. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, Li S, Papadimitriou L, Butler J. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2016 Aug 1;1(5):510-8.
17. Nadruz W Jr, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, Shah AM. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2016 Apr;9(4):e002826
18. Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, Howlett J, Youngson E, McAlister FA. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. *Eur Heart J*. 2019 Jul 1;40(26):2110-2117

19. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jan;4(1):98-108
20. Almufleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, Mielniczuk L. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017 Dec 20;7(6):108-113.
21. Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T, Imaizumi S, Iwata A, Yahiro E, Saku K. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail*. 2016 Apr;18(4):386-93.
22. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jul 2;8(13):e012272.
23. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019 Mar 12;139(11):1354-1365.
24. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, Maisel A, McCague K, Piña IL, Prescott MF, Riebman JB, Solomon S. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). *Am Heart J*. 2018 May;199:130-136.
25. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, Solomon SD, Packer M, McMurray JJV, Zile MR. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2018 May;11(5):e004446.
26. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signalling system. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1538-49.
27. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, Cinca J, de Luna AB, Bayes-Genis A; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2174-9.

28. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, Rifai N, Cannon CP, Gerszten RE, Lee RT. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Apr 15;117(15):1936-44.
29. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018 Aug;36(4):e12435.
30. Beltrán P, Palau P, Domínguez E, Faraudo M, Núñez E, Guri O, Mollar A, Sanchis J, Bayés-Genís A, Núñez J. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 1;252:136-139.
31. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 27;56(5):392-406.
32. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PAR-AMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1387-95.
33. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004 Apr;43(4):731-8.
34. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, Hrabak-Paar M, Heye T, Aichner S, Khder Y, Yates D, Albrecht D, Langenickel T, Freyhardt P, Janka R, Bremerich J. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodeling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017 Nov 21;38(44):3308-3317.
35. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, Guo W. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):411-420.

36. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA, Prescott MF, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD; Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1).
37. Zile MR, Baicu CF. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with a preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Aug;6(4):501-15.
38. Agenzia Italiana del Farmaco. Entresto Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. novembre 2017.
39. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201-30.
40. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalaprilon effect on NT-proBNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF). *Am Heart J* 2018;198:145-51
41. Wachter R, Senni M, Belohlavek J et al; TRANSITION Study Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;5:27.
42. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bøhmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, A L Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug;21(8):998-1007.

43. Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI (PARADISE-MI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924727> [accessed August 1 , 2019]
44. Zinman B., Wanner C., Lachin JM., et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
45. Neal B., Perkovic V., Mahaffey KW., et al Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57
46. Wiviott SD., Raz I., Bonaca MP., et al Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57
47. Mayer GJ., Wanner C., Weir MR., et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 2019; 96 (2): 489-504
- 48 Butler J., Zannad F., Fitchett D., et al .Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure.*Circ Heart Fail* 2019.



# LA STIMOLAZIONE BIVENTRICOLARE E LA TELEMEDICINA NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO. NUOVE MODALITÀ DI STIMOLAZIONE E DI CONTROLLO REMOTO

**Antonio Pangallo, Frank Antonio Benedetto**

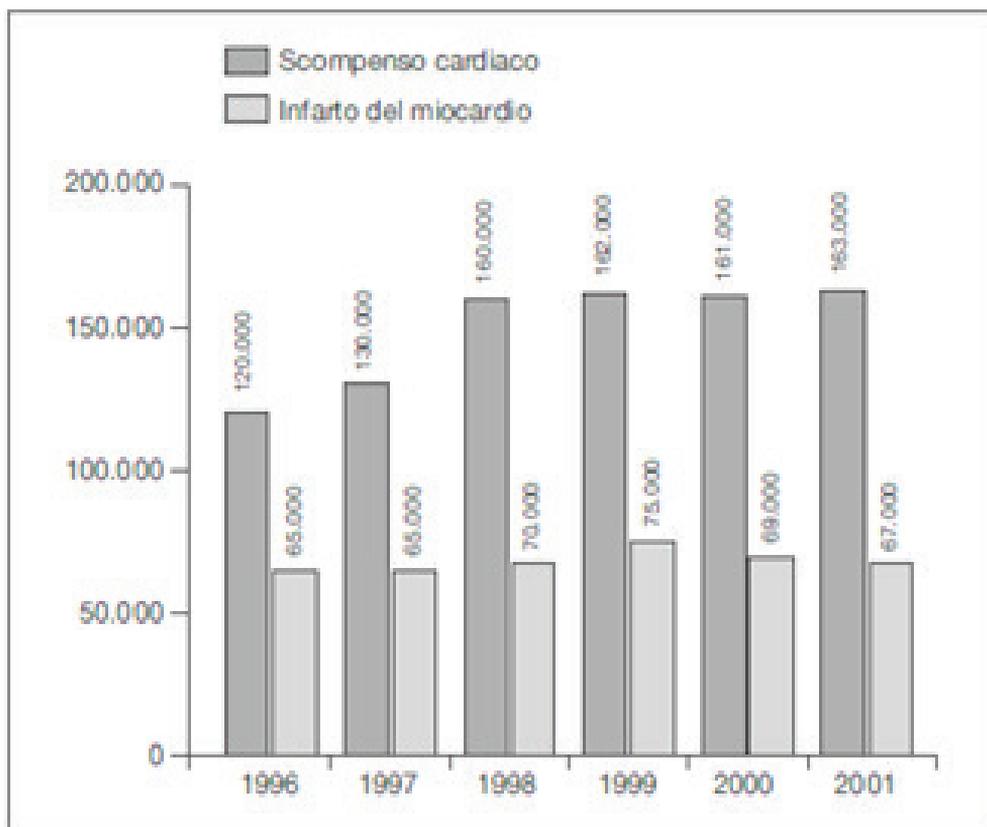
*UOC di Cardiologia Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli"  
di Reggio Calabria*

Le patologie cardiovascolari costituiscono la prima causa di morte e la quinta causa di malattia nel mondo. Sulla base dei dati pubblicati dalla British Heart Foundation Health Promotion Research Group, in Europa muoiono ogni anno circa 4 milioni di persone, a causa di malattie cardiovascolari e, in particolare, in Italia tale numero si aggira intorno a 235.000 soggetti.

Se negli ultimi 30 anni si è assistito a una diminuzione della prevalenza delle malattie cardiovascolari, al contrario, per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, si è registrato un aumento della sua prevalenza. La patologia sta assumendo le caratteristiche di una vera e propria epidemia, che interessa circa 10 milioni di pazienti in Europa<sup>1,2</sup>. È stato valutato che un cittadino su cinque, uomo o donna, è a rischio di sviluppare scompenso cardiaco durante la propria vita.<sup>3</sup> Il costante aumento della prevalenza, in realtà, è la logica conseguenza sia dei continui progressi nel trattamento delle malattie cardiovascolari acute, che del prolungamento della vita media.

Anche se negli ultimi decenni si è assistito a importanti miglioramenti nella terapia medica dello scompenso cardiaco, la prognosi dei soggetti affetti rimane comunque scadevole, con elevati tassi di mortalità e morbilità. Dati epidemiologici dimostrano, infatti, che circa il 20% dei soggetti muore a un anno e che questa percentuale sale a circa il 50% a cinque anni dalla diagnosi<sup>4</sup>, con una mortalità annuale di circa 250.000 pazienti negli Stati Uniti e di circa 300.000 in Europa<sup>5,6</sup>. Di questi pazienti, circa la metà muore di morte cardiaca improvvisa; gli altri per scompenso cardiaco e conseguente danno agli organi vitali<sup>7</sup>. Poiché l'incidenza di scompenso cardiaco è aumentata, il numero delle morti correlate è aumentato del 155% dal 1979 al 2001<sup>8</sup>.

Lo scompenso cardiaco ha un impatto importante anche in termini di ospedalizzazioni: approssimativamente, ogni anno negli Stati Uniti vi è 1 milione di ricoveri in ospedale per scompenso cardiaco. In Italia, analogamente, mentre i trend dei ricoveri ospedalieri per eventi coronarici maggiori negli anni 1996-2001 sono stati in riduzione, quelli per scompenso cardiaco sono in continua crescita (Figura 1).



**Figura 1** - Andamento nel tempo dei ricoveri ospedalieri per eventi coronarici e per insufficienza cardiaca in Italia (da: Ministero della Salute)

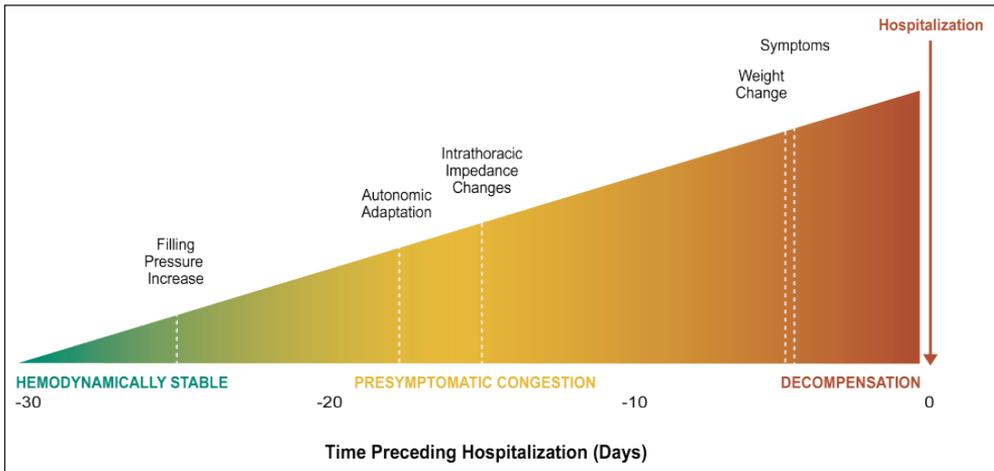
Ormai da molti anni la terapia di resincronizzazione cardiaca, associata alla ottimizzazione della terapia farmacologica, è entrata a pieno merito nell'armamentario terapeutico per il trattamento di una particolare categoria di pazienti affetti da scompenso cardiaco. Permane tutt'ora la problematica dei "non-responders" che nelle varie casistiche oscilla tra il 20 e il 30%, a seconda dei parametri utilizzati per definire questa categoria<sup>9</sup>. Per tale motivo i moderni devices per la resincronizzazione sono dotati di algoritmi capaci di scegliere automaticamente la modalità di stimolazione regolando autonomamente i ritardi atrio-ventricolari ed intraventricolari scegliendo quegli intervalli che sono ritenuti più idonei per il singolo paziente. Inoltre sono stati introdotti gli elettrocatereteri quadripolari che permettono di programmare polarità multipla di stimolazione allo scopo di ridurre il numero dei "non-responders".

A causa dell'aumento della prevalenza dello scompenso cardiaco e all'estensione delle indicazioni all'utilizzo dell'ICD e CRT, il tasso di impianto di tali dispositivi è consensualmente aumentato. Tutto ciò ha creato delle difficoltà ad eseguire il follow-up di questi pazienti in maniera tradizionale e pertanto tutte le aziende costruttrici di sistemi elettrici impiantabili offrono la possibilità del cosiddetto monitoraggio remoto, che permette ai pazienti di trasmettere informazioni registrate nei propri dispositivi dalla comodità di casa propria al centro di impianto. Tale modalità di follow-up è stata convalidata dalle linee guida europee e americane tanto che il monitoraggio remoto dei sistemi impiantabili (PM, ICD, CRT e registratori impiantabili) sta rapidamente diventando lo standard di cura. Infatti i diversi studi prospettici randomizzati condotti sugli effetti che il monitoraggio a distanza ha sulla gestione dei pazienti, hanno riconosciuto che tale modalità di controllo ha il potenziale di fornire informazioni più tempestive sul corretto funzionamento dei dispositivi impiantabili e sulla diagnosi precoce di importanti eventi clinici.

Oltre ad essere dispositivi terapeutici, gli attuali sistemi impiantabili hanno ampie capacità diagnostiche. I nuovi sistemi di monitoraggio remoto forniscono informazioni relative ad una serie di dati rilevanti, come ad esempio una tensione anomala della batteria, parametri anomali degli elettrocatereteri, aumento della durata e/o frequenza di episodi aritmici; inoltre con l'aggiunta di periferiche per il controllo ad esempio del peso corporeo e della pressione arteriosa, danno informazioni anche sullo stato clinico del paziente allo scopo di poter intraprendere tempestivamente gli eventuali provvedimenti clinici. Per tale motivo sono stati sviluppati ed implementati nei moderni devices, diversi algoritmi allo scopo di identificare i segni preclinici di peggioramento dello stato emodinamico del paziente e quindi intervenire cercando di prevenire un eventuale ricovero. Anche nell'ambito dei pazienti cosiddetti "responders" alla resincronizzazione cardiaca, una percentuale che va dal 7 al 26% può andare incontro a riospedalizzazione per scompenso acuto ogni anno<sup>10-11</sup> Ciò è principalmente causato da due motivi:

- Limitato valore predittivo dei singoli parametri di informazione diagnostica forniti dai devices
- Monitoraggio periodico e non continuo degli indici di scompenso

Ormai è noto che il quadro clinico di scompenso cardiaco conclamato è preceduto da tutta una serie di modifiche emodinamiche (Fig 2) che se correttamente individuate permettono di intraprendere le opportune contromisure in grado di bloccare l'evoluzione verso l'insufficienza cardiaca franca prevenendo pertanto il ricovero ospedaliero.



**Fig. 2** - Adapted from Adamson PB et al *Curr Heart Fail Report* 2009

Ottenere dei dati attendibili capaci di predire gli eventi di peggioramento dello scompenso cardiaco potrebbe tradursi in una riduzione dei ricoveri ospedalieri, peraltro molto frequenti in questa classe di pazienti, con risparmio di notevoli quantità di risorse economiche. Gli studi clinici che hanno preso in considerazione un singolo indice di peggioramento del compenso cardiaco del paziente, non sono però riusciti a raggiungere questo obiettivo. L'algoritmo HeartLogic, implementato nei dispositivi di Boston Scientific al centro dello studio di valutazione MultiSENSE<sup>12</sup>, funziona invece integrando 5 parametri associati ad altrettanti aspetti fisiopatologici dello scompenso cardiaco come toni cardiaci, impedenza toracica, respirazione, frequenza cardiaca e livello di attività: nei casi in cui l'indice prodotto dalla combinazione di questi 5 valori supera una determinata soglia, l'algoritmo genera un allarme che viene inviato ai medici attraverso il sistema di monitoraggio da remoto LATITUDE. I risultati hanno dimostrato che l'algoritmo HeartLogic è in grado di predire la maggior parte degli eventi di peggioramento dello scompenso cardiaco, definiti come ospedalizzazioni o visite ambulatoriali non preventivate.

Questa modalità di gestione a distanza del paziente utilizzando le informazioni cliniche trasmesse dal dispositivo impiantabile allo scopo di intraprendere delle decisioni clinico-terapeutiche, rappresenta un classico esempio di telemedicina cioè l'utilizzo delle telecomunicazioni e delle informazioni tecnologiche per fornire servizi sanitari clinici a distanza ed offrire al paziente una gestione ottimale della malattia. Il cardine alla base della telemedicina sta nell'individuare per tempo il deterioramento dello stato clinico ed assicurare un intervento tempestivo. Una meta-analisi pubblicata da

Anker et al. suggerisce che la telemedicina può ridurre le morbidity e la mortalità, specialmente nei pazienti affetti da malattie croniche<sup>13</sup> e lo scompenso cardiaco rappresenta per la sua stessa natura, una patologia ideale per interventi di questo tipo. In conclusione la gestione remota del paziente così come i servizi associati a tale tipo di innovazione aumenterà progressivamente nel corso degli anni, viste le sue potenzialità, riducendo i costi e promuovendo un cambiamento di paradigma sia nella gestione che nello stesso sviluppo dei dispositivi cardiaci impiantabili elettronici.

## Bibliografia

1. Hoes AW, Moster DA, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe *Eur Heart J* 1998
2. Redfield MM. Heart Failure – An epidemic of uncertain proportions *N Eng J Med* 2002
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB et al Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framing Heart Study. *Circulation* 2002
4. Heart Failure Epidemiology – Medscape
5. KannelWB. Need and prospects for prevention cardiac failure. *Eur J Clinic Pharmacol* 1996
6. McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical Epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998
7. Background information on heart failure – Boston Scientific
8. Heart Disease and stroke statistics – 2004 Update
9. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of Cardiac Resynchronization Therapy *J Am Coll Cardiol* 2014
10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmers J, et al Cardiac-Resynchronization therapy with and without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure – *N Eng J Med* 2004
11. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al – The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure – *N Engl J Med* 2005
12. Boehmer JP, Hariharan R, De Vecchi FG et al – A multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices
13. Anker SD, Koelher F, Abraham WT – Telemedicine and remote management of patients with heart failure – *Lancet* 2011

# VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DELLA FLUIDODINAMICA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

**Donato Mele<sup>1</sup>, Vittorio Smarrazzo<sup>1</sup>, Fabio Capasso<sup>2</sup>, Gianni Pedrizzetti<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; <sup>2</sup>Casa di Cura S.Michele, Maddaloni;

<sup>3</sup>Università degli Studi di Trieste

## **Introduzione**

Il comportamento del sangue all'interno del ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco è più complesso di quanto comunemente osservato utilizzando l'ecocardiografia color Doppler convenzionale. Con questa tecnica il flusso in avvicinamento alla sonda è rappresentato in rosso e quello in allontanamento in blu. Se si utilizza una sezione apicale asse-lungo, normalmente si osserva, durante il riempimento ventricolare, una colonna di sangue "rosso" che riempie il ventricolo sinistro e successivamente, durante l'eiezione, una colonna di sangue "blu" che viene espulso attraverso il tratto di efflusso ventricolare. Questa raffigurazione dinamica del movimento del sangue all'interno del ventricolo sinistro è semplicistica, in quanto è essenzialmente basata sulla rappresentazione delle componenti di velocità dei globuli rossi che sono parallele alla direzione degli ultrasuoni. In realtà, la dinamica del flusso ematico nella cavità ventricolare è molto più complessa e può essere svelata utilizzando diverse modalità di rappresentazione del flusso, che possono essere basate sull'uso di mezzi di contrasto, della tecnica color Doppler o degli speckle naturali prodotti dai globuli rossi in movimento. In questo articolo esamineremo in breve le tecniche ecocardiografiche di studio dei flussi intracardiaci, forniremo alcune informazioni di base sul comportamento del flusso ematico nella cavità ventricolare sinistra durante il ciclo cardiaco e infine analizzeremo alcune possibili applicazioni dello studio dei flussi intracardiaci nell'ambito del rimodellamento ventricolare e dello scompenso cardiaco.

## **Tecniche di studio dei flussi intracardiaci**

La principale tecnica ecocardiografica utilizzata per lo studio dei flussi intracardiaci si basa su un adattamento della *Particle Image Velocimetry* (PIV), una tecnica utilizzata nei laboratori di fluidodinamica, ed è comunemente definita eco-PIV. La tecnica eco-PIV è basata sull'iniezione endovenosa di una bassa dose di agenti di contrasto per ultrasuoni, cioè microbolle che hanno lo stesso comportamento reologico dei globuli rossi e agiscono quindi come un tracciante del flusso sanguigno. L'ecocardiografia consente la visualizzazione delle traiettorie delle microbolle e la loro valutazione qualitativa e quantitativa. In genere il software utilizzato per l'analisi è l'HyperFlow (Ad-

vanced Medical Imaging Development, AMID, Sulmona, Italia), precedentemente noto come Omega Flow (Siemens, Mountain View, California, USA). La tecnica eco-PIV basata sull'uso di questo software è stata validata ed ampiamente utilizzata in studi clinici. I risultati migliori si ottengono quando la qualità dell'immagine ecografica è di buona qualità, il frame rate è alto e le microbolle sono distribuite omogeneamente all'interno della cavità ventricolare.

Negli ultimi anni sono state messe a punto altre tecniche ecocardiografiche che consentono la valutazione dei flussi ematici intracardiaci senza l'uso di mezzi di contrasto. Alcune tecniche sono basate sul color Doppler, altre sullo speckle-tracking ematico. Per quanto riguarda le tecniche basate sul color Doppler, esse sfruttano modelli matematici che consentono una stima delle velocità di flusso perpendicolari alla direzione del fascio ultrasonoro. Una di queste tecniche è il *Vector Flow Mapping* (VFM, Hitachi, Giappone), un'altra è basata sull'applicazione del software HyperFlow al color Doppler (Esaote, Genova, Italia). Lo speckle-tracking ematico è alla base del *Blood Speckle Imaging* (BSI, GE, Milwaukee, USA), che consente la valutazione diretta dei vettori di velocità del sangue senza le assunzioni matematiche degli approcci basati sul color Doppler. Il BSI, tuttavia, richiede che la lunghezza d'onda dell'ultrasuono sia comparabile con quella dei globuli rossi ed è pertanto utilizzabile solo con le sonde transesofagee e pediatriche ad alta frequenza.

Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, la valutazione dei flussi intracardiaci è in genere effettuata in sezioni apicali asse-lungo, che consentono di visualizzare nella stessa immagine sia il flusso in ingresso sia il flusso in uscita dal ventricolo sinistro.

### **Fisiologia dei flussi nel ventricolo sinistro**

Normalmente, quando il flusso sanguigno entra nel ventricolo sinistro, esso dà origine alla formazione di una struttura vorticoso compatta a forma di anello, che circonda i lembi mitralici e si situa distalmente ai lembi stessi nella cavità ventricolare. Se si taglia il ventricolo sinistro con una sezione apicale asse-lungo, l'anello vorticoso appare come una coppia di vortici controrotanti, uno distale rispetto al lembo anteriore della mitrale, più grande e con rotazione oraria, e uno distale al lembo posteriore, più piccolo, caratterizzato da una rotazione antioraria (figura 1 e 2). La formazione del vortice così descritto è il risultato di un'interazione ottimale tra la geometria della camera ventricolare, la morfologia dell'apparato valvolare mitralico e il normale sistema di conduzione elettrica, che consente la contrazione armonica delle pareti cardiache. In particolare, la fisiologica posizione eccentrica dell'orificio della valvola mitrale e l'asimmetria dei suoi lembi sono i principali determinanti l'asimmetria del vortice. Durante il ciclo cardiaco il flusso vorticoso varia e ciò ha importanti implicazioni fisio-

logiche. Le variazioni che si verificano nella prima parte della diastole favoriscono la suzione ventricolare e quindi il riempimento del ventricolo, le variazioni successive favoriscono invece l'accoppiamento fra la diastole e la sistole e, in ultima analisi, l'eiezione del sangue dal ventricolo. Il vortice che si genera durante il riempimento rapido impedisce la divergenza del sangue in ingresso nel ventricolo, riducendo la collisione del sangue con le pareti ventricolari e la dissipazione dell'energia cinetica. Durante la diastasi il vortice immagazzina l'energia cinetica nel suo movimento rotatorio. Successivamente, nel periodo di contrazione isovolumetrica, il vortice reindirizza il sangue verso il tratto di efflusso del ventricolo sinistro, preservandone ancora l'energia cinetica e rendendo il flusso immediatamente disponibile per l'espulsione. La struttura vorticoso, in altri termini, assicura un regolare riempimento ventricolare e una regolare transizione verso l'espulsione, realizzando così un accoppiamento diastolico-sistolico ottimale.

### **Rimodellamento ventricolare e scompenso cardiaco**

Gli attuali modelli predittivi della progressione del rimodellamento ventricolare sinistro non tengono in conto la presenza del sangue all'interno della camera ventricolare. Il sangue è un materiale incompressibile, con lo stesso peso del tessuto, pertanto esso mette in contatto i diversi segmenti miocardici attraverso la colonna di fluido interposta tra tali segmenti. In presenza di un flusso vorticoso intraventricolare, la comunicazione tra regioni lontane viene modulata attraverso il regime di moto cosicché l'inerzia associata alla rapida accelerazione-decelerazione in prossimità dei tessuti può dar luogo a sollecitazioni differenziali sui diversi segmenti.

Nei soggetti normali, il movimento del sangue è associato ad una distribuzione di spinte dinamiche che è principalmente orientata lungo la direzione base-apice in conformità con il meccanismo di riempimento-svuotamento del ventricolo sinistro. Questo comportamento è adatto alla geometria ventricolare costituita da un apice molto curvo e da pareti laterali più rettilinee, e assicura una corretta interazione tra il flusso di sangue e i tessuti miocardici per una distribuzione equilibrata degli sforzi lungo le pareti. Questo è esemplificato nella figura 3 (sinistra), dove un istogramma polare rappresenta la naturale distribuzione direzionale delle pressioni intracavitarie durante l'intero ciclo cardiaco.

In presenza di dissincronia, la sequenza di contrazione e rilasciamento dei segmenti miocardici è alterata e porta allo sviluppo di un errato flusso vorticoso intraventricolare. Quest'ultimo genera un disallineamento dello scambio dinamico di forze tra sangue e tessuto e, a sua volta, porta alla nascita di sollecitazioni su segmenti errati ed in momenti inopportuni durante il ciclo cardiaco. Ad esempio, se un segmento si

contrae anticipatamente rispetto ad un altro, la forza generata dal primo imprime una spinta sul secondo, ancora inattivo, invece di essere sfruttata per l'eiezione in aorta; parimenti, un'iniziale rigidità di un segmento durante il rilasciamento provoca la deviazione del flusso in ingresso verso un'altra regione, che viene così sottoposta ad un inatteso incremento di carico.

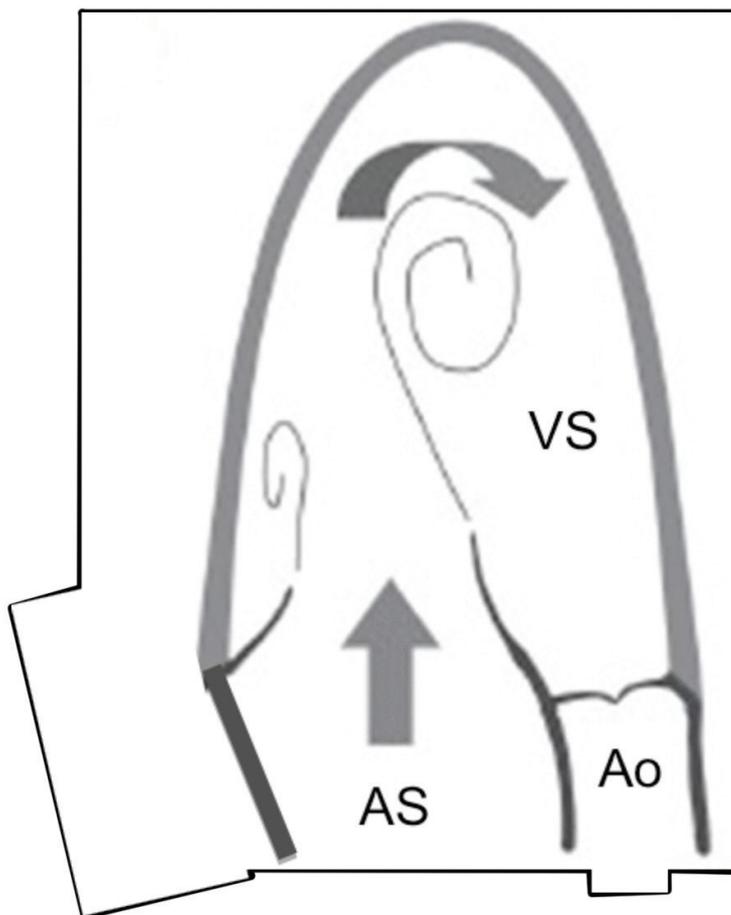
È possibile che la nascita di spinte trasversali, non funzionali al processo di riempimento-svuotamento ventricolare, determini un adattamento fisiologico, per esempio attraverso meccanismi di trasduzione meccanica che inducono processi di genomica e proteomica, con il conseguente sviluppo di ipertrofia e apoptosi regionale che avvia il processo di rimodellamento.

### **Osservazioni cliniche**

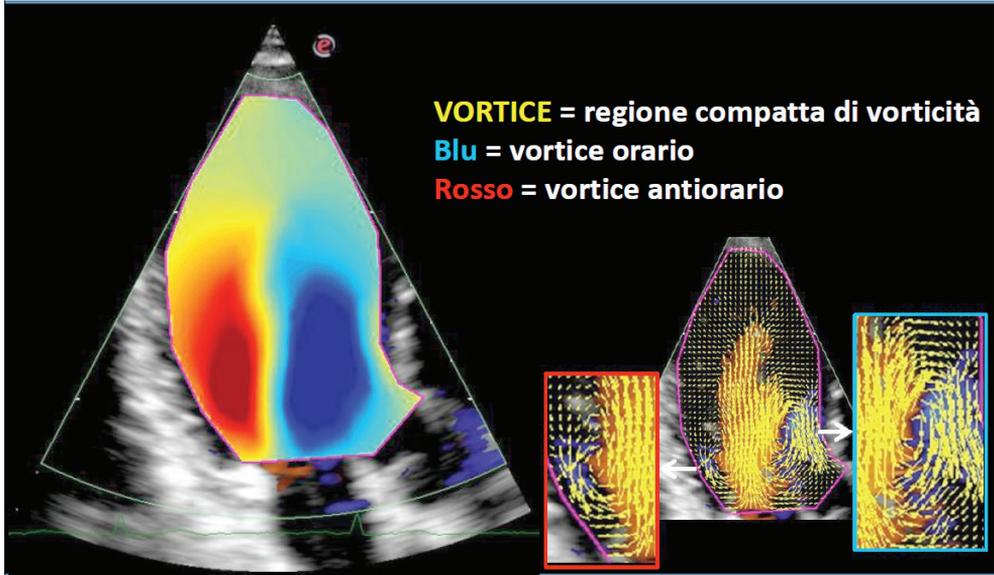
Il legame ipotizzato tra rimodellamento ventricolare e caratteristiche del flusso vorticoso è stato verificato in pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT). I pazienti che rispondono a tale terapia mostrano una riduzione significativa dei volumi ventricolari e hanno, in genere, un allineamento longitudinale dei gradienti pressori intracavitari. Al contrario, nei pazienti che non rispondono alla CRT persiste una dominanza dei gradienti pressori trasversali. L'improvvisa interruzione della stimolazione biventricolare nei pazienti che hanno risposto alla CRT dà luogo ad una condizione presumibilmente destinata a ricadere verso lo scompenso cardiaco nell'arco di poche settimane. In tale situazione, la meccanica ventricolare non mostra subito variazioni rilevabili dal punto di vista del movimento della parete endocardica. All'opposto, si riscontrano notevoli differenze dal punto di vista emodinamico, che risultano evidenti dall'analisi della distribuzione della quantità di moto, cioè dei gradienti pressori intraventricolari (figura 3).

### **Conclusioni**

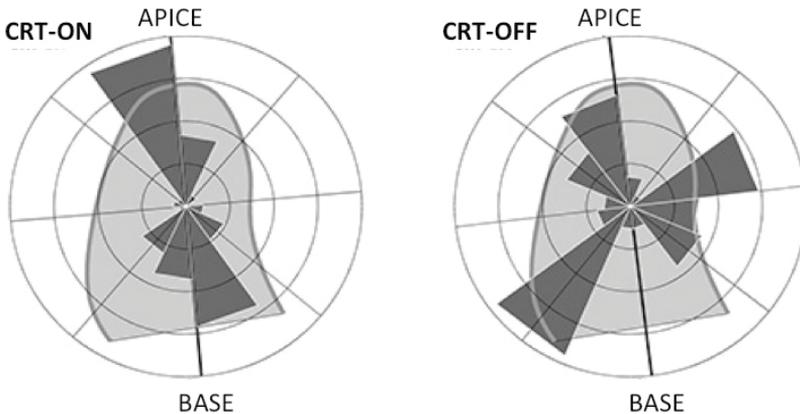
Lo studio dei flussi intracardiaci è più complesso di quanto sia valutabile utilizzando il color Doppler convenzionale ed è oggi possibile mediante software dedicati che consentono di stimare la vorticità del sangue e quindi di ottenere valutazioni qualitative e quantitative dei flussi vorticosi intracardiaci. Il rimodellamento ventricolare sinistro e lo scompenso cardiaco costituiscono un potenziale ambito applicativo dello studio dei flussi intracardiaci ma sono necessari studi clinici per chiarire il ruolo di tale analisi.



**Figura 1.** Rappresentazione schematica del ventricolo sinistro (VS) all'interno del quale si sviluppano, in fase diastolica, due flussi ematici vorticosi durante il riempimento ventricolare: uno maggiore, con rotazione oraria, distalmente al lembo anteriore della valvola mitrale, e l'altro minore, con rotazione antioraria, distalmente al lembo mitralico posteriore. AS=atrio sinistro. Ao=aorta.



**Figura 2.** L'immagine a colori a sinistra è una rappresentazione dei vortici che si sviluppano all'interno del ventricolo sinistro in un soggetto normale. Il vortice è rappresentato dalla regione compatta di vorticità del sangue che può avere rotazione oraria (in blu) o antioraria (in rosso). L'immagine a destra mostra i vettori di velocità del flusso ematico. Sono ingrandite le due zone vorticosi distali ai lembi mitralici, quella anteriore con rotazione oraria e quella posteriore con rotazione antioraria. In tutte e due le immagini (ottenute mediante software HyperFlow adattato al color Doppler senza mezzo di contrasto) il taglio ecocardiografico è una sezione apicale asse-lungo.



**Figura 3.** Istogramma polare della distribuzione dei gradienti di pressione intraventricolari in un paziente che ha risposto alla terapia di resincronizzazione ventricolare (CRT) con inversione del rimodellamento ventricolare sinistro (figura a sinistra). Nella figura di destra è rappresentata la distribuzione dei gradienti pressori nello stesso paziente pochi istanti dopo la disattivazione della terapia. Si osserva la comparsa di forze emodinamiche trasversali non presenti precedentemente.

## **Bibliografia**

1. Mele D, Smarrazzo V, Pedrizzetti G, Capasso F, Pepe M, Severino S, et al. Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:319-32.
2. Pedrizzetti G, La Canna G, Alfieri O, Tonti G. The vortex—an early predictor of cardiovascular outcome? *Nat Rev Cardiol* 2014;11:545-53.



# STRESS ECO 2020: IL NUOVO ALFABETO ABCDE

**Eugenio Picano<sup>1</sup>, Quirino Ciampi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Istituto di Fisiologia Clinica, Dipartimento di Biomedicina,  
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa, Italia.

<sup>2</sup> Laboratorio di Ecocardiografia e Ecostress,  
Ospedale Fatebenefratelli di Benevento

## Introduzione

Cinque diversi parametri convergono oggi concettualmente, logisticamente e metodologicamente adottati sul protocollo ABCDE, validato e disseminato nello studio Stress Eco 2020 patrocinato dalla Società Italiana di Imaging Cardiovascolare<sup>(1)</sup>. Le 5 lettere del nuovo alfabeto sono: A per Asinergia, le alterazioni della cinetica regionale che identificano il cuore ischemico o non-ischemico; B per linee B all' eco polmonare, che identificano il polmone umido (con edema polmonare interstiziale) o asciutto; C per riserva contrattile basata sulla misura della forza (pressione sistolica/volume telesistolico del ventricolo sinistro), che identifica il cuore debole (con ridotta riserva contrattile) o forte (con riserva contrattile conservata); D per Doppler pulsato, utilizzato per la flussimetria della discendente anteriore, che identifica il cuore freddo (con ridotta riserva coronarica) o caldo (con il normale aumento del caldo flusso coronarico che induce un aumento della temperatura nel miocardio, organo erettile); E per ECG, utilizzato per misurare la riserva di frequenza cardiaca (picco/base), che identifica il cuore veloce (capace di accelerare con normale risposta cronotropa da stress) o lento (con risposta cronotropa attenuata)<sup>(2)</sup>.

Lo stress eco con protocollo ABCDE permette una visione panoramica delle diverse finestre di vulnerabilità (fisiopatologica e prognostica) del paziente ischemico o scompensato (**Figura 1**): stenosi coronarica epicardica critica (con la cinetica regionale), distress della membrana alveolo-capillare (con le linee B), funzione miocardica (con la riserva contrattile), microcircolo coronarico (con la riserva coronarica) e disfunzione autonoma cardiaca (con l' incompetenza cronotropa)<sup>(3)</sup>.

### **Step A, l' asinergia regionale (cuore ischemico o non-ischemico)**

La cinetica regionale rimane il segno più importante dell'eco-stress, quello dotato di maggiore accuratezza diagnostica per la diagnosi di coronaropatia con alta specificità

e buona sensibilità. Ha indiscussi vantaggi di maggiore sicurezza, minor costo e assenza di radiazioni rispetto a metodiche concorrenti e questo ha portato a un suo crescente utilizzo <sup>(4)</sup>. Nell'ultimo decennio si è registrata una caduta di frequenza di positività <sup>(5-6)</sup> e ad una riduzione del valore predittivo negativo di un test negativo per cinetica regionale <sup>(7)</sup>. Dopo un test negativo in paziente con cinetica a riposo normale, la probabilità di morte o infarto a un anno era di 0.5 % negli anni '80, ed è attualmente 1.7 % <sup>(7)</sup>. Sono molte le finestre di vulnerabilità del paziente ischemico, e la cinetica regionale scruta l'orizzonte prognostico solo dalla finestra della stenosi coronarica fisiologicamente critica, resa oggi più angusta dalla frequente concomitanza della terapia anti-ischemica al momento del test, che protegge dall'ischemia inducibile <sup>(7)</sup>. La fisiopatologia della malattia coronarica è più complessa, e noi possiamo anche semplificarla e di ignorarla, ma, a freddo, dopo anni, si prenderà raffinate vendette. Si è dovuto prendere atto che il rischio basso di un test senza ischemia inducibile, così etichettato sulla base di decenni di esperienza e linee guida alla mano, tanto basso poi non era <sup>(7)</sup>. Il paziente è cambiato sotto i nostri occhi e anche il test che lo valuta doveva cambiare. In più l'asinergia regionale durante ecostress predice la mortalità, ma a lungo termine il paziente muore più spesso di cancro e malattie non cardiovascolari, rendendo l'accanimento diagnostico e terapeutico contro la sola stenosi coronarica ancora più futile <sup>(8, 9, 10)</sup>.

### **Step B, le linee B (polmone asciutto o umido)**

Le linee B (o comete polmonari) sono il segno di acqua extravascolare polmonare facilmente ottenibile con l'ecografia polmonare e rappresentano un segno precoce (pre-radiologico e pre-clinico) della congestione polmonare. Sono "umide", fatte di acqua come nello scompenso, e "secche", di fibrosi come nella sclerosi sistemica. Solo le prime si modificano in pochi minuti: aumentano in posizione supina e con l'esercizio, si riducono con i diuretici e la dialisi <sup>(11)</sup>. Le comete polmonari sono la "forma dell'acqua" extravascolare polmonare, e rappresentano da stress per la dispnea quello che le alterazioni di cinetica sono per il dolore toracico: la prova dell'origine cardiogena del sintomo <sup>(12)</sup>. Sono facili da cercare e semplici da contare, in ogni spazio intercostale da 0 (polmone nero, linee A orizzontali che riproducono la distanza trasduttore-linea pleurica, pattern normale) a 10 (polmone bianco, con edema polmonare) con i punteggi intermedi in cui si contano le comete (da 1, poca acqua, a 9, molta acqua). Si adopera il protocollo a 4-siti semplificato sul terzo spazio intercostale, dall'ascellare media all'emiclaveare, simmetricamente con due siti a destra e due a sinistra. In particolare il terzo spazio intercostale sinistro tra linea ascellare anteriore e medio-claveare rappresenta per l'acqua il sito elettivo di accumulo durante stress,

l'equivalente della derivazione elettrocardiografica V5 per il sottoslivellamento di ST durante ischemia <sup>(13)</sup>. La comparsa di comete da sforzo nei pazienti scompensati è correlata strettamente alla soglia anaerobica con il test cardiopolmonare e si associa a prognosi peggiore anche in assenza di ischemia inducibile. Nell'antichità era una vecchia credenza che la comparsa di comete fosse il preannuncio di eventi sfavorevoli: in effetti, più comete ci sono nel cielo dello stress eco, più buia sarà la prognosi del paziente <sup>(14)</sup>. Durante stress le comete aumentano in presenza di ischemia oppure, in sua assenza, per disfunzione diastolica, insufficienza mitralica, eccessivo rialzo pressorio, e per qualunque causa che induca una congestione polmonare con edema interstiziale da scompenso acuto retrogrado <sup>(15)</sup>. Rappresentano un evento precoce nella cascata della congestione polmonare, dove la comparsa delle linee B da stress precede di giorni la comparsa delle linee B a riposo e di settimane i segni clinici di congestione e dispnea <sup>(16)</sup>. Le comete di solito compaiono o si accentuano da stress fisico o farmacologico, ma possono anche essere presenti a riposo e paradossalmente ridursi quando lo stress è associato a una riserva coronarica e contrattile conservata reclutata dallo stress. Sono semplici da imparare, da acquisire e da contare: l'asilo nido nel corso di studi dell'ecostress <sup>(17)</sup>.

### **Step C, la riserva contrattile (cuore debole o forte)**

La funzione regionale è strettamente legata alla perfusione dello strato subendocardico, mentre il sub-epicardio svolge una principale funzione antirimodellamento, acuto e cronico. Il sub-endocardio sviluppa ispessimento radiale e accorciamento longitudinale regionale, il sub-epicardio contribuisce allo sviluppo di pressione e riduce i volumi ventricolari. La frazione di eiezione vede l'accorciamento del muscolo, ma la forza misura anche il peso sollevato da quel muscolo che si contrae. Tecnicamente, la forza è il rapporto tra pressione sviluppata e volume ventricolare in tele-sistole: maggiore la pressione e minore il volume, maggiore è la forza <sup>(18)</sup>. La pressione arteriosa sistolica allo sfigmomanometro correla direttamente e strettamente con quella tele-sistolica intraventricolare sinistra misurata invasivamente. Per il volume tele-sistolico del ventricolo sinistro basta l'eco 2D, meglio con approccio apicale biplano, ma quando questo non è fattibile (cosa che si verifica nel 20 % dei casi) basta una apicale monoplana o perfino, fattibile sempre, una parasternale con metodo lineare, che dà anzi risultati migliori quando le immagini sono degradate da stress <sup>(19)</sup>. Si misura il rapporto pressione sistolica/volume tele-sistolico a riposo, lo si rimisura al picco dello stress e si ottiene la riserva contrattile, o il rapporto di forza stress/riposo, che può essere alterata anche quando la cinetica regionale è normale. Se si ha pressione sistolica di 100 mmHg e volume telesistolico di 50 ml a riposo, la forza a riposo (non

indicizzata per la superficie corporea, e quindi colloquialmente chiamata forza bruta) è 2. Da stress la pressione di solito sale e il volume si riduce, si avrà ad esempio 200 mmHg di pressione e 20 ml di volume, quindi la forza è 10 (200/20). Per avere la riserva contrattile, si divide la forza da stress contro la forza a riposo: in questo caso,  $10/2 = 5.0$ , ampiamente al di sopra della soglia di un valore normale. Sia per lo sforzo che per la dobutamina il criterio di normalità è una riserva contrattile  $>2.0$ . Per i vasodilatatori (che comportano uno stress inotropo più blando) il criterio di normalità è  $>1.1$  <sup>(20)</sup>. Anche in presenza di cinetica regionale da stress normale, e a volte con riserva contrattile identificata dalla frazione di eiezione come aumento del 5 % da stress, la riserva contrattile identificata con la forza può essere ridotta, e si associa a danno miocardico da fibrosi e/o necrosi e ad una prognosi peggiore <sup>(21)</sup>. Quando la riserva contrattile basata sul calcolo della forza è conservata, nel paziente ischemico o scompensato la prognosi è migliore, indipendentemente dalla cinetica regionale e dalla frazione di eiezione: è questo il lato luminoso della forza.

#### **Step D, il Doppler per la riserva di flusso coronarico (cuore freddo o caldo)**

Per 30 anni si è pensato di arrivare al doppio imaging con l'ecocontrastografia da perfusione, che però è rimasta sempre sulla soglia del laboratorio, senza mai entrarci. Partita molto dopo, la riserva coronarica con Doppler color e pulsato per la misura della riserva coronarica è arrivata molto prima e nel 2015 il 50 % dei laboratori italiani che fanno eco stress dice di adottarlo nella pratica quotidiana <sup>(22)</sup>. La metodica ha dei limiti. Vede bene solo la discendente anteriore (le altre coronarie sono più difficili da campionare e meno informative); ha, come tutti i marker perfusionali, una bassa specificità, perché per la riduzione di riserva sia la stenosi coronarica che il microcircolo coronarico inducono la stessa positività di segnale; misura le variazioni di velocità, che riflettono quelle di flusso solo se il calibro della coronaria epicardica rimane stabile, quando invece in realtà aumenta, e anche in modo variabile nei diversi pazienti. Però, è molto fattibile, ha tempi ridotti di acquisizione, l'analisi è quantitativa e non comporta costi aggiuntivi (il rinforzo del Doppler con contrasto a volte crea più rumore che segnale) e soprattutto conferisce al test una forza prognostica che prima non aveva <sup>(23)</sup>. Tuttavia necessita di una curva di apprendimento più lunga rispetto agli altri parametri, anche perché si tratta di una misura non presente nell'ecocardiografia a riposo, diversamente da cinetica regionale, linee B e volumetria ventricolare. In combinazione con la cinetica regionale, lo studio della riserva coronarica sulla discendente anteriore è molto fattibile ( $> 90\%$ ) con i test vasodilatatori ma (con un po' di fatica e esperienza in più) anche da dobutamina e perfino da esercizio. La riserva coronarica conservata è associata a aumento della funzione globale e regionale e a

microaumenti della temperatura miocardica locale che invece si riduce in presenza di ischemia. Lionel Opie ha descritto nel miocardio ibernato come, alla riperfusione miocardica, il caldo flusso coronarico scioglie il ghiaccio dell' ibernazione, riscalda il miocardio vitale acinetico, e lo recupera ad una funzione normale. Per analogia, il cuore con riserva coronarica conservata è quindi un cuore caldo, e quello con riserva coronarica ridotta è freddo.

Qualunque sia la funzione ventricolare sinistra a riposo e la coronaropatia sottostante, la riserva coronarica ridotta si associa ad una prognosi nettamente peggiore, sempre con lo stesso valore soglia ( $\leq 2.0$ ) nei pazienti con coronaropatia nota o sospetta, o con cardiomiopatia non ischemica a funzione ventricolare ridotta oppure conservata<sup>(24)</sup>. Per un cuore freddo, l'inverno prognostico è in arrivo.

### **Step E, la riserva cronotropa con ECG (cuore lento o veloce)**

La riserva cronotropa si calcola come rapporto tra frequenza di picco e frequenza di base, con l'ECG ad una derivazione sul monitor eco. L'attenuazione della risposta in frequenza è un indice di disfunzione autonoma cardiaca che identifica una vulnerabilità primariamente aritmica, alla morte improvvisa e aritmie gravi, ed è spesso presente nella coronaropatia ma anche nello scompenso (a funzione conservata oppure ridotta), nel diabete, nell'ipertensione arteriosa e nell'insufficienza renale. I cutoff sono stress-specifici, come avviene per la riserva contrattile, perché esercizio e dobutamina sono stress cronotropi (e inotropi) più potenti dei vasodilatatori, che pure eccitano il sistema simpatico e inibiscono il parasimpatico. L'adenosina endogena stimola direttamente i terminali nervosi simpatici dove sono presenti recettori adenosinici A2a eccitatori, indipendentemente dall' effetto cronotropo negativo diretto mediato dai recettori adenosinici A1 presenti sulle cellule del nodo del seno. Il cutoff di risposta anormale è una frequenza cardiaca di picco  $< (220 - \text{età})$  per esercizio e dobutamina, e una riserva cronotropa  $\leq 1.22$  per il dipiridamolo. La riserva di frequenza cardiaca è un parametro straordinariamente semplice ma prognosticamente potente, e indipendente dalla funzione ventricolare, dall'ischemia indotta e dalla concomitante terapia con beta-bloccante<sup>(25)</sup>. Se il cuore lento a riposo è a prognosi migliore, un cuore lento da stress, con riserva cronotropa attenuata e incapace di accelerare, è a prognosi peggiore, per eventi prevalentemente legati a instabilità elettrica.

### **Oltre la cinetica regionale: il protocollo ABCDE**

I 5 parametri ABCDE convergono nel protocollo stato dell'arte stress eco 2020, che acquista completezza e versatilità senza perdere di semplicità e maneggevolezza, visto che il tempo di acquisizione (in tempo reale) aumenta di pochi secondi e il tempo

di analisi (off-line) di pochi minuti (**Tabella 1**).

**Tabella 1.** I parametri del protocollo ABCDE

<b>ABCDE</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
Bersaglio	Ischemia	Acqua	Forza	Riserva	SNA
Trasduttore	2D	2D	2D	Doppler pulsato	No
Imaging	Minuti	Secondi	Secondi	Minuti	Zero
Analisi	Secondi	Secondi	Minuti	Secondi	Secondi
Fattibilità	>95%	100%	>95%	>90%	100 %

SNA: sistema nervoso autonomo.

Lo stress eco classico tuttora consacrato nelle linee guida è improvvisamente invecchiato, e sembra il vecchio telefono fisso, con una sola variabile (la cinetica regionale) per un solo paziente (coronaropatico). Il nuovo alfabeto ABCDE è invece lo smart phone con molteplici applicazioni che permette una valutazione funzionale sinottica e simultanea di stenosi epicardica coronarica (cinetica regionale), congestione polmonare (linee B), funzione cardiaca globale (riserva contrattile), microcircolo coronarico (riserva coronarica) e alterazioni del sistema nervoso autonomo cardiaco (riserva cronotropa). Nella nuova versione è assai più adatto ad affrontare le sfide delle applicazioni dentro e fuori la coronaropatia <sup>(26)</sup>, nei pazienti con scompenso a funzione ventricolare sinistra ridotta e conservata, cardiomiopatia ipertrofica <sup>(27)</sup>, valvolari, fisiologia estrema, cardiopatie congenite, ipertensione polmonare, fino ai soggetti con cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa con genotipo positivo e fenotipo negativo <sup>(1)</sup>.

I pattern di negatività e positività ABCDE sono riportati rispettivamente in **Figura 2** e **Figura 3**. Alla fine, l'integrazione dei 5 parametri consente una stratificazione molto più ampia di quella oggi possibile con uno stress-eco monoliticamente basato sulla cinetica regionale (**Figura 4**).

In questi pochi ultimi anni, l'ecostress è diventato onnivoro e versatile. Sono emersi con chiarezza i limiti della cinetica regionale, il lato luminoso della forza, la forma dell'acqua, l'impatto prognostico della riserva coronarica. E' stato rivalutato il semplice stress eco volumetrico. Sono emersi i limiti di fattibilità di parametri come la velocità del flusso di rigurgito tricuspide da stress, che ha portato alla contestuale riscoperta del flusso polmonare fisiologico sistolico anterogrado per la stima della pressione polmonare nei molti casi in cui il flusso tricuspide non è ottenibile <sup>(28)</sup>. Si è recuperato da polverosi archivi informatici, dove era stato inavvertitamente sepolto, un segno umile e potente come la riserva di frequenza, utile persino con lo stress vasodilatatore e nei pazienti beta-bloccati. In questa nuova versione ABCDE, è pronto per diventare nativo digitale con possibilità di consulto remoto via smart phone in tempo reale <sup>(29)</sup>

e completamente operatore-indipendente: lo strain longitudinale globale e regionale può corroborare (soprattutto con stress poco tachicardizzanti) la valutazione a occhio nudo della cinetica regionale; il 3D è destinato a sostituire il 2D per lo stress eco volumetrico e il calcolo della forza tramite volume telesistolico; sistemi neurali sono utilizzabili per la misura automatica di linee B e velocimetria coronarica. Le immagini possono essere acquisite hands-off (senza mani) posizionando il trasduttore con bracci robotici. Le lettere del nuovo alfabeto possono essere elaborate e combinate con intelligenza artificiale. Ognuno dei 5 parametri-base è a sua volta suscettibile di stratificazione quantitativa con risposte supernormali e superpatologiche. Ad esempio, per l'ultimo arrivato (riserva cronotropa da dipiridamolo), la risposta supernormale è con riserva di frequenza  $>1.41$ , con tutte le risposte intermedie (da 1.27 a 1.40, e da 1.16 a 1.26) associate a diverse fasce di rischio, e valori  $<1.15$  sono associati al rischio maggiore. Analogamente, per la riserva coronarica il cutoff universale, valido per maschi e femmine in tutti i gruppi di età è  $\leq 2.0$ , ma in realtà c'è una stratificazione continua del rischio dal quartile superiore ( $>2.61$  con rischio minimo) a quelli intermedi (da 2.17 a 2.60, rischio intermedio-basso; 1.81-2.16, rischio intermedio-alto) a quelli con rischio decisamente alto ( $<1.80$ , 10 volte superiore a 4 anni rispetto al quartile superiore). Il problema non è più avere l'informazione, ma come armonizzare e gestire la ricchezza di informazione di un test funzionale che esplora simultaneamente tante diverse variabili.

## Conclusioni: stress eco 2030

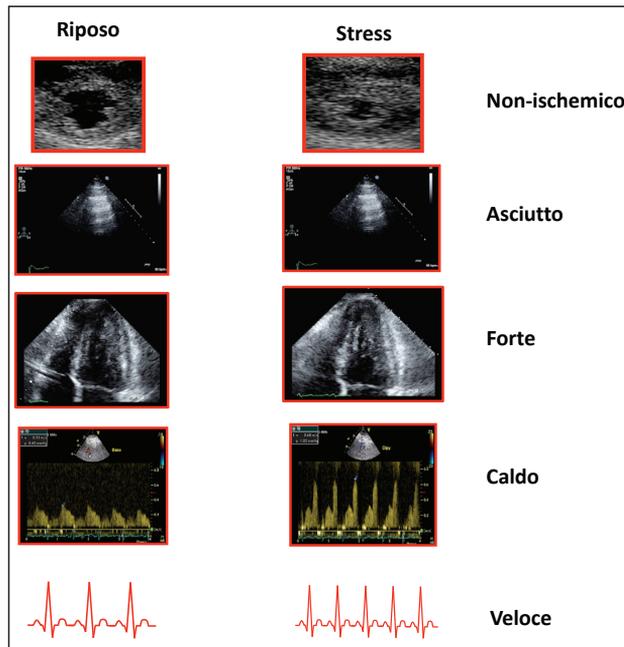
Lo studio Stress eco 2020 non sarebbe stato possibile senza il contributo e la capacità di visione di tanti, ai vertici e alla base della nostra società scientifica, tornata casa comune. In partenza per il lungo viaggio di Stress eco 2020, tutti hanno sistemato in valigia grande umiltà e grande ambizione. L'umiltà di sottoporsi a un controllo di qualità sulla lettura di parametri vecchi e nuovi, necessario per evitare l'effetto zuppa di pesce che ha inquinato tanti studi di diagnostica per immagine anche ricchi e recenti. Nella zuppa di pesce, è vero che più pesci ci sono più la zuppa sarà saporita, ma basta un solo pesce andato a male e l'intera zuppa è da buttare. Negli studi multicentrici, più centri partecipano, più pazienti reclutano e più i risultati saranno interessanti e generalizzabili. Ma l'eco-stress non ammette improvvisazioni e i volumi di attività del laboratorio sono necessari ma non sufficienti a garantire qualità<sup>(30)</sup>. Il controllo preliminare di lettura dei parametri vecchi e nuovi è stato uno scoglio penitenziale che i partecipanti allo studio hanno scelto di affrontare. Tutti hanno accettato e condiviso la logica del controllo di qualità, anche animati da una grande ambizione: trasformare l'oscura routine dei laboratori nella luce di un dato scientifico potenzialmente innovativo. Questa ambizione è stata l'unica benzina possibile per uno studio senza sponsor industriali per scelta, e senza ovvie ricadute commerciali di alcun genere.

Mentre Stress eco 2020 si avvicina a compimento del reclutamento dei previsti 10.000 pazienti spalmati su 10 protocolli al 31 dicembre 2020, ripartono dal suo core team una generazione di studi nuovi, prospettici, multicentrici, randomizzati, dove l'informazione di Stress eco 2020 è messa in valore e consolidata all'interno della nuova filiera: Stress eco 2030. La conclusione di stress eco 2020 è quindi solo la fine dell'inizio. Tra gli studi ai blocchi di partenza, il primo a decollare sarà SPARTA (il testa a testa tra l'approccio funzionale, centrato sull'eco-stress ABCDE, e l'approccio anatomico basato sulla CT coronarica). SPARTA è coordinato da Nicola Gaibazzi, con il Prof. Gianluca Pontone per la parte di CT coronarica. Il teatro operativo di SPARTA è un problema clinico vitale per le nostre cardiologie: "*Modern stress echocardiography versus coronary computed coronary angiography in non-acute chest pain and known or suspected coronary artery disease*". Confronterà quindi l'impatto prognostico della migliore tecnica di stress funzionale con la migliore tecnica anatomica coronarica (la CT, che ha ridotto di 5 volte le dosi radiologiche negli ultimi 15 anni, e in questa forma radiologicamente alleggerita è assai più attraente di prima). L'ipotesi è che, se impiegate in maniera corretta, entrambe le tecniche siano efficaci nell'identificare i pazienti a rischio molto basso che non hanno alcun bisogno di ulteriori valutazioni invasive, e che entrambe possano essere adatte a identificare i pochi pazienti ad alto

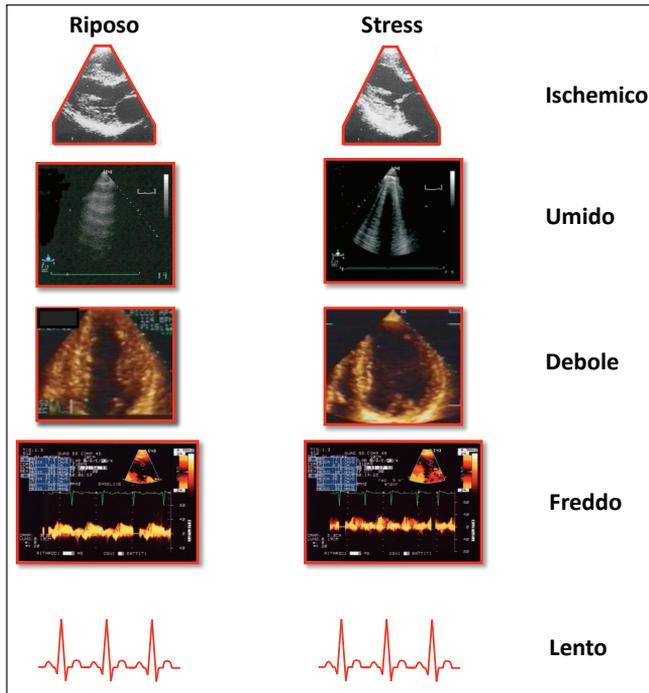
rischio pronti per una rivascolarizzazione non solo anatomicamente cosmetica ma prognosticamente efficace. Lo studio partirà il primo gennaio 2021 con il patrocinio della Società Europea di Imaging Cardiovascolare, il giorno dopo la fine dell'arruolamento dei pazienti di Stress Eco 2020. Tutti insieme, un altro bel passo avanti verso l'innovazione e la sostenibilità.



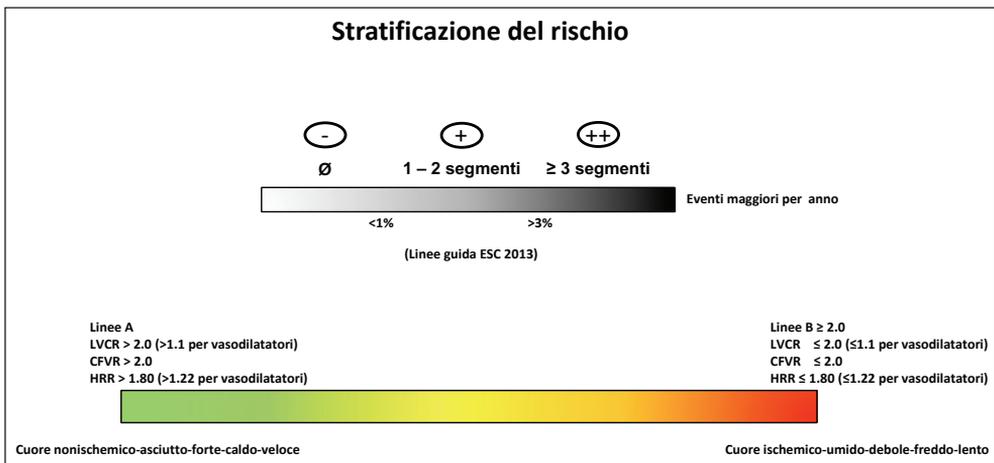
**Fig. 1: I bersagli dello stress eco ABCDE.** Il logo dello studio stress eco2020 e i 5 distinti bersagli fisiopatologici dello stress-eco ABCDE: stenosi coronarica epicardica (A); acqua polmonare (B); funzione miocardica (C); microcircolo coronarico (D); disfunzione autonoma cardiaca (E). Modificata dalla ref. 2, Picano et al. 2018.



**Fig. 2: La risposta ABCDE normale.** La risposta normale di un cuore non-ischemico (*primo rigo*), asciutto (*secondo rigo*), forte (*terzo rigo*), caldo (*quarto rigo*) e veloce (*quinto rigo*). Modificata dalla ref. 2, Picano et al. 2018.



**Fig. 3: La risposta ABCDE patologica.** La risposta patologica di un cuore ischemico (*primo rigo*), umido (*secondo rigo*), debole (*terzo rigo*), freddo (*quarto rigo*) e lento (*quinto rigo*). Modificata dalla ref. 2, Picano et al. 2018.



**Fig. 4: La stratificazione del rischio con la risposta ABCDE.** La stratificazione del rischio con una risposta binaria (bianco o nero) basata sulla sola cinetica regionale e incorporata dalle linee guida (*rigo in alto*) e la risposta con più ampio spettro di colori (dal verde del basso rischio al rosso dell'alto rischio, *rigo in basso*) ottenibile con il protocollo ABCDE. Modificata dalla ref. 2, Picano et al. 2018.

## Bibliografia

1. Picano E, Ciampi Q, Citro R, et al. Stress echo 2020: The international Stress Echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15-3.
2. Picano E, Ciampi Q, Wierzbowska-Drabik K, et al. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiov Ultrasound* 2018;16:22
3. Picano E, Scali MC. Stress echo, carotid arteries and more: Its versatility for our imaging times. *JACC CV Imaging*. 2018;11:181-183
4. Picano E, Vañó E, Rehani MM, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2014;35:665-672.
5. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Sicari R, Picano E. The declining frequency of inducible myocardial ischemia during stress echocardiography over 27 consecutive years (1983-2009). *Int J Card* 2016; 224:57-61.
6. Cortigiani L, Ramirez P, Coltelli M, Carpeggiani C, Bovenzi F, Picano E. Drop-off in positivity rate of stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities over the last three decades. *Int J Cardio Imaging* 2019.
7. Cortigiani L, Urluescu M, Coltelli M, Carpeggiani C, Bovenzi F, Picano E. Apparent declining prognostic value of a negative stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities in patients with normal resting left ventricular function due to the changing referral profile of the population under study. *Circulation Cardio Imaging* 2019.
8. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Andreassi MG, Sicari R, Picano E. Stress Echocardiography Positivity Predicts Cancer Death. *J Am Heart Assoc*. 2017.
9. Andreassi MG, Picano E. Reduction of radiation to children: our responsibility to change. (Editorial comment) *Circulation*. 2014;130:135-7
10. Carpeggiani C, Rossi G, Landi P, et al. Long-term outcome and medical radiation exposure in patients hospitalized for cardiovascular disease. *Int J Cardiology* 2015; 195: 30 – 6
11. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016; 14: 2091-104
12. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. *JACC CV Imaging* 2018;12:381-390

13. Scali MC, Zagatina A, Simova I, et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(11):2558-2566
14. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, Gregori D, Marzilli M, Picano E Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular function. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1468-1478.
15. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, et al. on behalf of the Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Imaging. (SIECVI). The functional meaning of B-profile during Stress Lung ultrasound. Research letter. *JACC Imaging* 2019.
16. Picano E, Scali MC: The lung water cascade in heart failure. *Echocardiography* 2017; 34: 1503- 1508
17. Scali MC, Ciampi Q, Picano E, et al, on behalf of the Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Quality control of B-lines analysis in stress Echo 2020. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018 Sep 25;16(1).
18. Picano E, Bombardini T, Kovacevic-Preradovic T, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Ciampi Q Left ventricular contractile reserve in stress echocardiography. The bright side of the force. *Kardiol Pol* 2019; 77: 3-11
19. Torres MAR, Texeira TF, Camarozano AC, et al, on behalf of the Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Imaging. The value of a Simplified Approach to End-Systolic Volume Measurement for Assessment of Left Ventricular Contractile Reserve during Stress-Echocardiography. 2019; 35:1019-1026
20. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, et al. Integration of wall motion, coronary flow velocity and left ventricular contractile reserve in a single test: prognostic value of vasodilator stress echocardiography in diabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:692-701.
21. Bombardini T, Gherardi S, Arpesella G, et al. Favorable short-term outcome of transplanted hearts selected from marginal donors by pharmacological stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:353-62
22. Ciampi Q, Citro R, Severino S, et al. on behalf of the Stress-echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC) Stress echo in Italy : State of the Art 2015. *J Cardiovasc Medicine* 2017. Research letter.
23. Cortigiani L, Rigo F, Bovenzi F, Sicari R, Picano E. The Prognostic Value of Coronary Flow Velocity Reserve in Two Coronary Arteries During Vasodilator Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 81-9

24. Cortigiani L, Ciampi Q, Lombardo A, Rigo F, Bovenzi F, Picano E. Age- and gender-specific prognostic cut-off values of coronary flow velocity reserve in vasodilator stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 34: xx-xx
25. Cortigiani L, Carpeggiani C, Landi P, Raciti M, Bovenzi F, Picano E. Usefulness of blunted heart rate reserve as an imaging-independent prognostic predictor during dipyridamole-echocardiography test. *Am J Cardiol* 2019;124, September issue
26. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1033-1040
27. Ciampi Q, Olivotto I, Gardini C et al. on behalf of the Stress-echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Prognostic role of stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The International Stress Echo Registry. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:331-8.
28. Wierzbowska-Drabik K, Picano E, Bossone E, et al. on behalf of the Stress-echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). The feasibility and clinical implication of tricuspid regurgitant velocity and pulmonary flow acceleration time evaluation for estimating pulmonary pressure assessment during exercise stress echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019.
29. Scali MC, Bellagamba C A, Ciampi Q, et al., on behalf of the Stress-echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Stress echocardiography with smartphone: real-time remote reading for regional wall motion *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1731- 1736
30. Ciampi Q, Picano E, Paterni M, et al. on behalf of Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Quality Control of Regional Wall Motion Analysis in Stress echo 2020. *Int J Cardiol* 2017; 249:479-85.

# RUOLO DELL'ECO NELLA VALUTAZIONE DELLA VALVULOPATIA AORTICA E NELL'INDICAZIONE A TAVI/CARDIOCHIRURGIA

**Francesco Antonini-Canterin**

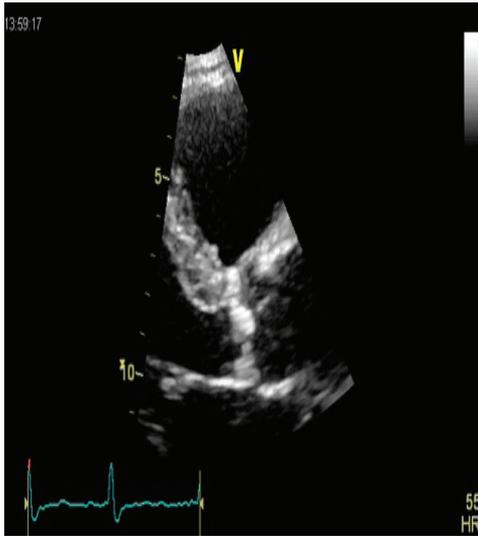
*ORAS, Motta di Livenza, TV*

La causa più frequente di stenosi aortica dell'adulto è la degenerazione fibrocalcifica di una valvola aortica tricuspide o di una valvola congenitamente bicuspidi; l'eziologia reumatica è oggi molto meno frequente nei paesi occidentali. Nelle prime fasi iniziali della malattia il sovraccarico pressorio viene compensato dallo sviluppo di ipertrofia generalmente concentrica, che è in grado di preservare per molti anni una normale funzione sistolica ventricolare sinistra. Si determina quindi un'alterazione del riempimento diastolico del ventricolo sinistro, con rigidità della camera ventricolare, riduzione della compliance e aumento della pressione telediastolica. In uno stadio più avanzato della malattia si verifica uno squilibrio tra la funzione ventricolare sinistra e il post-carico, fenomeno noto come "afterload mismatch": la portata cardiaca e la frazione di eiezione si riducono, le pressioni di riempimento ventricolare e le pressioni polmonari aumentano solitamente con comparsa dei sintomi, rappresentati dalla triade: dispnea, sincope e angina pectoris. Attualmente, non si conosce alcuna terapia farmacologica per ridurre la progressione della stenosi aortica, l'unico trattamento risolutivo rimane la sostituzione valvolare aortica con intervento chirurgico tradizionale o mediante impianto percutaneo di valvola TAVI.

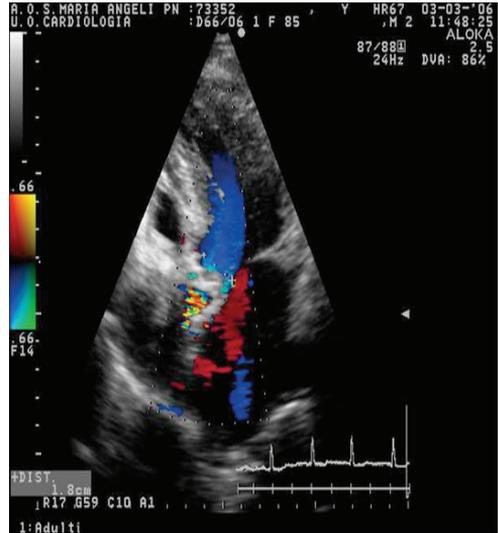
## ***Ecocardiografia transtoracica***

L'esame ecocardiografico deve comprendere tutte le sezioni ottenibili dai diversi approcci che compongono un esame ecocardiografico standard: parasternale sinistra e destra, apicale, sottocostale, soprasternale. In questo modo la metodica ecoDoppler consente la diagnosi qualitativa e quantitativa di stenosi valvolare aortica con elevata sensibilità e specificità. Un'iniziale valutazione qualitativa o semiquantitativa del grado di calcificazione si ottiene facilmente dal bidimensionale: essa varia da forme lievi, con isolati foci calcifici, a forme moderate e severe con ispessimento o calcificazione crescenti delle cuspidi valvolari aortiche (Figura 1).

L'ecocardiografia Doppler rappresenta lo step più importante per la quantificazione della severità della valvulopatia. I gradienti transvalvolari, tuttavia, sono flusso-dipendenti. Pertanto, il calcolo dell'area valvolare o altri indici "flow-corrected" rappresentano i metodi ideali per la quantificazione della severità del vizio aortico. Reperti ecocardiografici accessori come: aliasing a livello transvalvolare al color-Doppler (Figura 2),



**Figura 1.** Calcificazione importante delle cuspidi valvolari aortiche. La sezione parasternale asse lungo consente anche la misurazione del diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT).

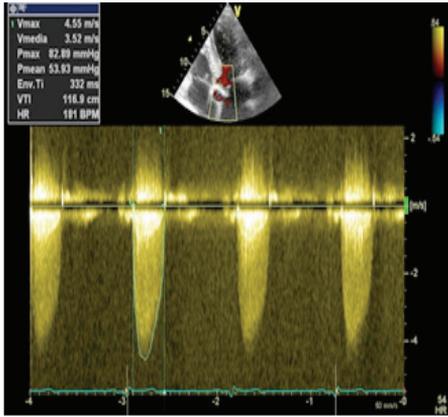


**Figura 2.** Aliasing del color Doppler a livello della valvola aortica stenotica, indicativo di turbolenza e accelerazione flussimetrica.

ipomobilità delle cuspidi calcifiche, marcata ipertrofia ventricolare concentrica, sono parametri indiretti di severità della stenosi.

A livello del LVOT, il Doppler pulsato consente di ottenere informazioni sulla gittata sistolica. Il Doppler continuo attraverso la valvola permette di misurare le velocità e quindi i gradienti, massimo e medio, applicando l'equazione di Bernoulli semplificata (Gradiente pressorio transvalvolare =  $4 \times \text{velocità}^2$ ).

Per avere una stima accurata del gradiente pressorio è fondamentale che il fascio di ultrasuoni sia allineato il più possibile con la direzione del jet, che a volte è eccentrico. Anche se nella maggior parte dei pazienti i risultati migliori si ottengono dall'approccio apicale, il corretto allineamento va ricercato sistematicamente da tutte le finestre acustiche ottenibili, compresa la parasternale destra. La misura quantitativa dell'area valvolare aortica (assoluta e indicizzata per superficie corporea) è eseguita mediante l'equazione di continuità, che richiede la misurazione di 3 parametri: l'area di sezione a livello del LVOT in sezione parasternale (espressa come  $\pi^2$ ), la velocità a livello del LVOT con Doppler pulsato e la valutazione della velocità del jet con Doppler continuo (Figura 3). La corretta misurazione del tratto di efflusso all'esame bidimensionale è determinante, poiché minimi errori possono causare importanti modificazioni nel calcolo dell'area.



**Figura 3.** Velocità di picco del jet aortico. E' visibile anche una curva sovrainposta a bassa velocità, che corrisponde al flusso a livello del LVOT, misurabile tradizionalmente con Doppler pulsato.

La formula per l'equazione di continuità risulta:

$$\text{Area valvolare} = \text{Area LVOT} \times \text{IVT LVOT} / \text{IVT Jet}$$

Il calcolo dell'area valvolare consente di identificare quei pazienti con stenosi aortica clinicamente rilevante, ma basso gradiente transvalvolare legato a condizioni di low flow.

La valutazione dell'eccesso di postcarico complessivo del ventricolo sinistro rappresenta un indice che tiene conto sia della stenosi valvolare aortica che delle caratteristiche di elasticità delle arterie. Per il calcolo dell'impedenza valvulo-arteriosa (ZVA) sono utilizzati la pressione arteriosa sistolica

omerale, il gradiente transvalvolare medio e lo "stroke volume index" (SVi) secondo la formula  $ZVA = (PAs + \text{GradAo medio}) / \text{SVi}$ . Tale indice si è dimostrato superiore rispetto agli indici standard nel predire la disfunzione del ventricolo sinistro e la prognosi. Per valori  $> 4.5 \text{ mm Hg/ml/m}^2$  è stato dimostrato un significativo aumento del rischio di mortalità.

L'ecocardiografia transesofagea è raramente richiesta, limitatamente ai casi in cui debba essere inquadrata con miglior precisione l'eziologia della stenosi aortica o qualora sia sospettata la presenza di eventuali ostruzioni sottovalvolari del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. L'utilizzo di sonde multiplanari consente inoltre di planimetrare con discreta accuratezza l'orifizio.

### Risposta del ventricolo sinistro alla stenosi valvolare aortica

All'aumento della severità della stenosi valvolare aortica, corrisponde un aumento progressivo della pressione sistolica nella camera ventricolare sinistra, che determina come meccanismo compensatorio l'incremento degli spessori parietali. Il calcolo mediante algoritmi validati della massa ventricolare sinistra, o anche la semplice misurazione degli spessori, consente di valutare il grado di severità dell'ipertrofia. L'aumento del grado di ipertrofia si accompagna ad anomalie del microcircolo coronarico per compressione extravasale e riduzione del tempo di perfusione coronarico nella fase diastolica, aumentando così il rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

La disfunzione diastolica è un'altra delle caratteristiche conseguenze della progressione del grado di stenosi valvolare. Un aumento delle pressioni cronico nel ventricolo sinistro si associa ad un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico e ad una riduzione della velocità di riempimento protodiastolica.

Nelle fasi più avanzate della malattia, si determina rimodellamento sfavorevole del ventricolo sinistro, risultante in diversi gradi di disfunzione sistolica. In queste circostanze, è possibile identificare il modello di stenosi aortica "low flow - low gradient" definito dalle recenti linee guida come:  $AVA < 1.0 \text{ cm}^2$ , gradiente medio  $< 40 \text{ mmHg}$ ,  $FE < 50\%$ . L'ecocardiografia da stress è determinante nella definizione del reale grado di severità della stenosi. In questo setting, il grado di mortalità intraospedaliera dopo intervento di sostituzione valvolare aortica è molto elevato, ma comunque è fortemente indicato per la buona prognosi rispetto alla sola terapia medica.

Un altro modello particolare di stenosi aortica, recentemente riconosciuto, è la "paradoxical low flow - low gradient aortic stenosis" caratterizzata da marcata ipertrofia concentrica e cavità ventricolare piccola, per cui la funzione di pompa è normale (o lievemente ridotta), ma lo stroke volume è ridotto significativamente. Il grado di stenosi aortica può essere severo anche in presenza di gradiente non elevato, in questi casi, l'utilizzo dell'impedenza valvuloarteriosa può aiutare ad identificare correttamente tali pazienti.

### **Indicazioni all'intervento cardiocirurgico/TAVI**

Le ultime linee guida suggeriscono la sostituzione valvolare aortica in tutti i pazienti sintomatici con criteri ecocardiografici compatibili con stenosi aortica severa. Nei pazienti asintomatici, criteri per indirizzare il paziente a trattamento cardiocirurgico/TAVI sono: frazione di eiezione del ventricolo sinistro minore del 50%, velocità di picco al Doppler continuo transvalvolare  $> 5.5 \text{ m/s}$  (very severe aortic stenosis), calcificazione delle cuspidi e progressione della velocità di picco  $> 0.3 \text{ m/s/anno}$ , marcata ipertrofia ventricolare sinistra, gradiente medio  $> 20 \text{ mmHg}$  dopo stress test, eccessivo incremento dei valori di BNP. I pazienti asintomatici che non presentano questi criteri necessitano in linea generale di un follow-up ecocardiografico a 6 mesi.

Dopo una prima fase valutativa in cui la TAVI era eseguibile solo a pazienti con chiara controindicazione chirurgica per rischio troppo elevato, le indicazioni attuali alla TAVI, dopo discussione in Heart Team, stanno progressivamente aumentando, andando oggi a comprendere anche casi a rischio intermedio ed essendoci anche esperienze nel rischio basso. Controindicazioni più o meno assolute alla TAVI sono tuttora: valvola aortica bicuspidale, insufficienza aortica severa associata, aspettativa di vita inferiore a un anno, dimensioni inadeguate dell'anello aortico, trombosi ventricolare sinistra, endocardite attiva, alto rischio di calcificazione degli osti coronarici, placche o trombi

mobili in aorta ascendente/arco aortico, accessi vascolari inadeguati.

La valvuloplastica aortica con palloncino può essere indicata in casi molto selezionati come bridge-to-TAVI o come misura palliativa nei pazienti sintomatici che, in virtù delle molteplici comorbidità, non sono candidabili a intervento di sostituzione valvolare aortica tradizionale o TAVI.

Nei pazienti candidati a TAVI, l'imaging multimodale con angio-TC torace e per aorta/TSA/asse iliaco femorale con ricostruzione tridimensionale è fondamentale per la valutazione del grado di calcificazione vascolare, degli accessi arteriosi, della radice aortica e dimensioni e forma dell'anello valvolare aortico (scelta della protesi). In pazienti selezionati, l'approccio ecocardiografico transesofageo con valutazione tridimensionale, può essere utile per ottenere informazioni soprattutto sulla dimensione della radice aortica e dell'anello valvolare.

## Bibliografia

1. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Génereux P, Piérard LA, O’Gara PT, Bonow RO. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 7. pii:
2. Sousa Uva M. Transcatheter aortic valve implantation in low-risk patients: is it too early? *Heart*. 2019 Mar;105(Suppl 2):s 51-s56.
3. Al-Azizi K, Hamandi M, Mack M. Clinical trials of transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2019 Mar;105 ( Suppl 2): s6-s9.
4. Baumgartner H, Hung J, Bermelo J et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
5. Otto CM. Valvular aortic stenosis. Disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141-2151.
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: check the valve but don’t forget the arteries! *Heart* 2007;93:780-782.
7. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation* 2014. 14;129(2):244-53.
8. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis - from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014 21;371(8):744-56.
9. Antonini-Canterin F, Pavan D, Beladan CC, et al. Malattie della valvola aortica. In: Nicolosi GL, Antonini-Canterin F, Pavan D, Piazza R (eds): *Manuale di Ecocardiografia Clinica*. Piccin Nuova Libreria, Padova, 2015.
10. De Filippi CR, Willett DWL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguish severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995; 75:191-194.
11. Paradoxical low flow low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115: 2856-64.
12. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, et al. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996;132:408-417.

13. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-2270.
14. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD et al. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:305-310.
15. Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, et al. Quantification of aortic valve area in aortic stenosis with multiplane transesophageal echocardiography: comparison with monoplane transesophageal approach. *Am Heart J* 1994;128:526-532.
16. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M; 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). [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)]. *G Ital Cardiol*. 2013;14(3):167-214.
17. Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, Kapadia SR, Tuzcu EM, Greenberg R, Akhtar M, Desai MY, Flamm SD, Halliburton SS, Svensson LG, Sola S. Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(5):1258-64.
18. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, Tuzcu ME, Kodali S, Leon MB, Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(9):811-20.



# **RUOLO DELLA RM E TC NELLA VALUTAZIONE DELLA VALVULOPATIA AORTICA E DELL'INDICAZIONE A TAVI/CARDIOCHIRURGIA**

*Marco Guglielmo, MD, FSCCT, Gianluca Pontone MD, PhD, FESC, FSCCT  
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy;*

## **Introduzione**

Dal 2002, anno in cui è stata effettuata la prima procedura, la TAVI (impianto transcateretere di valvola aortica) è diventata la tecnica di riferimento per il trattamento dei pazienti con stenosi aortica severa e rischio elevato per un intervento chirurgico tradizionale di sostituzione valvolare aortica (AVR). Il progressivo perfezionamento del design delle valvole, della tecnica di impianto e della selezione dei pazienti ha permesso di migliorare significativamente l'efficacia dell'intervento di TAVI riducendo di pari passo le complicanze.<sup>[1]</sup>

Nel processo di selezione dei pazienti da candidare ad AVR/TAVI la diagnostica per immagini riveste un ruolo fondamentale. L'imaging multimodale guida infatti la selezione del tipo più adatto di protesi, la scelta delle sue dimensioni e permette di decidere il migliore accesso vascolare<sup>[2]</sup>. L'ecocardiografia è la prima metodica di imaging utilizzata nella valutazione del paziente con stenosi aortica: permette di definirne il grado di severità, può essere utilizzata nel monitoraggio intraoperatorio del posizionamento della valvola e nella valutazione di eventuali complicanze periprocedurali oltre a essere il metodo utilizzato nel follow-up di routine del paziente. Le metodiche di imaging avanzato, la tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) rivestono un ruolo cruciale nella fase di selezione del candidato a TAVI, nel planning della procedura e in alcuni casi nel follow-up del paziente.

## **La selezione del paziente candidato a TAVI/AVR**

### **La corretta misurazione dell'annulus aortico**

Nel processo di selezione del paziente con stenosi aortica candidato a TAVI/AVR, l'imaging avanzato può essere utile nel precisare la diagnosi nel paziente con stenosi aortica classificata come severa ma a basso gradiente, grazie ad un'accurata valutazione del diametro dell'annulus aortico ottenibile sia con TC che con RM. L'ecocardiografia permette di identificare il grado di severità delle stenosi aortiche attraverso il calcolo dell'area planimetrica, la misurazione dei gradienti aortici medio e massimo transvalvolari ed il calcolo dell'equazione di continuità. Le stenosi paradosse a basso gradiente sono condizioni in cui esiste una discrepanza fra la misura

del gradiente transvalvolare che appare soltanto modicamente incrementato e un'area all'equazione di continuità  $<1$  cmq. Tuttavia, l'equazione di continuità utilizzata in ecocardiografia risente della difficoltà di una misurazione corretta e riproducibile del diametro dell'annulus aortico (il cui possibile errore viene elevato al quadrato). Inoltre, in ecocardiografia 2D, si assume che l'annulus aortico sia circolare mentre in realtà, nella maggior parte dei pazienti, ha una forma ellittica. Di conseguenza, il diametro dell'annulus aortico, definito come la distanza fra il punto di attaccatura della cuspid e aortica coronarica e il punto di attaccatura della cuspid e non coronarica, è una misura che sottostima in una elevata percentuale dei pazienti le reali dimensioni dell'annulus perché corrisponde al suo diametro minore. Questo può portare ad una erronea classificazione della severità delle stenosi con diagnosi errate di stenosi aortiche paradosse a basso gradiente. Maes et al ha dimostrato che, utilizzando nel calcolo dell'equazione di continuità per il calcolo dell'area valvolare aortica le dimensioni dell'annulus aortico ottenute con la risonanza magnetica cardiaca è possibile riclassificare il 43% dei pazienti classificati come stenosi aortiche a basso gradiente in soggetti con stenosi aortica moderata<sup>[3]</sup>. Quindi, nei casi di stenosi severe a basso gradiente, specie nei pazienti con conservata frazione d'eiezione sarebbe auspicabile una conferma della severità della stenosi misurando accuratamente le dimensioni dell'annulus aortico con TC o RM.

### **Stratificazione prognostica del paziente**

La RM cardiaca può essere un valido strumento per la stratificazione prognostica del paziente candidato ad AVR/TAVI grazie alla capacità di caratterizzare il tessuto miocardico. La RM permette infatti di identificare la fibrosi focale e diffusa con le tecniche rispettivamente del late gadolinium enhancement (LGE) e del T1 mapping con possibile calcolo anche del volume extracellulare (ECV). La presenza di fibrosi peggiora in maniera significativa la prognosi del paziente rappresentando un predittore indipendente di mortalità<sup>[4]</sup>. Inoltre la RM cardiaca permette di identificare i soggetti con associazione fra amiloidosi cardiaca da transtiretina e stenosi aortica. L'associazione fra queste due condizioni patologiche si verifica in circa il 16% dei pazienti con stenosi aortica severa candidati a TAVI. La prevalenza di tale associazione aumenta nei soggetti di età avanzata, sesso maschile, stenosi aortica a basso flusso/basso gradiente e nei pazienti con elevato BNP<sup>[5]</sup>. Conoscere tale associazione è importante perché la prognosi del paziente che presenta entrambe le condizioni appare significativamente peggiore del paziente con stenosi aortica severa isolata. In particolare, Cavalcante et al ha dimostrato che la prognosi del paziente con associazione fra stenosi aortica ed amiloidosi peggiora progressivamente all'incrementare dei valori di T1 mapping e di ECV<sup>[6]</sup>.

## **Pianificazione dell'intervento di TAVI**

La TC permette una valutazione completa del paziente da candidare a TAVI che include uno studio accurato dell'anatomia della radice aortica e dell'annulus aortico, delle arterie coronarie e dei vasi periferici.

La TC permette in particolare di valutare con elevata accuratezza [7, 8]:

1) *l'anatomia della radice aortica* misurando l'area, il diametro massimo e minimi dell'annulus aortico, superando i limiti dell'ecocardiografia bidimensionale. La misura accurata dell'annulus aortico è un requisito indispensabile per la selezione tecnica appropriata del dispositivo da impiantare e per ridurre il rischio di leaks paravalvari e di migrazione della protesi. (fig 1,2).

2) *la distanza fra il piano valvolare aortico e le coronarie*. Complicanza rara ma temibile dell'impianto di TAVI è l'occlusione delle coronarie durante l'impianto della valvola. Tale complicanza può essere scongiurata misurando con la TC la distanza fra l'annulus aortico e le arterie coronarie (una distanza < 10 mm incrementa infatti in maniera significativa il rischio di occlusione delle coronarie). (fig 2)

3) *l'anatomia e delle dimensioni dell'intero vaso aortico* attraverso ricostruzioni tridimensionali e multiplanari.

4) *la proiezione angiografica migliore per eseguire l'intervento di TAVI*, riducendo così successivamente i tempi periprocedurali ed il mezzo di contrasto somministrato al paziente.

5) *l'anatomia coronarica*, evitando di dover sottoporre tutti i pazienti alla coronarografia invasiva.

6) *gli accessi vascolari* definendo il migliore approccio per l'esecuzione dell'impianto.

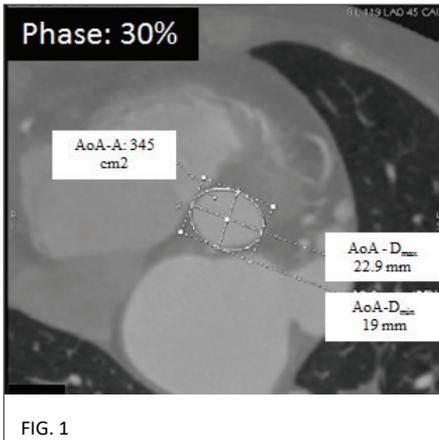
Anche se meno utilizzata nella valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a TAVI, la RM è potenzialmente capace di studiare in maniera accurata le dimensioni dell'annulus aortico, la lunghezza delle cuspidi e l'altezza degli osti coronarici, rappresentando una valida alternativa alla TC in pazienti con controindicazioni all'utilizzo di mezzo di contrasto iodato (fig. 3)<sup>[9]</sup>.

## **Il follow up del paziente con TAVI**

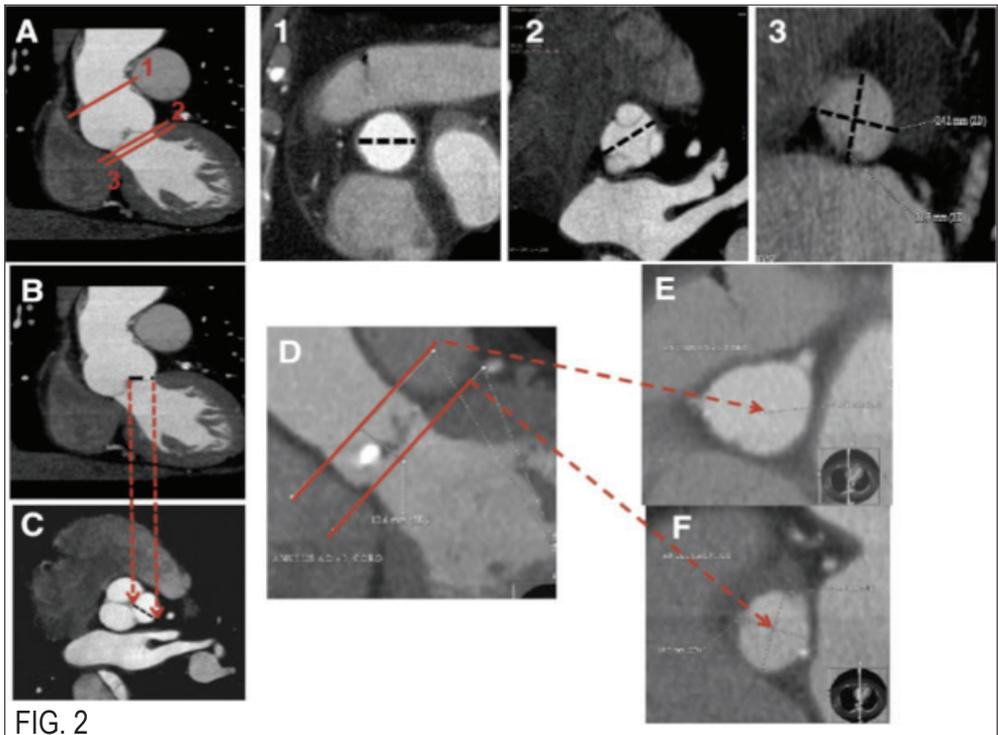
L'insufficienza aortica paravalvolare è una complicanza frequente delle procedure di TAVI ed è associata ad un incremento di mortalità dei pazienti al follow up. L'accurata quantificazione del rigurgito valvolare aortico è quindi di grande importanza per la stratificazione prognostica dei pazienti. Tuttavia l'ecocardiografia presenta dei notevoli limiti nella corretta quantificazione dei rigurgiti paravalvolari post TAVI con una tendenza alla sottostima dell'insufficienza<sup>[10]</sup>. La risonanza magnetica cardiaca si è dimostrata al contrario una metodica affidabile per la quantificazione del rigurgito valvolare aortico post TAVI con capacità di stratificare meglio la prognosi dei pazienti<sup>[11]</sup>.

## **Conclusioni**

RM e TC svolgono oggi un ruolo fondamentale nella selezione e nella stratificazione prognostica del paziente con stenosi aortica candidato a TAVI/AVR, nella pianificazione delle procedure e nel follow-up dei pazienti.



**Fig. 1 - misurazione dell'annulus aortico (AoA) in TC: calcolo del diametro massimo (AoA-Dmax), minimo (AoA-Dmin) e dell'area dell'AoA (AoA-A).**



**Fig. 2 - Valutazione della radice aortica con TC: I) misurazione dell'AoA: (A) visione sagittale dell'aorta ascendente nei 3 assi, misurazione a livello della giunzione sinotubulare; (1) misurazione a livello della giunzione fra ventricolo e aorta; (2) misurazione a livello dell'anello virtuale formato unendo i punti di attaccatura delle cuspidi aortiche (3). II) misurazione della lunghezza delle cuspidi: visione sagittale dell'aorta ascendente (B) misurazione della distanza fra il punto di attaccatura alla base delle cuspidi e apice delle cuspidi (C). III) Misurazione della distanza fra AoA e gli osti coronarici: visione sagittale dell'aorta ascendente (D) con due assi corti a livello dell'ostio del tronco comune (E) e di AoA (F). La distanza fra AoA e il tronco comune corrisponde alla distanza fra questi due piani. AoA: annulus aortico.**

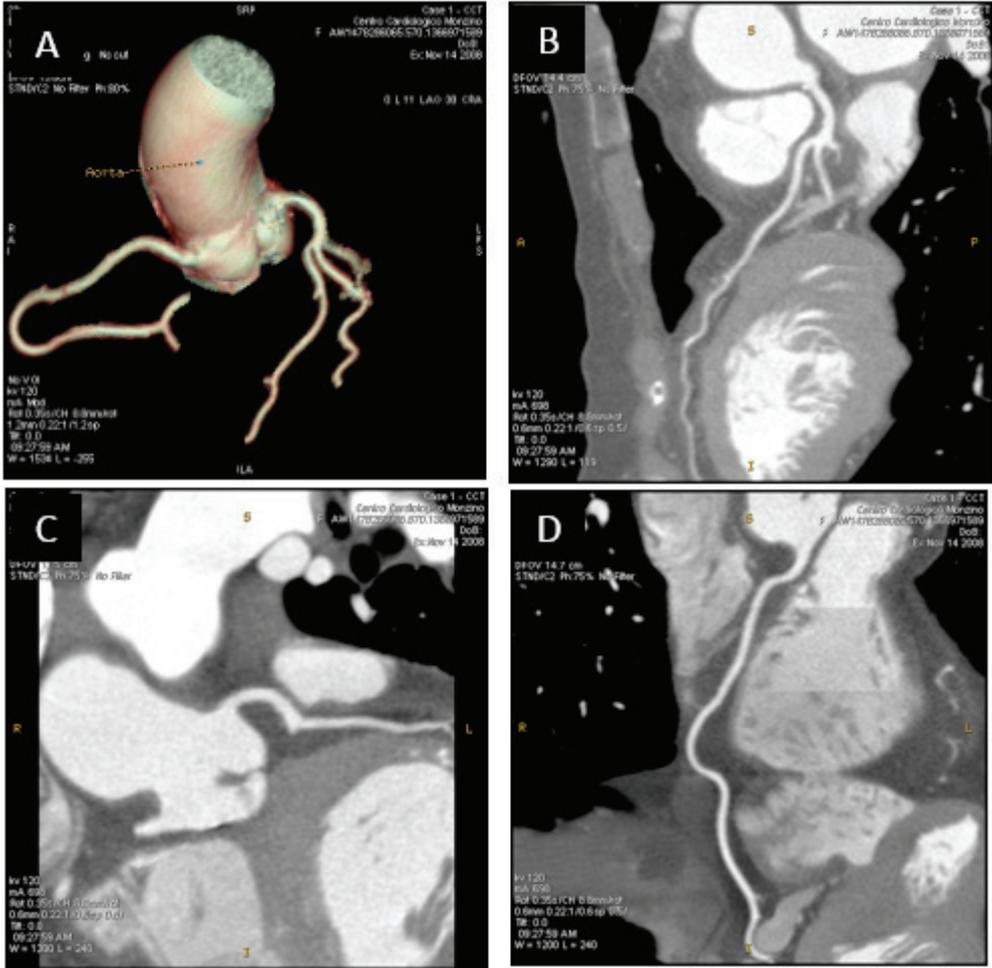


FIG. 3

**Fig. 3 A)** Ricostruzione in volume rendering dell'albero coronarico; ricostruzioni multiplanari dell'arteria discendente anteriore **B)**, dell'arteria circonflessa **C)** e della coronaria destra **D)**

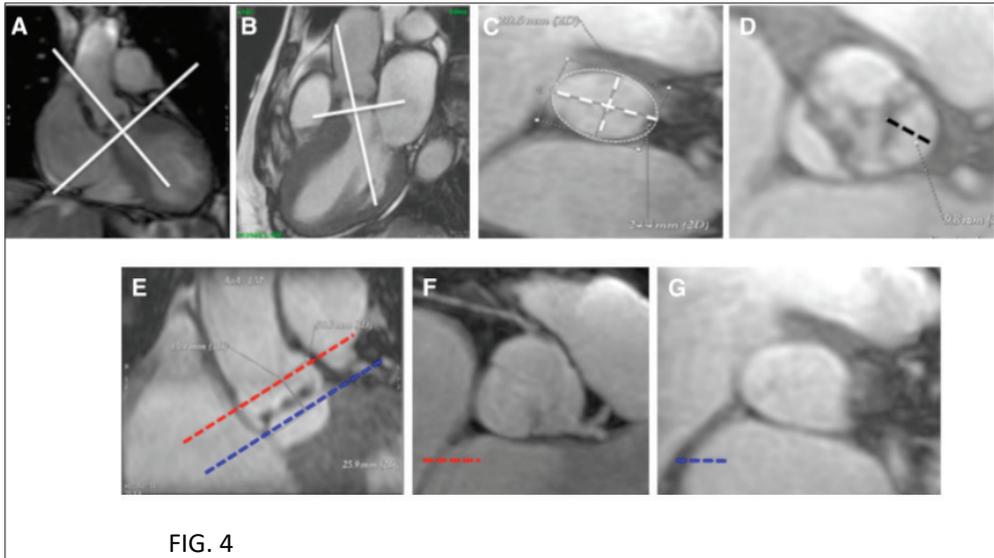


FIG. 4

**Fig. 4 - Tecnica per la valutazione delle dimensioni di AoA, lunghezza delle cuspidi aortiche e altezza degli osti coronarici utilizzando la RM cardiaca.** Misurazione di AoA (A-C): AoA è definito come l'anello virtuale ottenuto unendo la base delle cuspidi aortiche. Viene misurato per ogni AoA il diametro Massimo, minimo e l'area. Misurazione della lunghezza delle cuspidi (D) viene determinata la distanza fra la base delle cuspidi e l'apice delle stesse. Misurazione degli osti coronarici (E-G): Si ottengono una proiezione coronale e 2 assi corti dell'aorta ascendente (F e G) a livello del tronco comune (linea rossa) e di AoA (linea blu). Viene misurata La distanza fra queste linee che corrisponde all'altezza degli osti coronarici.

## Bibliografia

1. Cahill, T.J., Chen M, Hayashida K, et al., Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J*, 2018. 39(28): p. 2625-2634.
2. Zamorano, J.L., A. Goncalves, and R. Lang, Imaging to select and guide transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2014. 35(24): p. 1578-87.
3. Maes F, Pierard S, de Meester C et al., Impact of left ventricular outflow tract ellipticity on the grading of aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017. 19(1): p. 37.
4. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR, Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. 12(2): p. 283-296.
5. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N et al, Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2017. 38(38): p. 2879-2887.
6. Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD et al, Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017. 19(1): p. 98.
7. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL et al, Aortic annulus area assessment by multidetector computed tomography for predicting paravalvular regurgitation in patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation: a comparison with transthoracic and transesophageal echocardiography. *Am Heart J*, 2012. 164(4): p. 576-84.
8. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL et al, Feasibility and accuracy of a comprehensive multidetector computed tomography acquisition for patients referred for balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*, 2011. 161(6): p. 1106-13.
9. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL et al, Comparison of accuracy of aortic root annulus assessment with cardiac magnetic resonance versus echocardiography and multidetector computed tomography in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2013. 112(11): p. 1790-9.
10. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ, Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. 8(3): p. 340-60.
11. Hartlage GR, Babaliaros VC, Thourani VH et al, The role of cardiovascular magnetic resonance in stratifying paravalvular leak severity after transcatheter aortic valve replacement: an observational outcome study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014. 16: p. 93.

# UTILITA' DELL'ECOCARDIOGRAFIA DURANTE E DOPO LA PROCEDURA DI TAVI

*Saro Roberto Papanoni, Licia Petrella,  
Franco De Remigis, Francesco Papanoni  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare - Ospedale Mazzini Teramo*

## **La programmazione della TAVI**

L'ecocardiogramma è naturalmente alla base di ogni diagnosi di stenosi valvolare aortica severa e del suo impatto emodinamico, indispensabile per evidenziare co-patologie come una valvulopatia mitralica, una severa disfunzione ventricolare sinistra, un aneurisma con trombo apicale.

Nella programmazione di una sostituzione valvolare per via transcatetere la palla passa poi alla TC cardiosincronizzata considerata ormai il gold standard per la definizione delle dimensioni dell'annulus aortico, dell'altezza degli osti coronarici rispetto ad esso, la distribuzione e l'entità delle calcificazioni, l'anatomia aortica e delle vie di accesso <sup>(1,2)</sup>. Numerosi centri hanno utilizzato a lungo l'ETE 2D/3D per guidare la pianificazione dell'intervento in alternativa alla TC e real-time intraprocedurale come complemento alla fluoroscopia. Essa è stata via via abbandonata tuttavia per la superiorità della TC nella definizione di tutto l'albero vascolare, dei diametri dell'anulus tipicamente ellittico, dell'asse aortico rispetto al piano valvolare ed al ventricolo sinistro, la possibilità di pianificare virtualmente tutti i passaggi della procedura <sup>(1,2)</sup>. Per quanto riguarda la guida intraprocedurale l'ETE richiede l'anestesia generale<sup>(3,4)</sup> attualmente non più eseguita nella gran parte dei centri con vantaggi in termini di rischi e tempi di recupero, può ostacolare la visione fluoroscopica in alcune situazioni ed ingombrare ulteriormente il campo già affollato.

## **L'ecografia durante la procedura di TAVI**

Nondimeno nel corso della procedura di TAVI l'ecografia può riprendere un ruolo essenziale.

### ***Cominciare bene è finire bene: l'accesso vascolare***

Chiave del successo di una TAVI è l'accesso vascolare.

Una puntura perfetta, al centro della parete anteriore della femorale comune, al di sopra della biforcazione ma inferiore al legamento inguinale, in un segmento esente da calcificazioni parietali ed ateromasia riduce significativamente il rischio di severe complicanze emorragiche ed ischemiche che impattano sulla prognosi, i tempi di recupero ed in ogni modo sulla complessità della procedura.

Le immagini della TC ci guidano nella scelta dell'accesso più appropriato in base alle dimensioni del vaso, la sua tortuosità, la presenza di calcificazioni e l'altezza della biforcazione femorale rispetto al repere osseo della testa femorale. Al momento di eseguire la puntura è però necessario sovrapporre una immagine "live" alle informazioni desunte dallo studio preliminare e le modalità di visualizzazione sono rappresentate dall'angiografia da crossover oppure dall'imaging ecografico<sup>(3,4)</sup>.

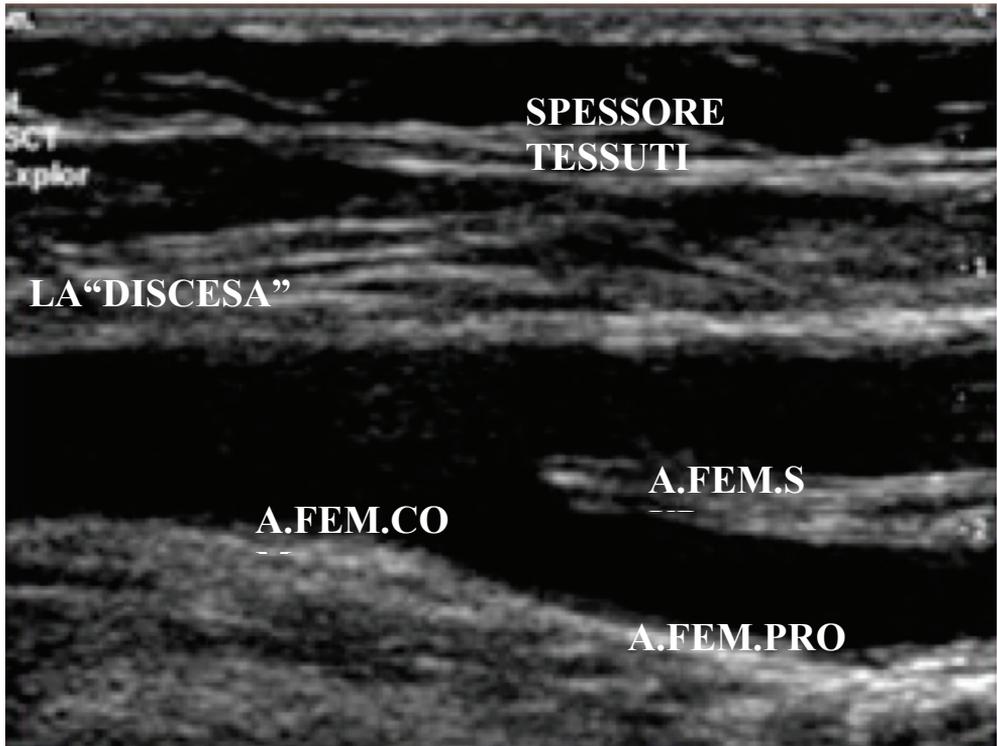
La puntura ecoguidata richiede senz'altro una curva di apprendimento importante da maturare con il suo utilizzo frequente anche per accessi meno aggressivi in ambito arterioso e venoso ma una volta dominata garantisce all'operatore notevoli vantaggi.

Essa consente di risparmiare il tempo richiesto per il crossover, a volte non irrisorio, radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto. L'ecografia in asse lungo permette di apprezzare la posizione della biforcazione distalmente e della discesa in fossa iliaca prossimalmente: questi rappresentano idealmente i limiti caudale e craniale da non superare. Inoltre girando in asse corto si evidenzia la posizione delle calcificazioni nel segmento scelto per la puntura e si può seguire la discesa dell'ago correggendo l'angolazione perchè punge esattamente al centro del vaso evitando la trasfissione della parete posteriore (Fig.1)

La sonda è poi utilissima per pungere la vena femorale necessaria per il posizionamento del PMK provvisorio riducendo il rischio di nuove punture arteriose accidentali causate da decorsi anomali reciproci di vena e arteria femorali e dalle loro insidiose diramazioni.

L'utilità di questo approccio è evidente nel caso di accessi alternativi come l'arteria ascellare<sup>(5,6)</sup>.

La sonda da utilizzare è una lineare ad altra frequenza possibilmente con marker centrale, idealmente inguainata con un kit sterile che ricopra sonda e cavo. In assenza di questi presidi si può ovviare con un guanto sterile ed un telino del campo operatorio. La soluzione fisiologica può sostituire il gel sterile sulla pelle del paziente se questo non è disponibile.



**Fig. 1** Elementi da valutare nella puntura ecoguiadata: distanza dalla sede prescelta di puntura, localizzazione della biforcazione e delle eventuali calcificazioni, inizio della discesa in fossa iliaca

### ***L'arma in più se qualcosa va storto***

La TAVI è poi essenzialmente eseguita con guida fluoroscopica ed emodinamica ma l'ecocardiografo deve rimanere nelle vicinanze pronto ad intervenire per aiutare a dirimere dubbi e soprattutto per l'identificazione e la gestione delle complicanze <sup>(2,3,7,8,9,10)</sup>. In caso di rigurgito periprotetico l'elemento essenziale per la sua quantificazione è il dato emodinamico con la riduzione della pressione diastolica aortica e l'innalzamento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro. L'ecografia transtoracica o transesofagea può aiutare a definire l'estensione del rigurgito rispetto al perimetro della protesi e quindi a monitorizzare l'efficacia della sua correzione spontanea (dovuta all'asstarsi delle protesi autoespandibili ed all'impregnazione del gonnellino distale) o secondaria a postdilatazione <sup>(7)</sup>.

In caso di sospetto ostacolo alla perfusione coronarica per impianto troppo alto un indice importante della sua gravità è la comparsa di alterazioni della cinetica segmentaria oltre che le alterazioni ECG e l'immagine angiografica.

In presenza di collasso emodinamico acuto è essenziale inquadrare in tempi rapidissimi la causa scatenante con tecnica multimodale <sup>(2,3,7,8,9)</sup>.

Tra le cause più temute è il tamponamento cardiaco secondario a perforazione ventricolare sinistra con la guida o il device, perforazione ventricolare destra da parte del PMK provvisorio o la rottura dell'annulus aortico (Fig. 2).



**Fig. 2** Emopericardio acuto rapidamente complicato da tamponamento. L'effetto emodinamico e non la quantità di versamento impone la pericardiocentesi immediata.

mentre quest'ultima evenienza benchè estremamente rara ha bassissime probabilità di risoluzione anche se si riesce ad ottenere il tempestivo intervento del cardiocirurgo che converte l'intervento in open surgery, per le perforazioni il discorso è diverso ed è critica la capacità di anticipazione e la rapidità di diagnosi e trattamento <sup>(3,7,8,9,10)</sup>.

La perforazione del ventricolo sinistro degenera

tipicamente in tamponamento cardiaco in tempi rapidissimi, mentre in caso di perforazione del ventricolo destro, solitamente da parte del PMK provvisorio, il tamponamento è spesso più lento ed accelerato dalla rimozione del PMK che faceva emostasi attraverso la breccia.

Al dato emodinamico del crollo pressorio l'operatore deve quindi avere il riflesso automatico di eseguire una rapida scansione ecografica che differenzi tra un versamento pericardico rapidamente evolutivo, una ipovolemia possibilmente di tipo emorragico ed una severa disfunzione contrattile o valvolare anche dovuta a interferenza della protesi con l'apparato valvolare mitralico.

### L'ecografia dopo la TAVI

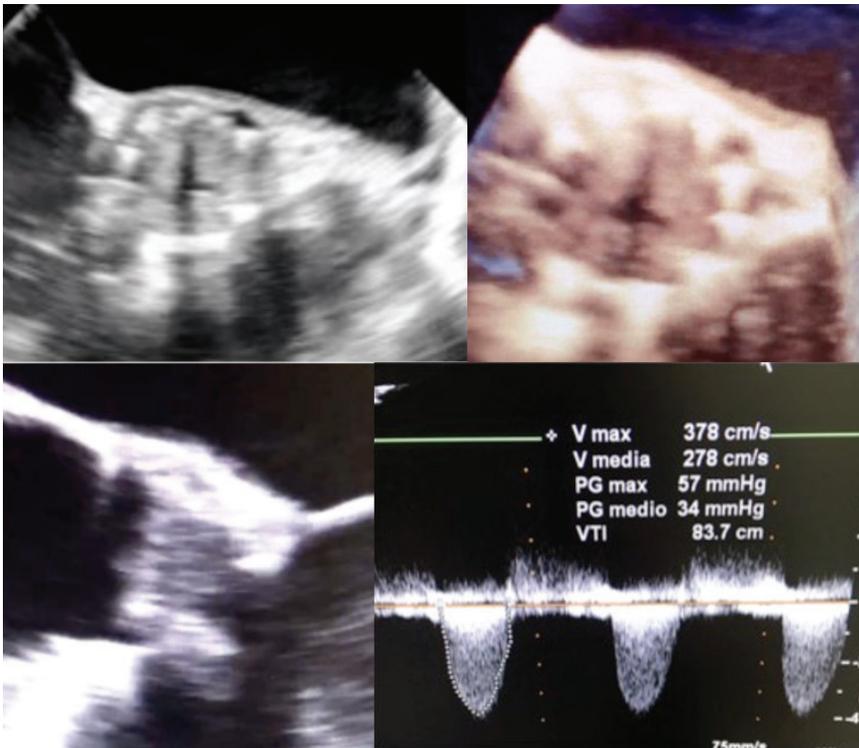
Prima della dimissione del paziente che in assenza di complicanze può avvenire già

in seconda giornata postoperatoria evitando tutti i problemi del prolungato allettamento e del soggiorno in ambiente rianimatorio, è bene eseguire un ecocardiogramma transtoracico per confermare l'assenza di complicanze e definire dei parametri di riferimento per i futuri controlli<sup>(10,11,12)</sup>.

### ***Gli elementi essenziali del controllo pre-dimissione***

Va verificato il corretto posizionamento e funzionamento della protesi valvolare, il gradiente basale massimo e medio, la presenza ed estensione di un eventuale rigurgito periprotetico<sup>(11,12)</sup>.

Il gradiente transvalvolare è tipicamente molto basso o nullo dopo TAVI perchè la scelta della misura "in vivo" con la TC evita il mismatch protesi-paziente più frequente con le protesi chirurgiche. Molto raramente si impiantano protesi percutanee di dimensioni inferiori alla n. 23 anche in pazienti di sesso femminile e di piccola statura. Un gradiente significativo deve quindi far sospettare un problema meccanico o trombotico soprattutto se il cateterismo intraprocedurale non lo segnalava. In tale caso è utile completare la valutazione ecocardiografica con ETE 2D/3D per definire lo spessore dei lembi e la loro mobilità (Fig.3).



**Fig. 3** Aspetti ecoColorDoppler 2D/3D in favore di una trombosi su valvola Edwards n. 23. Aumento dei gradienti transvalvolari, ridotta apertura sistolica con ispessimento ed ipomobilità delle semilunari

Collateralmente dopo la TAVI si assiste ad una precoce riduzione o scomparsa del rigurgito mitralico funzionale frequentemente associato, oltre che una riduzione della pressione polmonare e delle pressioni di riempimento. La funzione sistolica ventricolare sinistra è spesso esaltata dal drammatico crollo del postcarico ed in cuori molto ipertrofici può generare gradienti intracavitari anche severi.

Questi elementi evidenziati all'eco sono essenziali per guidare la terapia medica prima delle dimissioni con riduzione della posologia dei diuretici e parallelo aumento di beta-bloccanti e calcio antagonisti.

### **Il follow-up**

Il follow-up clinico ed ecocardiografico successivo ricalca lo schema dei pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica tradizionale chirurgica con controlli ad 1 mese poi una volta l'anno<sup>(2)</sup>.

## Bibliografia

1. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:74-81.
2. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax et Al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* (2017) 38, 2739–2791
3. Abu-Fadel MS, Sparling JM et Al. Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications: FAUST (Femoral Arterial Access With Ultrasound Trial). Seto AH1, *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Jul;3(7):751-8.
4. Frohlich GM, Lansky AJ, Webb J, et al. Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVR)--systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:41.
5. Ooms JF, Van Mieghem NM. Completely Percutaneous Transaxillary Aortic Valve Implantation Under Local Anesthesia: A Minimalist Alternative Access Approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 14;12(1):e1-e2.
6. Van Mieghem NM, Lüthen C, Oei F, Schultz C, et Al. Completely percutaneous transcatheter aortic valve implantation through transaxillary route: an evolving concept. *EuroIntervention*. 2012 Mar;7(11):1340-2.
7. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1134-41.
8. Rezq A, Basavarajaiah S, Latib A, et al. Incidence, management, and outcomes of cardiac tamponade during transcatheter aortic valve implantation: a single-center study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1264-72.
9. Barbanti M, Yang TH, RodesCabau J, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013;128:244-53.
10. Généreux P1, Webb JG, Svensson LG, et Al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTicTraNscatheTER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1043-52.
11. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et Al. Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications. *Heart* 2012;98Suppl 4:iv52-64.
12. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et Al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2059-2069.



# COME L'EMODINAMISTA UTILIZZA GLI ULTRASUONI NELLE CORONAROPATIE

**Daniela Benedetto**

*Ospedale Civile – Mirano (VE)*

## Introduzione

L'imaging intracoronarico mediante ultrasonografia intravascolare coronarica (IVUS) ed anche l'optical computer tomography (OCT), forniscono preziose informazioni che possono essere utilizzate in sala di emodinamica per ottimizzare le scelte cliniche di angioplastica coronarica. L'ecografia intravascolare coronarica (IVUS) è una tecnica di imaging che, permette lo studio a 360° dei vasi coronarici epicardici mediante valutazione ecografica intraluminale e quindi, un'analisi del vaso arterioso coronarico indipendente dall'angolo di proiezione. Questa tecnica, quindi, fornisce un'immagine diretta e in tempo reale dell'ateroma.

L'acquisizione delle immagini IVUS richiede l'incannulazione del vaso prescelto con un catetere guida ed il successivo inserimento di un filo guida per angioplastica su cui fare avanzare la sonda ultrasonografica (sono disponibili sonde di tipo meccanico ed elettronico). La sonda viene posizionata distalmente alla lesione coronarica che si vuole studiare e quindi ritirata in senso distale-proximale fino all'ostio del vaso, in modo da ottenere una successione di immagini trasversali dei vasi coronarici. L'acquisizione delle immagini IVUS può essere effettuata sia manualmente che ricorrendo ad una trazione automatica del catetere (*pull-back* automatico), applicando una velocità costante pari a 0.5 o 1 mm/sec. e consente di studiare solo un ramo coronarico per volta. Le dimensioni del vaso arterioso sono determinate dall'area delimitata dalla membrana elastica esterna ed il lume delimitato dal bordo dell'intima: tale area è definita *Cross Sectional Area* (CSA) della placca. Tuttavia l'IVUS non deve essere considerata un'alternativa, ma piuttosto una tecnica complementare all'angiografia. L'angiografia coronarica durante la procedura interventistica valuta, infatti, quantitativamente la riduzione del lume vasale, ma può non riconoscere altre caratteristiche morfologiche e strutturali del segmento stenotico. Inoltre la misurazione preprocedurale delle dimensioni del lume e la caratterizzazione della lesione possono facilitare l'accurato dimensionamento dello stent e guidare la strategia di stenting. L'imaging postprocedurale fornisce invece una valutazione del

risultato dello stent, permettendo un'eventuale ottimizzazione. Studi di validazione istologica hanno dimostrato che la placca aterosclerotica può essere classificata in lesioni a composizione prevalentemente lipidica, fibrosa o calcifica. Quindi, sulla base dell'ecogenicità delle strutture analizzate, l'IVUS consente di identificare tre tipi di placca:

- 1) placca ipoecogena, o soffice, caratterizzata da ecoriflettenza diversa da quella della membrana elastica esterna;
- 2) placca fibrosa, con ecoriflettenza simile a quella dell'avventizia e caratterizzata da un alto contenuto di collagene ed elastina;
- 3) placca calcifica, ecoriflettente con cono d'ombra.

C'è da dire, però, che la metodica risulta meno accurata nell'identificare il tessuto lipidico. Per quanto riguarda i depositi di calcio, invece, l'IVUS presenta una sensibilità ed una specificità significativamente superiore all'angiografia. Ci sono prove crescenti da studi osservazionali, studi randomizzati controllati (RCT) e meta-analisi, che l'utilizzo dell'imaging intravascolare non solo migliora il risultato procedurale acuto, ma migliora anche i risultati clinici. Nonostante ciò, la sua adozione rimane spesso limitata nella pratica clinica di routine e altamente eterogenea in base alla regione geografica. Negli ultimi decenni, IVUS e OCT si sono progressivamente evoluti in termini di prestazioni tecniche (risoluzione più elevata) e aspetti procedurali (ritiro più veloce, rilevazione e misurazione automatica del carico di placca e co-registrazione con angiografia). Ciò ha determinato un aumento di utilizzo di tali metodiche nella routine operatoria, soprattutto in casi specifici.

La tomografia a coerenza ottica (OCT - Optical Coherence Tomography) è una tecnologia di imaging ad alta risoluzione che utilizza una sorgente di luce vicina alla radiazione infrarossa (near infrared light, lunghezza d'onda compresa tra 1280 e 1350 nm) per visualizzare le strutture biologiche all'interno di un tessuto attraverso la riflessione delle radiazioni ottiche. La riflessione del fascio di luce genera immagini ad alta risoluzione delle pareti vasali e delle lesioni coronariche. Una sottile fibra ottica (0,019 inches) viene inserita all'interno delle coronarie durante un tradizionale esame coronarografico. La luce riflessa viene comparata a un fascio luminoso di riferimento, relativo ad una lunghezza predefinita e così si ottengono immagini con una risoluzione superiore a quelle ultrasonografiche (IVUS). Con l'OCT si evidenziano i tre strati della parete coronarica: l'intima, la media e l'avventizia. La risoluzione dell'OCT consente di evidenziare le due strutture che delimitano la media: la lamina

elastica interna e l'esterna. In presenza di una placca complicata l'OCT è in grado di rilevare il trombo, che appare come una massa ecoriflettente all'interno del lume. Le dissezioni o fissurazioni di placca si apprezzano come sottili lembi di tessuto e sono di usuale riscontro nei soggetti con sindrome coronarica acuta. L'OCT permette accurate misurazioni delle aree e dei diametri luminali. In presenza di un pool lipidico è possibile misurare la capsula fibrosa che lo delimita internamente e lo spessore e l'area della formazione lipidica. Infine definisce l'esatta localizzazione delle maglie dello stent ed una eventuale incompleta apposizione delle maglie. Il limite dell'OCT è che la luce ad infrarossi emessa possiede una bassa penetrazione, rendendo impossibile lo studio delle componenti della placca ad una profondità superiore ad 1-1.5 mm.

### **Relazione tra IVUS e Angiografia coronarica e tra IVUS ed OCT: studi clinici**

I benefici legati all' utilizzo dell'imaging intracoronarico sono stati ampiamente valutati in numerosi studi, (otto studi randomizzati e controllati) che hanno confrontato IVUS-guidato con PCI guidato da angiografia. Tra questi, gli studi IVUS-XPL (lunghezza della lesione > 28 mm) e CTO-IVUS (occlusioni croniche totali) hanno mostrato una significativa riduzione degli eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) con la guida IVUS. Il beneficio è stato determinato da una riduzione della restenosi precoce e tardiva dello stent in entrambi gli studi.

Una meta-analisi di sette trial randomizzati controllati (3192 pazienti), che includeva solo pazienti trattati con DES, ha confermato la superiorità della procedura IVUS guidata rispetto alla sola angiografia nel ridurre il rapporto MACE e trombosi da stent. La durata del follow-up in questi studi era compresa tra 12 e 24 mesi. Questi risultati sono stati confermati in una successiva meta-analisi che includeva 2345 pazienti da RCT in cui sono stati utilizzati DES di nuova generazione. Una significativa riduzione di MACE, TLR e TVR è stata anche dimostrata in una meta-analisi di RCT specificatamente in pazienti con lesioni complesse. Una meta-analisi aggiornata comprendente otto RCT (3276 pazienti) ha confermato la superiorità della PCI guidata da IVUS per la riduzione del MACE e del TLR guidato dall'ischemia dopo l'impianto di DES.

Diversi punti richiedono considerazione nell'interpretazione di questi risultati. Innanzitutto, il bias principale della maggior parte dei RCT che hanno dimostrato un andamento favorevole, in assenza di superiorità statistica del trattamento IVUS guidato di routine, è probabilmente correlato al potere limitato degli studi individuali. Inoltre l'inclusione di lesioni non complesse e, almeno in parte, l'assenza di un protocollo di guida specificato, rappresentano ulteriori limiti. Infatti, è stata osservata una riduzione

significativa degli eventi MACE negli studi che hanno valutato pazienti con lesioni lunghe e occlusioni croniche totali, nonché in meta-analisi che includevano tutti gli RCT disponibili.

Recentemente, due RCT dedicati hanno confrontato direttamente la PCI guidata verso OCT e quella guidata da IVUS rispetto agli endpoint clinici. ILUMIEN-III ha affrontato la questione se la PCI guidata da OCT utilizzando un protocollo di ottimizzazione specifico sia paragonabile alla PCI guidata da IVUS. Sono stati arruolati un totale di 450 pazienti (lunghezza mediana della lesione di 15,5 mm, esclusione delle lesioni del tronco comune e CTO, 36% dei pazienti presentava sindrome coronarica acuta). L'endpoint primario, era non inferiore dopo PCI guidata da OCT e IVUS. L'espansione minima e media dello stent con PCI guidata da OCT è stata paragonabile alla PCI guidata da IVUS e significativamente migliorata rispetto alla PCI guidata dalla sola angiografia. La post-dilatazione era necessaria al fine di ottenere un'espansione dello stent di almeno il 90% nelle due metà prossimale e distale dello stent, un criterio unicamente introdotto per il braccio OCT in questo studio. In particolare, l'obiettivo di espansione richiesto dal protocollo è stato raggiunto solo nel 41% dei casi guidati da OCT e la differenza era minima rispetto al gruppo IVUS, in cui non erano stati predefiniti i criteri di espansione.

L'OPINION RCT invece comprendeva 829 pazienti con lesioni relativamente semplici (lunghezza della lesione 18 mm) e ha testato se la PCI guidata da OCT, utilizzando un approccio basato sul lume, fosse non inferiore alla PCI guidata da IVUS rispetto all'endpoint clinico di restenosi della lesione entro 12 mesi post-PCI. È quindi il primo studio OCT formalmente progettato per un endpoint clinico. L'endpoint primario non differiva tra i gruppi (5,2% vs 4,9%, P per non inferiorità <0,05). Inoltre, la restenosi intra-stent valutata mediante angiografia coronarica quantitativa a 8 mesi era simile e la restenosi binaria era identica tra i gruppi. Gli studi di ILUMIEN-III e OPINION hanno dimostrato che l'OCT non è inferiore alla IVUS rispetto al risultato procedurale in acuto, così come per i risultati clinici a medio termine. Sebbene sia necessario uno studio dedicato per confrontare la procedura OCT guidata rispetto all'angiografia, gli studi sopra citati suggeriscono che gli esiti clinici superiori dell'utilizzo dell'IVUS sono probabilmente applicabili anche all'OCT. È opinione condivisa che IVUS e OCT siano equivalenti e certamente superiori all'angiografia, nel guidare e ottimizzare la maggior parte delle procedure PCI. Entrambe le modalità possono identificare le caratteristiche di impianto di stent ottimale (espansione, apposizione e complicitanze), così come i meccanismi di stent failure che non possono essere catturati utilizzando l'angiografia coronarica da sola.

Nonostante questi benefici, l'utilizzo dell'imaging intracoronarico di routine, allo stato attuale, rimane un argomento oggetto di controversie.

## Valutazione qualitativa coronarica mediante IVUS

La struttura delle arterie periferiche e coronariche è stata studiata ampiamente con IVUS sia in vivo che in vitro. Coronarie prive di placca o iperplasia intimale mostrano un contorno luminale costituito da una struttura monolaminare; mentre pressoché costantemente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, si osserva una struttura trilaminare a bersaglio, con un contorno interno più denso, corrispondente alla placca/iperplasia intimale, una banda a bassa ecorifrangenza corrispondente alla tunica muscolare media, ed un contorno esterno ecorifrangente legato al passaggio tra tunica media e membrana elastica esterna con l'avventizia.

L'IVUS valuta la progressione della placca aterosclerotica; ciò si manifesta con un aumento dello spessore intimale (contorno interno più denso) e permette una parziale caratterizzazione della composizione della placca aterosclerotica. Dal confronto con studi istopatologici, emerge il fatto che una bassa ecodensità all'IVUS è correlata con presenza di materiale altamente cellulare di trombo o di placca ricca di lipidi; placche fibrose o fibrocalcifiche al contrario, presentano più elevata ecodensità, simile o superiore a quella dell'avventizia, e manifestano più o meno ampiamente il fenomeno dello "shadowing" e della riverberazione in sede della calcificazione.

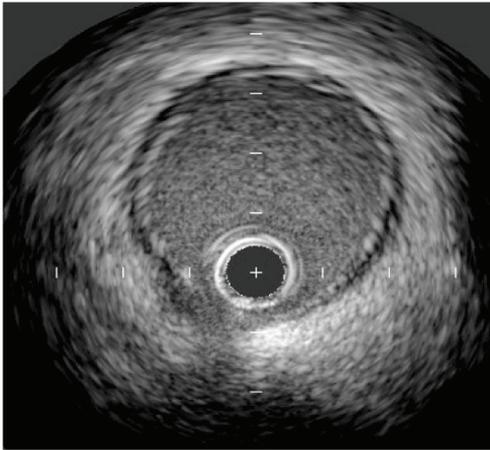
Lo stent guidato da IVUS si basa sui diametri di riferimento dei vasi prossimali e distali o sui diametri della lamina elastica esterna del sito della lesione (di solito arrotondata per difetto di circa 0,5 mm); diametri di lumen di riferimento che sono in genere più grandi che per l'angiografia, specialmente in vasi piccoli. Poiché le arterie sono raramente esenti da malattia, le lunghezze degli stent si basano su zone di atterraggio prossimale e distale, in cui il bordo dello stent incontra la parete o la placca del vaso non frastagliata, con i lumi più grandi e la placca minore.

I predittori IVUS di trombosi precoce o restenosi nello stent sono sottoespansione dello stent (area minima dello stent o piccola area minima del lume nei pazienti con sindrome coronarica acuta a causa di trombo o sporgenza dei tessuti) e dissezioni del bordo del vaso o identificazione del carico della placca. Una maggiore espansione dello stent e un minor carico sulla placca del bordo dello stent massimizzeranno la probabilità di pervietà dello stent a lungo termine. L'area minima dello stent prevede la restenosi in-stent o eventi clinici.

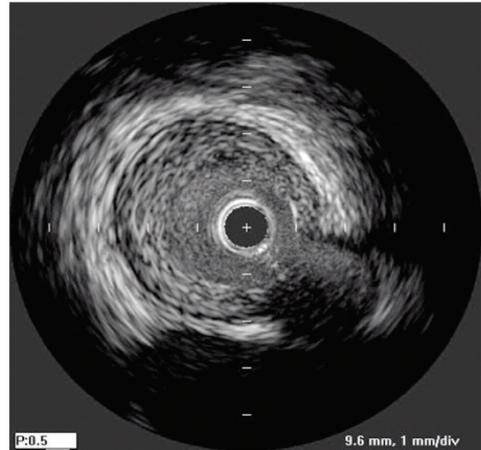
È importante sottolineare i molti tranelli che si possono presentare al neofita emodinamista nell'interpretazione delle immagini ecocardiografiche intravasali: in primo luogo la deposizione di materiale lipidico o di degenerazione necrotica può generare un'area a bassa ecodensità, spesso localizzata all'interno di una placca fibrosa o fibrocalcifica e separata dal lume vasale da cappuccio fibroso di vario spessore che

può non essere ben riconoscibile. Una delle situazioni più frequenti è che tra l'intima e l'avventizia si possa creare un'area ecopriva per presenza di dissezione (falso lume) o per la presenza di un'ampia placca che attenua il segnale ultrasonografico. Inoltre, normalmente la presenza di un cono d'ombra e/o riverberi rappresenta un marker specifico di calcificazione con alta sensibilità e specificità ma, l'estrema ecodensità generata da una placca fibrosa densa e la conseguente attenuazione del segnale IVUS, possono mimare la presenza di un cono d'ombra.

Infine L'IVUS non ha difficoltà ad identificare il trombo quando questo si presenta come una massa mobile, che protrude nel lume. Al contrario il trombo murale che aderisce alla parete del vaso è di diagnosi più difficile, la sua ecodensità eterogenea infatti può risultare, anche per un occhio esperto, di difficile diagnosi perché spesso non ci sono ben visibili elementi di caratterizzazione strutturale.



*Fig I: coronarie prive di placca*



*Fig II: coronarie con placca ateromasica*

### **Raccomandazioni per l'utilizzo di ultrasonografia coronarica, identificazione della lesione e delle sue caratteristiche**

In accordo con le attuali linee guida e con le opinioni dei cardiologi interventisti, la strategia procedurale e l'ottimizzazione del risultato di stent, sono le principali indicazioni cliniche per l'imaging intracoronarico. Nel gruppo IVUS di uno studio randomizzato, la presenza di un'area minima di stent maggiore del lume di riferimento distale era associata a un tasso di eventi di 1 anno dell'1,5%. Nove studi randomizzati pubblicati e 30 registri hanno confrontato l'impianto di stent a rilascio di farmaco guidato da IVUS rispetto alla guida angiografica convenzionale. La guida IVUS è associata a un minor

numero di eventi cardiaci avversi maggiori e ad endpoint secondari gravi di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio e trombosi dello stent, specialmente nelle meta-analisi di studi randomizzati (tabella 1). Con la guida IVUS dell'impianto di stent, la post-dilatazione viene utilizzata più frequentemente e con palloncini più grandi; le dimensioni degli stent, i diametri minimi angiografici finali del lume e le aree minime di stent IVUS sono più grandi (cioè hanno una migliore espansione dello stent) e sono necessari più stent o stent più lunghi per ridurre al minimo la mancanza geografica e trattare le dissezioni dei bordi.

**Table 2. Recommendations on the adjunctive use of intravascular imaging for diagnostic evaluation of coronary artery disease, guidance and optimization of PCIs**

Diagnostic assessment of coronary lesions	
Consensus opinion	Angiographically unclear/ambiguous findings (e.g. dissection, thrombus, calcified nodule)
	Assessment of left main stenosis
	Complex bifurcation lesions
	Suspected culprit lesion of ACS
PCI guidance and optimization	
RCT evidence	Long lesions
	Chronic total occlusions
Consensus opinion	Patients with acute coronary syndromes
	Left main coronary artery lesions
	Two stents bifurcation
	Implantation of bioresorbable scaffolds
	Patients with renal dysfunction (IVUS)
Identification of mechanism of stent failure	
Restenosis	
Stent thrombosis	

I pazienti con lesioni del tronco comune dovrebbero sempre effettuare interventi di angioplastica guidati da imaging mediante IVUS, sia per le particolari difficoltà nella valutazione angiografica, sia per la complessità procedurale, e soprattutto a causa delle conseguenze cliniche di un risultato subottimale in questo contesto. Inoltre vi sono prove sempre più evidenti dei vantaggi dell'imaging intravascolare nel guidare

il posizionamento dello stent in lesioni complesse o nelle occlusioni croniche e nei pazienti che presentano sindrome coronarica acuta.

L'IVUS va inoltre effettuato nei pazienti in cui si sospetta una dissezione coronarica. L'utilizzo dell'imaging intravascolare è cruciale nell'identificazione di stent malapposti o sottoespansi.

Infine i pazienti ad alto rischio di sviluppare danno renale acuto indotto dal contrasto possono trarre beneficio dalla PCI guidata da IVUS perché si utilizza un minor volume di contrasto. (Tabella 1)

a) Identificazione della lesione culprit

Gli studi di anatomia patologica in pazienti con sindrome coronarica acuta che sono morti

improvvisamente hanno identificato la rottura della placca della lesione colpevole nel 60-65%, l'erosione della superficie della placca nel 30-35% e i noduli calcificati nel 5%. La via finale comune è la formazione di trombi. A volte, la lesione colpevole è evidente clinicamente; ma in uno studio, quasi il 50% dei pazienti, non ha avuto lesioni identificabili o sono presenti multiple lesioni potenziali colpevoli. Il rimodellamento positivo (definito come l'area della lamina elastica esterna del sito della lesione che è maggiore dell'area della lamina esterna di riferimento) è più comune nelle lesioni dei pazienti con sindrome coronarica acuta ed è associato alla rottura della placca e alla formazione di trombi. Al contrario, il rimodellamento negativo (definito come un'area della lamina elastica esterna del sito della lesione di dimensione inferiore all'area di riferimento) è più comune nei pazienti con lesioni target stabili. IVUS e OCT rilevano rotture della placca in circa la metà dell'infarto miocardico ad elevazione ST, anche se è la risoluzione superiore con OCT che permette di delineare nettamente la cavità sede di rottura e il frammento residuo del cappuccio fibroso della placca rotta. Sebbene alcuni autori proponano criteri diagnostici specifici per le erosioni, altri suggeriscono che quasi tutte le lesioni con un cappuccio fibroso rotto presentano erosioni e che tutte le lesioni con un cappuccio fibroso intatto hanno una storia naturale più benigna rispetto alle rotture della placca, e in questi casi potrebbe essere possibile evitare lo stent. Inoltre, se confrontato con il gold standard dell'angiografia, OCT e IVUS possono distinguere tra trombo rosso e bianco sebbene il trombo rosso possa oscurare la morfologia della placca sottostante.

b) È la placca (o il paziente) ad essere vulnerabile?

#### Placche vulnerabili

Il fibroateroma a cappuccio sottile, il precursore della rottura della placca trombotica, è il tipo più comune di placca vulnerabile. Gli studi IVUS in vitro hanno suggerito quattro morfologie coerenti con un fibroateroma a capsula sottile: grande carico di placca, placca attenuata (aspetto dell'ombreggiamento in assenza di calcificazione), zone ecolucenti superficiali e calcificazioni chiazzate. Tuttavia, in studi clinici prospettici, un grande carico di placca, zone ecolucenti superficiali e calcificazioni chiazzate (ma non una placca attenuata) sono stati associati ad eventi avversi, incluso infarto del miocardio, ricovero in ospedale e necessità di intervento percutaneo durante follow-up. L'importanza di riconoscere un grande carico di placca è evidenziata da studi che dimostrano che un carico di placca di circa il 70% può essere usato per predire un ateroma a capsula sottile e per differenziare un fibroateroma rotto o non rotto oppure una placca differenziata colpevole di rotture rispetto a un gruppo di placche che includono sia fibroateromi a capsula sottile che rotture non colpevoli.

L'adeguatezza dell'imaging invasivo per lo screening di placche vulnerabili dipende dalla prevalenza dei fibroateromi a capsula sottile (rispetto alle erosioni) e dalla frequenza e dalla rapidità con cui si sviluppano e rimangono stabili, dall'effetto della farmacoterapia contemporanea e dalle complicanze associate all'imaging invasivo. Gli studi di imaging intravascolare seriale (istologia virtuale-IVUS, OCT, NIRS o una combinazione di queste tecniche) mostrano che la morfologia della placca può cambiare entro pochi mesi senza causare la rottura della placca, specialmente in pazienti con una lesione stabile trattata con statine ad alto dosaggio. La rottura e la guarigione della placca sono spesso silenziose e ricorrenti, portando alla progressione della lesione, all'aumento del carico della placca e alla necessità di rivascolarizzazione piuttosto che eventi come morte o infarto del miocardio. Il confronto tra tecnologie concorrenti per la rilevazione del fibroateroma a capsula sottile e studi istologici hanno mostrato disaccordo tra il 25-30% tra le varie tecniche. Alla fine, studi prospettici diretti con follow-up a lungo termine decideranno la migliore tecnica per rilevare una placca vulnerabile.

### **Pazienti vulnerabili**

Anche un imaging parziale potrebbe fornire una visione della morfologia dell'aterosclerosi sottostante. Rotture multiple della placca (visibili con IVUS o OCT), maggiore carico di placca o rimodellamento positivo (visibile con IVUS), placche ricche di lipidi (visibili con NIRS o OCT) identificano un paziente suscettibile di una possibile sindrome coronarica acuta o morte cardiaca improvvisa, definendo questa categoria di pazienti come vulnerabili.

I comuni denominatori sembrano essere la diffusione del carico aterosclerotico complessivo o la complessità della composizione della placca sottostante.

### **Rilevazione del calcio**

La calcificazione coronarica è un marker di aterosclerosi e un fattore determinante per la sottoespansione dello stent. IVUS è più sensibile e specifico dell'angiografia; tuttavia, IVUS non può penetrare nel calcio, quindi la valutazione è limitata all'arco e alla lunghezza del calcio. Al contrario, OCT può penetrare nel calcio per valutare spessore, area e volume del calcio. Sebbene grandi quantità di calcio siano, in generale, associate alla sottoespansione di stent, non vi sono limiti specifici riguardanti la quantità di calcio che è sicuramente associata alla sottoespansione però alcuni studi OCT hanno indicato che depositi di calcio più sottili (<0,5 mm) sono associati alla frattura del calcio dopo la pre-dilatazione del palloncino; e la frattura del calcio è, a sua volta, associata a una maggiore espansione dello stent.

## **Ottimizzazione del posizionamento acuto degli stent**

L'uso più comune per l'imaging intravascolare (IVUS o OCT) è di guidare e ottimizzare l'impianto di stent. Idealmente, questo inizia con l'imaging pre-intervento per identificare la necessità di preparazione della lesione come la modifica della placca e per selezionare la dimensione e la lunghezza dello stent appropriate. Continua con l'imaging interattivo, seguito da ulteriore dilatazione del palloncino o impianto di stent e successivo controllo post espansione di ulteriore palloncino non compliant per ridurre al minimo la sottoespansione. L'utilizzo dell' IVUS è dirimente inoltre per identificare e trattare le complicanze.

## **Stenting del tronco comune**

L'IVUS ha un ruolo rilevante ed anche di routine nel caso di procedure di stenting del tronco comune proprio perchè l'interpretazione della malattia del tronco comune richiede particolare attenzione a causa della sua importanza prognostica.

La presenza di patologia ostiale o al tratto distale in biforcazione rende spesso difficile effettuare una adeguata valutazione della rilevanza della stenosi, e il cardiologo interventista è spesso in dubbio se utilizzare una metodica di riserva di flusso coronarico (FFR) rispetto a una migliore comprensione delle caratteristiche anatomiche della lesione. Idealmente, l'uso concomitante dell'imaging intravascolare e dell'FFR fornirebbe una valutazione completa di una lesione del tronco comune ma nel mondo reale i costi delle attrezzature e i vincoli temporali limitano questa strategia. Inoltre, la valutazione della riserva di flusso può essere difficile, specialmente in situazioni con malattia concomitante in serie dell'arteria discendente anteriore sinistra o dell'arteria circonflessa. Di conseguenza, all'uso di misurazioni derivate da immagini per predire l'ischemia è stata data una raccomandazione Classe IIa nelle più recenti linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica. Gli interventi su tronco comune guidati da IVUS comprendono la valutazione pre-intervento della gravità del tronco comune: valutazione dell'imaging diretto della malattia a livello dell'ostio del vaso e della discendente anteriore e del vaso circonflesso e della biforcazione di questi nel tronco comune; ciò aiuta a selezionare la strategia di stent appropriata e prevedere l'eventuale occlusione laterale e l'ottimizzazione dello stent.

Il valore clinico della PCI guidata da IVUS è stato studiato in un piccolo RCT di 123 pazienti anziani (di età > 70 anni) sottoposti a rivascolarizzazione con DES di seconda generazione. A 2 anni, l'utilizzo dell' IVUS ha comportato un minor rischio di MACE, che è stato determinato da una significativa riduzione dei target lesion revascularization (TLR).

Esistono prove approfondite per supportare la procedura di angioplastica IVUS gui-

data del tronco comune in studi non randomizzati. Nello studio più ampio, comprendente 1670 pazienti trattati con DES, analisi di propensione hanno dimostrato che l'uso dell'IVUS era associato a MACE ridotta (morte cardiaca, MI o TLR) entro 3 anni (11,3% vs 16,4%,  $P = 0,04$ ). La riduzione della MACE è stata in gran parte determinata dalla mortalità per tutte le cause e non da MI o TLR, lasciando aperta la questione riguardante il meccanismo del beneficio di sopravvivenza osservato. In questo studio sono inoltre stati osservati nel gruppo IVUS l'utilizzo di stent più grandi con una migliore espansione, post-dilatazione più frequente e con atmosfere più elevate e minore utilizzo di tecniche a due stent. Infine una meta-analisi di 10 studi ha mostrato un rischio significativamente più basso di morte per tutte le cause, morte cardiaca e trombosi da stent per interventi del tronco comune guidati da IVUS.

La riduzione osservata della mortalità senza una chiara spiegazione meccanicistica suggerisce che i risultati di questi studi possano essere influenzati dalla presenza di fattori confondenti residui, ma il suo utilizzo nella pratica clinica di numerose sale di emodinamica ad alto flusso decreta questa metodica come ausilio fondamentale nello stenting di lesioni complesse come quelle del tronco comune con elevato rischio di TRL.

Inoltre lo studio LITRO ha permesso di definire un Cut-off ecografico dell' IVUS nelle stenosi del tronco comune, infatti il valore cut off di  $6 \text{ mm}^2$  è risultato avere la massima sensibilità e specificità per rilevare l'ischemia. A 2 anni, l'esito dei pazienti differiti con area minima luminale (MLA) maggiore di  $6 \text{ mm}^2$  era equivalente a quello del gruppo rivascolarizzato. È importante sottolineare che l'esito dei pochi pazienti con  $\text{MLA} < 4,5 \text{ mm}^2$  che non sono stati sottoposti a rivascolarizzazione è stato significativamente peggiore. Di conseguenza, sembra ragionevole posticipare la rivascolarizzazione LMCA se l' $\text{MLA} > 6 \text{ mm}^2$ , per intervenire se l' $\text{MLA} < 4,5 \text{ mm}^2$  e considerare un'ulteriore valutazione con FFR se l' $\text{MLA}$  è tra  $4,5$  e  $6 \text{ mm}^2$ , con un'adeguata considerazione delle comorbidità associate.

### **La sindrome coronarica acuta**

Il gold standard di trattamento per i pazienti che presentano dolore toracico acuto e sopraslivellamento ST (STEACS) è una valutazione angiografica immediata. Nella maggior parte dei pazienti, viene identificata una lesione colpevole e viene eseguita una ricanalizzazione con stenting. Tuttavia, l'incertezza diagnostica può esistere e il medico deve considerare le eziologie non aterosclerotiche, se presentano sintomi atipici, profili demografici, profili di rischio clinici insoliti o l'assenza di malattia ostruttiva coronarica (CAD significativa sull'angiografia (4-10%) di pazienti che presentano ACS elevazione ST]. L'esclusione di un'eziologia aterosclerotica degli ACS ha impor-

tanti impatti per tutta la vita del paziente, evitando una diagnosi errata e riducendo al minimo l'esposizione a terapie anti-trombotiche/anti-piastriniche e anti-aterosclerotiche acute.

L'interpretazione angiografica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMACS) pone sfide maggiori a causa dell'eterogeneità della presentazione, alle modifiche dell'elettrocardiogramma (ECG) e alla possibile assenza di anomalie della cinetica ventricolare. Una lesione colpevole identificabile può essere assente anche nel 30% dei pazienti e più del 10% dei pazienti può avere più lesioni colpevoli all'angiografia. Analogamente ai pazienti che presentano STEACS, il 4-10% delle NSTEMACS manifesta una patologia coronarica non ostruttiva ma comunque un rischio molto elevato di eventi futuri.

È importante riconoscere la debolezza intrinseca dell'angiografia coronarica nel valutare con precisione la geometria del vaso, le dimensioni effettive del lume, inoltre questa risulta molto poco specifica nell'identificare i componenti della placca e la presenza di trombi.

Nei casi in cui esista un'incertezza della diagnostica angiografica nei pazienti con ACS, è stata proposto con efficacia un ruolo per l'IVUS nel migliorare la diagnosi e guidare il trattamento.

L'imaging intracoronarico può infatti delineare la discontinuità luminale, documentare l'interruzione della placca e la presenza di trombi associati, segni distintivi di una lesione culprit.

La rilevazione ecografica intravascolare del trombo è più impegnativa, ma può essere migliorata mediante imaging specifico a livello del presunto trombo e una piccola iniezione di contrasto per evidenziare il contorno luminale. L'avvento dell'IVUS ad alta definizione permette una risoluzione superiore e migliori capacità diagnostiche.

### **Occlusioni croniche coronariche**

Il beneficio della procedura IVUS guidata è maggiore nei pazienti con sindrome coronarica acuta o lesioni complesse (tronco comune, biforcazione, occlusioni croniche totali o lesioni lunghe) rispetto ai pazienti con qualsiasi presentazione clinica cardiovascolare o qualsiasi lesione vascolare. Oltre all'ottimizzazione degli stent, IVUS ha applicazioni specifiche durante gli interventi coronarici per i vasi con occlusione totale cronica. Nell'approccio anterogrado, l'uso di IVUS aiuta ad indentificare la presenza del cappuccio prossimale, permette più facilmente il rientro della guida nel vero lume dopo il passaggio subintimale e conferma la posizione del filo guida nel lume vero distale prima dell'impianto dello stent. Nell'approccio retrogrado, IVUS (che è avanzato sul filo guida anterogrado) è utile nel guidare l'attraversamento del filo guida retrogrado dal falso lume

al vero lume, anche se viene effettuata la tecnica CART di trattamento della lesione. Il principale ostacolo alla guida IVUS è il calcio (all'interno della placca) che oscura il moncone di occlusione o compromette il rilevamento del vero lume collassato. La sonda IVUS ha un visione laterale, quindi il catetere deve essere inserito nell'occlusione o in un collaterale vicino per visualizzare il moncone di occlusione. Negli studi di registro e in uno studio randomizzato, la guida IVUS è associata a migliori risultati del trattamento di occlusione totale cronica.

### **Dissezione spontanea dell'arteria coronaria (SCAD)**

La dissezione spontanea dell'arteria coronaria è osservata nel 2-4% delle angiografie coronariche intraprese per sindrome coronarica acuta. Inoltre nelle donne in pre-menopausa intorno o sotto i 50 anni che presentano all'esordio infarto con sopraslivellamento del tratto ST la prevalenza angiografica di SCAD è del 10,8%.

Proprio perché le caratteristiche angiografiche di questa manifestazione possono variare considerevolmente ed è stato proposto un sistema di classificazione. Il tipo 1 rappresenta il classico difetto coronarico lineare, un ritardo di progressione del flusso di contrasto avviene in poco meno del 50% casi. I difetti di tipo 2 sono più comunemente osservati, possono comportare o una brusca riduzione del calibro del vaso nel punto di dissezione con successiva normalizzazione al tratto successivo (Tipo 2a) o con riduzione del calibro persistente anche nel vaso distale (tipo 2b).

La dissezione spontanea dell'arteria coronaria può spesso imitare angiograficamente l'aterosclerosi coronarica o addirittura essere indistinguibile da un'occlusione trombotica. I risultati degli studi mediante imaging intravascolare hanno aumentato la consapevolezza della comunità interventistica nell'ambito delle SCAD. L'imaging intravascolare ha fornito approfondimenti sull'eziologia, grazie all'evidenza di separazione dell'intima e della media dall'avventizia, e può aiutare a confermare la diagnosi e guidare il trattamento.

Tuttavia, una percentuale significativa di SCAD può essere diagnosticato angiograficamente, limitando così l'utilizzo del catetere del device dentro la dissezione che potrebbe comportare rischi di propagazione della dissezione e chiusura del vaso. Pertanto, quando possibile, è consigliato un approccio conservativo e l'utilizzo dell'IVUS dovrebbe essere adottato quando il flusso viene ripristinato.

Un recente documento di posizione ESC / ACCA su SCAD supporta il ruolo dell'imaging intravascolare in cui l'angiografia presenta immagini incerte.

Infine, se è ritenuto necessario il trattamento percutaneo a causa di ischemia in corso o instabilità clinica, è importante riconoscere che esiste un aumentato rischio di complicanze procedurali, di conseguenza l'imaging può fornire indicazioni importanti,

in particolare la conferma della posizione del filo nel vero lume, l'estensione longitudinale dell'interruzione del vaso e le dimensioni del vaso per il dimensionamento dello stent, che può essere angiograficamente problematico soprattutto in presenza di ematoma intramurale esteso.

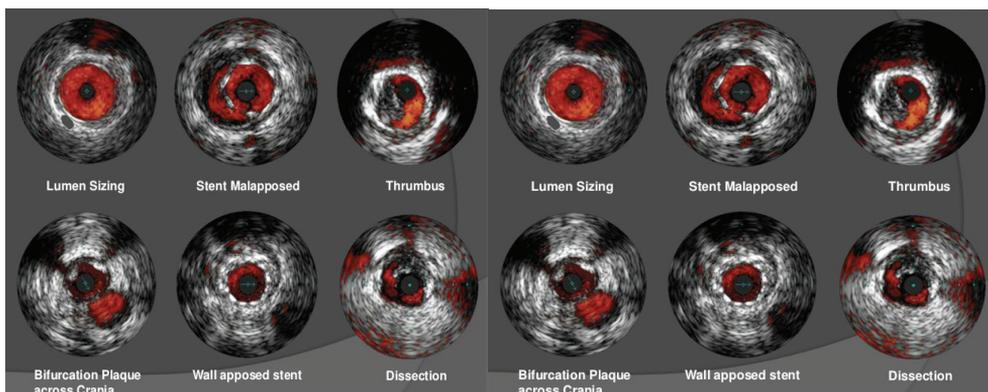
Inoltre, la profondità di penetrazione dell'immagine di IVUS può essere vantaggiosa nelle dissezioni prossimali dei vasi, in cui il falso lume allunga la lamina elastica esterna, aumentando le dimensioni del vaso.

### **Malapposizione acuta di stent**

Esistono molti malintesi sull'importanza della malapposizione acuta dello stent ( la mancanza di contatto con la parete del vaso dello stent ) e sui suoi effetti sugli esiti dopo l'impianto di stent a rilascio di farmaco. Con l'impianto guidato da IVUS, si osserva una malapposizione acuta di stent in circa il 15% degli stent metallici e, a causa della risoluzione e del lavaggio superiori durante l'imaging, in metà degli stent posizionati mediante OCT. Tuttavia, ci sono poche prove che suggeriscono che la malapposizione acuta di stent sia associata ad eventi avversi, specialmente quando si confrontano i pazienti con o senza malapposizione acuta di stent, in parte perché la maggior parte delle malapposizioni si risolvono durante il follow-up.

### **Le implicazioni della trombosi dello stent o della restenosi**

Non esiste una causa di trombosi o restenosi dello stent. Entrambi sono stati ampiamente studiati con IVUS e OCT. Le cause della restenosi nello stent sono l'iperplasia neointimale, la sottoespansione cronica dello stent, la neoaterosclerosi e la frattura dello stent. La trombosi precoce dello stent (<30 giorni dopo l'impianto) è principalmente correlata a fattori procedurali tra cui la sottoespansione dello stent e le dissezioni del bordo o gli ematomi intramurali. Al contrario, i risultati più comuni nella trombosi dello stent molto tardivo (oltre 1 anno dopo l'impianto) sono la malapposizione dello stent (presumibilmente malapposizione acquisita in ritardo, ma forse anche la malapposizione al basale che è persistita o aumentata durante il follow-up), la neoaterosclerosi e la non completa copertura dello stent da parte dell' endotelio. L'OCT è superiore all'IVUS nella valutazione della trombosi dello stent e della restenosi nello stent poiché IVUS non è in grado di valutare la copertura dello stent o di rilevare con precisione la presenza di trombi o neoaterosclerosi ricchi di lipidi e neointima nello stent.



**Fig. 3** Immagini in serie di utilizzo dell' IVUS. Dissezione, Corretto sizing del lume, Malapposizione di stent, Immagine di trombo intracoronarico.

### Implementazione di tecniche di imaging vascolare

Gli ostacoli all'attuazione di un programma di imaging intravascolare sono il costo, la competenza, la mancanza di standardizzazione e la necessità di convincere i cardiologi interventisti a non fare affidamento solo sull'angiografia coronarica.

In alcuni paesi, i costi IVUS o OCT possono minimizzare tutti gli altri materiali per il trattamento coronarico percutaneo, compresi gli stent.

La comprensione della metodica è problematica e l'interpretazione non è intuitiva.

Come tutte le immagini mediche, IVUS e OCT richiedono una comprensione di ciò che è importante, cosa ignorare e una conoscenza di artefatti, limitazioni e fattori di confondimento. Una strategia di successo è quella di formare tecnici specialisti dedicati all'imaging intravascolari che possano aiutare i medici interpretando le immagini, effettuando misurazioni e coadiuvando nella risoluzione dei problemi, se necessario. Tuttavia, la loro utilità clinica indica che ogni laboratorio di cateterizzazione dovrebbe sviluppare competenze con almeno una di queste due tecnologie e che un laboratorio di emodinamica ad alto-medio flusso dovrebbe sapere come implementare entrambi le metodiche di imaging.

## Bibliografia

1. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation*. 1990 May;81(5):1575-85.
2. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 1;101(5):562-7.
3. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009 Nov 2 (11): 1035-46.
4. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2011; 107:374–82.
5. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention* 2012;8:855–65.
6. Kim JS, Kang TS, Mintz GS, et al. Randomized comparison of clinical outcomes between intravascular ultrasound and angiography-guided drug-eluting stent implantation for long coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:369–76.
7. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, et al. Use of IVUS reduces stent thrombosis. Results from the prospective, multicenter ADAPT-DES study. April 29, 2013.
8. Choi SY, Witzenbichler B, Maehara A, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:239–47.
9. Habara M, Nasu K, Terashima M, et al. Impact of frequency-domain optical coherence tomography guidance for optimal coronary stent implantation in comparison with intravascular ultrasound guidance. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:193–201.
10. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW; Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. Expert's OCT Review Document. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(4):401-15.

11. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003; 89, 317–321.
12. Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, Cera M, La Manna A, Albertucci M, Tamburino C.) Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention*. 2009 Nov;5(5):538-43
13. Jamil Z, Tearney G, Bruining N, et al. Interstudy reproducibility of the second generation, Fourier domain optical coherence tomography in patients with coronary artery disease and comparison with intravascular ultrasound: a study applying automated contour detection. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:39–51.



# RUOLO DELL'IMAGING NELLA VALUTAZIONE DELLA VALVULOPATIA MITRALICA E DELL'INDICAZIONE A CLIP MITRALICA / CARDIOCHIRURGIA

**Giovanni La Canna MD<sup>1</sup>, Iside Scarfò MD<sup>1</sup>, Rodolfo Citro MD<sup>2</sup> PhD FESC**

*<sup>1</sup>Istituto Clinico Humanitas Rozzano (Milano)*

*<sup>2</sup>A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno*

La gestione clinico-terapeutica della Insufficienza Mitralica (IM) è sostanzialmente basata sulla valutazione della entità del rigurgito valvolare e del rispettivo impatto emodinamico sulla funzione cardiaca. La progressiva diffusione delle tecniche di riparazione chirurgica e del trattamento percutaneo della IM ha imposto, in aggiunta alla convenzionale strategia dell'era della sostituzione valvolare (basata sulla valutazione dei sintomi e degli indici di funzione ventricolare sinistra), una maggiore focalizzazione del processo diagnostico sulla anatomia funzionale della lesione valvolare rigurgitante. La fattibilità della riparazione chirurgica e l'applicabilità delle tecniche di terapia percutanea rappresentano allo stato attuale dell'arte dei "trigger" di rilevante impatto clinico nei pazienti con IM al fine della selezione, in particolare, dei candidati che possono beneficiare della chirurgia precoce o del trattamento percutaneo nel contesto di un alto rischio operatorio.

I principali meccanismi che sottendono l'IM sono da identificare in alterazioni anatomiche primarie (alterazione della conformazione valvolare congenite o acquisite, degenerazione mixomatosa, degenerazione fibrocalcifica, deficienza fibroelastica, etc.) e in anomalie della dinamica di chiusura valvolare, suddivisibili a loro volta in anomalie di apposizione (tethering asimmetrico su base organica o tethering funzionale simmetrico o asimmetrico) e anomalie di coaptazione (prolasso, flail, mismatch anello/lembi)<sup>1</sup>. La classificazione di Carpentier<sup>2</sup>, la più utilizzata oggi, suddivide l'IM in 3 tipi, sulla base dei meccanismi anatomo-funzionali sopraelencati:

- tipo I: anomalie di coaptazione sistolica dei lembi mitralici da dilatazione dell'anello, in presenza di normale mobilità e apposizione rispetto al piano valvolare;
- tipo II: eccessiva mobilità dei lembi mitralici per prolasso o rottura cordale;
- tipo III: ridotta mobilità dei lembi mitralici: può essere dovuta a fibrosi dell'apparato valvolare e/o sottovalvolare (sisto-diastolica, IIIA) o a trazione anomala (tethering) di lembi strutturalmente integri da parte di un ventricolo sinistro rimodellato (sistolica, IIIB).

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) è da considerare la tecnica diagnostica di prima linea per la valutazione della lesione valvolare mitralica e della funzione cardiaca. L'approccio con ETT può fornire elementi importanti per il successivo work-up diagnostico dei pazienti con IM ai fini della pianificazione terapeutica. La presenza all'esame ETT di massive calcificazioni dell'apparato valvolare mitralico costituisce un importante elemento per un giudizio di non fattibilità di strategie riparative chirurgiche o percutanee, mentre l'evidenza di lesioni multiple ed estese o calcificazioni coinvolgenti la lesione valvolare target, può essere sufficiente per considerare controindicata la riparazione con sistema MitraClip. Il successivo stadio nell'iter diagnostico prevede l'esecuzione di un esame ecocardiografico transesofageo (ETE) al fine di una appropriata definizione della strategia riparativa percutanea o chirurgica. L'approccio 2D ETE per la valutazione anatomico-funzionale della mitrale si avvale di scansioni di riferimento, quali la medioesofagea inter-commissurale (60° ca.) per lo studio dei lembi valvolari in senso medio-laterale, la medioesofagea 2 camere (90° ca.) e la sezione medioesofagea asse lungo (120° ca.) per lo studio dei lembi valvolari in senso antero-posteriore. Particolarmente importante risulta, inoltre, l'utilizzo di punti di repere anatomici quali l'aorta e l'auricola sinistra, utili per l'orientamento delle subunità dei lembi mitralici in sede anteriore e antero-laterale rispettivamente <sup>3,4</sup>. L'analisi 2D ha il vantaggio di una elevata risoluzione spazio-temporale ma si basa sulla presunta corrispondenza tra angolo di esplorazione (0-180°) ed anatomia topografica segmentaria della mitrale. L'eco 3D consente di superare i limiti dell'esame 2D, con la visualizzazione simultanea di immagini 2D in diverse sezioni (multiplanar imaging) e la ricostruzione tridimensionale dell'apparato valvolare mitralico, permettendo una migliore comprensione del meccanismo alla base del rigurgito e una migliore identificazione della lesione rigurgitante. La stima dell'IM può essere effettuata utilizzando in maniera integrata i convenzionali parametri di valutazione qualitativa (i.e. morfologia della mitrale, entità del jet rigurgitante al color doppler, densità della curva spettrale del Doppler continuo allineato al rigurgito), semi-quantitativa (i.e. vena contracta, variazioni della curva di flusso venoso polmonare, picco dell'onda E di flusso trans mitralico protodiastolico con il Doppler pulsato) e quantitativa (EROA e volume rigurgitante tramite il metodo PISA).

### **Insufficienza Mitralica degenerativa.**

Nei pazienti con IM degenerativa la definizione della lesione valvolare può predire la fattibilità ed il grado di complessità della strategia riparativa chirurgica. In caso di lesioni valvolari semplici che prevedono tecniche chirurgiche standardizzate e ripetibili, può essere indicato, per la elevata probabilità di risultato ottimale, l'intervento

chirurgico indipendentemente dai sintomi e dai parametri di funzione cardiaca; viceversa, allorchè l'IM sottende lesioni valvolari complesse, la selezione dei candidati a chirurgia precoce deve necessariamente basarsi sulla specifica e validata esperienza del centro chirurgico di riferimento o, per il rischio di risultato inefficace, essere guidata in assenza di sintomi dai parametri di funzione cardiaca (Frazione d'Eiezione <60%, Diametro telesistolico > 40-45 mm, ipertensione polmonare in condizioni basali o durante sforzo). Nei pazienti con IM degenerativa ad elevato rischio operatorio la riparazione percutanea con sistema MitraClip rappresenta una consolidata opzione terapeutica in alternativa all'intervento chirurgico. (Figure 1, 2). I risultati sono tuttavia correlati alla tipologia della lesione valvolare rigurgitante ed al grado di esperienza dell'equipe di riferimento. In ogni caso, la terapia con MitraClip, al contrario della riparazione chirurgica adattabile alla variabilità dell'anatomia funzionale mitralica, si avvale di una tecnica monotona, basata sull'impiego di un unico dispositivo dotato di bracci mobili in grado di unire le parti prospicienti di entrambi i lembi valvolari nella sede della lesione rigurgitante senza provocare stenosi residua. Le caratteristiche ideali della lesione target per impianto di MitraClip sono state definite nello studio EVEREST<sup>8</sup>:

- dislocazione del margine libero del segmento prolassante rispetto al piano anulare o rispetto al piano di apposizione della parte prospiciente del lembo opposto non prolassante (prolasso/flail gap) <10 mm;
- lesione rigurgitante in sede centrale con estensione intercommissurale <15 mm o meno di 1/3 della superficie intercommissurale
- assenza di calcificazioni della zona target;
- area valvolare >4 cm<sup>2</sup>
- assenza di ampia diastasi dei cleft interscallop

Un elemento importante per il grado di completezza e simmetria della riparazione percutanea con sistema MitraClip è rappresentato dal substrato anatomico sotteso alla lesione valvolare. Condizioni di mismatch tra tessuto valvolare e sistema MitraClip possono essere determinate rispettivamente da estrema deficienza fibroelastica (inadeguatezza del tessuto) o degenerazione mixomatosa (inadeguatezza della clip).

Con il progressivo incremento della esperienza nelle procedure di impianto della MitraClip, possono essere trattate anche lesioni complesse (soprattutto a sede commissurale). In particolare, la disponibilità di nuovi dispositivi (Clip con bracci più lunghi, dispositivi con cattura isolata dei due lembi) può ampliare le capacità della clip di ottenere una adeguata inserzione dei lembi anche nel contesto di lesioni mixomato-

se avanzate (m. di Barlow). In analogia alla strategia riparativa chirurgica, possono essere differenziate lesioni semplici o complesse che richiedono un diverso livello di esperienza nella tecnica di impianto. In aggiunta, possono essere considerate per l'impianto di MitraClip anche condizioni "challenging" di IM post-riparazione chirurgica o forme di IM da movimento sistolico anteriore della valvola mitrale (SAM) nel contesto di cardiomiopatie ipertrofiche ostruttive o di complicanze di riparazione chirurgica. Forme eziologiche emergenti quali la IM post-attinica a distanza di decenni di radioterapia per neoplasie, possono, previa adeguata selezione, beneficiare della riparazione percutanea con sistema MitraClip, evitando interventi chirurgici ad alto rischio.

### **Insufficienza Mitralica funzionale**

La selezione dei candidati a trattamento chirurgico o percutaneo della IM funzionale presuppone una strategia complessa, mirata alla identificazione della malattia ventricolare sinistra potenzialmente reversibile e alla valutazione del rigurgito mitralico suscettibile, in quanto correlato alla funzione ventricolare sinistra, di importanti fluttuazioni di severità. I pazienti con vitalità miocardica e stenosi coronariche possono beneficiare delle procedure di rivascolarizzazione con potenziale reversibilità della disfunzione ventricolare e della correlata IM. Nei pazienti con indicazioni primarie alla rivascolarizzazione chirurgica è generalmente indicata la concomitante chirurgia valvolare mitralica in presenza di IM severa. L'intervento di sostituzione valvolare può essere preferibile nei pazienti con meccanismo della IM ad alta probabilità di insuccesso della riparazione con anuloplastica sottodimensionata (tethering dei lembi eccessivo, rimodellamento ventricolare sinistro con aneurisma infero-basale). Il trattamento percutaneo della IM funzionale rappresenta una opzione terapeutica nei pazienti con IM severa senza indicazioni primarie a procedure di rivascolarizzazione o persistenza di rigurgito dopo procedure di rivascolarizzazione o di correzione di asincronia di contrazione ventricolare (Figure 3, 4). Gli elementi rilevanti della selezione di pazienti per la riparazione percutanea con sistema MitraClip comprendono i convenzionali indici della lesione mitralica funzionale, quali l'area di tethering (area sottesa tra i due lembi mitralici e il piano valvolare), preservazione e profondità della coaptazione dei lembi (distanza tra il piano valvolare e il punto di coaptazione dei lembi mitralici), entrambe risultanti dalle forze di trazione generate dal rimodellamento ventricolare sinistro e operanti sull'apparato valvolare. La preservata coaptazione sistolica rappresenta un elemento chiave per stabilire fattibilità e complessità della procedura, rappresentando una condizione favorevole per la corretta cattura dei lembi mitralici (grasping). La fattibilità della riparazione con MitraClip secondo lo studio EVEREST si basa sui

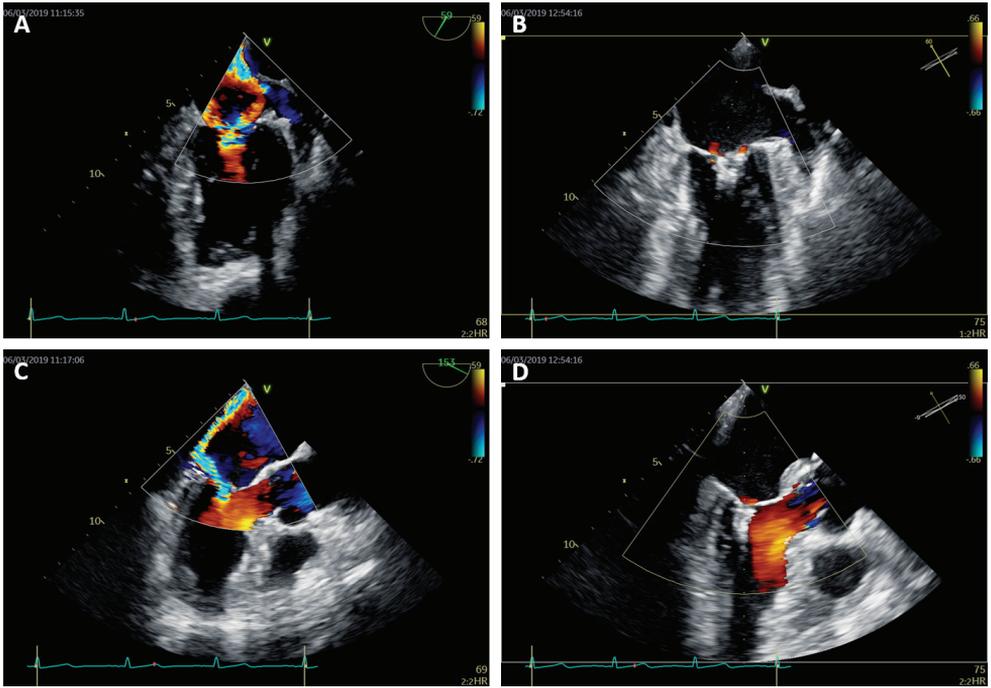
seguenti criteri<sup>8</sup> :

- malapposizione simmetrica dei lembi;
- lesione rigurgitante centrale con limitata estensione intercommissurale
- specifica geometria di coaptazione (estensione longitudinale o coaptation length >2 mm, coaptation depth < 1 cm).

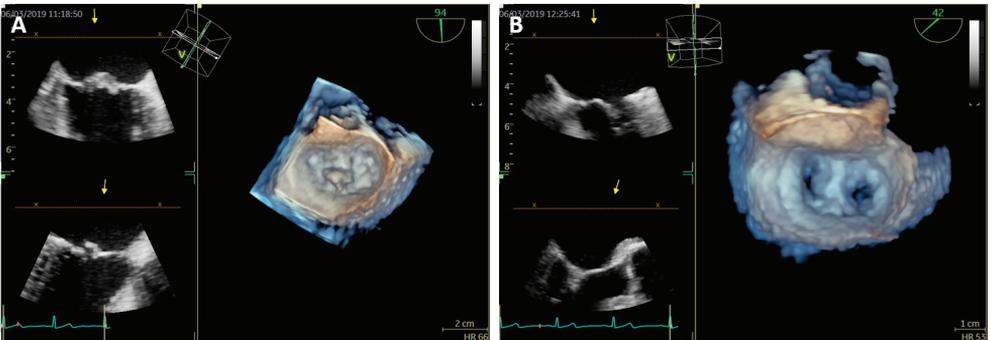
Al contrario, condizioni sfavorevoli all'impianto di MitraClip sono identificate dai seguenti parametri<sup>8</sup> :

- malapposizione asimmetrica con alterazioni strutturali dei lembi (retrazione, ipoplasia, calcificazioni zona target, diastasi dei cleft del lembo posteriore);
- malapposizione asimmetrica con jet da rigurgito dominante a sede commissurale;
- estesa perdita di coaptazione sistolica (>60% della superficie intercommissurale);
- area valvolare < 4 cm<sup>2</sup>.

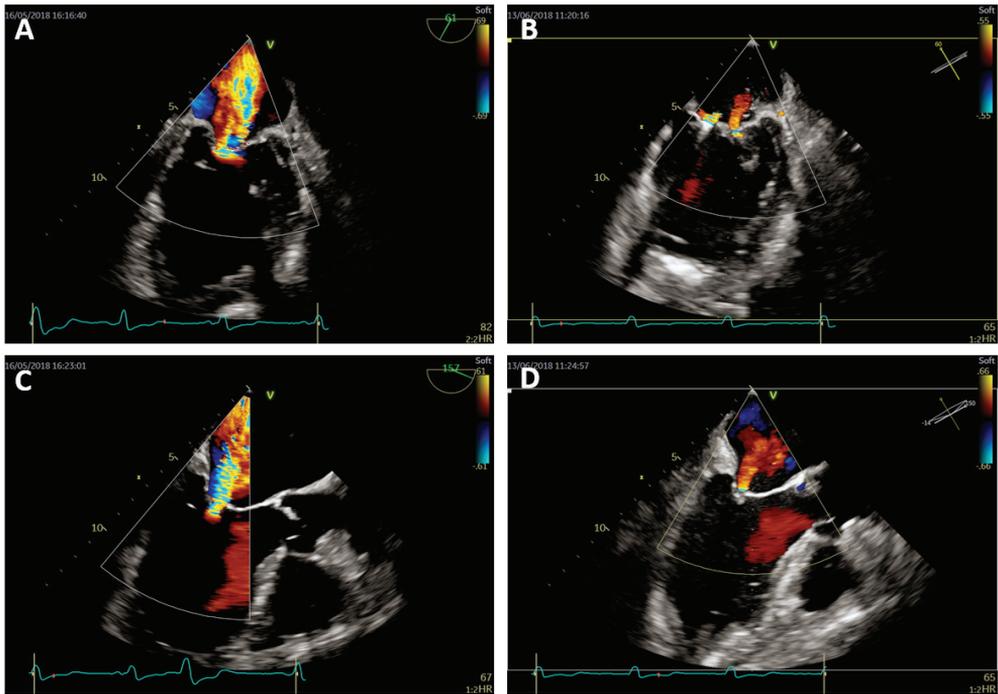
Con il progressivo incremento dell'esperienza nelle tecniche di impianto e con la disponibilità di nuovi dispositivi, in analogia con la forma degenerativa, vengono considerate per procedure di riparazione percutanea le lesioni mitraliche non contemplate dai criteri EVEREST. Tuttavia, allo stato attuale dell'arte della terapia percutanea mitralica, particolare attenzione deve essere posta nella distinzione tra anatomia mitralica subottimale con previsione di risultato procedurale accettabile in termini di efficacia dalle lesioni sfavorevoli ad alta probabilità di inefficacia che renderebbero inapplicabili procedure percutanee alternative quali la sostituzione protesica transapicale. Un importante aspetto del work-up decisionale è la predizione del beneficio clinico-funzionale del trattamento della IM funzionale al fine di evitare terapie futili o potenzialmente deleterie nel contesto di rimodellamento ventricolare avanzato. La identificazione del peso emodinamico e la opportunità del trattamento della IM secondaria con MitraClip nei pazienti con malattia ventricolare sinistra avanzata rappresenta una sfida decisionale ancora aperta.



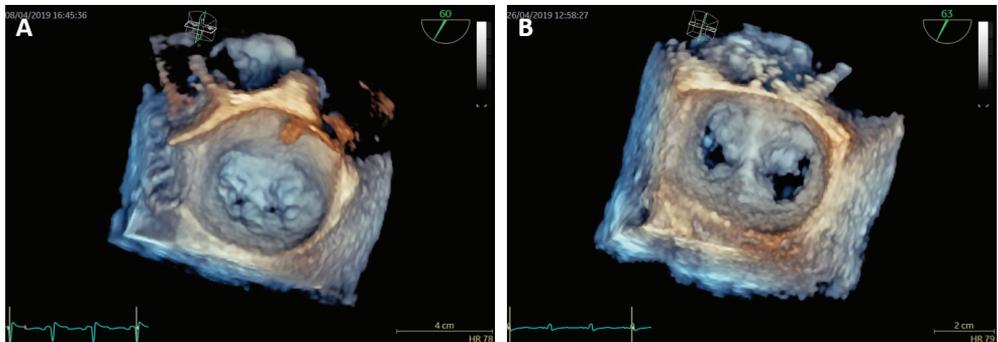
**Figura 1.** Insufficienza mitralica organica da flail di A2 in sezione medioesofagea inter-commissurale (A, B) e in sezione medioesofagea asse lungo (C, D) prima e dopo l'impianto di 2 clip mitraliche. Si noti la marcata riduzione del jet di rigurgito mitralico dopo riparazione percutanea.



**Figura 2.** Ricostruzione RT3D TEE della valvola mitrale prima (A) e dopo (B) impianto di clip mitralica in paziente con insufficienza mitralica organica severa da flail di A2.



**Figura 3.** Insufficienza mitralica funzionale in sezione medioesofagea inter-commissurale (A, B) e in sezione medioesofagea asse lungo (C, D) prima e dopo l'impianto di clip mitralica. Si noti la marcata riduzione del jet di rigurgito mitralico dopo riparazione percutanea.



**Figura 4.** Ricostruzione RT3D TEE della valvola mitralica prima (A) e dopo (B) impianto di clip mitralica in paziente con insufficienza mitralica funzionale severa da deficit di apposizione di A2.

## Bibliografia

1. Maisano F., La Canna G., Grimaldi A. et al.: Annular-to-leaflet mismatch and the need for reductive annuloplasty in patients undergoing mitral repair for chronic mitral regurgitation due to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1434-9.
2. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1177e86.
3. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S., et al.: Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 921-64.
4. Shanewise J.S., Cheung A.T., Aronson S., et al.: ASE/SCA for performing multiplane transesophageal echocardiography council for intraoperative echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologist task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 884-900.
5. Jain S(1), Malouf JF. Incremental value of 3-D transesophageal echocardiographic imaging of the mitral valve. *CurrCardiol Rep.* 2014;16:439.
6. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*2005;46:2134-40.
7. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al.; 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;54:686-94.
8. Lancellotti P, Fattouch K, La Canna G. Therapeutic decision-making for patients with fluctuating mitral regurgitation. *NatRevCardiol.* 2015 Apr;12(4):212-9.
9. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfò IS, Reser D, Taromasso M, Weber A, La Canna G, De Bonis M, Maisano F, Alfieri O. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weight and analysis *JThoracCardiovascSurg.* 2019 Jul;158(1):86-94.
10. Scarfò I, Denti P, Citro R, Buzzatti N, Alfieri O, La Canna G. MitraClip for radiotherapy-related mitral valve regurgitation. *Hellenic J Cardiol.* 2018 Jul 26.
11. La Canna. G *Ecografia Interventistica, Intraoperatoria ed in terapia intensiva post-chirurgica* Ed Piccin. 48: 2090-2097.

## **RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA NELLA PROCEDURA: È SEMPRE NECESSARIO IL 3D? IMAGING MULTIMODALE DURANTE LA PROCEDURA**

**<sup>1</sup>Rodolfo Citro MD PhD FESC, <sup>1</sup>Michele Bellino MD, <sup>1</sup>Giuseppe Iuliano MD, <sup>1</sup>Rossella Benvenega MD, <sup>1</sup>Cesare Baldi MD, <sup>2</sup>Giovanni La Canna MD.**

<sup>1</sup>A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno.

<sup>2</sup>Istituto Clinico Humanitas Rozzano (MI)

La procedura di impianto MitraClip viene effettuata in sala di emodinamica o in sala ibrida, in anestesia generale e in fluoroscopia. Sebbene quest'ultima sia parte essenziale del monitoraggio, l'ecocardiografia transesofagea intraprocedurale riveste un ruolo cardine nell'impianto del device, guidando il cardiologo interventista dalla puntura del setto interatriale fino alla cattura dei lembi mitralici e al rilascio della clip. La puntura transettale dovrebbe avvenire all'interno della fossa ovale, ossia abbastanza in alto per permettere una buona mobilità del sistema di rilascio clip all'interno dell'atrio sinistro. In particolare, la distanza tra puntura del setto interatriale e linea di apposizione dei lembi dovrebbe essere > 4 cm nei casi di insufficienza mitralica (IM) degenerativa e < 4 cm in caso di IM di natura funzionale. Per stabilire l'esatto punto in cui effettuare la puntura, si utilizzano 3 sezioni ecocardiografiche:

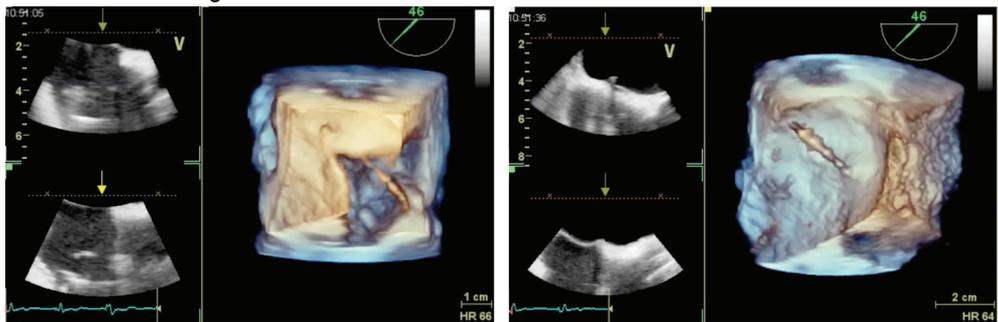
- bicavale (90° ca.) per stabilire la posizione supero-inferiore;
- asse corto sull'aorta (45° ca.) per la posizione antero-posteriore;
- 4 camere (0-10° ca.) per la distanza con la linea di apposizione dei lembi mitralici.

Caratteristica è la deformazione della fossa ovale ("tenting") evidenziabile all'eco 2D e 3D conseguente alla pressione esercitata dal catetere di Mullins e dall'ago di Brockenbrough prima che il setto venga perforato (Figura 1). Una volta terminata la prima fase, tramite un filo guida viene fatto scorrere in atrio sinistro un grosso catetere guida che servirà successivamente per l'inserimento del catetere montante la clip (Figura 2). L'orientamento del dispositivo MitraClip verso la mitrale necessita dell'ausilio fornito da due 2 sezioni ecocardiografiche transesofagee:

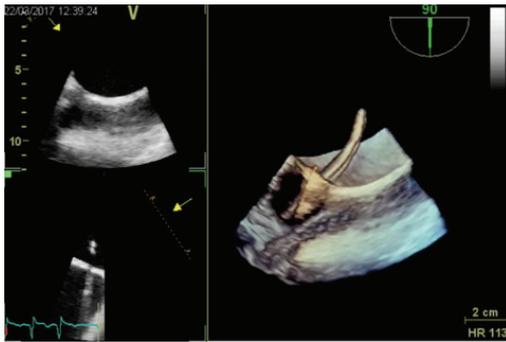
- inter-commissurale 2 camere (60° ca.) per stabilire la posizione latero-mediale del catetere;
- asse lungo sul tratto di efflusso del ventricolo sinistro (120° ca.) per stabilirne la posizione antero- posteriore.

La clip, dopo aver curvato di 90°, viene fatta avanzare fino a raggiungere il piano valvolare mitralico perpendicolarmente ad esso e successivamente, prima di aprire completamente i bracci del dispositivo, viene ulteriormente orientata così da risultare perpendicolare alla linea di apposizione dei lembi ed allineata precisamente alla lesione target (tramite eventuali rotazioni in senso orario o antiorario) (Figura 3). Per stabilire la corretta posizione dei bracci della clip con l'eco 2D ci si può avvalere della sezione asse corto sulla valvola mitrale con il trasduttore in posizione transgastrica. Tuttavia, essendo questa non facile da ottenere, si può utilizzare mediante ecocardiografia 3D "real time" (RT3D) una sezione che visualizzi mitrale e clip dall'alto (atrial view), permettendo agli

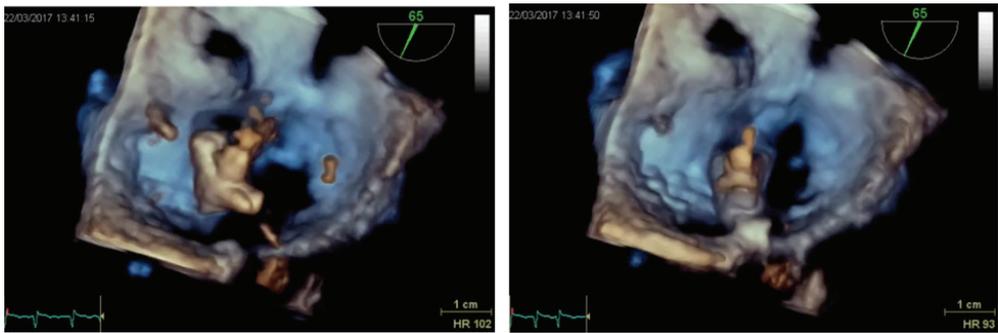
operatori di eseguire fini manovre di aggiustamento per raggiungere la posizione ottimale. L'eco RT3D risulta molto utile in queste prime fasi della procedura, consentendo di riassumere in un'unica immagine tutte le informazioni necessarie per guidare in tempo reale la puntura transettale e il successivo orientamento della clip perpendicolarmente al piano valvolare mitralico<sup>1</sup>. L'analisi morfologica della lesione e la precisa identificazione della sede di origine del jet risultano utili nell'orientamento definitivo dei bracci della clip verso l'orifizio rigurgitante. La successiva fase dell'impianto, che prevede l'attraversamento del piano valvolare mitralico con i bracci aperti e il grasping, è guidata in toto dall'eco 2D, in virtù della sua elevata risoluzione spazio-temporale. L'eco RT3D, tuttavia, risulta particolarmente utile nella cattura dei lembi mitralici in lesioni target commissurali e paracommissurali, non ben visualizzabili con il solo approccio 2D. Inoltre, sempre tramite 3D, è possibile visualizzare, con maggiore precisione rispetto al solo 2D, la clip agganciata ai lembi mitralici e la morfologia dei due neo-orifizi valvolari, potendo usufruire di sezioni sia ventricolari sia atriali (Figura 4). La valutazione 3D dell'area valvolare e jet residui ha un ruolo guida nel definire la possibilità di rilasciare la clip e l'eventuale necessità di impiantarne altre (considerando che un gradiente transmitralico medio > 4 mmHg ne rappresenta una controindicazione)<sup>2,3</sup>. Nei casi di IM funzionale, per evitare sottostime del rigurgito residuo, è importante valutarlo con precisione sia al termine dell'intervento sia dopo eventuali ed appropriate correzioni del carico emodinamico mediante Trendelenburg o uso di farmaci ad azione catecolaminergica<sup>4</sup>. La procedura viene considerata efficace se l'IM residua è ≤ 2/4+, il gradiente transmitralico medio residuo è ≤ 4 mmHg e l'area valvolare residua è > 2 cm<sup>2</sup>. Il cateterismo transettale esita quasi sempre in un difetto del setto interatriale, la cui corretta estensione può essere meglio valutata con ecocardiografia tridimensionale. L'eco RT3D, nel complesso, rappresenta uno strumento fondamentale non solo nella valutazione preoperatoria del paziente, ma anche nel monitoraggio dell'intera procedura di riparazione percutanea dell'insufficienza mitralica e nella valutazione dell'esito della stessa. Rappresenta ad oggi una metodica di imaging irrinunciabile ai fini di una procedura di impianto di clip mitralica corretta, sicura ed efficace, anche se, per la sua non ottimale risoluzione spaziale e temporale, resta una metodica integrativa e non sostitutiva dell'eco 2D.



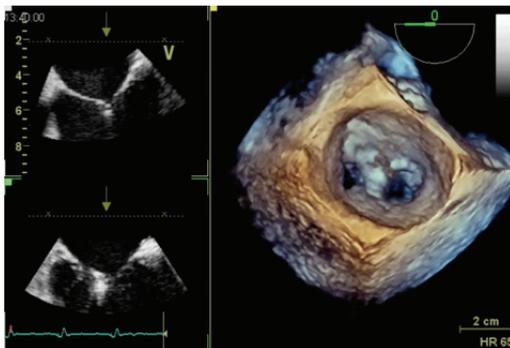
**Figura 1.** Deformazione del setto interatriale (tenting) a livello della fossa ovale in corso di puntura transettale.



**Figura 2.** Catetere in atrio sinistro al termine della fase di puntura transettale in avanzamento verso il piano valvolare mitralico.



**Figura 3.** Allineamento dei bracci della clip perpendicolarmente al piano valvolare mitralico e alla linea di apposizione dei lembi valvolari al livello della lesione target.



**Figura 4.** Visualizzazione dei due neo-orifizi valvolari al termine dell'impianto di clip mitralica (atrial view).

## Bibliografia

1. Faletra FF, Nucifora G, Ho SY. Imaging of atrial septum using real-time three-dimensional transesophageal echocardiography: technical tips, normal anatomy, and its role in transseptal puncture. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:593-9.
2. Murzilli R, Pedrazzini G, Pasotti E, Moccetti T, Faletra FF, Leo LA. The emerging role of three-dimensional transesophageal echocardiography in guiding the MitraClip procedure. *G Ital Cardiol* 2015 Oct;16:549-54.
3. Altiok E., Hamada S., Brehmer K., 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.
4. Biner S, Perk G, Kar S, et al. Utility of combined two-dimensional and three-dimensional transesophageal imaging for catheter-based mitral valve clip repair of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:611-7.

## IL CARDIOLOGO INTERVENTISTA E L'IMAGING NELLA MITRACLIP

*Paolo Giuseppe Pino, Maria Alfarano, Giovanna Maria Forteleoni,  
Lorenzo Genuardi, Vivianne Presta, Patrizia Celli  
UOSD Diagnostica Cuore. A.O. San Camillo-Forlanini. Roma*

L'insufficienza mitralica (IM) è ancora oggi, nonostante la notevole riduzione dei casi di malattia reumatica, la valvulopatia più frequente nei paesi occidentali, con un'incidenza dell'1.7% nella popolazione generale e del 10% nei soggetti di età superiore ai 75 anni, ed è destinata ad aumentare con la maggiore aspettativa di vita <sup>(1)</sup>.

A seconda del meccanismo patologico sottostante, l'IM può essere definita primaria (od organica), se causata dalla disfunzione di uno o più componenti dell'apparato valvolare oppure secondaria (funzionale), responsabile di circa il 70% di tutti i casi di IM, dovuta alla perdita della coaptazione "tethering" dei lembi valvolari per dissincronia ventricolare, dilatazione ventricolare o dell'anulus mitralico. Indipendentemente dall'eziologia, l'IM è un importante predittore indipendente di mortalità ed il trattamento di scelta è rappresentato dall'intervento cardiocirurgico, anche se le tempistiche e le modalità di intervento (sostituzione o riparazione valvolare) rappresentano ancora oggi uno dei temi più dibattuti dalla comunità medico-scientifica. Le ultime linee guida in materia<sup>(2)</sup> pongono infatti indicazione alla sostituzione valvolare chirurgica per i pazienti con IM secondaria severa, necessità di intervento di bypass e frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FE) >30% (classe Ic) mentre nelle forme primitive l'intervento cardiocirurgico dovrebbe essere considerato in pazienti sintomatici, FE >30% o asintomatici ma con disfunzione ventricolare sinistra (LVESD ≥ 45 mm e FE ≤ 60%) (classe Ib). Nonostante le chiare ed inequivocabili indicazioni delle linee guida che vedono nella sostituzione per via chirurgica il gold standard della terapia, circa il 50% dei pazienti non viene sottoposto ad intervento cardiocirurgico per le concomitanti comorbidità e il rischio operatorio proibitivo<sup>(3)</sup>. Si è reso necessario quindi lo sviluppo di tecniche meno invasive rispetto alla cardiocirurgia al fine di ridurre il rischio operatorio e permettere quindi di effettuare la correzione del vizio valvolare anche in pazienti inoperabili. Tra queste, la tecnica che negli ultimi anni ha mostrato più successo, è rappresentata dall'intervento di correzione percutanea dell'insufficienza mitralica o MitraClip® (Abbott), che consiste nell'inserzione di un punto "metallico" (clip) che unisce il lembo anteriore con il posteriore e prende spunto dalla tecnica chirurgica "edge-to-edge" descritta da Alfieri ma in questo caso l'applicazione del dispositivo avviene tramite un catetere introdotto in vena femorale con monitoraggio ecocardiografico transesofageo in anestesia generale <sup>(4)</sup>. L'intervento di Mitraclip è un'opzione terapeutica efficace e sicura come dimostrato dal trial EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) e confermato dal successivo trial EVEREST II <sup>(5)</sup>.

Quest'ultimo in particolare ha confrontato i risultati immediati e nel follow-up ottenuti

mediante MitraClip ed intervento di chirurgia riparativa dimostrando la maggior sicurezza della procedura di impianto percutaneo della clip rispetto all'intervento chirurgico anche se tuttavia la chirurgia si è dimostrata essere superiore in termini di efficacia nel ridurre il grado di insufficienza mitralica.

L'IM moderato-severa è frequentemente associata a scompenso cardiaco (come dimostrato dall'indagine EuroHeart Failure Survey II del 2006)<sup>(6)</sup>. La prevalenza dell'insufficienza mitralica secondaria severa varia dal 6% al 29% nei pazienti con scompenso cardiaco cronico ed aumenta dal 40% al 75% nei pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco acuto, come conseguenza della natura dinamica dell'insufficienza mitralica<sup>(7)</sup>. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'insufficienza mitralica ha un impatto negativo sulla prognosi aumentando significativamente la mortalità e l'ospedalizzazione<sup>(8)</sup>.

Recentemente sono stati pubblicati due trial che hanno confrontato l'intervento di MitraClip rispetto alla terapia conservativa ottimale (medica e di resincronizzazione) in termini di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause: lo studio francese MITRA-FR<sup>(9)</sup> e il trial americano COAPT<sup>(10)</sup>. I risultati dei due trial sembrano apparentemente contrastanti: a favore della MitraClip in termini di outcome nel trial COAPT e a sfavore nel trial MITRA-FR. I risultati positivi in termini di recidiva di scompenso cardiaco e mortalità a due anni nel gruppo trattato con Mitraclip dello studio COAPT potrebbero essere correlati ai diversi criteri di inclusione (insufficienza mitralica più severa con EROA media di 41 mm<sup>2</sup> vs 31 mm<sup>2</sup> dello studio MITRA-FR e minor dilatazione ventricolare sinistra con VTD medio 101 ml/m<sup>2</sup> vs 135 ml/m<sup>2</sup> dello studio MITRA-FR), alla migliore ottimizzazione della terapia medica all'arruolamento e durante lo studio ed al coinvolgimento di centri con più ampia casistica ed esperienza. In una sottoanalisi dello studio COAPT i pazienti con EROA inferiore a 30 mm<sup>2</sup> e VTDi>96 ml/m<sup>2</sup> non mostravano benefici in termini di outcome al follow-up. È verosimile che i risultati dei due studi non siano contraddittori ma complementari, ovvero che la correzione transcaterere dell'insufficienza mitralica in pazienti con scompenso cardiaco sia più efficace in caso di minore compromissione ventricolare, in condizioni di terapia ottimizzata e se effettuata in centri ad elevato volume di esperienza. Sono tuttavia necessarie ulteriori evidenze, quale lo studio randomizzato RESHAPE-HF2 di prossima presentazione, per confermare tale metodica per il trattamento dell'insufficienza mitralica nello scompenso cardiaco sintomatico.

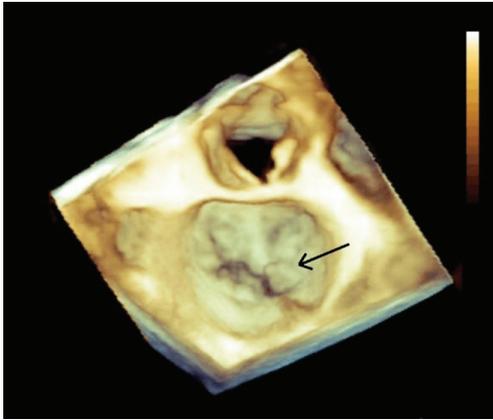
Come già detto in precedenza, la procedura di MitraClip consiste nell'inserzione per via percutanea di una o più clip fra il lembo anteriore ed il lembo posteriore mitralico al fine di unirli, prendendo spunto dall'intervento chirurgico di riparazione "edge to edge" proposto nel 2001 da Alfieri et Al<sup>(11)</sup>. Attualmente l'intervento percutaneo può essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici affetti da IM severa sia primaria che secondaria che soddisfino i criteri ecocardiografici di eleggibilità

e siano giudicati inoperabili o ad elevato rischio cardiocirurgico (Classe IIb, livello di evidenza C)<sup>(12)</sup>. I pazienti considerati candidabili per MitraClip dovrebbero quindi dapprima essere trattati mediante terapia medica e non medica ottimale, incluse la procedura di rivascolarizzazione o di resincronizzazione laddove siano indicate. Qualora, nonostante l'opportuno trattamento, l'IM venga considerata ancora severa e causa concomitante di scompenso cardiaco refrattario è indicato l'intervento del cosiddetto heart team (composto da un cardiocirurgo, un cardiologo interventista ed ecocardiografista esperto nella ricostruzione 3D della valvola mitralica) per la discussione e la scelta della migliore strategia terapeutica a disposizione. I pazienti non candidabili ad intervento cardiocirurgico possono essere pertanto sottoposti ad impianto di MitraClip previo nulla osta ecocardiografico sulla fattibilità dell'intervento<sup>(13)</sup>. L'ecocardiografia ha quindi un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti affetti da IM ma anche nella scelta tra le varie opzioni terapeutiche a disposizione e nel guidare la procedura percutanea di MitraClip. Infatti, sebbene alcune procedure interventistiche (come ad esempio la chiusura di forame ovale pervio o difetto interatriale) possano essere eseguite da un operatore esperto con il solo ausilio della fluoroscopia, per la Mitraclip questo non è possibile in quanto i lembi mitralici non sono visibili alla fluoroscopia. Inizialmente l'intervento di Mitraclip veniva eseguito sotto guida ecocardiografica transesofagea bidimensionale (2D TTE) convenzionale<sup>(14)</sup>. Tuttavia i tempi procedurali erano molto lunghi ed era difficile guidare il catetere ed il posizionamento della clip con precisione. A partire dal 2009, l'ecocardiografia transesofagea tridimensionale real-time (RT-3D TTE) ha migliorato la guida ecocardiografica della procedura, implementandone la sicurezza, la riproducibilità e la sicurezza<sup>(15)</sup>. Nella valutazione della candidabilità all'intervento di MitraClip risulta essenziale stabilire ecocardiograficamente la severità ed il meccanismo causale dell'IM, ulteriori indici da considerare sono le dimensioni dell'atrio sinistro, la funzione e le dimensioni dei ventricoli, la pressione polmonare ed ovviamente le eventuali valvulopatie associate. Va posta inoltre attenzione circa la possibilità da parte dell'interventista di eseguire la puntura transtettale escludendo la presenza di difetti interatriali o aneurismi che possano interferire e compromettere la procedura. La MitraClip può essere effettuata nei casi di IM di grado moderato-severo o severo con FE < 60% o diametro telesistolico del ventricolo sinistro (DTS) > 45 mm con un jet di rigurgito che origina dagli scallops mitralici A2-P2 (qualora fosse presente un jet secondario questo deve essere considerato clinicamente insignificante), in presenza di tessuto valvolare sufficiente alla coaptazione dei lembi mediante l'impianto di clip e l'area dell'orifizio valvolare mitralico > 4.0 cmq. Deve essere ovviamente esclusa l'eziologia reumatica o endocarditica dell'insufficienza valvolare, una severa calcificazione dell'anulus mitralico e la presenza di masse cardiache. In caso di flail dei lembi mitralici dovrebbe essere valutato il grado di mobilità e la massima escursione considerando come criteri di esclusione un

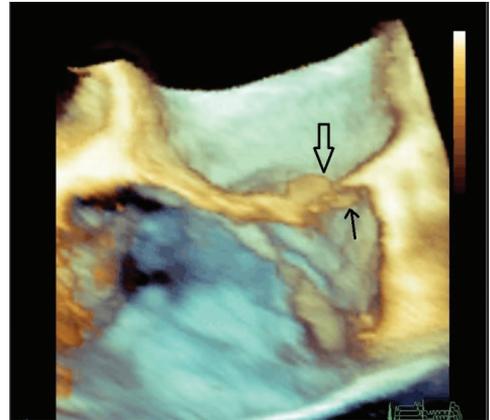
flail width  $\geq 15$  mm e un flail gap  $\geq 10$  mm; mentre invece in caso di tethering dei lembi criteri di esclusione sono un coaptation dept  $\geq 11$  mm e coaptation length  $< 2$  mm<sup>(16)</sup>. La tabella 1 riassume i parametri ecocardiografici ideali per la MitraClip.

Una parentesi deve essere aperta sulla possibilità di impianto di clip nei casi di insufficienza mitralica nei quali sia presente una massa che potenzialmente potrebbe ostacolare o vanificare l'impianto della clip. Escludendo le endocarditi infettive, per ovvi motivi, nella nostra esperienza abbiamo affrontato due casi nei quali erano presenti delle masse. In un primo caso l'insufficienza mitralica secondaria a disfunzione ventricolare sinistra ischemica, si associava a fibroelastoma. L'accurata ricostruzione tridimensionale ha permesso di localizzare il peduncolo del fibroelastoma alla base di impianto del lembo posteriore per cui il deployment della clip è avvenuto in sicurezza sul margine dei lembi (Figure 1-2).

In un secondo caso la rottura parziale di papillare era la causa di rigurgito severo. Anche qui l'accurato studio ETT ed ETE 2D e 3D ha permesso una precisa caratte-



**Figura 1.** Esame transesofageo. Ricostruzione tridimensionale. Atrial view visione chirurgica in sistole. La freccia indica l'immagine in plus riferibile a fibroelastoma, apparentemente localizzato sul versante atriale di A3



**Figura 2.** Esame transesofageo. Ricostruzione tridimensionale. Stesso paziente della figura 1. La sezione taglia i lembi mitralici a livello di a3/p3. La freccia piena indica il peduncolo impiantato alla base di p3. La freccia vuota indica il capo del fibroelastoma che in sistole si estroflette in atrio sinistro "appoggiandosi" sullo scallop A3

rizzazione anatomofunzionale per cui, dopo ampia discussione da parte dell'Heart Team, si è deciso l'impianto di una clip a braccia larghe.

L'ecocardiogramma transesofageo bidimensionale (2D TEE) intraprocedurale ha il fondamentale ruolo di guidare la procedura di MitraClip e la ricostruzione 3D in tempo reale (RT-3D TEE) ed "echo-fusion" (che permette di proiettare l'immagine ecocardiografica tridimensionale direttamente sullo schermo visibile al cardiologo

interventista accanto all'immagine fluoroscopica)<sup>(17)</sup> ha permesso di migliorare non solo l'accuratezza nella selezione dei pazienti candidabili ma fornisce informazioni più precise anche riguardo i vari step della procedura interventistica, dalla puntura del setto (SIA) alla conferma del corretto posizionamento della clip. Le due ricostruzioni 2D e 3D sono complementari, in quanto ciascuna offre informazioni aggiuntive e non interscambiabili, pertanto ad oggi vengono entrambe utilizzate durante la procedura di posizionamento della clip<sup>(18)</sup>.

### **Procedura percutanea di correzione dell'insufficienza mitralica tramite mitraclip**

L'intervento di MitraClip si svolge in sala di emodinamica e viene eseguito sotto guida ecocardiografica e fluoroscopica in anestesia generale. Il sistema MitraClip (Clip Delivery System) è costituito da un catetere formato da una parte prossimale di 24F e distale di 22F e da una clip con due braccia, composta in lega di cromo/cobalto e ricoperta da poliestere, pre-assemblata all'estremità distale del catetere. L'accesso percutaneo è venoso trans femorale ed il sistema di delivery viene fatto avanzare fino all'atrio destro e tramite puntura transettale in atrio sinistro. La procedura si svolge in 6 step:

1. puntura del setto interatriale
2. posizionamento del catetere guida e navigazione in atrio sinistro
3. posizionamento della Mitraclip sopra l'apparato valvolare mitralico
4. passaggio del mitraclip delivery system in ventricolo sinistro
5. cattura dei lembi valvolari (grasping) e valutazione della qualità del grasping
6. valutazione finale del rigurgito mitralico.

In tutti gli step il cardiologo interventista ed il cardiologo specialista in imaging lavorano in sintonia nell'ambito di un protocollo di tipo decisionale che può continuamente mutare.

#### **Step 1: puntura del setto interatriale**

L'assistenza intraprocedurale offerta dall'ETE inizia a partire dalla puntura del setto interatriale(SIA) che deve essere eseguita in regione postero-superiore, nel punto più alto possibile (sempre entro la regione della fossa ovale) con raggiungimento e navigazione in atrio sinistro dove, deve essere posizionato in modo da avere un orientamento perpendicolare rispetto al piano valvolare e centrale sul jet di flusso. Per garantire una buona mobilità all'interno dell'atrio sinistro sono necessari almeno 4 cm di distanza tra il punto di entrata a livello del SIA e la linea di apposizione dei lembi<sup>(19)</sup>. Al livello del punto di perforazione, subito prima che questa avvenga è possibile osservare il tenting della fossa ovale e, se mediante il 2D TEE sono necessarie più sezioni (la sezione bicavale, la sezione asse corto sull'aorta e la sezione 4 camere) per identificare il punto di avvenuto passaggio del delivery a livello del SIA,

Tabella 1. CARATTERISTICHE ECOCARDIOGRAFICHE DI ELEGGIBILITÀ PER MITRACLIP (Circ Res. 2016;119:341-356)

	OTTIMALI	FATTIBILITÀ LIMITATA	INAPPROPRIATE
Localizzazione della patologia	Scallop 1	Scallops 1 e 3	Perforazione o cleft dei lembi
Calcificazioni	Nessuna calcificazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>lieve, esterna alla grasping area</li> <li>calcificazione massiva dell'anello</li> </ul>	severa calcificazione
Area valvolare mitralica e gradiente transvalvolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;4 cm<sup>2</sup></li> <li>≤4 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;3.5 cm<sup>2</sup> e &lt;4 cm<sup>2</sup></li> <li>≥4 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;3.5 cm<sup>2</sup></li> <li>≥4 mmHg</li> </ul>
Lunghezza della grasping zone	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 10 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7-10 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;7 mm</li> </ul>
Insufficienza mitralica secondaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Normali spessori e mobilità dei lembi</li> <li>•Coaptation depth &lt;11 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carpentier IIIB</li> <li>• Coaptation depth &gt; 11 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carpentier IIIA</li> </ul>
Insufficienza mitralica primitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flail width &lt;15 mm</li> <li>• Flail gap &lt;10 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flail width &lt;15 mm con ampia area valvolare e possibilità per&gt;1 MitraClip</li> <li>• Flail gap &gt;10 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malattia di Barlow con rigurgito significativo, scallops 1-3</li> </ul>
Altra patologia		<ul style="list-style-type: none"> <li>• anuloplastica con area valvolare e lunghezza dei lembi deguate</li> <li>• cardiomiopatia ipertrofica con SAM</li> <li>• malattia avanzata (marcata dilatazione anulare o EROA ≥70.8 mm<sup>2</sup>)</li> </ul>	

con il 3D TEE si ottengono le informazioni spaziali con una sola immagine. Rispetto alle immagini 2D, la visione “en face” del SIA ottenuta col RT-3d TEE consente una rappresentazione anatomica realistica del SIA, del sito di puntura e dei suoi rapporti con le strutture circostanti. Le complicanze della perforazione transettale hanno una frequenza compresa fra 1-2% e sono rappresentate soprattutto dalla perforazione della parete atriale con conseguente tamponamento cardiaco<sup>(20)</sup>.

### **step 2: posizionamento del catetere guida e navigazione in atrio sinistro**

Una volta punto il SIA, si inserisce un filo guida sul quale viene fatto avanzare il catetere guida in atrio sinistro. A questo punto si rimuove il filo guida e nel catetere guida viene fatto scorrere il catetere che trasporta la clip (Clip Delivery System). Il passo successivo è quello di seguire ecocardiograficamente il corretto posizionamento in atrio sinistro del catetere con la clip che viene piegato di circa 90° verso la valvola mitrale. Con il 2D TEE sono necessarie una sezione 2 camere per stabilire la posizione latero-mediale del catetere e una sezione asse lungo sul tratto di efflusso del ventricolo sinistro per stabilirne la posizione anteroposteriore; il RT-3D TEE permette di seguire in tempo reale il corretto posizionamento del catetere perpendicolarmente al piano valvolare mitralico usando un'unica proiezione. Dopo aver introdotto il catetere con la clip in atrio sinistro è importante seguirne l'estremità in tutte le manovre sia tramite guida fluoroscopica che ecocardiografica per evitare lesione della parete laterale dell'atrio e della radice aortica.

### **Step 3: posizionamento della MitraClip sopra l'apparato valvolare mitralico**

Dopo aver posizionato il catetere con la clip perpendicolarmente al piano valvolare mitralico, il 2D color Doppler e il RT-3D consentono di localizzare con precisione il target per la mitraclip (il color Doppler 3D non viene usato per il frame rate troppo basso). A questo punto le braccia della MitraClip vengono aperte perpendicolarmente alla linea di apposizione dei lembi tramite proiezione asse lungo 120° o bicommissurale col 2D TEE, visione X-plan e visione en face della valvola mitrale col RT-3D TEE. L'allineamento perpendicolare della MitraClip è fondamentale per la corretta cattura (grasping) dei lembi.

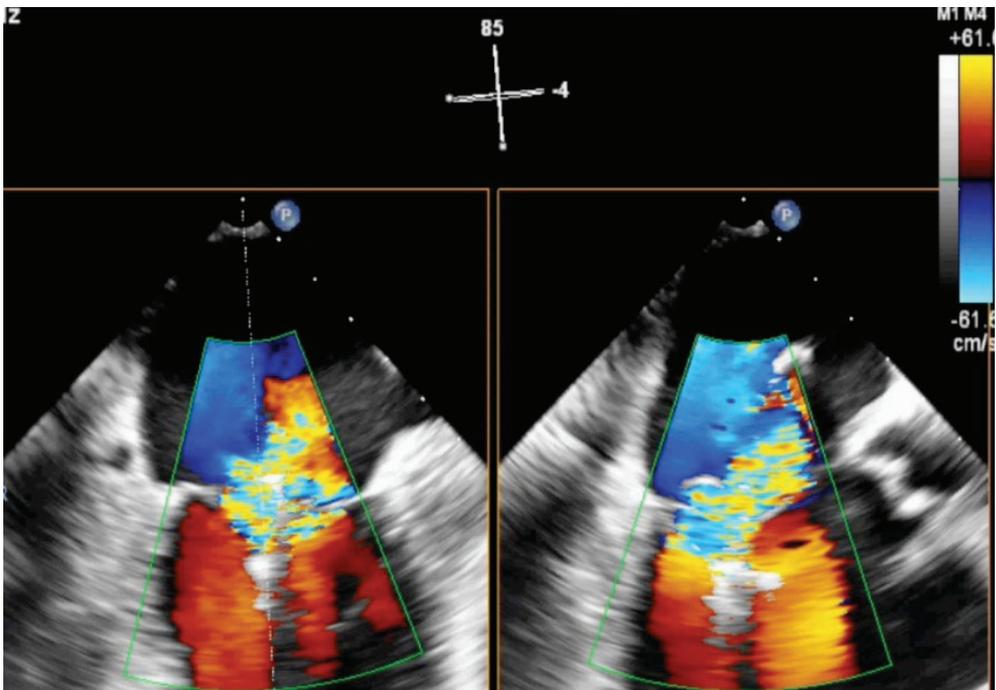
### **Step 4: passaggio della MitraClip delivery system in ventricolo sinistro**

Dopo aver raggiunto la posizione ottimale delle braccia della MitraClip, il delivery system attraversa la valvola con le braccia aperte e, una volta giunto in ventricolo sinistro, viene lentamente tirato indietro fino a quando i lembi valvolari non si appoggiano sulle braccia aperte. La fluoroscopia e il RT-3D TEE sono fondamentali per una corretta visualizzazione dell'orientamento finale della braccia della MitraClip.

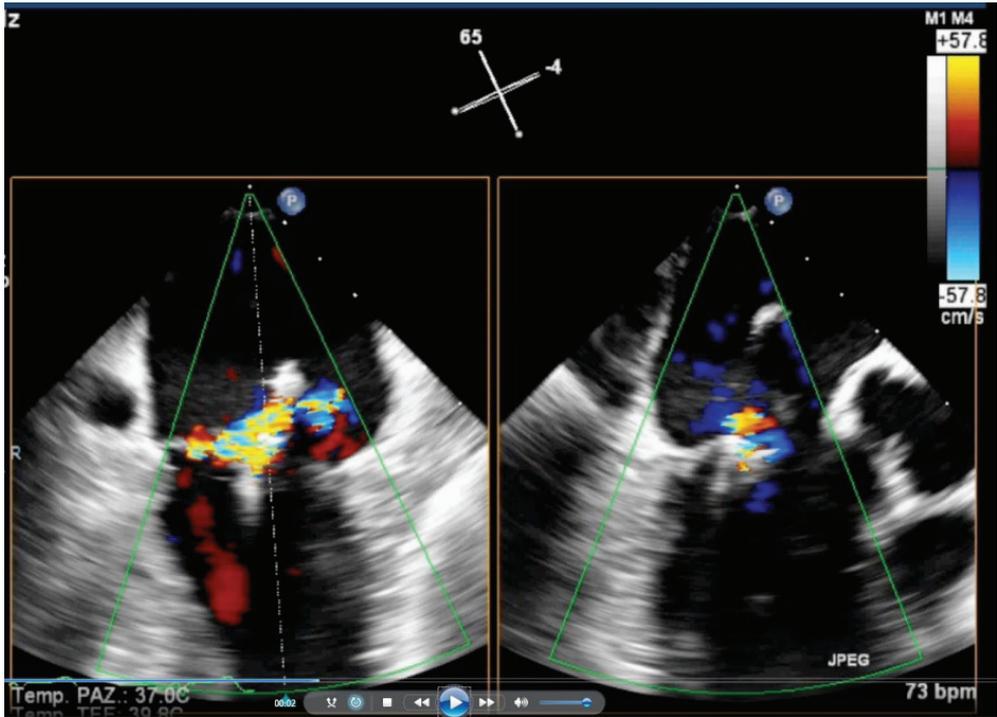
### **Step 5: cattura dei lembi valvolari (grasping) e valutazione della qualità del grasping**

Se il dispositivo è stato correttamente allineato si procede con la cattura di entrambi i lembi (fase di grasping). In questa fase il RT-3D TEE non offre reali vantaggi rispetto al 2D TEE, rispetto al quale ha dei limiti in termini di risoluzione spaziale e temporale

(Figure 3-4). Tramite guida fluoroscopica ed ecocardiografica (proiezione asse lungo  $120^\circ$ ) viene valutata la posizione delle braccia della MitraClip e la lunghezza di cattura del lembo che deve essere  $\geq 5$  mm; una volta catturati i lembi, si valuta la nuova morfologia della valvola con i due neo-orifizi e il volume rigurgitante tramite color Doppler. Se la posizione della clip o il grasping sono giudicati insoddisfacenti, la clip può essere riaperta e riposizionata. Se necessario, una seconda clip può essere impiantata. Prima del completo rilascio della MitraClip, viene valutato il gradiente transvalvolare medio che deve essere  $< 3-4$  mmHg, specialmente in caso di posizionamento di una seconda clip. Se il flusso rigurgitante residuo è significativo, un gradiente medio di 5-6 mmHg non rappresenta una controindicazione assoluta all'aggiunta di un'ulteriore clip; spesso, infatti, in questi casi dopo il posizionamento di una seconda clip il gradiente medio presenta gli stessi valori o lievemente inferiori. Tutti i pazienti sottoposti ad intervento di MitraClip presentano un difetto del SIA iatrogeno provocato dal catetere guida; tuttavia tale difetto non risulta emodinamicamente significativo e tende a sparire nel tempo. L'eventuale persistenza è correlata ad un significativo rigurgito residuo ed al conseguente incremento della pressione atriale sinistra e pertanto si associa a prognosi peggiore <sup>(21)</sup>.



**Figura 3.** Ecocardiogramma transesofageo bidimensionale. Sonda in posizione medioesofagea. Rappresentazione dual plane dopo introduzione del color. Fase sistolica. E' stata appena posizionata una clip con risultato insoddisfacente per persistenza di rigurgito severo



**Figura 4.** Ecocardiogramma transesofageo bidimensionale. Stesso paziente della figura 3 dopo riposizionamento della clip. Risultato soddisfacente. Residua lieve rigurgito

### Step 6: valutazione finale del rigurgito mitralico

La valutazione del rigurgito mitralico finale è complessa, in quanto non è stata ancora validata una quantificazione Doppler del rigurgito in caso di valvola a doppio orifizio, e deve essere necessariamente multiparametrica<sup>(22)</sup>. Bisogna inoltre tener presente che l'entità dell'insufficienza mitralica è dipendente dalle condizioni di pre-carico e post-carico del ventricolo sinistro ed è influenzata dall'anestesia generale e dall'eventuale uso di farmaci inotropi durante la procedura. Nella pratica quotidiana risulta utile la quantificazione dell'insufficienza mitralica residua tramite 2D e 3D color Doppler e la valutazione dell'estensione del jet all'interno dell'atrio sinistro, sebbene non sia validata<sup>(23)</sup>.

Infine è fondamentale la valutazione dell'area valvolare finale e della geometria dei due nuovi orifizi, che risulta essere più accurata con il 3D; ciascun orifizio in posizione di apertura deve avere una morfologia a triangolo isoscele, in tal caso è meno probabile un grasping asimmetrico dei lembi valvolari.

### **Complicanze della procedura di mitraclip**

Le complicanze procedurali sono legate alla natura intracardiaca della procedura e rappresentate da trombosi intracardiaca, trombosi su catetere, perforazione della parete atriale e tamponamento cardiaco in seguito alla puntura del SIA, rottura o perforazione dei lembi valvolari o delle corde tendinee durante il posizionamento del sistema MitraClip e rilascio della clip, embolizzazione o distacco della clip, incarcerationo della clip e complicanze vascolari a livello dell'accesso venoso femorale quali trombosi, tromboflebite ed ematoma <sup>(24-27)</sup>. Inoltre sono descritte anche lesioni esofagee (lacerazione, ematoma, ulcerazione e perforazione) che sono legate ai lunghi tempi di persistenza in esofago della sonda transesofagea ed alte temperature generate; tuttavia il rischio è marginale se l'ecocardiografista che assiste il cardiologo interventista durante la procedura ha una notevole esperienza <sup>(28)</sup>.

## 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;368:1005-11.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
3. Mirabel M, Lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
4. Alfieri O, Maisano F, de Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: 674-81.
5. T. Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2134-40. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the Mitra-Clip 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.
6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.; EuroHeart Failure Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
7. Varadarajan P, Sharma S, Heywood JT, Pai RG. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1458-61.
8. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538-43.
9. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
10. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
11. Alfieri O, Maisano F, de Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: 674-81.
12. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.

13. William E. Katz, Anson J. Conrad Smith, Frederick W. Crock, João L. Cavalcante Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure Cardiovascular Diagnosis and Therapy doi: 10.21037/cdt.2017.07.04.
14. Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, Rohatgi S, Weiss SJ, Stewart WJ, et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1131-40.
15. 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;5:748-55.
16. William E. Katz, Anson J. Conrad Smith, Frederick W. Crock, João L. Cavalcante Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure Cardiovascular Diagnosis and Therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(6):616-632.
17. Sundermann SH, Biaggi P, Grunenfelder J et al. Safety and feasibility of novel technology fusing echocardiography and fluoroscopy image during MitraClip interventions. *EuroIntervention.* 2014;9:1210-1216.
18. Francesco Fulvio Faletra, Laura Anna Leo, Romina Murzilli, Giovanni Pedrazzini, Elena Pasotti, Tiziano Moccetti L'emergente ruolo dell'ecocardiografia transesofagea tridimensionale come guida durante la procedura di MitraClip *G Ital Cardiol* 2015;16(10):549-554. Sundermann SH, Biaggi P, Grunenfelder J et al. Safety and feasibility of novel technology fusing echocardiography and fluoroscopy images during MitraClip interventions. *EuroIntervention.* 2014;9:1210-6.
19. Francesco Fulvio Faletra, Laura Anna Leo, Romina Murzilli, Giovanni Pedrazzini, Elena Pasotti, Tiziano Moccetti L'emergente ruolo dell'ecocardiografia transesofagea tridimensionale come guida durante la procedura di MitraClip *G Ital Cardiol* 2015;16(10):549-554.
20. Cavalcante JL, Rodriguez LL, Kapadia S, et al. Role of echocardiography in percutaneous mitral valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:733-46. De Ponti R, Cappato R, Curnis A, et al. Trans-septal catheterization in the electrophysiology laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1037-42.
21. Schueler R, Öztürk C, Wedekind JA, 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;8:450-9.
22. Louis Labrousse, Marina Dijos, Lionel Leroux, Pierre Oses, Benjamin Seguy, Muriel Marhof, Stéphane Lafitte. Guidance of the MitraClip® procedure by 2D and 3D imaging. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Jun - Jul;111(6-7):432-440.
23. Wunderlich NC, Siegel RJ. Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:935-49.

24. Huntgeburth M, Müller-Ehmsen J, Brase C, et al. Thrombus formation at the MitraClip system during percutaneous mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:e111-2.
25. Benito-González T, Estévez-Loureiro R, Gualis J. Chordal Rupture Following MitraClip Implantation Resulting in Massive Mitral Regurgitation. *J Invasive Cardiol* 2015;27:E224-5.
26. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1052-61.
27. Soraja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1129-40.
28. Ruf TF, Heidrich FM, Sveric KM, Pfluecke C, Stephan AM, Strasser RH, et al. ELM-STREET Esophageal Lesions during MitraClip uSing TRansEsophageal Echocardiography Trial). *EuroIntervention* 2017;13:e1444-51.



# INFORMAZIONI UTILI PER IL CARDIOCHIRURGO CHE RIPARA LA MITRALE

*Licia Petrella<sup>1</sup>, Saro Paparoni<sup>1</sup>, Francesco Paparoni<sup>1</sup>, Franco de Remigis<sup>1</sup>,  
Giovanna Di Giannuario<sup>2</sup>*

*Divisione di Cardiologia O.C. Teramo<sup>1</sup>*

*Dipartimento di malattie Cardiovascolari Ospedale Infermi di Rimini<sup>2</sup>*

## Introduzione

L'insufficienza della Valvola Mitrale è una patologia molto comune e rappresenta oggi, dopo la stenosi aortica la cardiopatia valvolare più frequente nei pazienti ospedalizzati, con un'incidenza nei paesi occidentali dell'1.7% della popolazione generale, tendendo ad aumentare fino al 10% nei soggetti di età maggiore di 75 anni<sup>(1)</sup>. La conoscenza dettagliata della morfologia e della funzione della Valvola Mitrale ha assunto negli ultimi tempi un'importanza crescente, dato il grande impulso che la Cardiocirurgia riparativa ha ricevuto rispetto a quella sostitutiva nella terapia dell'Insufficienza Mitralica, poiché è noto che la sostituzione valvolare con la resezione dei Muscoli Papillari e delle Corde Tendinee si accompagna spesso ad un rimodellamento negativo del Ventricolo sinistro, mentre la riparazione della Valvola Mitrale con la conservata interazione tra i lembi ed il suo apparato tensore hanno dimostrato la capacità di prevenire il rimodellamento sfavorevole e di preservare una migliore funzione sistolica ventricolare sinistra<sup>(2)</sup>. Studi anatomici, di fisiopatologia valvolare ed ecocardiografici, ci hanno insegnato che è riduttivo parlare solo di Valvola Mitrale, in quanto è molto più corretto parlare di "Complesso Valvolare Mitralico"<sup>(3)</sup> la cui funzione fisiologica è determinata da diversi componenti:

- 1) Annulus o Anello valvolare** che ha una forma a sella (concetto anatomico e funzionale) ed è costituito da tessuto fibroso, concentrato principalmente nella porzione anteriore e da tessuto muscolare nella porzione posteriore.
- 2) I lembi mitralici:** lembo posteriore e lembo anteriore. Il lembo anteriore detto anche superiore ha una stretta vicinanza con la valvola aortica tramite la "fibrosa mitro-aortica" con cui si continua direttamente, ha una forma tondeggianti ed è formato da un velo unico senza incisure, è circondato dal Lembo Posteriore (LPM) che sembra più piccolo ma avendo una forma a "C" in realtà ha la stessa superficie. Il LPM ha generalmente due cleft sul margine libero che lo suddividono secondo la classificazione anatomica di Carpentier<sup>(4)</sup> in tre porzioni (chiamate Scallop) Antero-Laterale (P1) – Centrale (P2) - e Postero-Mediale (P3) a cui corrispondono le prospicienti porzioni del lembo anteriore (A1-A2-A3) che però generalmente

non presenta mai incisure o cleft, ed è formato da un velo di tessuto unico. La Classificazione di Carpentier è stata poi implementata da quella di Duran che seguendo la distribuzione delle corde tendinee provenienti dai Muscoli Papillari ha ulteriormente suddiviso lo scallop centrale del LMP in due segmenti: P2M1 (antero-laterale) e P2M2 (postero-mediale) che ricevono rispettivamente le corde dal muscolo papillare antero-laterale e postero-mediale.

- 3) **Le corde tendinee:** che vengono distinte anatomicamente in corde di primo ordine (marginali) secondo ordine (strutturali) e terzo ordine (basali, generalmente solo sul lembo posteriore).
- 4) **I muscoli papillari** sono generalmente identificati nel numero di due: antero-laterale e postero-mediale, ma a volte esistono delle varianti anatomiche di numero e sede di impianto. Il loro funzionamento e la sincronia di contrazione.
- 5) **Il ventricolo sinistro:** la funzione sistolica di pompa del Ventricolo Sinistro e la cinetica regionale segmentale delle sue pareti sono fondamentali per il corretto funzionamento del complesso valvolare mitralico. Le dimensioni del ventricolo e la sincronia di contrazione sono elementi che possono determinare l'insufficienza mitralica.
- 6) **L'atrio sinistro:** fa parte anch'esso del complesso valvolare mitralico soprattutto in relazione alla corretta funzione del sistema elettrico del cuore, come ad esempio le alterazioni aritmiche del fisiologico impulso sinusale (quali blocchi atrio-ventricolari e fibrillazione atriale) che possono portare ad insufficienza mitralica.



L'ecocardiografia transtoracica e trans-esofagea, con le metodiche ecocardiografiche di acquisizione delle immagini bidimensionali e tridimensionali, rappresentano l'elemento fondamentale per lo studio del complesso valvolare mitralico. Le alterazioni anatomiche e/o funzionali delle strutture che compongono l'apparato valvolare mitralico possono causare una "Insufficienza Mitralica" che viene distinta generalmente in:

Insufficienza Mitralica Primitiva Organica ed Insufficienza Mitralica Secondaria o Funzionale. Nelle forme Primitive/Organiche la patologia è intrinseca alla valvola stessa e diverse sono le cause di cui le più frequenti sono la degenerazione mixomatosa che ha vari gradi morfologici: dalle forme isolate ad un solo scallop del lembo posteriore, alle forme fruste, fino ad arrivare all'interessamento di tutto l'apparato valvolare nella Sindrome di Barlow (Fig 1). La degenerazione mixomatosa interessa generalmente i

soggetti più giovani (dai 30 ai 50 anni) è caratterizzata dall'accumulo di mucopolisaccaridi <sup>(6)</sup> che determinano un ispessimento dei lembi ed un allungamento delle corde tendinee con degenerazione progressiva che oltre al prolasso del lembo (più frequente il posteriore) può portare fino alla rottura di una o più corde tendinee. Le corde vengono distinte in corde di primo (marginale) o secondo (strutturale) ordine, la loro rottura "flail" causa la eversione del lembo valvolare in atrio sinistro determinando un severo rigurgito olosistolico. La deficienza fibroelastica colpisce invece i soggetti più anziani ed è caratterizzata da un aspetto translucido con un'assottigliamento del lembo e delle corde tendinee la cui rottura con "flail" di un lembo è generalmente la causa dell'insufficienza mitralica. La calcificazione dell'Annulus mitralico che si osserva in vari gradi nei soggetti anziani è una forma degenerativa molto frequente che determina in genere un rigurgito valvolare di grado lieve ma che se è molto estesa, può coinvolgere anche i lembi valvolari (più frequentemente il posteriore) ed infiltrare anche il miocardio ventricolare, può causare oltre che un deficit di coaptazione anche un restringimento della valvola e quindi un aumento dei gradienti transvalvolari. Nella Malattia Reumatica, la principale determinante dell'insufficienza valvolare mitralica è la fusione commissurale dell'apparato sottovalvolare anche se si associano ispessimento/calcificazione e retrazione dei lembi ed è invariabilmente associata a stenosi valvolare che di solito è il vizio predominante. L'Endocardite batterica con la formazione di vegetazioni, determina l'insufficienza valvolare perché causa distruzione dei lembi tramite perforazione, erosione dei margini e provoca anche rottura delle corde tendinee. L'infezione colpisce generalmente valvole già compromesse e le vegetazioni si formano sul versante atriale dei lembi seguendo la corrente del flusso rigurgitante, tranne che in quei casi in cui le vegetazioni delle cuspidi aortiche possono toccare il lembo anteriore mitralico infettandone il versante ventricolare con cui vengono a contatto e questo fenomeno si chiama "Mitral Kissing vegetation" o "bacio mortale" <sup>(7)</sup>. La rottura di un muscolo papillare è una complicanza dell'infarto miocardico acuto ed in questo caso è importante conoscere la vascolarizzazione coronarica per comprendere la patogenesi dell'insufficienza valvolare mitralica ischemica acuta che è più frequentemente determinata dalla rottura di un capo muscolare del muscolo papillare posteriore che è irrorato dai rami della coronaria destra (o della circonflessa in caso di dominanza sinistra) e che fortunatamente ha più ventri muscolari mentre il muscolo papillare anteriore ha una doppia vascolarizzazione (Interventricolare anteriore e circonflessa) per cui la sua rottura è molto più rara. La schisi isolata o Cleft del lembo anteriore mitralico è una causa congenita (rara) di insufficienza mitralica, spesso presente nelle cardiopatie congenite. Talvolta il Cleft fa parte di una cardiopatia congenita complessa come nel caso del canale atrio-ventricolare. La forma secondaria di insufficienza mitralica è ricollegabile ad un'altra patologia, generalmente una malattia del miocardio che causa dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro e

che ha provocato l'incontinenza di una valvola di per se normale. Si verifica nella cardiomiopatia dilatativa post ischemica a causa di un rimodellamento sfavorevole o nel caso di pazienti infartuati dove le alterazioni della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro determinano una disfunzione del muscolo papillare corrispondente, ad esempio nell'ischemia del segmento basale infero-postero-laterale in cui il LPM è represso ed ipomobile (tethering asimmetrico), viene stirato in basso e si crea uno pseudo-prolasso del LAM. In altri casi di cardiopatia ischemica si può avere anche una alterazione alla base d'impianto del LAM, creando uno spostamento in basso di entrambi i muscoli papillari con tethering (simmetrico) ed allungamento della Coaptation Depth e riduzione della Coaptation Length (la zona di contatto dei 2 lembi che normalmente deve essere superiore a 2 mm). Vari gradi di tethering simmetrico si verificano nella Cardiopatia dilatativa non ischemica quando il Ventricolo sinistro tende ad assumere una forma sferica ed aumenta la distanza della testa dei muscoli papillari dai lembi valvolari. La pianificazione del tipo di riparazione presuppone un'accurata conoscenza preliminare di tutto l'apparato valvolare mitralico inteso come unità funzionale, ma il gesto chirurgico sarà principalmente determinato dal meccanismo alla base del rigurgito valvolare e per questo ogni chirurgo non può prescindere dalla classificazione funzionale dell'insufficienza mitralica proposta da Carpentier nel 1980, ma a tutt'oggi ancora valida che si basa su 3 tipi di alterazioni diverse del movimento dei lembi valvolari che può essere normale, esagerato o ridotto, a seconda della patologia sottostante. Secondo la classificazione di Carpentier (Fig. 2) possiamo distinguere il Tipo 1: con movimento dei lembi normale causata da dilatazione dell'annulus, o perforazione del lembo dovuta ad endocardite; Tipo 2: con eccessiva mobilità dei lembi prolasso o flail per allungamento o rottura delle corde tendinee che è determinata dalle forme degenerative (sindrome di Barlow, Marfan, deficienza fibroelastica, endocardite, traumi o rottura del muscolo papillare); Tipo 3 da ridotto movimento dei lembi distinto in due forme tipo 3A) restrizione diastolica caratterizzata da ispessimento, calcificazione e retrazione dei lembi valvolari, delle commissure e delle corde (forma reumatica, carcinoide); Tipo 3 B) ridotto movimento sistolico dei lembi causato da cardiomiopatia ischemica o dilatativa. L'ecocardiografia<sup>(11)</sup> è la metodica di scelta che più di altre ci permette di soddisfare le richieste del cardiocirurgo perché ci consente di analizzare sia l'anatomia che la funzione dell'apparato valvolare mitralico e ci fornisce informazioni complete in un solo esame. Un Ecocardiogramma Color Doppler Transtoracico è il primo esame necessario per studiare un paziente con insufficienza valvolare mitralica. Il primo step è la valutazione del grado di insufficienza mitralica<sup>(12)</sup>. La valutazione ecocardiografica della severità dell'Insufficienza Mitralica richiede la integrazione di diversi dati: immagini bi- e tri- dimensionali della valvola e del ventricolo sinistro con le misure Doppler della gravità del rigurgito, tentando di fornire una quantificazione dello stesso. Esistono parametri semiquantitativi: l'area

del rigurgito, evidenziata con il color doppler (lieve se  $< 4$  cmq e severa sopra i 7cmq), e di confrontarla in percentuale con l'area dell'atrio sn ( lieve se inferiore al 20%, severa sopra il 40 %), il volume rigurgitante, il PISA, l'EROA (severa se  $> 0,4$  cm<sup>2</sup>), la densità del jet al profilo Cv, la velocità dell'onda E (severa se  $> 1,2$  cm/sec), la vena contracta ( severa se  $V_c > 0,7$  cm ), il flusso inverso a livello delle vene polmonari <sup>(12)</sup>. L'ecocardiografia 3 D è importante soprattutto nei jet multipli ci permette di ottenere la somma di tutte le aree di vena contracta <sup>(12)</sup>. In tutte le misurazioni Doppler si deve tener conto dei fattori che influenzano la velocità di flusso e l'ampiezza del jet di rigurgito: il settaggio dell'ecocardiografo (gain del colore, filtro di parete e frequenza del trasduttore), l'allineamento del doppler e l'eccentricità del jet, pressione e compliance dell'atrio sinistro, pressione telediastolica e funzione sistolica del ventricolo sinistro, una coesistente stenosi aortica o ipertensione arteriosa. Con questo esame valutiamo oltre che il grado di rigurgito valvolare anche le dimensioni e la funzione del Ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro. Nelle forme degenerative soprattutto se il vizio valvolare non persiste da molto tempo, vedremo un ventricolo sinistro con funzione sistolica globale supernormale, in quanto il sovraccarico di volume determinato dalla quota di sangue che rigurgita in sistole provoca per la legge di Frank Starling un maggior accorciamento delle fibre e quindi una maggior prestazione meccanica che determina un maggior svuotamento del ventricolo. Con il perdurare della situazione però questi meccanismi di compenso che comunque garantiscono una normale funzione cardiaca con asintomaticità del paziente anche per anni, vengono meno per cui il ventricolo sinistro tende a dilatarsi e a causa dell'esaurimento delle riserve meccaniche non riesce più a garantire una normale gittata cardiaca con un sovraccarico a monte che determina l'aumento della pressione polmonare. Come indicazione all'intervento è stato stabilito nelle linee guida e nei principali lavori scientifici, un cut off di 45 mm per il diametro tele sistolico e di 50/60 cc/m<sup>2</sup> per il volume telesistolico del Ventricolo sinistro ed una Frazione di Eiezione di 50/55% per definire un Ventricolo sinistro disfunzionante in presenza di insufficienza mitralica severa. Anche l'atrio sinistro subisce trasformazioni strutturali e funzionali poiché per accogliere il volume di sangue rigurgitante si dilata e aumenta la fibrosi delle pareti. Può quindi insorgere la Fibrillazione Atriale dapprima nella forma parossistica e/o persistente che causa episodi di scompenso cardiaco acuto per poi diventare permanente, causando la perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare. Nelle forme acute in caso di rottura di corde tendinee o più drammaticamente nel caso di rottura di un muscolo papillare i fenomeni di adattamento non possono instaurarsi per cui l'atrio ed il ventricolo sinistri rimangono di normali dimensioni e si verificano quindi fenomeni di insufficienza ventricolare sinistra acuta ed edema polmonare acuto. Nelle forme di insufficienza mitralica funzionale al contrario l'insufficienza mitralica si verifica per la disfunzione ventricolare sinistra di cui è la conseguenza e non la causa, e nelle forme

estreme di rimodellamento cardiaco può essere considerata quasi un meccanismo di compenso. A differenza delle forme degenerative, il volume rigurgitante viene influenzato molto anche dalla terapia per lo scompenso (soprattutto diuretica e vasodilatatoria) che viene messa in atto. Bisogna considerare anche che nelle forme funzionali però spesso i lembi valvolari e l'annulus non sono proprio normali perché soprattutto nei soggetti anziani possono essere fibrotici ed ispessiti ed in particolare l'annulus è spesso interessato da calcificazioni a volte estese anche ai lembi ed al miocardio ventricolare. Quando il rigurgito mitralico è severo però anche nelle forme secondarie va corretto, spesso però a causa dell'elevato rischio operatorio si ricorre a metodiche transcateretere meno invasive quali la Mitraclip o il Cardioband, vista la prognosi negativa di questi pazienti. Lo sviluppo delle tecniche percutanee ha portato ad una ulteriore necessità di inquadrare l'eziologia e le caratteristiche anatomico funzionali della insufficienza mitralica, l'Ecocardiogramma transtoracico e transesofageo forniscono informazioni preziosissime sia pre-procedurali per la selezione dei pazienti sia per la guida intra-procedurale ed il follow up dei pazienti trattati. Un notevole passo avanti nello studio dell'anatomia segmentaria della valvola mitrale è stato dato dall'ecocardiografia tridimensionale (TT e/o ETE) che soprattutto nelle lesioni complesse quando ad esempio sono coinvolti più scallop, ci è di notevole aiuto grazie alla percezione della profondità<sup>(6)</sup> e grazie alla possibilità di vedere la valvola nella proiezione En Face o surgicalview (zoom 3D) come cioè la vede il cardiocirurgo durante l'esposizione intraoperatoria. Lo studio tridimensionale è fattibile in breve tempo con metodica real time e fornisce immagini di ottima qualità sia con il transtoracico, ma soprattutto con il transesofageo che mostra una maggior accuratezza rispetto al bidimensionale, come è stato dimostrato da uno studio comparativo tra 2D e 3D pubblicato da M. Pepi et al. nel 2006<sup>(8)</sup>. L'Ecocardiogramma Transesofageo (ETE) può essere considerato il secondo step nella valutazione preoperatoria dell'insufficienza mitralica<sup>(11)</sup>. Grazie alla stretta vicinanza dell'esofago con il complesso valvolare mitralico è possibile ottenere un'ottima visualizzazione di tutte le sue componenti: lembi valvolari, apparato tensore, ventricolo sinistro, atrio sinistro, auricola sinistra e vene polmonari. Inoltre la visualizzazione TEE 3D ci permette di distinguere nei casi di insufficienza mitralica degenerativa tra lesioni prolassanti dominanti e lesioni secondarie<sup>(9)</sup> che non sarebbero visibili al cardiocirurgo dopo induzione della plegia e a cuore fermo.

### **Dati Fondamentali Preoperatori da fornire al cardiocirurgo**

- 1) Meccanismo eziologico dell'insufficienza mitralica
- 2) Entità del rigurgito (dimensioni del ventricolo sinistro, atrio sinistro, EF, pressione polmonare, parametri semiquantitativi: EROA, Vol rigurgitante, Vena contracta, Vel onda E, PISA, Area del rigurgito, rapporto con l'area atriale).

- 3) Dimensioni del ventricolo sinistro, funzione sistolica di pompa, pressione polmonare, dimensioni dell'atrio sinistro
- 4) Descrizione dettagliata dell'anatomia del complesso valvolare mitralico
- 5) Dimensioni dell'annulus in antero-posteriore a 130° e in intercommissurale a 60° (Fig. 4).
- 6) Nel caso di insufficienza mitralica degenerativa lembi, scallop coinvolti dalla patologia, lesioni dominanti ed eventuali lesioni secondarie
- 7) Presenza di eventuali calcificazioni e se ci sono anche il grado di coinvolgimento dei lembi e del miocardio ventricolare.
- 8) Eventuale rischio di ostruzione dinamica post riparativa (lunghezza dei lembi, ridondanza delle corde tendinee, distanza setto-punto di coaptazione mitralica, angolo mitro-aortico, presenza di tendini anomali, ipertrofia settale a goccia, et al)
- 9) Nel caso di insufficienza mitralica funzionale meccanismo, se tethering simmetrico o asimmetrico, dati quantitativi: coaptation depth, area di tenting, lunghezza di coaptazione e area di apertura valvolare, presenza di calcificazioni anulari e dei lembi, presenza di Cleft, angolo di tethering del lembo posteriore ed anteriore (Fig. 5).
- 10) Presenza di eventuali Cleft che partecipano al meccanismo dell'insufficienza sia essa degenerativa o funzionale
- 11) Evidenza di dissincronia intraventricolare o inter-papillare
- 12) Informazioni sul rischio di Aritmie maligne nel caso di Sindrome di Barlow (MAD Mitral Annular Disjunction, fibrosi del muscolo papillare infero-posteriore, curling dell'annulus, ipertrofia del segmento basale infero-posteriore)
- 13) Rapporto anatomico della valvola mitrale con altre strutture importanti: seno coronarico, trigono fibroso e valvola aortica, l'arteria circonflessa che decorre vicina all'annulus mitralico posteriore.

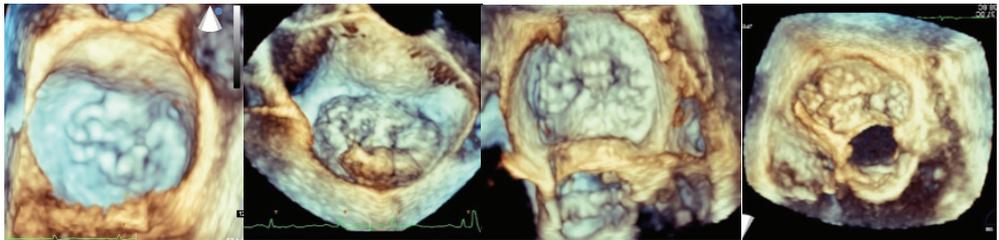
Quando pensiamo che un paziente possa essere sottoposto a chirurgia riparativa sulla mitrale tutte le informazioni che siamo riusciti ad ottenere sia con l'ecotranstoracico che con il Transesofageo dobbiamo mostrarle al chirurgo tramite la registrazione dell'esame; qualora nella pratica clinica quotidiana non sia sempre possibile per completezza l'esame deve essere fatto anche in sala operatoria per mostrare al chirurgo "in vivo" l'anatomia della valvola ed il meccanismo alla base del rigurgito, sia in 2D che in 3D<sup>(11)</sup>. Ciò viene naturalmente fatto prima della Circolazione Extra Corporea

(possibilmente anche prima dell'apertura del torace) subito dopo che al paziente è stata indotta l'anestesia. In questa fase intraoperatoria non è fondamentale stabilire l'entità del rigurgito che sicuramente per le particolari condizioni emodinamiche del momento (anestesia ed ipotensione correlata), risulterà ridotta rispetto ai controlli precedenti, ma è importante fornire al chirurgo notizie sulla riparabilità e come evitare il SAM (Sistolic Anterior Movement). Innanzitutto bisogna fornire le dimensioni della valvola e valutare la geometria anulare, il grado di dilatazione dell'Annulus per poter determinare di quanto si debba restringere ed informare sulla presenza di eventuali calcificazioni. Lo studio prosegue valutando la fibrosa mitro-aortica, la lunghezza del lembo anteriore mitralico, ed è molto importante lo studio della distanza intertrigonale tra il trigono antero-laterale e postero-mediale (detto anche destro). I trigoni sono degli addensamenti fibrosi presenti nella giunzione mitro-aortica posti più internamente rispetto alle commissure e la loro distanza viene calcolata quando bisogna eseguire un' anuloplastica che a seconda della patologia sottostante, prevede l'uso di un anello adeguato alla misura dell'annulus o sottodimensionato (undersizing); in quest'ultimo caso bisogna stare attenti perché ad esempio in presenza di una sindrome di Barlow con lembi molto ridondanti, utilizzando un anello troppo sottodimensionato si rischia di lasciare un LAM abbondante che può provocare il SAM. Per evitare il SAM bisogna fornire al chirurgo delle informazioni precise. Bisogna mostrare al Chirurgo tutte le componenti della valvola: le commissure antero-laterale e postero-mediale, se sono calcifiche o retratte, i sei scallop (A1-P1; A2-P2; A3-P3) che possono essere ispessiti, ridondanti con eccesso di tessuto come nel Barlow o sottili, trasparenti quasi "traslucidi" come nella degenerazione fibro-elastica. Nel Barlow è caratteristico l'appiattimento con espansione ed assottigliamento in sistole dei lembi. Si possono avere fessure "Cleft" e zone dei lembiche presentano calcificazioni parcellari, dopo i lembi devono essere osservate attentamente le corde tendinee per evidenziare se sono particolarmente allungate o se addirittura rotte e se sono ispessite o inglobate. Ciò è importante perché oggi si ricorre sempre più alle tecniche riparativemini-invasive, quali ad esempio l'impianto di neo-corde artificiali per le quali è importante anche la valutazione dell'anatomia dei muscoli pPapillari. Infine in questa "Refertazione Strutturata" che viene fornita in estemporanea in sala Operatoria, dove si procede per STEP e che permette al Chirurgo di "crearsi" una immagine tridimensionale della valvola mitrale, ci sono tre informazioni fondamentali rappresentate da: 1) Lunghezza dei lembi, 2) Angolo Mitro-Aortico, 3) Distanza tra il setto interventricolare basale e il punto di coaptazione dei lembi<sup>(10)</sup>. Questi tre parametri sono necessari per evitare il fenomeno della ostruzione dinamica del tratto di efflusso (SAM) post riparazione valvolare (Fig. 6).

## Conclusioni

Lo sviluppo delle tecniche riparative oggi anche per via transcatetere e l'avanzamento delle tecnologie ecocardiografiche, dalle metodiche bidimensionali a tridimensionali, ha portato alla necessità di una efficace comunicazione e collaborazione tra cardiocirurgo e cardiologo esperto di imaging non invasivo, che esegue la valutazione strumentale pre-intervento. Prima di inviare un paziente affetto da insufficienza mitralica di grado severo all'intervento cardiocirurgico è necessario un corretto inquadramento del meccanismo dell'insufficienza valvolare e dei dettagli anatomici con le informazioni necessarie per la corretta indicazione al miglior tipo di trattamento chirurgico. L'ecocardiografia tridimensionale ha implementato la capacità di studiare l'anatomia valvolare mitralica ed ha reso comune il linguaggio tra cardiologo e cardiocirurgo grazie alla possibilità di avere una visione "EN FACE" (osurgicalview, Fig. 7) in 3D dal versante atriale che è identica all'esposizione anatomica dopo atriotomia sinistra. Il risultato dell'intervento cardiocirurgico o di una procedura transcatetere è strettamente legato alla qualità e quantità di informazioni anatomiche e funzionali che viene fornita attraverso lo studio ecocardiografico trans-toracico e trans-esofageo 2D e 3D del complesso valvolare mitralico. Un approccio con una "refertazione strutturata a Step" che prevede un'accurato studio transtoracico seguito da un esame transesofageo 2D e 3D pre-operatorio e/o intraoperatorio, consente di scegliere il miglior trattamento dell'insufficienza mitralica ed evitare le complicanze procedurali.

**Figura 1** - Ampio Spettro delle lesioni mixomatose dalla deficienza fibroelastica (A), al prolasso flail mixomatoso di P2 (B), forma mista (C), alla sindrome di Bartlow (D)



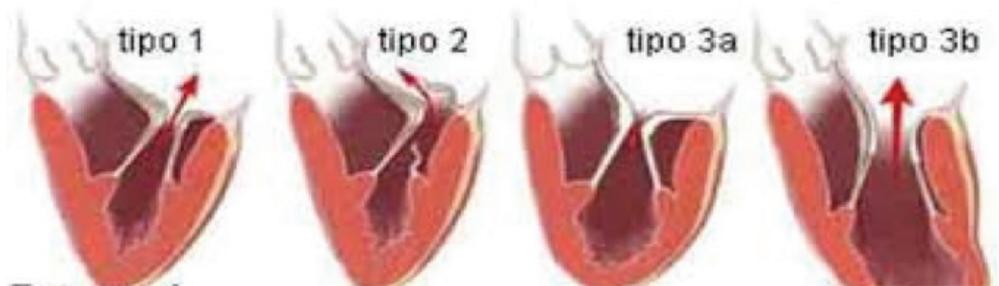
A

B

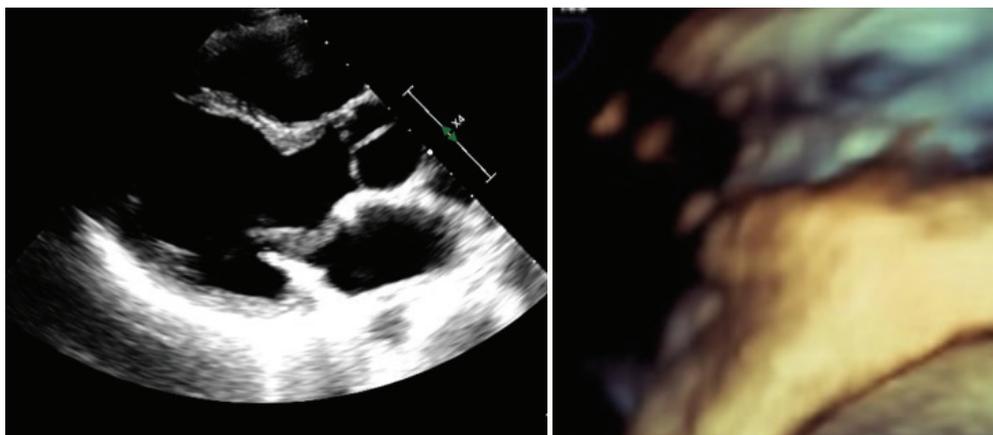
C

D

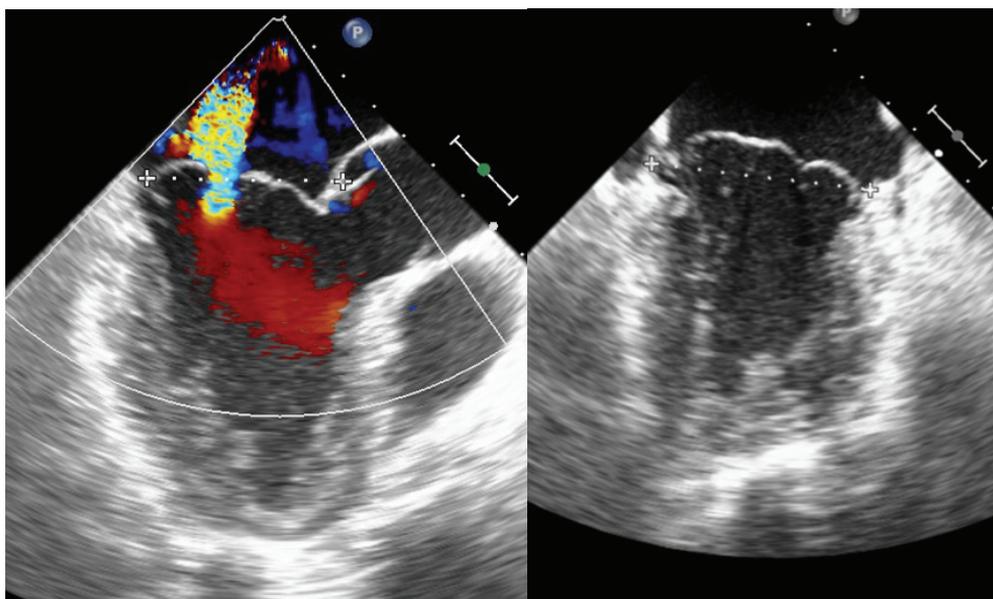
**Figura 2** - Classificazione eziopatogenetica secondo Carpentier



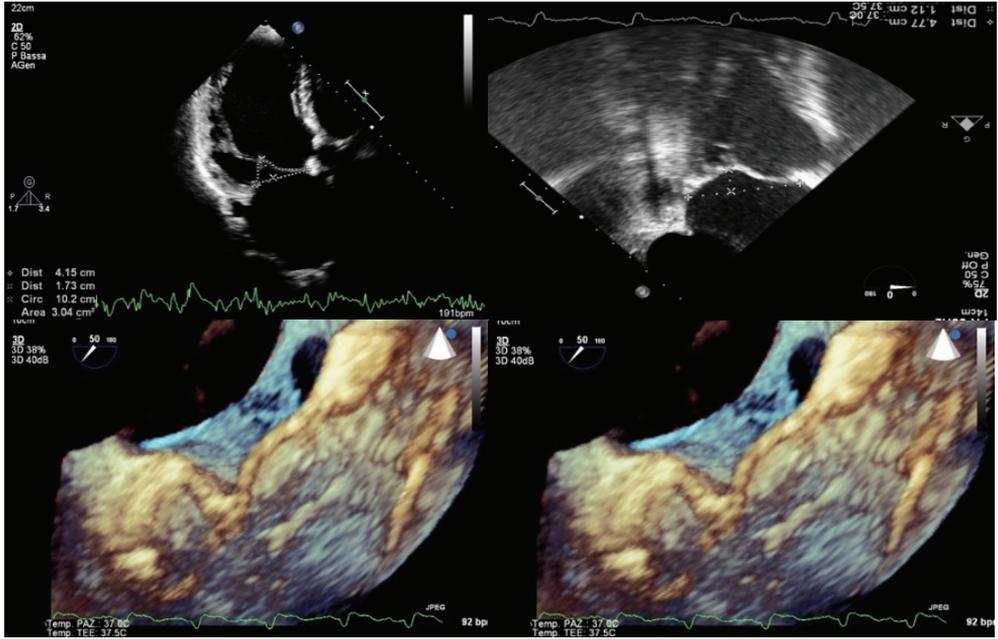
**Figura 3** - Calcificazione dell'annulus Mitralico associata a sindrome di Barlow



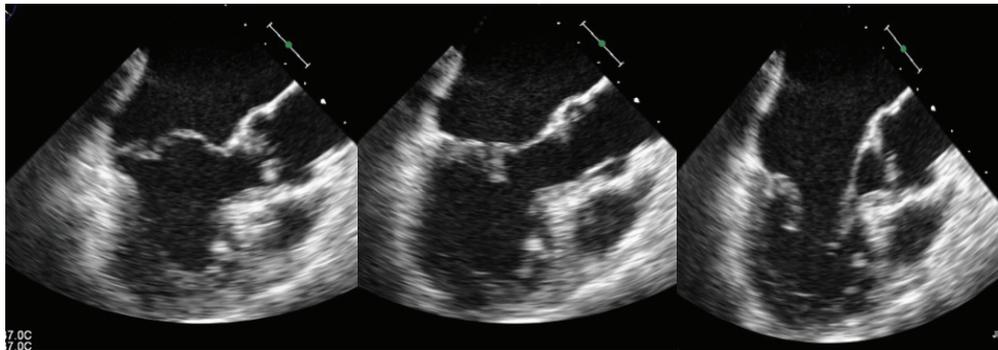
**Figura 4** - Dimensioni dell'annulusantero-posteriore ed Intercommissurale



**Figura 5 - Insufficienza mitralica Funzionale Coaptation depth, tenting area, Distanza di coaptazione**



**Figura 6 - Indicatori di Rischio di ostruzione dinamica post riparazione mitralica**

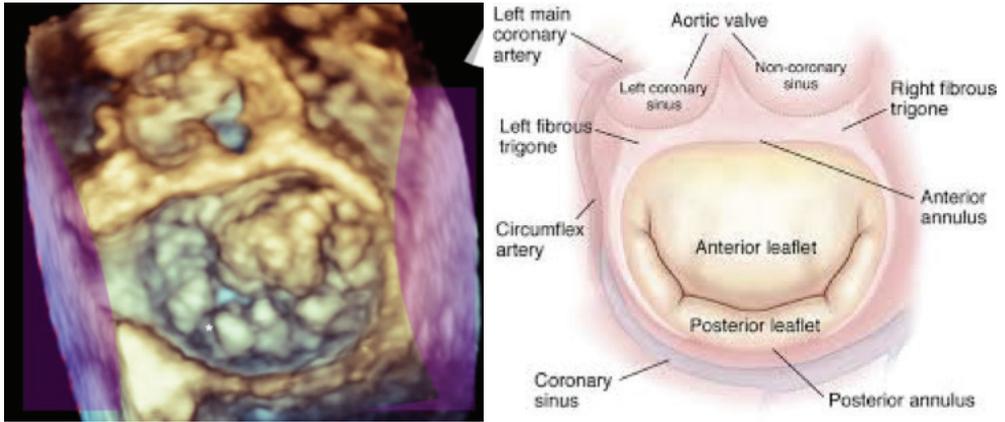


**A** angolomitro-aortico

**B** Distanza punto di coapt-setto

**C** Lunghezza dei Lembi

**Figura 7** - Visione Zoom 3D En Face o SurgicalView della valvola mitrale



## 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;368:1005-11
2. Federico De Marco, Matteo Casenghi, Andrea Garatti, Marco Guerrini, Maurizio Tusa, Francesco Bedogni. Protesi mitraliche transcateretere: quale il ruolo attuale? *G Ital Cardiol* 2019;20(4 Suppl 1):20S-26S
3. Karen P. McCarthy. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *European Journal of Echocardiography*, Volume 11, Issue 10, December 2010
4. Carpentier A Cardiac valve surgery: the "French correction" *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 1983; 86: 323-337
5. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovascular Pathology* 1999; 8: 81-92
6. Francesco Fulvio Faletra – 2012 "L'ecocardiografia nella valvulopatia mitralica"
7. Piper C1, Hetzer R, Körfer R, Bergemann R, Horstkotte D. Involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002 Jan;23(1):79-86.
8. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, Galli CA, Sisillo E, Salvi L, Naliato M, Porqueddu M, Parolari A, Zanobini M, Alamanni F. Head-to-head comparison of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2524–2530.
9. La Canna G, Arendar I, Maisano F, Monaco F, Collu E, Benussi S, De Bonis M, Castiglioni A, Alfieri O. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for assessment of mitral valve functional anatomy in patients with prolapse-related regurgitation. *Am J Cardiol*. 2011; 107:1365–1374.
10. E. La Penna O. Alfieri Systolic anterior motion after mitral valve repair: where do we stand in 2015? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 48, Issue 3, September 2015, Pages 343–346
11. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; Oct 18
12. Paul A. Grayburn, Neil J. Weissman, and Jose L. Zamorano Quantitation of Mitral Regurgitation *Circulation*. 2012;126:2005–2017

13. Lars A. Dejgaard, Eystein T. Skjølsvik, Øyvind H. Lie, Margareth Ribe, Mathis K. Stokke, Finn Hegbom, Esther S. Scheirlynck, Erik Gjertsen, KristofferAndresen, Thomas M. Helle-Valle, EinarHopp, Thor Edvardsen and Kristina H. Haugaa. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome Journal of the American College of Cardiology Volume 72, Issue 14, October 2018
14. Patrizio Lancellotti, Madalina Garbi. Malignant Mitral Valve Prolapse Substrates to Ventricular Remodeling and Arrhythmias 11 Aug 2016 Circulation: Cardiovascular Imaging. 2016;9
15. Maurice Enriquez-Sarano, MD. Mitral Annular Disjunction The Forgotten Component of Myxomatous Mitral Valve Disease\* JACC: cardiovascular imaging 2017 Dec;10(12):1434-1436

# ATRIO SINISTRO: DALLA DILATAZIONE ALLA FIBRILLAZIONE ATRIALE. OLTRE IL CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC: QUALE RUOLO DELL'IMAGING NON INVASIVO NELLA FA?

*Rita Leonarda Musci<sup>1</sup>, Paolo Colonna<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale Lorenzo Bonomo, Andria*

*<sup>2</sup>U. O. Cardiologia Ospedaliera, Policlinico di Bari*

## **Introduzione**

La presenza di fibrillazione atriale (FA) aumenta da 4 a 6 volte (e fino a 15 volte se in presenza di storia di cardiopatia reumatica) il rischio di sviluppare patologia tromboembolica ed ictus cerebrale ischemico, fino ad una frequenza di oltre il 4% annuo di ictus<sup>1</sup>. L'Imaging cardiovascolare (Ecocardiografia transtoracica (ETT) e soprattutto transesofagea (ETE), Cardio Risonanza Magnetica e Cardio-TC) ha dimostrato essere determinante nella gestione del paziente con FA, potendo in molti casi guidare il decision-making.

## **1. Ecocardiografia nella valutazione del rischio embolico nella FA**

### *1.1 Patogenesi della tromboembolia*

Il rischio tromboembolico ha una più alta incidenza durante il primo anno dall'insorgenza della FA permanente, mentre il rischio decresce (1-2%) nei giorni seguenti al ripristino del ritmo sinusale (RS). La "FA silente" non diagnosticata è frequente causa di molti stroke 'criptogenetici'<sup>2</sup>, mentre in caso di FA parossistica i periodi di RS dovrebbero in teoria ridurre il rischio di stroke, ma in realtà la transizione da FA a RS può incrementare sensibilmente il rischio embolico, in maniera simile all'incremento del rischio legato alla cardioversione<sup>3</sup>. Infatti, sebbene alcuni studi suggeriscano che la FA parossistica sia associata ad un rischio di stroke inferiore rispetto alla FA persistente o permanente, i pazienti con FA parossistica sono generalmente più giovani e presentano una minore prevalenza di altri fattori di rischio tromboembolico. Infatti i dati ricavati da trial clinici suggeriscono che la FA parossistica, una volta normalizzata per gli altri fattori di rischio (età compresa), conferisca un rischio di stroke simile alla FA persistente o permanente<sup>4,5,6,7</sup>. E' quindi indicato trattare i pazienti con FA parossistica in maniera simile a quelli affetti da FA persistente e permanente<sup>2</sup>.

### *1.2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc per valutare il rischio tromboembolico*

A causa della multifattorialità del meccanismo fisiopatologico della tromboembolia nei

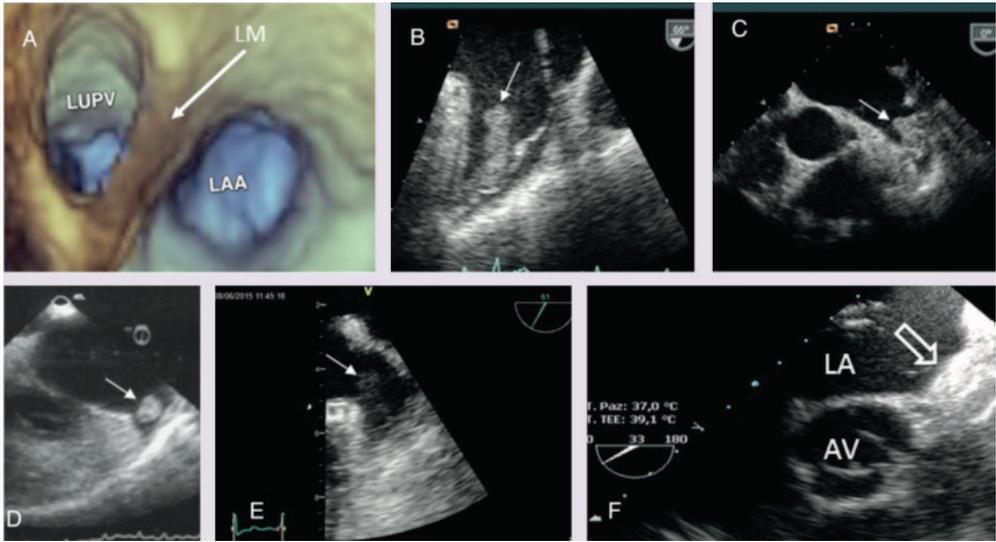
pazienti con FA, le correlazioni fra fattori di rischio e stroke ischemico non sono del tutto note. Tuttavia, basandosi sui numerosi studi epidemiologici, è stato raggiunto il consenso generale sul comportamento in termini di prevenzione: mettere a fuoco per ogni paziente il complesso profilo di rischio individuale, tenendo in considerazione l'età e le coesistenti condizioni predittive di rischio per stroke e per sanguinamento maggiore<sup>2</sup>. Escludendo i pazienti con valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari (che devono essere anticoagulati a causa dell'altissimo rischio di embolie e di malfunzione di protesi), in tutti gli altri pazienti il rischio embolico clinico viene valutato con il sistema a punti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score<sup>8</sup>. Esso è un'elaborazione del vecchio CHADS<sub>2</sub> score che, considerando ulteriori variabili (storia di vasculopatia, età compresa tra 65 e 74 anni, sesso femminile), stratifica più accuratamente i pazienti a rischio tromboembolico intermedio-basso, mentre assegna ad un numero consistentemente maggiore di pazienti (anche oltre il 90%) uno score di rischio tromboembolico elevato ( $\geq 2$ ).

*1.3 Correlazione fra punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc e segni ecografici di rischio embolico*  
I diversi fattori di rischio clinico per la tromboembolia, categorizzati con il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, sebbene fondamentali nel definire il livello di rischio per il paziente, costituiscono solo fattori causali indiretti dell'ictus cerebri. Ai predittori clinici è possibile associare dei predittori ecocardiografici di rischio embolico (indicatori di basso flusso: eco-contrasto spontaneo denso e bassa velocità auricolare): infatti tutti questi fattori di rischio agiscono in concausa, con fattorialità additiva esponenziale attraverso la formazione di trombi e/o emboli nelle camere cardiache. Diversi studi autoptici e poi di cardiac imaging hanno dimostrato l'eziologia causale diretta nell'ictus cardio-embolico da emboli a partenza soprattutto dall'auricola o dall'atrio sinistro e solo più raramente l'origine da trombi ventricolari o da placche complesse in aorta<sup>9</sup>. Una interessante conferma della correlazione fra fattori clinici di rischio e riscontro ecocardiografico di trombosi o stasi auricolare è data da studi che hanno osservato una correlazione diretta tra fattori clinici di rischio embolico (rappresentati da CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score e/o disfunzione ventricolare sinistra) e trombi in atrio sinistro o altri fattori ecocardiografici di rischio embolico<sup>10,11,12</sup>. Ne deriva l'assoluta importanza di analizzare la funzione atriale ed auricolare in pazienti con FA. Infatti l'assenza di indicatori di basso flusso individuano pazienti con ridotto rischio di masse intracavitarie<sup>10,13,14,15</sup>. Clinica ed ecocardiografia cooperano quindi nella definizione del profilo individuale di rischio nei pazienti con FA non valvolare. La corretta definizione di questo profilo rappresenta la condizione fondamentale per intraprendere la strategia terapeutica più idonea nel singolo paziente. L'ecocardiografia a tale scopo può offrire elementi aggiuntivi specie in alcuni sottogruppi di pazienti, come quelli con età compresa tra i 65 e 75 anni o con ipertensione labile e senza altri fattori di rischio clinico e in tutti i casi in cui appaia incerto il rapporto rischio beneficio di una determinata scelta terapeutica<sup>10</sup>.

## 2. Segni ecocardiografici diretti di rischio embolico: *Trombi atrio-auricolari*

L'ETE è la metodica di scelta per valutare l'auricola sinistra e per identificare la presenza di trombi nell'atrio e nell'auricola sinistra (*Figura 1*), in quanto ha una notevole risoluzione per le strutture cardiache intratoraciche profonde quali gli atri e le aurole, il setto interatriale e le vene polmonari; permette anche un'accurata diagnosi di patologie associate che possono essere sorgenti di tromboemboli, in particolare le placche complicate dell'aorta ascendente e dell'arco aortico. A causa del disagio procurato e delle pur rare complicanze, l'ETE non è indicata in tutti i pazienti con FA, ma viene solitamente effettuata in pazienti candidati a cardioversione elettrica o ablazione, a pazienti con alto rischio embolico o con altre patologie valvolari soprattutto se l'ETT risulta di scarsa qualità. Inoltre l'ETE può sensibilmente riconoscere segni indiretti di rischio embolico, quali le dimensioni e la morfologia di atrio ed auricola sinistra, la disfunzione auricolare sinistra e l'ecocontrasto spontaneo. L'ETE multiplana è la metodica di scelta per la valutazione della trombosi atriale e auricolare sinistra con una sensibilità e specificità diagnostiche del 95-100%<sup>16</sup>. La sede elettiva di formazione dei trombi nella FA non valvolare è l'auricola sinistra, che è un recesso anatomico all'interno del quale la stasi ematica è particolarmente favorita. Un approccio sistematico con ETE multiplana facilita lo studio della complessa anatomia dell'auricola sinistra, identificandone lobi e muscolatura parietale, consente il riconoscimento di artefatti e riduce la probabilità di falsi negativi o falsi positivi nella diagnosi di trombosi auricolare sinistra<sup>17</sup>.

Molto recentemente è stata validata la metodica di studio con **ETE tridimensionale real-time**, che permette una visualizzazione spaziale tridimensionale completa dell'auricola sinistra<sup>18</sup>. L'ETE tradizionale bidimensionale, data la variabilità e la complessità morfologica della cavità auricolare, sottostima significativamente le dimensioni dell'auricola sinistra rispetto all'ETE tridimensionale real time<sup>18</sup>. Va inoltre ricordato che l'auricola sinistra presenta frequentemente estroflessioni muscolari digitiformi che ricordano i denti di un pettine, i cosiddetti muscoli pettinati, che in corso di ETE bidimensionale possono creare problemi di diagnosi differenziale con formazioni trombotiche<sup>19</sup>. Un altro possibile tranello è l'errata attribuzione a trombosi di un segnale ecoriflettente di posto al centro dell'auricola sinistra senza apparente rapporto con le pareti circostanti; tale reperto è un artefatto dovuto al riverbero di un prominente legamento di Marshall<sup>19</sup>. Per tali motivi, l'ETE tridimensionale real time può essere di aiuto nello studio transesofageo dell'auricola sinistra in pazienti con FA, completando l'esame bidimensionale con una più accurata ricerca di trombi ed una migliore valutazione della funzionalità auricolare, con risultati pressoché paragonabili ad altre tecniche di imaging tridimensionali (tomografia computerizzata, risonanza magnetica cardiaca) senza presentarne gli svantaggi (esposizione a radiazioni ionizzanti, somministrazione di mezzo di contrasto)<sup>19</sup>.



**Fig.1-A:** rappresentazione RT3D di auricola sinistra (LAA), vena polmonare superiore sinistra (LUPV) e legamento di Marshall (LM). **B-E:** immagini ETE di trombi auricolari ed ECS in pazienti con FA. **B:** trombo allungato di consistenza 'soft'. **C:** trombo ovoidale 'soft'. **D:** trombo calcificato. **E:** ECS (effetto 'smoke'). **F:** device di chiusura percutanea dell'auricola sinistra. Modificata da Patti G et al, Eur Heart J 2016.

### 3. Segni ecocardiografici indiretti di rischio embolico

#### 3.1 Dimensioni e morfologia di atrio ed auricola sinistra

L'atrio sinistro si compone di tre parti: il vestibolo, la componente venosa e l'auricola. Così come per la correlazione fra dimensioni di atrio sinistro e recidiva di FA, anche per la correlazione fra dimensioni di atrio sinistro e incidenza di ictus cerebrale esistono dati contrastanti. L'analisi prospettica di tre trial clinici: Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF), Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I Study (SPAF I) e Veterans Affairs Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPINAF) ha mostrato che il diametro anteroposteriore atriale sinistro, ricavato dall'esame M-mode, non predice il rischio di stroke<sup>20</sup>. Anche nel sottostudio ecocardiografico del megatrial AFFIRM lo stesso diametro non era in grado di predire il rischio embolico, ma solo la ricorrenza di FA<sup>21</sup>. Al contrario, in uno studio di prevenzione primaria nell'ampio campione di popolazione dell'Olmsted County, è stato dimostrato che le dimensioni dell'atrio sinistro (misurate come area atriale) sono un forte predittore di eventi cardiovascolari, indipendentemente dall'età e dai fattori di rischio clinico e che tutti gli eventi embolici cerebrali occorreivano nei pazienti con dilatazione dell'atrio sinistro<sup>22</sup>. Una plausibile spiegazione delle suddette differenze potrebbe anche qui basarsi sul metodo di misurazione dell'atrio sinistro: la sola dimensione anteroposteriore dell'atrio sinistro è troppo poco rappresentativa della volumetria atriale per poter predire gli eventi

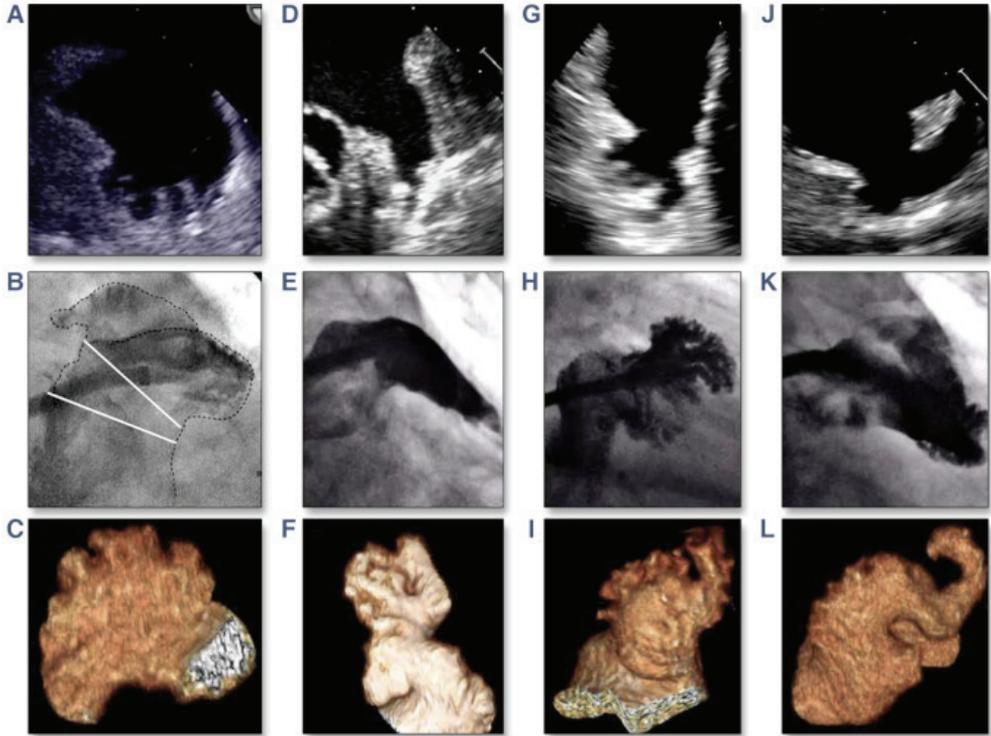
embolici, al contrario della misurazione dell'area o del volume atriale. (Tabella 1)

	Donne				Uomini			
	Limiti di riferimento	Dilatazione lieve	Dilatazione moderata	Dilatazione severa	Limiti di riferimento	Dilatazione lieve	Dilatazione moderata	Dilatazione severa
Diametro atrio sinistro, cm	2.7-3.8	3.9-4.2	4.3-4.6	≥4.7	3.0-4.0	4.1-4.6	4.7-5.2	≥5.2
Diametro atrio sinistro /BSA, cm/m2	1.5-2.3	2.4-2.6	2.7-2.9	≥3.0	1.5-2.3	2.4-2.6	2.7-2.9	≥3.0
Area atrio sinistro, cm2	≤20	20-30	30-40	>40	≤20	20-30	30-40	>40
Volume atrio sinistro, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volume atrio sinistro /BSA, mL/m2	<b>22 ± 6</b>	<b>29-33</b>	<b>34-39</b>	<b>≥40</b>	<b>22 ± 6</b>	<b>29-33</b>	<b>34-39</b>	<b>≥40</b>

**Tabella 1.** Dimensione dell'atrio sinistro; valori di riferimento.

Sicuramente più interessanti sono i dati riguardanti il rischio embolico correlato all'auricola sinistra. Anatomicamente l'auricola sinistra è una struttura lunga, tubulare, polilobata di solito percorsa da multiple trabecolature muscolari, chiamate muscoli pettinati. Essa è localizzata tra la vena polmonare superiore sinistra ed il ventricolo sinistro, sviluppandosi anteriormente al di sopra del solco coronarico; le vene polmonari sinistre sono separate dall'auricola dal cosiddetto legamento di Marshall. Diversi studi autoptici hanno descritto l'estrema variabilità della morfologia dell'auricola sinistra, con la possibilità di valutare il numero dei lobi e le loro diverse morfologie<sup>23</sup>. Tale analisi è stata confermata in ampie casistiche con la CT multislice<sup>24</sup>, la risonanza e l'ETE tridimensionale<sup>18,19</sup>, identificando diversi aspetti con un diverso rischio embolico<sup>25</sup>. Sulla base dell'imaging pre-procedura eseguito con la CT multislice o con la risonanza magnetica l'auricola è stata classificata secondo quattro morfologie (Figura 2): a cactus (identificata nel 30% dei soggetti studiati), ad ala di pollo (la più frequente, nel 48% dei pazienti), a banderuola come calza di vento (19%), e la morfologia più rara a cavolfiore (3%). Dopo aver adattato gli eventi embolici per la percentuale di occorrenza, è stata notata una maggiore prevalenza di ictus cerebri e TIA nei pazienti con morfologie non-ala di pollo rispetto a quelli con morfologia ad ala di pollo (12% vs 4%,  $p < 0.001$ ); la morfologia a massimo rischio embolico era quella a cactus<sup>25</sup>.

Una valutazione ETE completa dell'auricola sinistra deve consistere nell'analisi bidimensionale di dimensioni, forma e contrattilità della stessa, dedicando particolare attenzione ad identificare lobi secondari o recessi dove può essere presente una trombosi anche di piccole dimensioni. Per tale motivo la scansione dell'auricola con ETE multiplanare deve essere accurata ed effettuata sui piani principali (trasversali della base, solitamente esplorabili a 0° e a 45°, e longitudinali, visibili intorno ai 60° ed ai 90°), ma anche su quelli ad essi intermedi.



**Figura 2.** Le 4 morfologie di auricola sono mostrate nella prima riga con l'ETE, con l'angiografia nella seconda riga e con 3D-TC nell'ultima riga. Cavolfiore (A - C), a banderuola come calza di vento (D - F), cactus (G - I), ala di pollo (J - L). Modificata da Beigel R et al. J Am Coll Cardiol Img 2014; 7:1251-65.

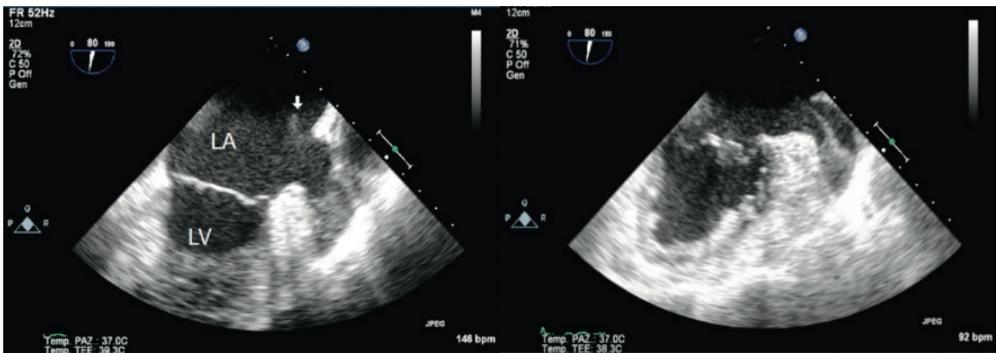
### 3.2 Ecocontrasto Spontaneo

Accanto all'identificazione dei trombi, l'ETE è in grado di riconoscere altri fattori predittivi di alto rischio tromboembolico<sup>26</sup>, come l'ecocontrasto spontaneo (ECS) (Figura 3-a), soprattutto nella sua forma densa o "sludge" (Figura 3-b), e le basse velocità di flusso in auricola, che insieme alle informazioni sull'aorta toracica completano il profilo di rischio ecocardiografico del paziente con FA.

L'ECS è uno dei parametri più frequentemente utilizzati per valutare lo stunning atriale, probabilmente perché facilmente apprezzabile sia all'ETT che all'ETE. L'ECS

(o “smoke effect”) si visualizza come una serie di echi dinamici simili a volute di fumo, distinti da artefatti ecografici, causati da un aumentato back-scatter degli ultrasuoni. L'ECS è ben visibile nell'atrio sinistro anche con l'ETT, mentre nell'auricola sinistra si apprezza quasi esclusivamente con l'ETE. Esso probabilmente deriva dall'aggregazione di componenti ematici cellulari e si realizza in condizioni di stasi ematica o di basse velocità di flusso sanguigno, è particolarmente frequente sia durante la FA che subito dopo la cardioversione nei pazienti con disfunzione auricolare<sup>27,28</sup> e non si risolve in seguito ad anticoagulazione. Il grado di severità dell'ECS si basa, non solo, su parametri qualitativi, ma anche sulle velocità di svuotamento dell'auricola, anche se la correlazione può non essere sempre presente fra questi 2 parametri. L'ECS può essere un precursore del trombo e si associa con un aumentato riscontro di trombosi dell'auricola e di embolia sistemica<sup>30</sup>. Lo “sludge” (o fango) dell'auricola sinistra è il grado più denso di ECS, con una ecodensità viscida ma non ancora solida, quindi senza una formazione chiara del trombo; l'ECS può essere altrimenti considerato lieve, moderato o denso prima di arrivare al grado di sludge. Mentre il riconoscimento dell'ECS può essere arbitrario e soggettivo, lo sludge rappresenta uno stadio più avanzato lungo il continuum che porta alla formazione del trombo ed appare di un peso prognostico maggiore rispetto all'ecocontrasto denso.

In pazienti in FA, i fattori predittivi per la presenza di ECS includono la dimensione dell'atrio sinistro<sup>31</sup>, la velocità di flusso auricolare<sup>32</sup>, la disfunzione ventricolare sinistra, la presenza di stenosi mitralica, il livello di fibrinogeno<sup>32</sup>, l'ematocrito e l'aterosclerosi aortica<sup>33,34</sup>. Il fenomeno dell'ECS potrebbe rappresentare l'aspetto ecocardiografico di una coagulopatia regionale e, quando denso, essere di notevole valore clinico per identificare i pazienti in FA ad alto rischio per tromboembolia e, pertanto, di notevole ausilio per una stratificazione prospettica del rischio di tromboembolia indipendente dalla valutazione clinica, come recentemente descritto<sup>29</sup>.



**Figura 3-A.** Ecocontrasto spontaneo auricolare visualizzato con ETE- 2D. **B.** Lo ‘sludge’ (fango) auricolare all’ETE. Modificata da Nicolosi, Piccin.

### 3.3. Funzione contrattile dell'atrio sinistro

Un sotto-studio ecocardiografico del trial ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)<sup>35</sup> mostra che il 36% dei pazienti con FA di vario tipo non ha un atrio sinistro dilatato: poiché i pazienti dello studio erano, in base ai criteri di arruolamento, a rischio moderato-alto di ictus (CHADS2  $\geq 2$ ), ciò significa che un sostanziale numero di pazienti con FA può avere un rischio tromboembolico rilevante pur avendo un atrio sinistro di grandezza normale. La disfunzione atriale sinistra, valutata in termini di *frazione di svuotamento atriale*, era presente nel 76% dei pazienti con FA di vario tipo e in circa la metà di quelli con atrio sinistro normale. Questi risultati, pertanto, spostano l'attenzione dalla grandezza alla funzione dell'atrio sinistro come fattore di rischio tromboembolico. Lo studio Doppler dell'*inflow ventricolare sinistro* attraverso la mitrale costituisce un'importante indicazione della funzione atriale: l'ampiezza dell'onda A e, in particolare, il rapporto E/A forniscono informazioni sul contributo atriale al riempimento ventricolare (più basso è il rapporto, maggiore è il contributo atriale al riempimento ventricolare<sup>36</sup>); anche il rilievo dell'E-DT (deceleration time di onda E) e della flussimetria delle vene polmonari e delle vene cave forniscono importanti informazioni sul contributo atriale.

La valutazione della funzione atriale sinistra con ETT deve comprendere quanto segue:	
B-mode A4C e A2C	Volumi e FE%
Frazione di svuotamento totale dell'AS (%) B-mode; A4C e A2C	$\frac{\text{Volume max(ml)} - \text{Volume min(ml)}}{\text{Volume max(ml)}}$
PW/Doppler – Inflow mitralico	Studio del rapporto E/A e del DT,PHT
PW/Doppler – Inflow mitralico	Velocità di picco onda a' (VN >50 cm/s)
PW/Doppler – Inflow mitralico	Integrale velocità-tempo onda A
PW/TDI anello mitralico	Velocità di picco onda a'
PW/Doppler – Flusso venoso polmonare (ETT o ETE)	Valutazione onde S,D,AR (picco di velocità e durata).
Studio RT3D di volumi, FE	Se qualità delle immagini lo consente e ove disponibile strumentazione necessaria.
Strain Imaging by Speckle-Tracking	Ove possibile

**Tabella 2.** Parametri da valutare per effettuare una stima della funzione dell'atrio sinistro.

Recentemente lo *strain rate imaging* è stato validato come forte indice di reservoir della funzione atriale. Tale validazione è stata ottenuta sia in studi che applicavano la metodica di strain utilizzando l'ETT, sia in studi che valutavano le proprietà di deformazione atriale con l'ETE<sup>37</sup>.

Altri parametri correlati per la valutazione della funzione dell'atrio sinistro includono l'integrale velocità-tempo dell'onda A, la frazione di riempimento atriale (percentuale del contributo atriale al totale afflusso mitralico)<sup>38</sup> e la velocità telediastolica anulare mitralica al Tissue Doppler pulsato<sup>39</sup>. Una velocità dell'onda A < 50 cm/s può indicare una disfunzione atriale.

Considerata la mancanza di una contrazione atriale organizzata durante la FA, i parametri correlati con l'onda A non sono applicabili durante l'aritmia. Alcuni autori hanno utilizzato questo parametro per monitorizzare la progressiva risoluzione dello stunning atriale associato alla cardioversione<sup>40,41</sup>.

### 3.4 Funzione contrattile auricolare

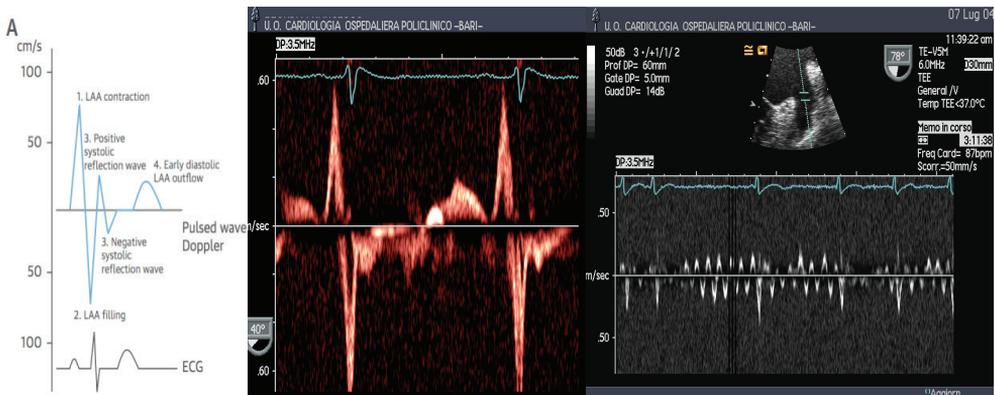
Utilizzando l'ETT e l'ETE, la funzione contrattile dell'auricola sinistra, sia in RS che in FA, può essere valutata direttamente (con le velocità di svuotamento auricolari e la frazione di svuotamento dell'auricola sinistra o la frazione di accorciamento in M-mode) o indirettamente (ricercando eventuali trombi o ECS in auricola sinistra).

Le **velocità di svuotamento appendicolari**, espressioni della funzione meccanica dell'auricola sinistra, sono state tradizionalmente valutate con il Doppler pulsato per via transesofagea (piano di scansione del trasduttore fra i 45 e 120°, spesso utile il piano a 90°) (*Figura 4-a,b,c*), e più recentemente anche con l'ETT in associazione al contrasto o alla seconda armonica<sup>42</sup>. Con entrambi gli approcci il volume campione va posizionato all'incirca 1 cm all'interno della auricola. Le velocità di flusso auricolare in FA sono di solito ridotte a causa della perdita della contrazione meccanica organizzata durante la FA. Questo substrato di ridotto flusso all'interno dell'atrio e/o dell'auricola sinistra è stato associato alla presenza di ECS, alla formazione di trombi ed agli eventi embolici. Le velocità auricolari sono state utilizzate in numerosi studi per la valutazione della funzione auricolare durante FA o RS. In soggetti sani in RS, il picco della velocità di svuotamento varia tra 50±6 cm/s e 64±19 cm/s, mentre il picco delle velocità di riempimento tra 46±12 cm/s e 58±18 cm/s. Le misurazioni del picco di velocità di svuotamento dell'auricola sinistra sono facilmente riproducibili e correlano con le misurazioni bidimensionali della frazione di eiezione dell'auricola sinistra. In genere esiste anche una buona correlazione tra velocità di svuotamento e riempimento dell'auricola sinistra. Un flusso relativamente attivo nell'auricola sinistra è generalmente visualizzabile durante FA con segnali di flusso dall'ampiezza e regolarità variabile, ma in generale, le velocità di flusso sono più basse rispetto a quelle osservate in soggetti in RS. In pazienti con FA, un atrio sinistro o un'auricola sinistra di dimensioni più ampie sono solitamente associati con velocità di flusso più ridotte, che

correlano con lo sviluppo di ECS. La presenza di ECS è stata riportata nel 75-80% dei pazienti con velocità di svuotamento < 20 cm/s, in confronto ad un 50-58% dei pazienti con velocità di svuotamento >20-25 cm/s. La presenza di trombo in auricola sinistra è quasi uniformemente associata ad una severa disfunzione dell'auricola sinistra che si manifesta con velocità di flusso severamente depresse o assenti<sup>42</sup>.

La **frazione di svuotamento dell'auricola sinistra** (o “change” auricolare), altro indice ecocardiografico di funzione contrattile auricolare, è il rapporto dell'area dell'auricola sinistra (massima area-minima area/massima area) misurata tramite planimetria all'ETE in sezione esofagea superiore a 30°-50°. La frazione di svuotamento dell'auricola sinistra in soggetti sani in RS è di circa il 50-60%<sup>43</sup>. Tra i parametri per la valutazione meccanica funzionale dell'auricola sinistra, la frazione di svuotamento dell'auricola sinistra è la meno utilizzata, probabilmente perché la riproducibilità delle misurazioni planimetriche risulta tecnicamente complessa.

Lo studio della funzione auricolare può, perciò, risultare utile nei casi in cui sia controversa l'indicazione alla anticoagulazione o in cui esistano dubbi sul dosaggio di nuovi anticoagulanti da utilizzare: in seguito al riscontro di auricola persistentemente disfunzionante i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento intensivo e protratto al fine di evitare il rischio tromboembolico; in altri pazienti che mostrano invece un recupero della funzione auricolare ed assenza di altri fattori di elevato rischio tromboembolico la terapia anticoagulante potrebbe essere usata a dosaggi ridotti, soprattutto laddove esista elevato rischio emorragico<sup>44</sup>.



**Figura 4-A:** riproduzione schematica del flusso quadrifasico auricolare in ritmo sinusale. Sono indicate due onde diastoliche di svuotamento e due di riempimento. In **B** è riportato un flusso doppler/pw ottenuto con ETE in ritmo sinusale con buona funzione auricolare. In **C** flusso auricolare al pw-doppler ottenuto con ETE in paziente con FA. Si notino i bassi valori e la variabilità delle velocità rilevate.

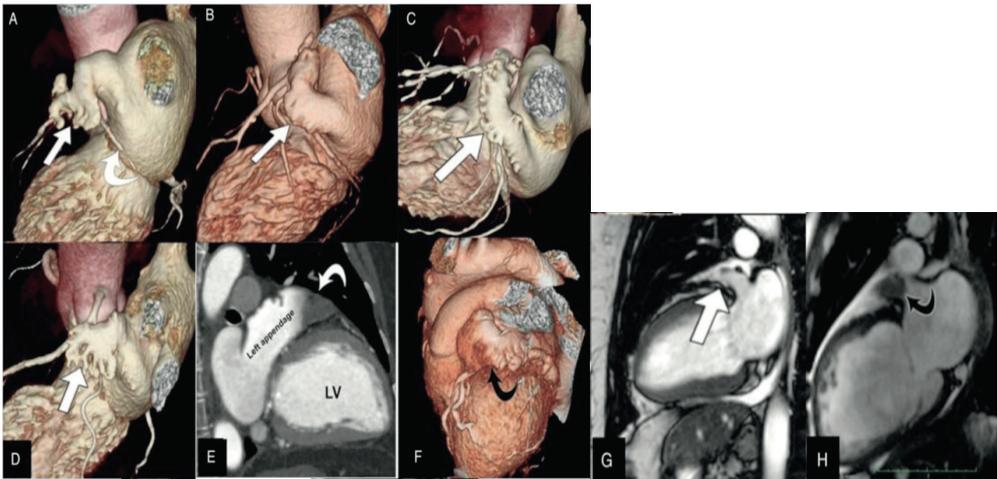
## 4. Cardio TC e Risonanza Magnetica Cardiaca

### 4.1 Cardio-TC

La *Cardio-TC/multidetettore* ha una risoluzione spaziale/temporale elevata e genera dati volumetrici 3D che consentono la ricostruzione del cuore su diversi piani e in diverse fasi del ciclo cardiaco (*Figura 5*). Ciò consente un'accurata valutazione di atrio sinistro ed auricola, comprendente anatomia, spessori della parete e volumi. La sensibilità nell'escludere i trombi intracavitari arriva al 100%<sup>45</sup>. In alcuni centri la TC è eseguita di routine prima dell'encircling delle vene polmonari onde escludere il trombo auricolare. Tuttavia la metodica ha una bassa specificità, essendo numerosi i falsi-positivi per cui è necessaria la conferma con ETE.

### 4.2 Risonanza Magnetica Cardiaca

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è altresì un'accurata tecnica non invasiva utile per valutare le strutture atriali, considerata la sua elevata risoluzione tempo/contrasto e l'eccellente capacità di identificare i bordi miocardici (*Figura 5*). Con la RMC è anche possibile misurare le velocità di flusso intra-auricolare<sup>46</sup>. La RMC può identificare il trombo con una sensibilità/specificità sovrapponibile alla TC. Una fibrosi atriale > 20%, rilevata con MRI-LGE (T1 mapping), è associata ad elevata frequenza di trombosi dell'auricola e può essere considerata un fattore di rischio aggiuntivo di embolismo<sup>47-48</sup>. Inoltre il grado di fibrosi atriale alla RMC è un predittore di successo delle procedure di ablazione.



**Figura 5** – *Imaging auricolare ottenuto con TC e RM. Riquadri A-D: ricostruzioni (CT) 3D volume rendering delle 4 morfologie auricolari. In A, morfologia 'windsock'. In B, la morfologia 'chickenwing'. In C, morfologia 'cauliflower'. In D, morfologia 'cactus-like'. In E: immagine TC con l'intera estensione dell'auricola e un difetto di riempimento all'apice riferibile a trombo. In F: ricostruzione CT-3D volume rendering che dimostra una ridotta luminosità dell'apice auricolare dovuta ad assenza di opacizzazione intracavitaria da trombosi in situ. In G: auricola sinistra in una 2 camere CMR (MRI – SSFP sequence). In H: LAA con trombosi in situ alla MRI. Modificata da Patti G et al, Eur Heart J 2016.*

## Conclusioni

L'integrazione dell'ecocardiografia con le altre tecniche di imaging, quali la risonanza magnetica e la CT cardiaca, permette di valutare al meglio i pazienti con FA da sottoporre a procedure di ablazione o di cardioversione del ritmo e di riconoscere i fattori ecocardiografici di rischio. L'ecocardiografia, con tutte le sue diverse applicazioni, dalle tradizionali (risolverando il monodimensionale e il Doppler dell'auricola) alle tridimensionali, sia con l'approccio transtoracico sia con quello transesofageo, svolge un ruolo fondamentale nel guidare la strategia terapeutica e la terapia medica, nonché nell'indirizzare la gestione della terapia anticoagulante (soprattutto con i nuovi anticoagulanti diretti). La conoscenza approfondita dell'anatomia e della funzione cardiaca è d'obbligo quando è dubbio il rapporto rischio/beneficio della terapia, o quando occorrono esami seriati per seguire i pazienti che vanno a cardioversione o ablazione del substrato.

## Bibliografia

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
3. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e531S-75S.
4. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183–187.
5. Aronow WS, Gutstein H, Hsieh FY. Risk factors for thromboembolic stroke in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63(5): 366-7.
6. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65(16): 1112-6.
7. Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S, Boysen G, Godtfredsen J. Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Arc Int Med* 1990; 150(4): 819-21.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. Feb 2010; 137(2): 263-272.
9. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *European J Echocardiogr* 2010; 11: 461-476.
10. Colonna P. Echocardiography for Embolic Risk Stratification in Atrial Fibrillation: Improvement of CHA2DS2-VASc in the Era of New Oral Anticoagulants. *Rev Argent Cardiol* 2013; 81: 102-106.
11. Wysokinski W, Ammash N, Sobande F, Kalsi H, Hodge D, Mcbane R. Predicting Left Atrial thrombus in atrial fibrillation. *Am Heart Journal* 2010; 159: 665-71.
12. Willens HJ, Gomez-Marin O, Nelson K, De Nicco A, Moscucci M. Correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 175-84.

13. Puwanant S, Varr B, Shrestha K, et al. Role of the CHADS2 Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2032-9.
14. Decker J, Madder R, Hickman L, et al. CHADS2 Score is Predictive of Left Atrial Thrombus on Precardioversion Transesophageal Echocardiography in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 159-65.
15. Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, Silverman DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 499-505.
16. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 817-822.
17. Maltagliati A, Pepi M, Tamborini G, et al. Usefulness of multiplane transesophageal echocardiography in the recognition of artifacts and normal anatomical variants that may mimic left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation. *Ital Heart J.* 2003; 4(11): 797-802.
18. Nucifora G, Faletra FF, Regoli F, et al. Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography – implications for catheter-based left atrial appendage closure. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 514-23.
19. Colonna P, Michelotto E, Genco W, et al. Evaluation of left atrial appendage function and thrombi in patients with atrial fibrillation: from transthoracic to real time 3D transesophageal echocardiography. *Eur J Cardiovasc Imaging* 2012; Suppl12: P434.
20. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005; 26: 2556–2561.
21. Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; European Atrial Fibrillation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Prevention in Atrial Fibrillation Study. Echocardiographic Predictors of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. A Prospective Study of 1066 Patients From 3 Clinical Trials. *Archives of Internal Medicine.* 1998; 158: 1316-1320.
22. Olshansky B, Heller EN, Brent Mitchell L et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2026 –33.
23. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts; implications for echocardiographic examination. *Circulation* 1997; 96: 3112–5.
24. Wang Y, Di Biase L, Horton RP, Nguyen T, Morhanty P, Natale A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Sep; 21(9): 973-82.

25. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? *JACC* 2012; 60: 531-8.
26. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1622.
27. De Kroon MG, Slager CJ, Gussenhoven WJ, et al. Cyclic changes of blood echogenicity in high-frequency ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 723-8.
28. Merino A, Hauptman P, Badimon L, et al. Echocardiographic smoke is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1661-8.
29. Donal E, Lip GH, Galderisi M. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal -Cardiovascular Imaging* (2016) 17, 355–383
30. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk. A prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1807–12.
31. Parkash R, Green MS, Kerr CR et al. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: A prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148: 649–54.
32. Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 12:1080 –7.
33. Rastegar R., Harnick D.J., Weidemann P., et al. *Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells.* *Journal of the American College of Cardiology.* 2003; 41: 603-610.
34. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1088–96.
35. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30: 834–40.
36. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014; 35: 1457–65.

37. Yamamoto K, Red eld MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996; 75: 27–35.
38. Tabata T, Tanaka H, Harada K, Kimura E, Nomura M, Ito S. Direct assessment of the left atrial reservoir function using tissue strain imaging. *Eur Hear J* 2004; 24: 138.
39. Grimm RA, Stewart WJ, Arheart K, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage “stunning” after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 582–9.
40. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 2138–45.
41. Sparks PB, Kulkarni R, Vohra JK, et al. Effect of direct current shocks on left atrial mechanical function in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1395–9.
42. Dodds GA, Wilkinson WE, Green eld RA, Natale A, Kisslo J, Pritchett EL. Evaluation of the effect of transthoracic cardioversion from ventricular tachycardia to sinus rhythm on left atrial mechanical function. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1436–9.
43. Pozzoli M, Selva A, Skouse D, et al. Visualization of left atrial appendage and assessment of its function by transthoracic second harmonic imaging and contrast-enhanced pulsed Doppler. *Eur J Echocardiogr* 2002 Mar; 3(1): 13-23.
44. Mikael-Kortz RA, Delemarre BJ, van Dantzig JM, et al. Left atrial appendage blood flow determined by transesophageal echocardiography in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993; 71: 976-81
45. Colonna P. Echocardiography for embolic risk stratification in atrial fibrillation: improvement of CHA2DS2-VASc in the era of new oral anticoagulants. *Argentine Journal of Cardiol* 2013; 81: 330-335.
46. Gottlieb I, Pinheiro A, Brinker JA, et al. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 247–51.
47. Muellerleile K, Sultan A, Groth M, et al. Velocity encoded cardiovascular magnetic resonance to assess left atrial appendage emptying. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 39.
48. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial brosis quanti ed using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 1104–9.

# IMAGING DEL RISCHIO CARDIOEMBOLICO OLTRE LA FA: AORTA, PFO ED ENDOCARDITI

**Concetta Zito, MD, PhD, Roberta Manganaro, MD, Scipione Carerj, MD**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,*

*UOC di Cardiologia con UTIC*

*Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino, Università di Messina*

## Introduzione

L'ictus è la terza principale causa di morte nei paesi industrializzati e si calcola ad oggi che circa 7.2 milioni di americani hanno avuto un evento ictale, con una prevalenza negli adulti di circa il 2.7% <sup>[1]</sup>. Si stima che l'87% di tutti gli ictus sia ischemico mentre il restante 13% emorragico. Gli ictus ischemici possono essere ulteriormente suddivisi nei seguenti tipi:

1. Trombosi o embolia associata ad aterosclerosi di grandi vasi
2. Embolia di origine cardiaca (ictus cardioembolico)
3. Occlusione di piccoli vasi sanguigni (ictus lacunare)
4. Altre cause determinate
5. Causa non determinata (criptogenetica, nessuna causa identificata, più di una causa o indagine incompleta).

Gli ictus cardioembolici rappresentano il 15-40% di tutti gli ictus ischemici, mentre gli ictus criptogenetici rappresentano il 30-40%. L'ecocardiografia transtoracica (ETT) e transesofagea (ETE), bidimensionale (2D) e tridimensionale (3D), sono potenti strumenti diagnostici per l'identificazione di eventuali fonti cardioemboliche, fornendo, quindi, informazioni che possono influenzare le strategie di gestione e il trattamento dei pazienti<sup>[2]</sup>. L'ictus cardioembolico è un'entità eterogenea poiché una varietà di condizioni cardiache può predisporre all'embolia cerebrale. In tabella è riassunta l'accuratezza diagnostica delle varie tecniche ecocardiografiche in relazione a diversi contesti clinici <sup>[3]</sup>.

Secondo le più recenti raccomandazioni <sup>[4]</sup>, le fonti cardio-emboliche sono state divise in tre categorie: 1) lesioni cardiache con un'alta probabilità di formazione di trombi (es, fibrillazione atriale); 2) masse cardiache (es, vegetazioni, tumori, trombi, placche aterosclerotiche aortiche) e 3) shunt intracardiaci che servono da passaggi per embolizzazione paradossa (forame ovale pervio).

## Valutazione clinica e neurologica

Poiché l'embolia da una fonte cardiaca rappresenta approssimativamente il 15-40% circa degli eventi ischemici cerebrali, una valutazione neurologica e cardiaca mol-

to dettagliata, a partire dalla presentazione clinica, rappresenta una fase importante dell' iter diagnostico. Numerose caratteristiche neurologiche e cardiache (informazioni dettagliate sulle caratteristiche dell'evento clinico, storia anamnestica del paziente, esame clinico) possono suggerire un'origine cardioembolica. Inoltre, l'evidenza di embolia in altri organi supporta l'ipotesi cardioembolica.

Per quanto riguarda la valutazione neurologica, i risultati clinici e di imaging possono suggerire un meccanismo di ictus cardioembolico <sup>[6]</sup>:

1. Sintomi improvvisi di ictus, in particolare nella fibrillazione atriale, con mancanza nella storia anamnestica di pregressi TIA
2. Sorprendente gravità dell'ictus negli anziani (scala NIH-stroke $\geq$ 10; età  $\geq$ 70 anni)
3. Infarti precedenti in vari distretti arteriosi.
  - a. Molteplicità nello spazio (infarto nella circolazione anteriore e posteriore o bilaterale)
  - b. Molteplicità nel tempo (infarto di diverse età)
4. Altri segni di tromboembolismo sistemico.
5. Distribuzione territoriale degli infarti che coinvolgono la corteccia o "grande infarto lenticolare" sottocorticale.
6. Segno iperdenso dell'arteria cerebrale media (purché senza grave stenosi carotidea interna omolaterale).
7. Ricanalizzazione rapida dell'arteria cerebrale principale occlusa (da valutare mediante ultrasuoni neurovascolari ripetitivi).

Un'accurata valutazione clinica può facilmente sollevare il sospetto di un ictus cardioembolico anche in presenza di cardiopatia strutturale nota o di segni clinici di malattie cardiache (ad esempio aritmie, soffi cardiaci). Tuttavia, la presenza di una potenziale fonte cardioembolica non giustifica di per sé la diagnosi di ictus o TIA cardioembolico poiché spesso la malattia cerebrovascolare aterosclerotica e la malattia cardiaca coesistono.

L'estensione e il sito dell'infarto alla tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) possono fornire importanti indizi sul meccanismo dell' ictus cardioembolico. Ciò si verifica ad esempio quando l'infarto mostra un'estensione, una molteplicità o una bilateralità corticale. Tuttavia, esiste anche un tipo specifico di infarto sottocorticale, il "grande infarto lenticolare" che in genere indica un meccanismo di ictus embolico. Molteplici lesioni che coinvolgono sia la circolazione anteriore che quella posteriore e / o entrambi gli emisferi sono altamente suggestive di embolia cardiogena. Le cause più frequenti di ictus cardioembolico sono la fibrillazione atriale, l'endocardite, l'embolia paradossa attraverso il forame ovale pervio (PFO) e la patologia atero-trombotica dell'arco aortico. Altre cause sono trombi intraventricolari, trombi su protesi valvolari, tumori cardiaci.

Anche se clinicamente la causa più importante di embolia cerebrale cardiogena è la

fibrillazione atriale, sia parossistica che cronica, in questo capitolo ci focalizzeremo sulle altre tre principali fonti cardio-emboliche.

### **Endocardite infettiva**

L'ictus cardioembolico è una grave complicanza dell'endocardite infettiva (EI), che si verifica nel 20-50% dei casi [6] e ne peggiora significativamente la prognosi [6]. L'ETT è la metodica diagnostica di prima linea e dovrebbe essere eseguita il prima possibile nel sospetto clinico di EI [7]. Tuttavia, la sensibilità per la diagnosi di vegetazioni su valvole native è del 70%, ed è ancora più bassa nei pazienti con valvole protesiche (circa il 50%), mentre la specificità è di circa il 90% in entrambe le situazioni [8]. Inoltre, l'ETT può dare falsi negativi nel 15% dei casi, quando le vegetazioni sono inferiori ai 3 mm o in pazienti con scarsa qualità delle immagini o con lesioni calcifiche degenerative importanti. D'altra parte, una diagnosi falsamente positiva di EI può verificarsi in pazienti con calcificazioni valvolari, trombi, escrescenze di Lambl, tumori cardiaci e *strands*. Al contrario, l'ETE ha una sensibilità significativamente maggiore (96 e 92% nelle valvole native e protesiche, rispettivamente) rispetto all'ETT [8] (vedi Tabella) ed è indicato: in (a) tutti i pazienti con sospetto clinico di EI ed ETT negativo o non diagnostico, (b) pazienti con protesi valvolare o dispositivo intracardiaco e (c) pazienti con ETT positivo, per valutare meglio le caratteristiche della vegetazione e la presenza di complicanze come ascessi, pseudoaneurisma, perforazione del lembo, fistole e deiscenza di protesi [9]. Le vegetazioni sono solitamente viste come masse flottanti, con diversa ecogenicità rispetto alle strutture sottostanti, adese a un lembo valvolare e con mobilità indipendente dalla valvola, mentre gli ascessi appaiono come aree perivalvolari con aspetto ecodenso (Figura 1,2). Meno frequentemente, le vegetazioni sono localizzate sull'endocardio parietale o sui muscoli papillari. Le caratteristiche della vegetazione e, in particolare, la dimensione e la posizione, possono influenzare il rischio di embolia, e quindi dovrebbero essere attentamente valutate. È stato dimostrato che le grandi vegetazioni (> 13-15 mm in diversi lavori) [10, 11], la presenza di valvole protesiche, l'EI delle sezioni destre e l'infezione da *Staphylococcus aureus* aumentano il rischio di embolia, che potrebbe essere stimato con punteggi basati su variabili cliniche [12]. Recentemente, il *cut-off* di dimensione della vegetazione che suggerisce un aumentato rischio embolico è stato abbassato in una meta-analisi eseguita da Mohanane et al. [13], che ha dimostrato che i pazienti con vegetazione > 10 mm avevano un rischio significativamente aumentato di embolia e mortalità. L'etiologia da *S. aureus* è anch'essa un fattore di rischio, sia per il rischio embolico che per la prognosi. In effetti, la batteriemia da *S. aureus* comporta un rischio di endocardite del 25-30%, con un più alto tasso di mortalità rispetto all'EI non stafilococcica. Pertanto, le attuali linee guida [7] raccomandano che i pazienti con batteriemia da *S. aureus* siano sottoposti a ecocardiografia di screening

con ETT o ETE in base al loro rischio di EI <sup>[14, 15]</sup>. La sensibilità dell'ecocardiografia (sia transtoracica che transesofagea) è inferiore nei pazienti con valvola protesica o dispositivo intracardiaco. Allo stesso modo, l'identificazione delle vegetazioni può essere difficile in presenza di prollasso della valvola mitrale con ispessimento della valvola se le vegetazioni sono molto piccole (<2 mm) o già embolizzate. Per questi motivi, l'ETT/ETE deve essere ripetuto alcuni giorni dopo un esame ecocardiografico inizialmente negativo se il sospetto clinico rimane elevato.

### **Forame ovale pervio**

Il forame ovale pervio (FOP) è un residuo della circolazione fetale presente in circa il 25% della popolazione adulta generale <sup>[16]</sup>. È una comunicazione a fessura tra l'atrio sinistro e destro delimitato da due sottili membrane del setto che rappresentano il setto secundum (sul lato atriale destro) e il setto primum (sul lato atriale sinistro), nella porzione craniale della fossa ovalis, la parte sottile del setto atriale. La maggior parte delle volte, il FOP è mantenuto chiuso da un gradiente positivo di pressione atriale da sinistra a destra che tiene insieme le due membrane del setto. Se la pressione atriale destra supera la pressione atriale sinistra, come nella manovra Valsalva, tuttavia, si verifica uno shunt destro-sinistro attraverso il FOP. Sebbene sia stato riportato che il FOP può essere un'importante causa sottostante dell'ictus criptogenetico, questi dati sono ancora dibattuti <sup>[17-19, 20]</sup>. Il concetto di embolia paradossa di trombi venosi attraverso il FOP è stato ben documentato nel contesto dell'embolia polmonare acuta. Tuttavia, mentre molti autori hanno confermato l'associazione statistica tra FOP e eventi neurologici inspiegabili nei pazienti giovani, la causalità non è stata stabilita in modo definitivo. L'ecocardiografia è il gold standard per il rilevamento e la valutazione delle caratteristiche anatomiche del FOP. L'ETT è lo strumento di prima linea, ma mostra una bassa sensibilità nell'identificazione dello *shunt* destro-sinistro (circa il 47%) <sup>[21]</sup>; l'uso di soluzione salina agitata al basale e dopo manovra Valsalva, che aumenta temporaneamente le pressioni in atrio destro, migliora il rilevamento dello shunt. Inoltre, l'ETT può essere usato per identificare elementi spesso associati al FOP, come l'aneurisma del setto atriale, la valvola di Eustachio e la rete di Chiari <sup>[22]</sup>. Tuttavia, la correlazione tra questi reperti anatomici e il FOP è stata recentemente messa in discussione <sup>[23]</sup>. L'esame Doppler transcranico (TCD) con test alle microbolle, mediante insonorizzazione dell'arteria cerebrale media destra, è una tecnica alternativa che consente una rilevazione indiretta del FOP. L'identificazione delle microbolle nell'arteria cerebrale, dopo che la soluzione salina agitata viene iniettata nella vena, a riposo e/o dopo manovra di Valsalva, suggerisce la presenza di uno shunt destro-sinistro, la cui gravità può essere approssimativamente stimata sulla base del numero di bolle rilevate (Figura 3). Il TCD ha una sensibilità del 97% e una specificità del 93% <sup>[21]</sup> nel rilevamento del FOP, ma fornisce solo informazioni indirette. D'altra parte, l'ETE

eseguito usando una soluzione salina agitata è la tecnica gold standard, essendo in grado di rilevare il FOP con un'accuratezza simile al TCD ma fornendo informazioni accurate sulle dimensioni e le caratteristiche del FOP (simile a tunnel o meno), sulla gravità dello shunt e su elementi anatomici che possono influenzare il successo di un impianto percutaneo di un dispositivo di chiusura (es, dimensione del *rim* aortico ecc.) (Tabella, Figura 4). Poiché l' ETE è una tecnica leggermente invasiva, dovrebbe essere presa in considerazione solo quando viene richiesta una valutazione accurata delle dimensioni e dell'anatomia del FOP, mentre il TCD potrebbe essere considerato la tecnica di screening di scelta.

### **Aterosclerosi aortica**

L'aterosclerosi aortica è un reperto frequente nei pazienti con ictus. La presenza di grandi placche nel segmento prossimale dell'aorta toracica e dell'arco aortico è un fattore di rischio consolidato per l'ictus e la probabilità di embolizzazione aumenta in presenza di placca aortica complessa (placca con trombi mobili o ulcerazioni > 4 mm di spessore)<sup>[24]</sup>. In rari casi, l'embolia può derivare da tumori aortici. Le placche aterosclerotiche nell'aorta possono dare origine a due diversi tipi di emboli (tromboemboli ed emboli di cristalli di colesterolo) e due diverse sindromi di embolia arterio-arteriosa (sindrome da tromboembolia aortica e sindrome da emboli di colesterolo). La prevalenza di ateromi aortici all' ETE varia a seconda della popolazione studiata. In uno studio di comunità, gli ateromi aortici erano presenti nel 51% dei residenti selezionati a caso, di età pari o superiore a 45 anni, con una maggiore prevalenza nell'aorta discendente. Gli ateromi complessi erano presenti nel 7,6%. L'aterosclerosi dell'arco aortico si riscontra nel 60% dei pazienti di età pari o superiore a 60 anni con infarto cerebrale. Nello studio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)<sup>[25]</sup>, i ricercatori hanno riferito che il 35% dei pazienti con AF nonvalvolare ad "alto rischio" presentava una placca aortica complessa (trombi mobili, ulcerazioni > 4 mm). Durante i 13 mesi di follow-up, i pazienti con placca ateromatosa aortica complessa avevano un tasso di ictus quattro volte maggiore rispetto ai pazienti senza placche. I coaguli flottanti in aorta spesso si inseriscono nella placca aterosclerotica e hanno un alto rischio embolico. Un'altra complicazione dell'aterosclerosi aortica è la sindrome da embolizzazione del colesterolo, spontanea o secondaria a una procedura vascolare invasiva. Allo stesso modo, gli ateromi dell'aorta ascendente e dell'arco si sono rivelati un fattore di rischio altamente significativo per l'ictus intraoperatorio. Il rilevamento, la caratterizzazione e la quantificazione delle placche aortiche possono essere eseguiti mediante ETE, TC o RM. Gli ateromi aortici sono caratterizzati da ispessimento intimale irregolare di almeno 2 mm. Il seguente sistema di classificazione è utilizzato per classificare l'aterosclerosi aortica: Grado I: ispessimento intimale <4 mm; Grado II: ispessimento intimale diffuso  $\geq 4$  mm; Grado III: ateroma <5 mm; Grado IV: ateroma > 5 mm; e

Grado V: qualsiasi ateroma mobile (modificato da Montgomery et al.) [26].

Sulla base della loro morfologia, gli ateromi aortici sono classificati come placche semplici o complesse. Sebbene l'utilità dell'ETT sia limitata per valutare l'aterosclerosi aortica, è stato dimostrato che ha un ruolo nella diagnosi degli ateromi dell'arco aortico utilizzando l'imaging armonico nella proiezione soprasternale.

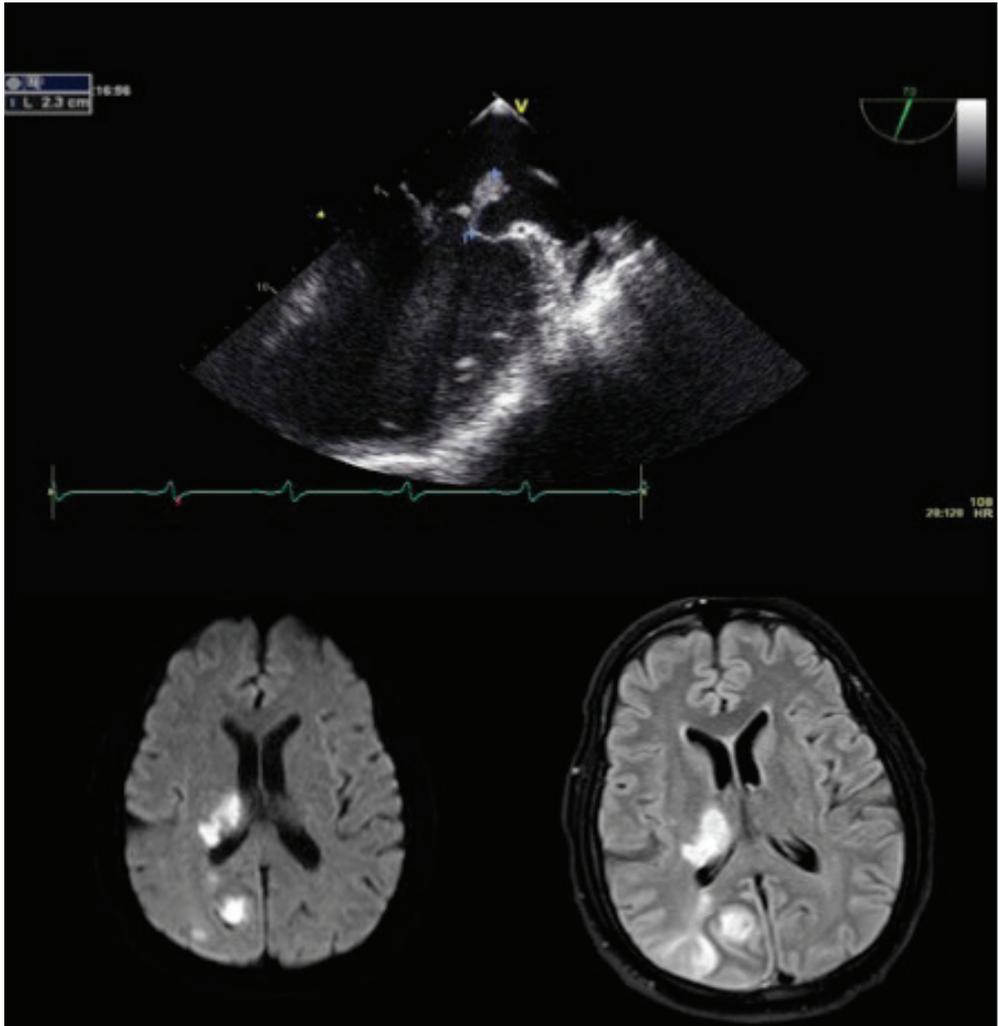
I vantaggi dell'ETE rispetto ad altre modalità non invasive (TC e RM) includono la sua capacità di valutare la mobilità della placca in tempo reale (Figura 5). L'aumento dello spessore della placca  $\geq 4$  mm conferisce un maggiore rischio embolico e lesioni mobili (trombi) sovrapposte agli ateromi aortici sono anche note per aumentare il rischio di embolia. L'ETE consente di valutare l'aorta ascendente, l'arco e l'aorta discendente, fatta eccezione per una piccola parte dell'aorta ascendente distale e arco oscurato dalla colonna d'aria tracheale. Sebbene il l'ETE 2D sia di solito sufficientemente accurato per la diagnosi di aterosclerosi aortica, è stato dimostrato che l'ETE 3D fornisce informazioni affidabili sullo spessore e sulla composizione della placca [27]. Inoltre, è stato riportato che l'ETE 3D è accurato nel determinare la gravità e il carico di placca, consentendo la standardizzazione della quantificazione della placca e una valutazione più completa del rischio cardioembolico [28] (vedi Tabella).

## Table e figure

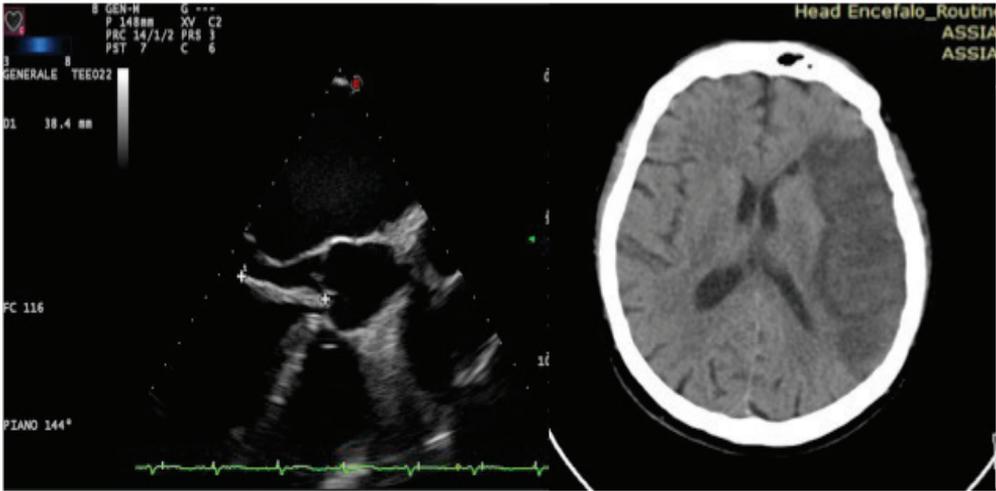
**Tabella.** Accuratezza dell'ecocardiografia transtoracica e transesofagea 2D e 3D in diversi contesti clinici.

	2D ETT	2D ETE	ECOCARDIOGRAFIA 3D
<b>Fibrillazione atriale</b>	+	+++	+++
<b>Endocardite infettiva</b>	++	+++	++
<b>Aterosclerosi aortica</b>	+	+++	++
<b>Forame ovale pervio</b>	+	+++	+
<b>Tumori cardiaci</b>	++	+++	+
<b>Trombi intraventricolari</b>	+++	+	+
<b>Trombosi su protesi</b>	+	+++	+++

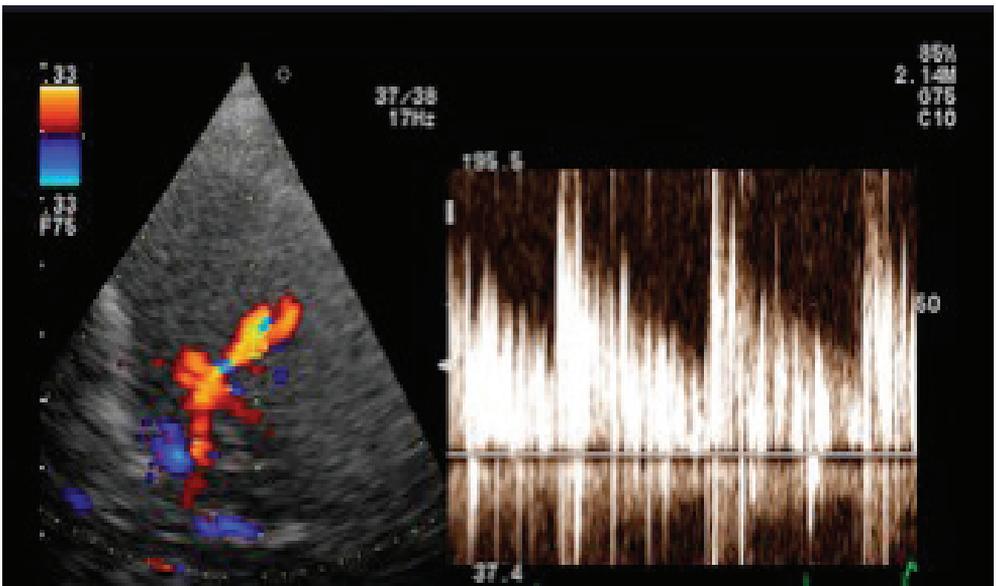
2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; ETT, ecocardiografia transtoracica; ETE, ecocardiografia transesofagea; +, bassa accuratezza; ++, media accuratezza; +++, alta accuratezza. Adattata da Longobardo L. et al, Curr Cardiol Rep. 2018.



**Figura 1.** ETE. In alto, vegetazione adesa al lembo posteriore della valvola mitrale (endocardite da *Staphylococcus aureus*) in un paziente con stroke. Dimensione lineare della massa: 2.3 cm (alto rischio embolico). In basso, immagine di risonanza magnetica che documenta l'embolizzazione cerebrale della stessa vegetazione.



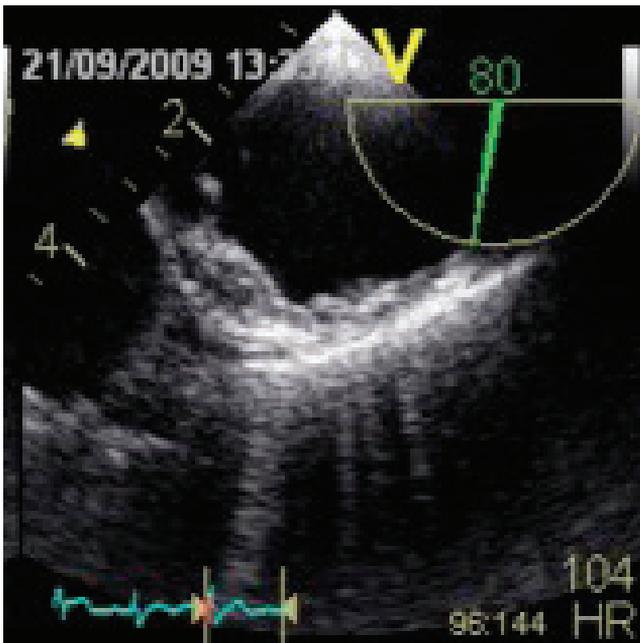
**Figura 2.** ETE. A sinistra, lunga vegetazione adesa alla valvola aortica (endocardite da *Streptococcus mutans*) in un paziente con stroke. Dimensione lineare della massa: 3.8 cm (alto rischio embolico). A destra, immagine di TC che documenta l'embolizzazione cerebrale della stessa vegetazione.



**Figura 3.** Doppler transcranico con test alle microbolle. Passaggio di numerose microbolle (>20 MES) indicativo di shunt severo.



**Figura 4.** Ecocardiografia transesofagea. Evidenza di forame ovale pervio con importante passaggio dx-sn di microbolle.



**Figura 4.** Ecocardiogramma transesofageo a livello dell'aorta discendente con evidenza di placca mobile in paziente con recente ictus.

## Bibliografia

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67–492  
Erratum in: *Circulation*. 2018;137: e 493.
2. Zhang L, Harrison JK, Goldstein LB. Echocardiography for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke CerebrovascDis*. 2012;21: 577–82.
3. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria BK. Role of Echocardiography in Assessment of Cardioembolic Sources: a Strong Diagnostic Resource in Patients with Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Oct 11;20(12):136.
4. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:461–76.
5. Celeste F, Muratori M, Mapelli M, Pepi M. The Evolving Role and Use of Echocardiography in the Evaluation of Cardiac Source of Embolism. *J Cardiovasc Echogr*. 2017 Apr-Jun;27(2):33-44.
6. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155–61.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–128.
8. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:631–8.
9. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1412–9.
10. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1069–76.
11. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230.

12. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1384–92.
13. Mohananeey D, Mohadjer A, Pettersson G, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:502–10.
14. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;61:18–28.
15. Longobardo L, Klemm S, Cook M, et al. Risk assessment for infected endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteremia patients: when is transesophageal echocardiography needed? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;1:2048872617735809.
16. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:17–20.
17. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357:2262–8.
18. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440–5.
19. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:35–41.
20. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1035–43 This article provides the most recent data about the often-debated relationship between patent foramen ovale and stroke.
21. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, Tobis JM, Mojadidi MK. Identification and quantification of patent foramen ovale-mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6:495–504.
22. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, MohrJP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1066–72.
23. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:125–31.

24. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, Amarenco P, Cohen A, Hommel M, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334:1216–21.
25. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47.
26. Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:95-101.
27. Hammoudi N, Ihaddaden M, Lang S, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography for descending aortic atheroma: a preliminary study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1529–37.
28. Piazzese C, Tsang W, Sotaquira M, Kronzon I, Lang RM, Caiani EG. Semiautomated detection and quantification of aortic plaques from three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:758–66.

## ECO 3D: INNOVAZIONE E PROSPETTIVE FUTURE

**Luigi P. Badano, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Denisa Muraru, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Chiara Palermo<sup>3</sup>, TS, Marco Previtero, MD<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Neurologiche e Metaboliche, Ospedale S. Luca, Milano, Italia*

<sup>2</sup>*Dipartimento di medicina a chirurgia, Università Milano-Bicocca, Milano, Italia*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche, Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova, Padova, Italia*

Le innovazioni tecnologiche nei campi della miniaturizzazione dei componenti elettronici, della produzione di cristalli piezoelettrici più efficienti, della elaborazione delle informazioni e dell'intelligenza artificiale hanno reso possibile l'acquisizione in tempo reale di data set tridimensionali (3D) con adeguate risoluzioni spaziali e temporali per valutare la geometria e la funzione delle varie strutture cardiache. Una volta acquisito, il data set 3D può essere sezionato secondo una serie teoricamente infinita di piani di taglio per visualizzare le strutture cardiache da qualunque prospettiva lo si desidera (realizzando una sorta di dissezione elettronica nel cuore battente!) ed utilizzando le modalità di visualizzazione più consone per rispondere al quesito clinico per cui l'esame ecocardiografico è stato indicato <sup>1</sup> (Figura 1).

Dalla sua introduzione nella pratica clinica nel 2001, gli ambiti clinici di applicazione dell'ecocardiografia 3D (E3D) si sono gradualmente espansi dall'analisi morfo-funzionale delle strutture cardiache<sup>1</sup>, alla accurata e riproducibile misura della geometria e funzione delle varie strutture cardiache<sup>2</sup>, alla pianificazione, monitoraggio e valutazione dei risultati della chirurgia cardiaca ricostruttiva e delle procedure transcateretere<sup>3</sup> per il trattamento delle cardiopatie strutturali, fino allo sviluppo di nuove modalità di visualizzazione delle strutture cardiache (stampa 3D, ologrammi etc.); infine l'applicazione del 3D sta rivoluzionando le modalità di pianificare gli interventi e l'approccio operatorio di chirurghi e cardiologi interventisti<sup>4</sup>.

Questo articolo ha lo scopo di fornire una panoramica sull'attuale ruolo dell'E3D all'interno del percorso di diagnosi, stratificazione del rischio e trattamento del paziente affetto da differenti patologie cardiache.

### **Geometria e funzione del ventricolo sinistro**

La misura accurata e riproducibile di volumi, massa, forma e funzione del ventricolo sinistro, basata su algoritmi di analisi semi- o completamente automatizzati, può essere considerata una delle più importanti applicazioni dell'E3D nella pratica clinica<sup>2,5,6</sup>. La misura dei volumi 3D del ventricolo sinistro è stata estensivamente validata

in confronto con risonanza magnetica cardiaca (RMC)<sup>7-9</sup> e altre tecniche di imaging (tomografia computerizzata, imaging nucleare)<sup>10,11</sup> e si è dimostrata più accurata e riproducibile rispetto all'ecocardiografia bidimensionale (E2D)<sup>12</sup>. In generale, l'E3D sottostima leggermente (circa 10-15 ml) i volumi calcolati con RMC, mentre i valori della frazione d'eiezione (FE) sono molto simili<sup>7-9</sup>. La sottostima dei volumi del ventricolo sinistro risulta più probabile in presenza di data set di qualità scadente e/o di severa dilatazione ventricolare (> 350 ml), essendo in quest'ultimo caso difficile l'inclusione dell'intero ventricolo nel data set piramidale 3D<sup>7,13</sup>. Tuttavia, quando i data set sono di buona qualità e le misurazioni eseguite da operatori esperti, la concordanza tra i volumi misurati con software di analisi diversi è elevata<sup>14</sup>. La disponibilità di intervalli di riferimento specifici per razza, età e sesso per i volumi e la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro dovrebbe facilitare l'implementazione clinica della tecnica<sup>15-17</sup> anche se alcuni di questi lavori<sup>17</sup> sollevano dubbi di accuratezza<sup>18</sup>. Al di là della superiore accuratezza e riproducibilità, la FE del ventricolo sinistro misurata con E3D ha dimostrato superiore valore prognostico, rispetto all'E2D, in varie cardiopatie<sup>19-22</sup>. La possibilità di sezionare il data set 3D del ventricolo sinistro in modo da ottenere molteplici sezioni tomografiche longitudinali e trasversali visualizzabili in un singolo pannello dinamico consente una valutazione comprensiva dell'ispessimento del miocardio e dell'escursione sistolica dell'endocardio per tutta la sua circonferenza e lunghezza del ventricolo sinistro (Figura 1, Pannello sinistro). Questa modalità di visualizzazione supera i limiti delle sezioni 2D standard (che tutte insieme non visualizzano più del 10% della massa miocardica e della superficie endocardica), consentendo di migliorare la sensibilità e l'accuratezza della valutazione delle alterazioni della cinetica regionale e l'accuratezza diagnostica dell'eco-stress farmacologico<sup>23</sup>. Oltre ai volumi ed alla frazione d'eiezione l'E3D consente la misura della massa miocardica e della forma del ventricolo sinistro. Con l'E3D la massa miocardica viene ottenuta sottraendo dal volume ventricolare sinistro misurato all'epicardio, quello endocardico (ottenendo così il volume del miocardio) e moltiplicandolo per il peso specifico del miocardio. In generale, la massa ventricolare sinistra misurata con E3D è più bassa di quella ottenuta con RMC, ma comunque più accurata rispetto a quella calcolata con ecocardiografia M-mode e E2D<sup>24</sup>. Le più recenti linee guida sull'utilizzo dell'ecocardiografia nell'ipertensione arteriosa dell'adulto<sup>25</sup> raccomandano la misurazione della massa ventricolare sinistra mediante E3D nei laboratori che utilizzano di routine l'E3D, in particolare in presenza di ventricoli di forma anormale o con ipertrofia asimmetrica o localizzata, riportando i valori aggiornati di riferimento per la normalità (massa ventricolare sinistra <97 g/m<sup>2</sup> negli uomini e <90 g/m<sup>2</sup> nelle donne)<sup>15</sup>. Ciononostante, l'utilizzo routinario nella pratica clinica dell'E3D per la misura della massa cardiaca rimane ad oggi limitata da difficoltà legate alla delineazione accurata del bordo epicardico in caso di dilatazione ventricolare e non sono ancora al momento

disponibili consolidati dati relativi alla fattibilità, variabilità e valore prognostico della massa ventricolare derivata dall'E3D.

Poiché l'E3D è molto accurato nella misura del volume e della lunghezza del ventricolo sinistro (non pone problemi di accorciamento artefattuale delle sezioni), questa tecnica è stata utilizzata per la valutazione della sua forma come rapporto tra il volume della cavità misurato ed il volume di una sfera il cui diametro è la lunghezza del ventricolo (il ventricolo sarà tanto più sferico quanto più il rapporto si avvicina ad 1). In pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, questo indice di sfericità del ventricolo sinistro si è dimostrato un predittore di eventi più potente dei volumi e della frazione d'eiezione<sup>26</sup>.

Lo speckle-tracking 3D è stato sviluppato per fornire la possibilità di misurare le varie componenti della deformazione miocardica e della torsione ventricolare su un unico data set e superare le limitazioni dell'E2D correlate al movimento degli speckles al di fuori del piano di sezione<sup>27</sup>. I valori di riferimento per differenti componenti dello strain misurati con l'E3D sono stati recentemente riportati<sup>28</sup>. Tuttavia, eccetto per lo strain longitudinale, vi è una ampia variabilità dei valori delle rimanenti componenti della deformazione miocardica tra i vari software d'analisi utilizzati<sup>29</sup>, per cui l'attuale applicabilità clinica di questa tecnica rimane ad oggi limitata, seppur rimanga una tecnica molto promettente per la futura quantificazione della meccanica del ventricolo sinistro. L'analisi 3D del ventricolo sinistro non è priva di limiti. Innanzitutto, una buona qualità delle immagini rappresenta un prerequisito fondamentale per un'accurata identificazione dei bordi endocardici. L'acquisizione dell'immagine 3D richiede inoltre l'inclusione dell'intero miocardio del ventricolo sinistro all'interno del data set piramidale che può risultare ostico in presenza di ventricoli sinistri molto dilatati. Oltre a ciò, la risoluzione temporale dell'imaging 3D rimane un problema, in particolare quando vengono acquisiti data set ampi dove viene favorita una più elevata risoluzione spaziale (Figura 1). Infine, l'acquisizione multi-battito dei data set 3D richiede un ritmo cardiaco regolare e la collaborazione del paziente nel trattenere il respiro. Ciononostante, gli specifici vantaggi dell'E3D su altre modalità di imaging prevalgono comunque rispetto alle limitazioni sopra menzionate nella maggior parte dei casi.

### **Geometria e funzione degli atri**

L'E3D è stata utilizzata anche per misurare i volumi degli atri e derivarne gli indici di funzione<sup>30,31</sup>. Le dimensioni e, soprattutto, la funzione stanno diventando parametri essenziali per la diagnosi e la valutazione della severità della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e di condizioni come lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata<sup>32</sup>. Rispetto all'E2D, l'E3D consente una misurazione più accurata dei volumi atriali sinistri se paragonati alla RMC<sup>33</sup>. In uno studio recentemente pubblicato, i volumi dell'atrio sinistro ottenuti mediante E3D risultano essere potenti predittori di

futuri eventi cardiaci; in particolare, il volume atriale minimo risulta avere un maggior valore prognostico rispetto al volume atriale massimo<sup>34</sup>.

### **Geometria e funzione del ventricolo destro**

La valutazione quantitativa del ventricolo destro mediante E2D è da sempre stata fortemente limitata da molteplici fattori intrinsecamente legati alla morfologia di questa camera cardiaca, fra cui la sua complessa geometria, i bordi altamente trabecolati e la sua posizione retrosternale all'interno del mediastino. Inoltre, i diametri del ventricolo destro misurati mediante ecocardiografia 2D possono significativamente variare con piccole rotazioni o movimenti del trasduttore, risultando spesso inaccurati<sup>35,36</sup>.

L'E3D è l'unica tecnica ecocardiografica che permette la misura dei volumi e della FE del ventricolo destro<sup>37</sup>. (Figura 2). Inoltre, sono oggi disponibili dei software semiautomatici che facilitano e velocizzano l'analisi dei data set 3D<sup>38</sup>, sebbene, vista l'estesa trabecolatura del miocardio ventricolare destro, la revisione dei contorni sia ancora essenziale per un'accurata misurazione dei volumi e della FE<sup>39</sup>. I volumi del ventricolo destro misurati con ecocardiografia E3D sottostimano leggermente quelli misurati con RM<sup>40,41</sup>. La pubblicazione dei valori di riferimento per i volumi<sup>42</sup> e la FE del ventricolo destro ottenuti da un'ampia popolazione di volontari sani<sup>43</sup> e la documentazione che la FE del ventricolo destro ha un potere predittivo superiore agli indici di funzione ottenuti con ecocardiografia convenzionale<sup>42,44,45</sup>, hanno contribuito a far sì che l'E3D sia la tecnica ecocardiografica raccomandata per la valutazione delle dimensioni e della funzione del ventricolo destro<sup>2</sup>.

L'analisi 3D della forma<sup>46</sup> e della meccanica del ventricolo destro nelle varie componenti (longitudinale, circonferenziale e radiale) costituiscono promettenti ambiti di ulteriore applicazione clinica dell'E3D. Nei pazienti con ipertensione polmonare esiste una significativa correlazione tra la FE del ventricolo destro e gli strain 3D longitudinale; quest'ultimo in particolare risulta essere un potente predittore indipendente di mortalità<sup>47</sup>. La curvatura del ventricolo destro può inoltre essere utilizzata per tracciare la progressione o regressione della malattia in pazienti con ipertensione polmonare<sup>48</sup>. I limiti dell'analisi volumetrica del ventricolo destro con E3D includono la fattibilità (minore rispetto al ventricolo sinistro) e l'inclusione incompleta dell'intero ventricolo destro nel data set piramidale in caso di severa dilatazione dello stesso.

### **Morfologia e funzione della valvola mitrale**

L'E3D ha contribuito significativamente alla comprensione dell'anatomia funzionale della valvola mitrale nelle sue varie patologie ed allo sviluppo di nuove tecniche riparative chirurgiche e transcateretere<sup>49-51</sup>. La capacità di visualizzare in maniera realistica l'anatomia della valvola mitralica sia dalla prospettiva atriale (visione chirurgica) che quella ventricolare (Figura 3), consentendo così una precisa definizione dell'anatomia

patologica, nonché la valutazione della severità della patologia e la definizione della più adeguata strategia terapeutica, rendono l'E3D la più utile metodica di imaging per la diagnosi e la valutazione delle opzioni di trattamento delle patologie valvolari mitraliche<sup>52-56</sup>.

Attualmente sono disponibili software di analisi che consentono di eseguire una valutazione semi-automatica quantitativa delle dimensioni e geometria della varie componenti della valvola mitralica che sono stati utilizzati per definire i valori di normalità<sup>57,58</sup> e per lo studio delle loro alterazioni nell'insufficienza mitralica sia organica<sup>59</sup> che funzionale<sup>60</sup>. Attraverso una precisa misurazione delle dimensioni e della forma dell'anulus mitralico, del volume di tenting, della distanza di coaptazione, della superficie dei lembi, della relazione tra la valvola mitralica e muscoli papillari, l'E3D ha aperto nuove prospettive nella valutazione della fisiopatologia dell'insufficienza mitralica.

L'utilizzo del color Doppler 3D, che consente l'acquisizione dell'intero jet di rigurgito, può essere applicata per la misura del volume rigurgitante e l'identificazione dell'origine e dell'estensione del jet in relazione alle strutture adiacenti<sup>61</sup>. Oltre a ciò, la valutazione tramite color Doppler 3D nei pazienti con insufficienza mitralica funzionale ha portato ad un radicale cambiamento del paradigma utilizzato nella quantificazione dell'insufficienza mitralica, dimostrando che la vena contracta del jet di rigurgito (VC) risulta essere marcatamente asimmetrica nella maggior parte dei pazienti e variabile in base alle differenti eziologie<sup>62</sup>. L'area dell'orifizio di rigurgito può essere direttamente misurata dal data-set color 3D senza dover ricorrere ad assunzioni geometriche relative alla sua morfologia. L'applicazione del color Doppler real-time 3D per la definizione della severità dell'insufficienza mitralica basata sulla valutazione dell'area della VC e dell'area dell'orifizio di rigurgito è stato validato in recenti studi<sup>61,63</sup>. Per implementare l'utilizzo clinico di questa metodica, tuttavia, sono necessari studi osservazionali longitudinali che validino il valore clinico e prognostico dei valori soglia derivati dall'E3D per la valutazione della severità dell'insufficienza mitralica.

### **Morfologia e funzione della valvola tricuspide**

Negli ultimi decenni, l'E3D ha mostrato un crescente interesse nella valutazione della morfologia e funzione della valvola tricuspide, poiché le tecniche 2D risultano molto spesso poco accurate nei confronti di questa complessa struttura<sup>64-66</sup>.

L'E3D tramite la visualizzazione "en face" dell'intera valvola tricuspide (Figura 4) offre la possibilità di valutare la morfologia dei lembi, l'entità della coaptazione e separazione delle commissure e l'area dell'anulus tricuspidalico<sup>67,68</sup>. Sebbene ottenere una adeguata visualizzazione della valvola tricuspide sia in genere più difficile rispetto alla valvola mitralica, è stato dimostrato essere possibile con approccio transtoracico in più del 90% dei pazienti, documentando un beneficio aggiuntivo nell'identificazione dei lembi valvolari, nella localizzazione dei processi patologici a loro carico e nel com-

prendere la fisiopatologia delle valvulopatie tricuspiali. Inoltre l'E3D è l'unica tecnica ecografica che permette un'affidabile definizione delle reali dimensioni dell'anulus tricuspiale e della sua morfologia<sup>69,70</sup> che risulta essere un elemento essenziale nel determinare la necessità di un'anuloplastica tricuspiale nei pazienti candidati a chirurgia del cuore sinistro<sup>71</sup> e per pianificare l'intervento percutaneo a carico della valvola tricuspide<sup>72</sup>. Nonostante vi sia una relativa sottostima rispetto alla tomografia computerizzata, utilizzando l'E3D è stato possibile una analisi quantitativa accurata dell'anulus tricuspiale che in condizioni normali si presenta ellittico, di forma non planare, più appiattito e ovale rispetto alla forma a sella dell'anulus mitralico<sup>70</sup>. L'anulus tricuspiale è una struttura fortemente dinamica durante il ciclo cardiaco che presenta una frazione di accorciamento superiore al 20% e una di riduzione dell'area in sistole del  $35 \pm 10\%$ , la cui misura risulta essere influenzata da molteplici fattori, tra cui superficie corporea, sesso, età, e condizioni di carico<sup>70</sup>.

L'E3D permette inoltre di determinare la posizione degli elettrocateri di pacemaker o defibrillatori all'interno delle camere destre. Utilizzando questa tecnica, è stato dimostrato che la posizione dell'elettrocater, al di fuori delle commissure o dal centro della valvola, può interferire o limitare il movimento dei lembi stessi, determinando o incrementando la severità dell'insufficienza tricuspiale<sup>73</sup>.

L'E3D ha apportato un valore aggiunto anche alla valutazione dell'area dell'orifizio anatomico residuo mediante planimetria diretta nei pazienti con stenosi reumatica della tricuspide o malattia da carcinoide<sup>74</sup> e alla valutazione sistematica dell'eziologia dell'insufficienza tricuspiale.<sup>66,75</sup>

L'utilizzo del color Doppler 3D risulta essere molto promettente per una valutazione quantitativa integrata dell'insufficienza tricuspiale indipendente della forma dell'orifizio rigurgitante<sup>76</sup>. La valutazione quantitativa della severità dell'insufficienza tricuspiale mediante planimetria 3D dell'area della VC è possibile nella maggior parte dei pazienti, anche in quelli con fibrillazione atriale<sup>77</sup>. Infine l'E3D può essere utilizzata per produrre modelli fisici della valvola tricuspide<sup>78</sup> o per guidare le procedure interventistiche<sup>72,79</sup>.

### **Morfologia e funzione della valvola aortica**

Nonostante quantitativamente meno rilevante rispetto al contributo offerto per la valutazione della morfologia e funzione delle valvole atrio-ventricolari, l'E3D (soprattutto dall'approccio transesofageo) è diventato fondamentale per la valutazione dell'anatomia della valvola aortica<sup>80</sup> (Figura 5). Nella stenosi aortica viene utilizzato prevalentemente per la misura corretta delle dimensioni e della forma del tratto di efflusso del ventricolo sinistro che è cruciale per stimare le dimensioni della protesi per le procedure di impianto valvolare transcater<sup>81,82</sup>. Sta inoltre emergendo l'utilizzo dell'E3D per la planimetria dell'area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro nei pazienti in

cuì vi è discrepanza tra l'area valvolare residua (stenosi severa) e bassi gradienti transvalvolari nonostante una normale funzione di pompa<sup>83</sup>. L'area planimetrica del tratto di efflusso viene sostituita a quella calcolata a partire dal diametro antero-posteriore nell'equazione di continuità per evitare la sottostima della stessa in pazienti con tratto di efflusso di forma ellittica.

Nella insufficienza aortica viene utilizzato per definire l'anatomia della valvola, il meccanismo dell'insufficienza e l'indicazione ad eventuale chirurgia ricostruttiva<sup>84</sup>.

### **Cardiopatie congenite**

La trattazione dell'utilizzo dell'ecocardiografia per la diagnosi e la pianificazione del trattamento delle cardiopatie congenite va oltre (anche per ragioni di spazio) gli scopi di questo articolo. È tuttavia comprensibile come una tecnica di imaging innocua, che offre una rappresentazione anatomica realistica delle immagini e che non è limitata nel numero e nell'orientamento dei piani di sezione sia di fondamentale importanza per il cardiologo che si occupa di pazienti con cardiopatie congenite<sup>85</sup>. Anche se il valore aggiunto si ha soprattutto nelle cardiopatie congenite complesse, anche la possibilità di vedere "en face" gli orifizi dei difetti settali o le anomalie valvolari permette una analisi quali - quantitativa dei difetti.

### **Ruolo durante procedure interventistiche percutanee**

L'E3D viene oggi utilizzata routinariamente per il monitoraggio e la valutazione del risultato finale di tutte le procedure di cardiologia interventistica strutturale<sup>86</sup>. Una delle prime procedure che ha beneficiato dell'utilizzo dell'E3D è stata la chiusura percutanea di difetti interatriali. L'E3D può essere utilizzata per la caratterizzazione anatomica e per la valutazione della relazione spaziale con le adiacenti strutture cardiache<sup>87</sup>. Un vantaggio dell'E3D transesofagea rispetto alla convenzionale analogica 2D è rappresentata dalla capacità di ottenere visualizzazioni "en face" sia dalla prospettiva atriale sinistra che destra, consentendo una migliore valutazione della morfologia dinamica di difetti interatriali complessi e una più accurata definizione della posizione del dispositivo.

L'E3D transesofagea rappresenta lo strumento di screening e di guida intraprocedurale per i pazienti candidati a tecniche di riparazione mitralica e tricuspidalica transcatteterale, ottimizzando la posizione della puntura transeptale, il corretto posizionamento del device, la visualizzazione "en face" e la quantificazione dell'insufficienza residua anche mediante planimetria dell'area della VC<sup>50</sup>.

L'E3D transesofagea è inoltre utilizzata in previsione dell'intervento di sostituzione valvolare aortica percutanea, consentendo la valutazione del "sizing" dell'anulus aortico, la caratterizzazione della regione peri-anulare (cuspidi, tratto di efflusso del ventricolo sinistro e radice aortica prossimale) e la distanza tra l'emergenza delle coronarie e

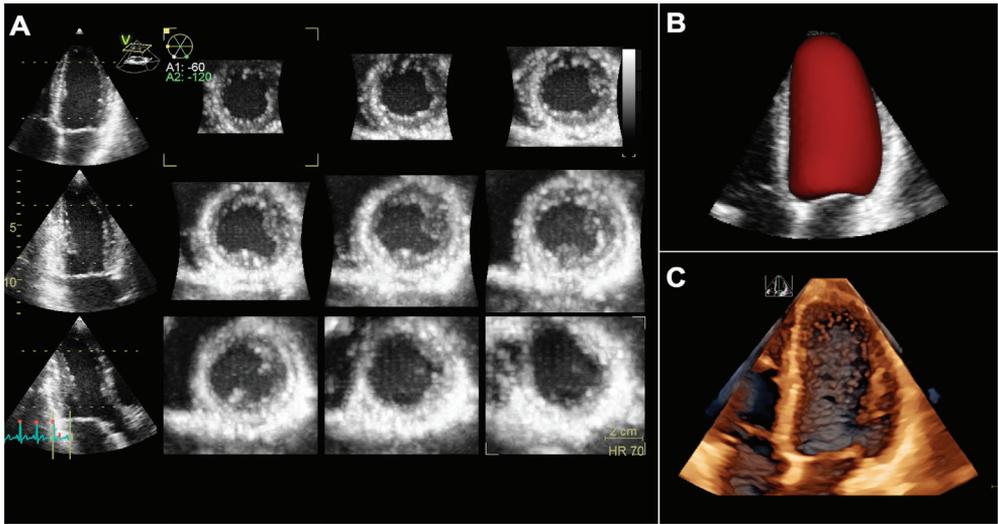
l'anulus aortico<sup>88</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che le misure eseguite mediante E3D transesofagea dell'anulus aortico sono accurate e riproducibili e correlano adeguatamente con la TC, che rappresenta lo standard di riferimento. Tuttavia, l'imaging aortico 3D può essere limitato dalla presenza di severe calcificazioni, limitata risoluzione dell'immagine ed inesperienza dell'operatore. Durante la procedura di sostituzione valvolare aortica percutanea, l'E3D coadiuva il posizionamento dei cateteri e della protesi valvolare e, dopo il rilascio della valvola, consente una rapida e accurata valutazione della sua localizzazione e funzionamento, la pervietà delle coronarie e l'identificazione precoce e il monitoraggio di eventuali complicanze<sup>88</sup>.

L'E3D ha anche dimostrato la corretta valutazione delle valvole protesiche, poiché la visualizzazione chirurgica "en face" della valvola è estremamente utile per determinare il funzionamento e definire la presenza, l'origine e la direzione dei jet rigurgitanti<sup>89</sup>. L'E3D è divenuta fondamentale per lo studio dei leak perivalvolari, grazie all'incomparabile capacità di identificarne l'origine e l'estensione e guidarne le procedure di chiusura percutanea<sup>90</sup>.

L'E3D transesofagea risulta infine fondamentale per la selezione dei pazienti da sottoporre a chiusura percutanea dell'auricola sinistra, la guida intraprocedurale e il successivo follow-up<sup>91</sup>.

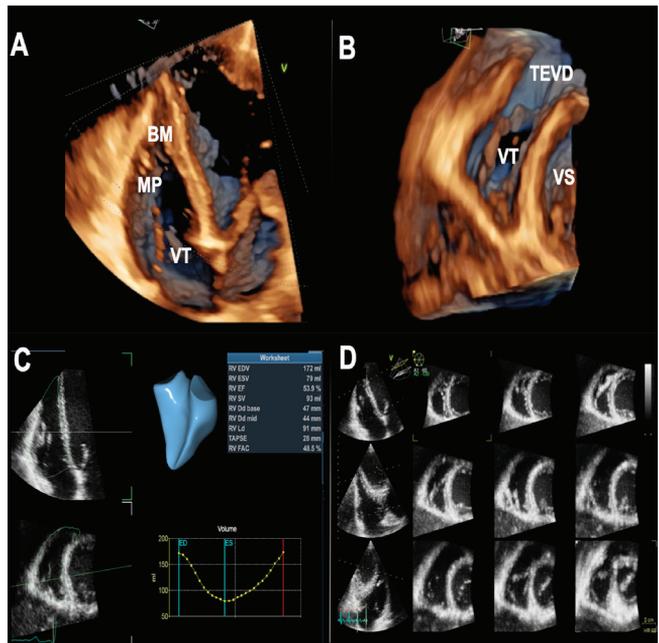
## **Conclusioni**

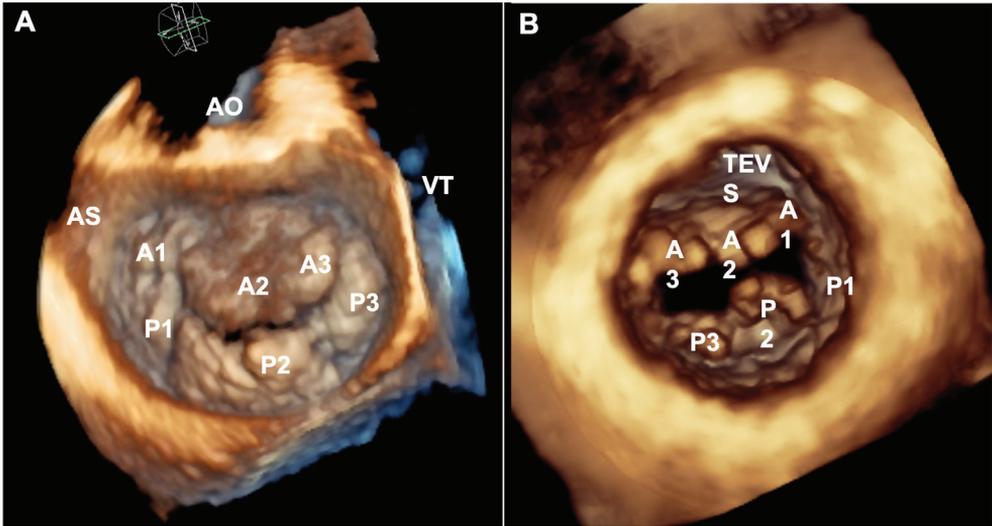
Nell'ultimo decennio, l'E3D è divenuto uno strumento clinico essenziale, offrendo nuove possibilità diagnostiche e prognostiche, superando molte delle limitazioni dell'E2D convenzionale. Ulteriori miglioramenti della qualità e della risoluzione delle immagini, associate all'utilizzo delle tecniche di intelligenza artificiale per l'automatizzazione dell'analisi quantitativa dei dati, consentiranno all'E3D di ridurre i tempi di analisi e rendere le valutazioni quantitative sempre più oggettive e riproducibili.



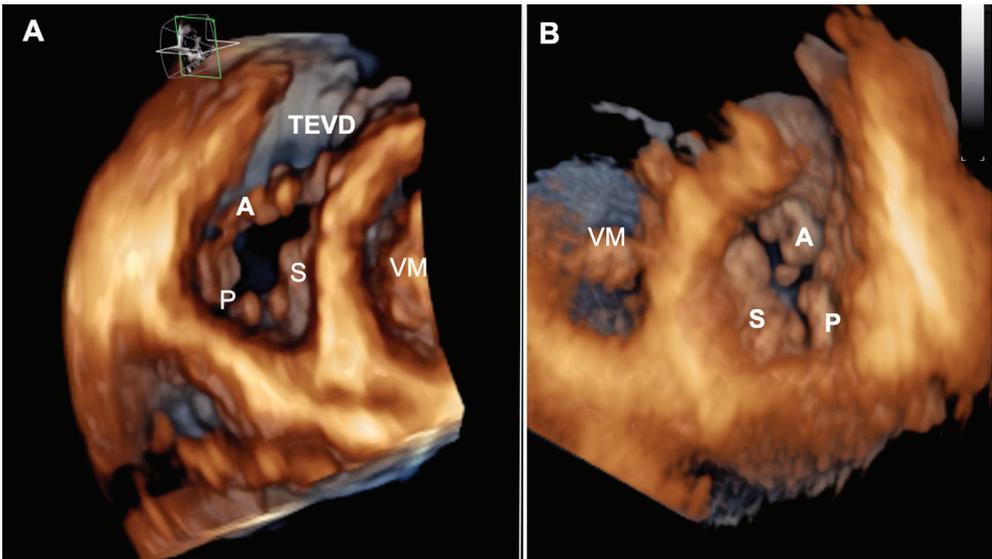
**Figura 1.** Modalità di visualizzazione dei data set tridimensionali (in questo caso ventricolo sinistro). A. modalità “*multislice*”, con cui una serie di sezioni bidimensionali vengono estratte dal data set. Utilizzata per l’analisi della funzione regionale, distribuzione ipertrofia/masse ecc.; B. modalità “*surface-rendering*” in cui viene eseguita una mappatura della superficie endocardica. Utilizzata per analisi quantitative; C. modalità “*volume rendering*” in cui vengono utilizzate gradazioni di colore ed ombreggiature per riprodurre la tridimensionalità su una superficie piana. È utilizzata per analizzare la morfologia delle strutture.

**Figura 2.** Valutazione morfofunzionale del ventricolo destro con ecocardiografia tridimensionale. A. Sezione longitudinale visualizzata in “*volume rendering*” per la valutazione dell’anatomia del ventricolo destro; B. Sezione trasversale a livello della base, visualizzata in modalità “*volume rendering*”, per la valutazione dell’anatomia del ventricolo destro; C. misura semi-automatica dei volumi e della frazione d’espulsione del ventricolo destro; D. Visualizzazione del ventricolo destro con modalità “*multislice*” per l’analisi della funzione segmentaria. **Abbreviazioni:** BM, banda moderatrice; MP, muscoli papillari; TEVD, tratto di efflusso ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro, VT, valvola tricuspide.

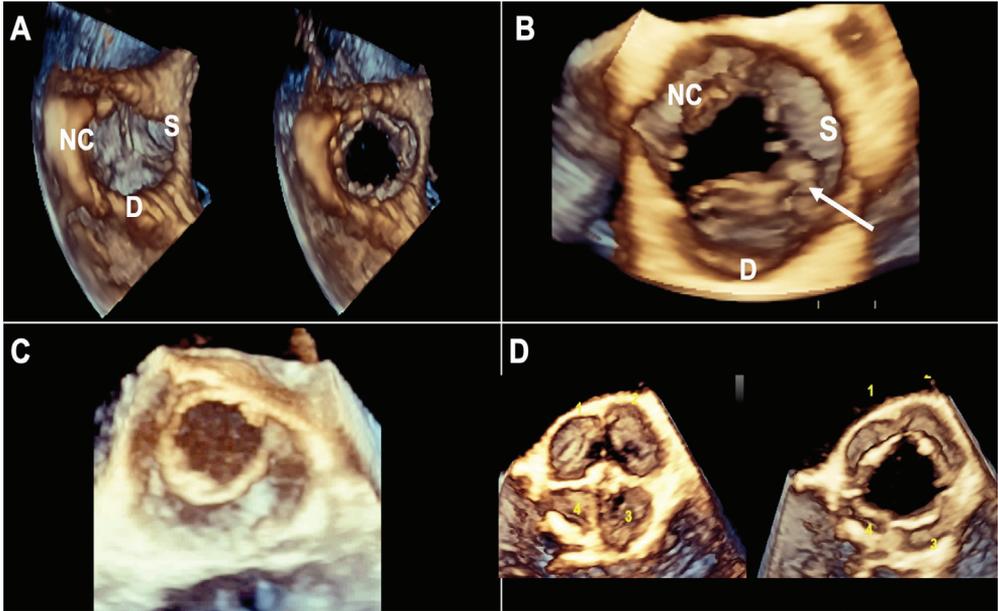




**Figura 3.** Valvola mitrale in malattia di Barlow. A. Vista dall'atrio (vista chirurgica); B. Vista dal ventricolo. *Abbreviazioni:* Ao, aorta; LAA, Auricola sinistra; TEVS, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VT, valvola tricuspide.



**Figura 4.** Valvola tricuspide. A. Vista dal ventricolo; B. Vista dall'atrio (vista chirurgica). *Abbreviazioni:* A, lembo tricuspide anteriore; P, lembo tricuspide posteriore; S, lembo tricuspide settale; TEVD, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VM, valvola mitrale.



**Figura 5.** Varianti morfologiche della valvola aortica. A. tricuspide; B. bicuspide; C. unicuspid; D. quadricuspide. La freccia indica il rafe tra le cuspidi aortiche sinistra e destra. Abbreviazioni: D, cuspidi coronarica destra; S, cuspidi coronarica sinistra; NC, cuspidi non coronarica.

## Bibliografia

1. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:1-46.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
3. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32:2189-214.
4. Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1854-78.
5. Badano LP. The clinical benefits of adding a third dimension to assess the left ventricle with echocardiography. *Scientifica* 2014;2014:1-18.
6. Surkova E, Muraru D, Aruta P, et al. Current Clinical Applications of Three-Dimensional Echocardiography: When the Technique Makes the Difference. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:109.
7. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799-808.
8. Shimada YJ, Shiota T. A meta-analysis and investigation for the source of bias of left ventricular volumes and function by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2011;107:126-38.
9. Muraru D, Badano LP, Piccoli G, et al. Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:359-68.
10. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006;114:654-61.
11. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:848-52.

12. Thavendiranathan P, Liu S, Verhaert D, et al. Feasibility, accuracy, and reproducibility of real-time full-volume 3D transthoracic echocardiography to measure LV volumes and systolic function: a fully automated endocardial contouring algorithm in sinus rhythm and atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:239-51.
13. Muraru D, Badano LP, Ermacora D, Piccoli G, Iliceto S. Sources of variation and bias in assessing left ventricular volumes and dyssynchrony using three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1357-68.
14. Muraru D, Cecchetto A, Cucchini U, et al. Intervendor consistency and accuracy of left ventricular volume measurements using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:158-68.
15. Muraru D, Badano LP, Peluso D, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:618-28.
16. Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. Reference values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:24-30.
17. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Population-based reference values for 3D echocardiographic LV volumes and ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1191-7.
18. Badano LP. Defining normative values for 3D LV volumes: the devil is in the details. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:530.
19. Rodriguez-Zanella H, Muraru D, Secco E, et al. Added Value of 3- Versus 2-Dimensional Echocardiography Left Ventricular Ejection Fraction to Predict Arrhythmic Risk in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018.
20. Stanton T, Jenkins C, Haluska BA, Marwick TH. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:65-73.
21. Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, et al. 2D and 3D Echocardiography-Derived Indices of Left Ventricular Function and Shape: Relationship With Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017.
22. Siciliano M, Migliore F, Badano L, et al. Cardiac resynchronization therapy by multipoint pacing improves response of left ventricular mechanics and fluid dynamics: a three-dimensional and particle image velocimetry echo study. *Europace* 2017;19:1833-40.
23. Badano LP, Muraru D, Rigo F, et al. High volume-rate three-dimensional stress echocardiography to assess inducible myocardial ischemia: a feasibility study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:628-35.

24. Shimada YJ, Shiota T. Meta-analysis of accuracy of left ventricular mass measurement by three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 2012;110:445-52.
25. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:727-54.
26. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:680-7.
27. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:101-17.
28. Muraru D, Cucchini U, Mihaila S, et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:858-71 e1.
29. Badano LP, Cucchini U, Muraru D, Al Nono O, Sarais C, Iliceto S. Use of three-dimensional speckle tracking to assess left ventricular myocardial mechanics: inter-vendor consistency and reproducibility of strain measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:285-93.
30. Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S, et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004229.
31. Peluso D, Badano LP, Muraru D, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1106-14.
32. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1961-77.
33. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Real-Time 3D Echocardiographic Quantification of Left Atrial Volume: Multicenter Study for Validation With CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:769-77.
34. Wu VC, Takeuchi M, Kuwaki H, et al. Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1025-35.

35. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol* 2016;214:54-69.
36. Genovese D, Mor-Avi V, Palermo C, et al. Comparison Between Four-Chamber and Right Ventricular-Focused Views for the Quantitative Evaluation of Right Ventricular Size and Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2019.
37. Badano LP, Ghingina C, Easaw J, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:27-37.
38. Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, et al. Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1222-31.
39. Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1279-89.
40. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:943-53.
41. Badano LP, Boccacini F, Muraru D, et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:1-22.
42. Vitarelli A, Barilla F, Capotosto L, et al. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:329-38.
43. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:700-10.
44. Nagata Y, Wu VC, Kado Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
45. Surkova E, Muraru D, Genovese D, Aruta P, Palermo C, Badano LP. Relative prognostic importance of left and right ventricular ejection fraction in patients with cardiac diseases. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:In press.
46. Addetia K, Maffessanti F, Muraru D, et al. Morphologic Analysis of the Normal Right Ventricle Using Three-Dimensional Echocardiography-Derived Curvature Indices. *J Am Soc Echocardiogr* 2018.

47. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41-51.
48. Addetia K, Maffessanti F, Yamat M, et al. Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:564-75.
49. Khalique OK, Hahn RT. Role of Echocardiography in Transcatheter Valvular Heart Disease Interventions. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:128.
50. Faletra FF, Berrebi A, Pedrazzini G, et al. 3D transesophageal echocardiography: A new imaging tool for assessment of mitral regurgitation and for guiding percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *Progress in cardiovascular diseases* 2017;60:305-21.
51. Turton EW, Ender J. Role of 3D Echocardiography in Cardiac Surgery: Strengths and Limitations. *Curr Anesthesiol Rep* 2017;7:291-8.
52. Zamorano J, Cordeiro P, Sugeng L, et al. Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: an accurate and novel approach. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2091-6.
53. Zamorano J, Perez de Isla L, Sugeng L, et al. Non-invasive assessment of mitral valve area during percutaneous balloon mitral valvuloplasty: role of real-time 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:2086-91.
54. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, et al. Head-to-head comparison of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2524-30.
55. Tamborini G, Muratori M, Maltagliati A, et al. Pre-operative transthoracic real-time three-dimensional echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: accuracy in cases with simple vs. complex prolapse lesions. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:778-85.
56. Mackensen GB, Lee JC, Wang DD, et al. Role of Echocardiography in Transcatheter Mitral Valve Replacement in Native Mitral Valves and Mitral Rings. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:475-90.
57. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, et al. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:279-90.
58. Mihaila S, Muraru D, Piasentini E, et al. Quantitative analysis of mitral annular geometry and function in healthy volunteers using transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:846-57.

59. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, et al. Relationship between mitral annulus function and mitral regurgitation severity and left atrial remodelling in patients with primary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016.
60. Aruta P, Muraru D, Guta AC, et al. Comparison of mitral annulus geometry between patients with ischemic and non-ischemic functional mitral regurgitation: implications for transcatheter mitral valve implantation. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16:27.
61. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:125-33.
62. Buck T, Plicht B. Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Severity of Mitral Regurgitation Using Proximal Isovelocity Surface Area and Vena Contracta Area Method. Lessons We Learned and Clinical Implications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2015;8:38.
63. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:694-700.
64. Muraru D, Hahn RT, Soliman OI, Faletra FF, Basso C, Badano LP. 3-dimensional echocardiography in imaging the tricuspid valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:500-15.
65. Badano LP, Agricola E, Perez de Isla L, Gianfagna P, Zamorano JL. Evaluation of the tricuspid valve morphology and function by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:477-84.
66. Muraru D, Badano LP, Sarais C, Solda E, Iliceto S. Evaluation of tricuspid valve morphology and function by transthoracic three-dimensional echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:242-9.
67. Muraru D, Surkova E, Badano LP. Revisit of Functional Tricuspid Regurgitation; Current Trends in the Diagnosis and Management. *Korean Circ J* 2016;46:443-55.
68. Khaliq OK, Cavalcante JL, Shah D, et al. Multimodality Imaging of the Tricuspid Valve and Right Heart Anatomy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:516-31.
69. Miglioranza MH, Mihaila S, Muraru D, Cucchini U, Iliceto S, Badano LP. Dynamic changes in tricuspid annular diameter measurement in relation to the echocardiographic view and timing during the cardiac cycle. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:226-35.
70. Addetia K, Muraru D, Veronesi F, et al. 3-Dimensional Echocardiographic Analysis of the Tricuspid Annulus Provides New Insights Into Tricuspid Valve Geometry and Dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:401-12.

71. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
72. Prihadi EA, Delgado V, Hahn RT, Leipsic J, Min JK, Bax JJ. Imaging Needs in Novel Transcatheter Tricuspid Valve Interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:736-54.
73. Addetia K, Maffessanti F, Mediratta A, et al. Impact of implantable transvenous device lead location on severity of tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1164-75.
74. Muraru D, Tuveri MF, Marra MP, Badano LP, Iliceto S. Carcinoid tricuspid valve disease: incremental value of three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:329.
75. Muraru D, Bidviene J, Cavalli G, Cavaliere A, Badano LP. Tricuspid regurgitation in a patient with ascending aorta aneurysm. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1435.
76. Badano LP, Hahn R, Rodriguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:652-64.
77. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad SV. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: comparison with conventional two-dimensional measures. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1143-52.
78. Muraru D, Veronesi F, Maddalozzo A, et al. 3D printing of normal and pathologic tricuspid valves from transthoracic 3D echocardiography data sets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:802-8.
79. Muraru D, Mihaila-Baldea S, Badano LP. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement: Taking it One Step Further. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:158-60.
80. Muraru D, Badano LP, Vannan M, Iliceto S. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:541-55.
81. Tamborini G, Fusini L, Muratori M, et al. Feasibility and accuracy of three-dimensional transthoracic echocardiography vs. multidetector computed tomography in the evaluation of aortic valve annulus in patient candidates to transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1316-23.
82. Prihadi EA, van Rosendael PJ, Vollema EM, Bax JJ, Delgado V, Ajmone Marsan N. Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Aortic Annular and Root Sizing for Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Novel Automated Three-Dimensional Echocardiographic Software: Comparison with Multi-Detector Row Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:505-14 e3.

83. Hahn RT, Pibarot P. Accurate Measurement of Left Ventricular Outflow Tract Diameter: Comment on the Updated Recommendations for the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1038-41.
84. Chacon MM, Markin NW, Shillcutt SK. 3D Geometry of the Aortic Valve: The Future of Aortic Valve Repair or Just Another Measurement? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:1301-3.
85. Simpson J, Lopez L, Acar P, et al. Three-dimensional Echocardiography in Congenital Heart Disease: An Expert Consensus Document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1-27.
86. Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, et al. 3D TEE during catheter-based interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:292-308.
87. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, et al. Revisiting Anatomy of the Interatrial Septum and its Adjoining Atrioventricular Junction Using Noninvasive Imaging Techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2019.
88. Bleakley C, Monaghan MJ. The Pivotal Role of Imaging in TAVR Procedures. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:9.
89. Sokalskis V, Muraru D, Fraccaro C, et al. Echocardiographic follow-up after transcatheter aortic valve replacement. *Echocardiography* 2017;34:267-78.
90. Ruiz CE, Kliger C, Perk G, et al. Transcatheter Therapies for the Treatment of Valvular and Paravalvular Regurgitation in Acquired and Congenital Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:169-83.
91. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ, Ho SY, Siegel RJ. Percutaneous interventions for left atrial appendage exclusion: options, assessment, and imaging using 2D and 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:472-88.

## HEART MODEL ED INTELLIGENZA ARTIFICIALE

**Frank Benedetto**

*U.O.C. Cardiologia*

*Grande Ospedale Metropolitano (Bianchi Melacrino Morelli) Reggio Calabria*

I continui progressi e le innovazioni si susseguono a un ritmo esponenziale sospinti principalmente da nuove tecnologie che utilizzano sempre di più l'intelligenza artificiale (AI). La vera sfida dell'innovazione nell'ambito dell'intelligenza artificiale si gioca soprattutto a livello dei software che governano i sistemi di imaging. Il principio alla base di questo nuovo approccio è che l'insieme di dati clinici, laboratoristici e di imaging sia troppo grande per potere essere gestito dalla capacità di calcolo della mente umana. Viceversa algoritmi, software e supercomputer possono gestire i big data mostrando una capacità di diagnosi superiore a quella dell'uomo. L'AI può aiutare i medici a diagnosticare i pazienti più rapidamente e ad arrivare ad una comprensione basata sull'80% dei dati sanitari, invisibili ai sistemi attuali perché non strutturati. Ovviamente non dobbiamo illuderci perché siamo ancora lontani dalla vera intelligenza artificiale come i robot e i computer che vediamo nei film, ma siamo almeno in un luogo dove l'AI può superare gli esseri umani in certi compiti e settori come quello sanitario, in particolare dell'imaging. Le simulazioni basate sull'AI possono aiutare i cardiologi, i cardiocirurghi e gli altri operatori sanitari ad affinare il proprio mestiere senza mettere a rischio i pazienti. I modelli di AI sono generalmente più realistici e affidabili, e uno dei vantaggi dell'uso dell'AI per la formazione è che può adattare l'addestramento a ciascun individuo diverso. È quindi indispensabile prepararsi ad affrontare il cambiamento, in un futuro che dovrà necessariamente essere più collaborativo. Il cambiamento più grande dell'età dell'automazione sarà, infatti, rappresentato da nuovi modelli lavorativi fondati sulla collaborazione tra uomo e macchina, sul mix di hard e soft skill, e sulla commistione tra risorse con competenze tecnico-scientifiche. Il futuro è nelle mani dei giovani e l'intelligenza artificiale è solo l'ultimo anello di una lunga catena di straordinari sviluppi concepiti e realizzati dall'uomo.

Da un lato una popolazione sempre più anziana che, in virtù anche della maggiore longevità, richiede diagnosi e cure più intensive e accurate per periodi sempre più lunghi, dall'altro il progresso tecnologico che mette a disposizione soluzioni sempre più complesse per elevare la cura e la qualità della vita.

In ecocardiografia alla base della funzione ventricolare si pone la quantificazione delle camere cardiache e della frazione di eiezione, discriminante questa tra funzione conservata e non conservata.

Le attuali Linee Guida evidenziano come l'eco 3D superi i limiti dell'approccio 2D

(non corretto allineamento asse cardiaco-trasduttore (foreshortening) e le assunzioni geometriche impiegate per la valutazione dei volumi <sup>[1]</sup>.

Nonostante ciò, l'integrazione della tecnica 3D nella pratica clinica risente ancora di lunghi tempi di processazione e pertanto resta ancora di pertinenza del personale medico esperto nell'uso del 3D.

Da questi presupposti e al fine di abbattere gran parte delle tempistiche di gestione del dato 3D e dei relativi software semi-automatici per il calcolo dell'EF attualmente impiegati dalle industrie di ultrasuoni, nasce il sistema di quantificazione "Heart Model A.I."

Dynamic Heart Model (DHM) nasce per conciliare queste aspettative in un contesto di una sempre più restrittiva sostenibilità finanziaria e proponendo così nuovi e rapidissimi algoritmi di analisi, totalmente automatici, più efficienti ed efficaci per una diagnosi accurata e capace oltretutto di azzerare praticamente tutti i complessi procedimenti di tracciamento necessario a contornare le cavità cardiache da parte dell'operatore. DHM è un modulo applicato ai sistemi ad ultrasuoni cardiovascolari dedicato allo studio avanzato tridimensionale della funzione ventricolare e atriale sia sinistra che destra.

È un innovativo algoritmo di calcolo della Funzione Ventricolare che offre oggi al Cardiologo una capacità diagnostica notevolmente superiore, robusta e rapida rispetto alle tecniche di analisi ecocardiografiche convenzionali.

Alla base del progresso di analisi della funzione cardiaca tridimensionale, si pone innanzitutto la tecnica di acquisizione 3D.

Attualmente le tecniche di imaging cardiologico tridimensionali si articolano su due modalità di acquisizione: una Live 3D che non necessita di sincronizzazione con il segnale elettrocardiografico ma che non consente di ottenere ampie volumetrie, ed una denominata 4D che costruisce la volumetria unendo sostanzialmente sotto-volumi ottenuti da acquisizioni sequenziali (multi-beat; solitamente da 2 a 6 cicli cardiaci). Su queste tecniche intervengono successivamente in post-elaborazione i software attualmente in commercio dedicati all'analisi della funzione ventricolare 3D, ma risentendo anche degli artefatti causati dallo spostamento extracardiaco dei suddetti volumi (diaframma, respiro e movimenti dell'operatore, ad esempio), creano di fatto quello che tecnicamente viene definito artefatto da stitching.

Attualmente la nuova tecnologia di acquisizione LIVE 3D HM è in grado di studiare la funzione cardiaca su tutti i pazienti, anche su coloro con pacing non sinusale, garantendo una visione volumetrica completa senza pertanto l'impiego del ricostruttore 4D e superando, perciò, l'estrema complessità e laboriosità dell'imaging 4D che ha finora limitato fortemente l'impiego della tecnica tridimensionale nella routine e nella diagnosi clinica ecocardiografica

DHM è un software in grado di analizzare in maniera continuativa più cicli cardiaci

senza tecnica 4D multibeam al fine di ottenere una media dei risultati con curve volume/tempo atrio-ventricolari e per questo applicabile a qualunque patologia cardiaca e tipologia di paziente anche quello aritmico.

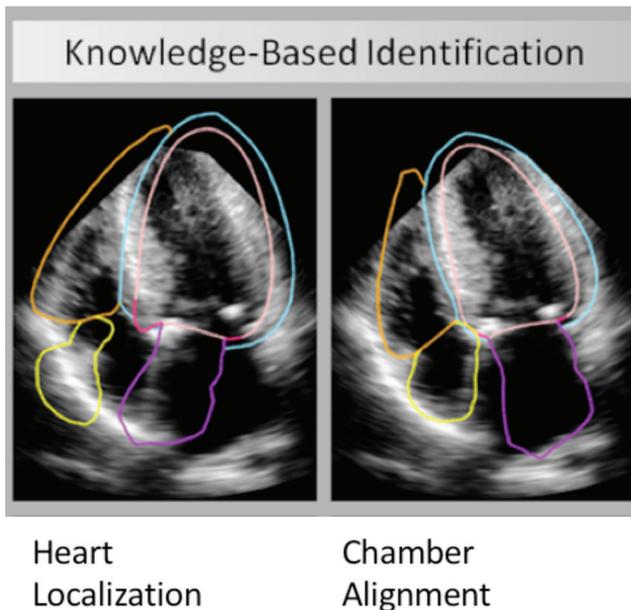
### La valutazione della frazione di eiezione 3D

La valutazione dell'EF 3D ha ben dimostrato di essere superiore alle misure che si ottengono dalle valutazioni 2D così come indicato dalle attuali Linee Guida che sottolineano chiaramente i limiti dell'approccio 2D dovuti tanto all'imprecisione nell'allineamento asse cardiaco-trasduttore (foreshortening) quanto alle assunzioni geometriche impiegate per il calcolo dei volumi sia ventricolari che atriali.

Tuttavia, l'uso del 3D nella pratica clinica risente ancora di lunghi tempi di processazione e di dover essere indirizzato a personale medico esperto<sup>[2]</sup>.

### Come si applica

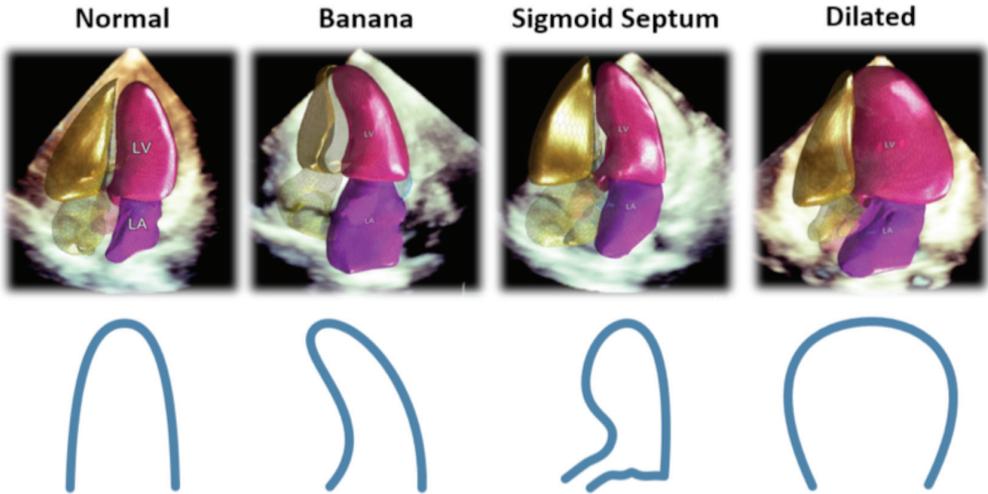
Partendo da un semplice approccio ecografico apicale in 4 camere cardiache, l'attivazione del 3D Full Volume Heart Model Quantification (HMQ) offre istantaneamente e attraverso un solo comando dedicato su consolle, il volume del cuore battito su battito. Il software di quantificazione Heart Model A.I è in grado di riconoscere in maniera completamente autonoma e sullo stesso battito cardiaco tutte le camere cardiache fornendo curve dinamiche volumi atriali e ventricolari durante tutte le fasi cardiache con relativa Frazione di Eiezione 3D (EF3D). Ciò avviene senza alcun intervento da parte del clinico, garantendo pertanto l'impiego di questa tecnica a tutti i livelli di laboratorio



Ecocardiografico e a tutto il personale medico anche quello non particolarmente esperto nell'imaging 3D con identici risultati.

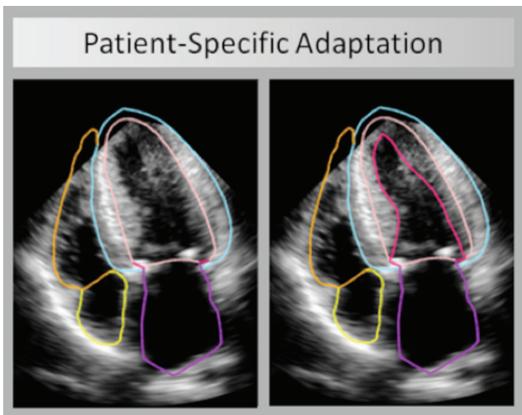
Il sistema è in grado di adattare autonomamente l'anatomia cardiaca confrontandone la morfologia con un database digitale integrato nel sistema ecografico contenente migliaia di modelli strutturali di camere cardiache normoformi e patologiche (Chamber Alignment), di ottimizzarne, poi, il posizionamento spaziale e l'orientamento dell'asse cardiaco e

stabilendo, infine, attraverso un calcolo del displacement dell'anello valvolare (Phase-detection), gli eventi telesistolici e telediastolici.



Migliaia di modelli risiedono integrati nel sistema ecocardiografico classificati in 4 raggruppamenti a copertura di oltre l'85% delle morfologie cardiache più comuni (*Regional Alignment*)

Nella fase conclusiva dell'analisi automatica (***Patient-Specific Adaptation***) avviene l'allineamento regionale endocardico rilevato secondo il criterio di includere tutto il tessuto più interno (interfaccia sangue-tessuto).



Regional Alignment Stage 1

Regional Alignment Stage 2

E' stato dimostrato come Heart Model A.I. sia dalle tre alle sei volte più rapida rispetto alle valutazioni effettuate con esami 2D convenzionali offrendo indubbi vantaggi proprio nella routine clinica oltre che nella robustezza e ripetibilità dei calcoli stessi. <sup>[3]</sup>

**Benefici clinici di Heart Model A.I.**

La tecnica di acquisizione Heart Model A.I. offre una modalità di scansione 3D LIVE oltre il 100 % ad elevato volume rate anche su pazienti aritmici e senza

artefatti da stitching.

HMQ è applicabile a tutti i pazienti superando quindi tutte le limitazioni derivate dai movimenti extracardiaci e diaframmatici causati dal respiro.

L'algoritmo DHM A.I. grazie all'automatismo di rilevamento delle cavità cardiache, fornisce in pochissimi secondi la Frazione di Eiezione 3D con le relative curve volume/tempo sia ventricolari che atriali.

I rapidissimi tempi di calcolo, la correlazione con RMN e la semplicità d'uso che non richiede particolare formazione sulle tecniche di imaging 3D, possono garantire un ampio impiego in qualunque laboratorio eco anche sottoposto ad elevati volumi di lavoro

### **Validazione**

Nel primo studio di validazione <sup>[1]</sup>, Heart Model A.I. ha dimostrato estrema accuratezza e riproducibilità. La valutazione, totalmente automatica dell'EF3D, dello SV, dei volumi AS e VS si è dimostrata fattibile per il 94% della popolazione studiata con un'elevata correlazione con la Risonanza Magnetica ( $r = 0,90-0,94$ ) <sup>[4]</sup>.

Il lavoro di validazione sta proseguendo a livello mondiale coinvolgendo centri di riferimento Europei, Asiatici e Nord Americani e Italiani con i calcoli estesi anche alle cavità destre.

### **Considerazioni finali**

A riprova che l'AI è oramai una realtà commerciale in campo medico, la Food and Drug Administration (FDA) americana ha recentemente approvato l'immissione sul mercato del primo rimedio di *deeplearning* applicato alla medicina, "DeepVentricle", un algoritmo sviluppato da *Arterys* che in 30 secondi, in base alla risonanza magnetica, ci dice quanti litri di sangue al minuto il nostro cuore può pompare.<sup>[5]</sup>

Per meglio delineare il futuro di Intelligenza Artificiale e medicina e il rapporto con l'uomo, Microsoft ha lanciato all'ultimo Health Innovation Summit di Bruxelles la IA in Health Alliance, un'alleanza con diversi partner per proporre l'adozione di queste tecnologie su larga scala e individuare standard comuni che uniscano la comunità scientifica, dalle startup alle università.

Trarre il massimo vantaggio dall'Intelligenza Artificiale non può però farci dimenticare che queste tecnologie non possono sostituire l'uomo: sono di enorme aiuto analizzando una quantità di dati impossibile per il cervello umano, ma è sempre quest'ultimo l'elemento che dà un senso ai dati analizzati. Non sono pertanto le tecnologie ad essere decisive ma la capacità di estrarre valore dal loro uso. Il dato non è un'entità

chiusa, “data”, ma un costrutto sociale, risultato concreto di specifiche scelte culturali, sociali, tecniche ed economiche messe in campo da individui, istituzioni o società per raccogliere, analizzare e utilizzare informazione e conoscenza. L’AI sta cambiando il paradigma culturale della medicina: le sue applicazioni potrebbero diventare sempre più indispensabili per fornire risposte in contesti ad elevata complessità e incertezza e consentire ai medici di avere più tempo per prendere in carico i bisogni assistenziali del proprio paziente. I dati peraltro non sono valori, qualunque intervento basato su di essi deve essere personalizzato, tenendo anche conto della frequente contraddittorietà delle conoscenze fornite dalla letteratura. La IA sarà utile essenzialmente in quanto complementare per il medico, che potrà delegare alle macchine i calcoli e le operazioni sui dati ma tenere per sé l’interpretazione dei fenomeni complessi e le conseguenti possibili soluzioni <sup>[6]</sup>.

Come affermato da A. Verghese, *“i clinici dovrebbero ricercare un’alleanza in cui le macchine predicono (con una accuratezza significativamente maggiore) e gli esseri umani spiegano, decidono e agiscono”* <sup>[7]</sup>.

Sta quindi all’uomo usare l’AI in modo virtuoso, dal punto di vista sia scientifico sia morale, senza mai dimenticare la dimensione etica del rapporto con il paziente.

## **Conclusioni**

La nuova tecnica di acquisizione ultrasonografica “Heart Model A.I.” è in grado di offrire ai clinici strumenti di elaborazione più sofisticati e di facile utilizzo, permettendo di identificare più velocemente e con maggiore sicurezza l’anatomia e le anomalie, valutare l’evolversi delle patologie, definire con precisione il trattamento più adeguato e guidare in modo più efficace gli interventi. Le nuove soluzioni ecocardiografiche sfruttano i più recenti progressi a livello di intelligenza artificiale offrendo ai cardiologi applicazioni diagnostiche e interventistiche personalizzate che presto entreranno in maniera routinaria nella pratica clinica quotidiana.

## Bibliografia

1. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: Multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2008;1:413-423
2. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 28.1(2015)
3. Transthoracic 3D Echocardiographic Left Heart Chamber Quantification Using an Automated Adaptive Analytics Algorithm - *JACC Cardiovascular Imaging* , Vol.9 , 7, 2016
4. Wendy Tsang, R.M. Lang, Fully automated quantification of LV and LA volumes from T3DE, a validation study-*JACC*, 2015.
5. Fast Ventricle: Cardiac Segmentation with ENet. *Functional Imaging and Modeling of the Heart (FIMH) 2017*
6. Davenport TH. Artificial intelligence and the augmentation of health care decision-making. *N Engl J MedCatalyst* 2018.
7. Verghese A et al. What this computer needs is a physician. *Humanism and artificial intelligence. JAMA* 2017; 319: 19-20



# VENT'ANNI DI CARDIONCOLOGIA: COSA ABBIAMO IMPARATO, QUALI SFIDE CI ATTENDONO

**Mauro Giorgi**

*S.C. Cardiologia, Osp. Molinette, Città della Salute e della Scienza di Torino*

## **La cardioncologia: come e perché**

Per anni Cardiologi e Oncologi/Ematologi sono stati due mondi separati: da un lato per gli Oncologi i tumori cardiaci erano considerati rari e di pertinenza fondamentalmente cardiocirurgica, dall'altro per i Cardiologi il Paziente (Pt) tumorale era considerato un Pt con bassa aspettativa di vita e sul quale, pertanto, non occorre investire risorse, oltre al fatto di essere escluso da interventi in circolazione extracorporea per l'errata convinzione di disseminazione metastatica favorita da questo approccio.

Progressivamente nel corso degli anni, grazie alle nuove terapie antitumorali, alla radioterapia, al trapianto di midollo e allo screening con diagnosi precoci, si è assistito a un sensibile miglioramento della prognosi e della sopravvivenza per cancro.

L'aumento di sopravvivenza e il conseguente invecchiamento dei Pt oncologici ha comportato, però, anche la maggior probabilità di incorrere in patologie cardiovascolari, tipiche dell'età più avanzata (dallo scompenso alla cardiopatia ischemica, dall'ipertensione alle aritmie, dalle valvulopatie all'arteriopatia periferica).

Ecco, quindi, che problematiche oncologiche e cardiologiche si sono via via venute a intrecciare: di qui la nascita di una nuova branca cardiologica, la **Cardioncologia** appunto, con la "mission" di occuparsi della cardiotossicità (CTX) procurata dalle terapie antitumorali al fine di mettere in atto opportune strategie di cardioprotezione e di consentire la prosecuzione delle cure oncologiche.

La figura del Cardioncologo ha connotazioni particolari: non occorre una particolare "expertise" oncologica, ma è necessario avere la capacità di "sintonizzarsi" con Oncologi ed Ematologi per conoscere gli schemi di terapia oncoematologici, i possibili effetti collaterali e le interazioni con i farmaci cardiologici e le opportunità di trattamento. Di fatto si può affermare che quanto più il tumore è curabile, tanto più preoccupanti possono essere gli effetti delle cure stesse.

## **Cenni storici**

La Chemioterapia con Antracicline (AC) fu introdotta a partire dagli anni '60 con l'Adriamicina.

Già a partire dagli anni '70 cominciarono a comparire segnalazioni sul fatto che questa terapia potesse provocare scompenso cardiaco, in particolare in rapporto alla dose somministrata (dose cumulativa), scompenso all'epoca definito come "refratta-

rio” e monitorato con biopsia miocardica.

Negli anni '80 fu introdotto il monitoraggio con l'ecocardiografia per la valutazione della frazione d'eiezione (EF) e, nel contempo, furono pubblicati i primi studi sul possibile effetto cardioprotettivo degli ACE-inibitori (ACEi). Sempre in quegli anni ci furono le prime segnalazioni di cardiotossicità tardiva indotta dalla Radioterapia (RT) e i primi riscontri di un danno ischemico cardiaco (infarto e morte improvvisa) da 5-Fluorouracile .

Progressivamente si affacciarono nuove terapie antitumorali: nuove antracicline meno tossiche (epiADM, Idarubicina), mitoxantrone.

Negli anni '90 grazie all'uso degli inibitori dell'aromatasi ci fu la possibilità di ridurre le dosi di Antracicline.

In quegli anni comparvero le prime segnalazioni in bambini lungo-sopravvissuti (“cancer survivors”) sul fatto che la CTX non ha un limite temporale e possa rendersi evidente anche molti anni dopo<sup>(1)</sup>.

Dopo il 2000 comparvero le AC liposomiali, i bifosfonati per le metastasi ossee e soprattutto le “Target therapy”, molto più selettive rispetto alle AC. Anche con le nuove terapie “biologiche”, tuttavia, ci furono evidenze inaspettate di cardiotossicità, in particolare con Trastuzumab e in parte con taxani e addirittura taluni protocolli (Il-2 e a-IFN e.v.) furono interrotti.

Attualmente elevate dosi di AC vengono riservate principalmente a linfomi recidivanti e sarcomi.

Dopo il 2000 in campo ematologico si ebbe la diffusione degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKIs) con drastico miglioramento della sopravvivenza per leucemia mieloide cronica, ma anche con il riscontro di nuove forme di tossicità cardiovascolare.

A partire dal 2010 fecero la comparsa nuove forme di immunoterapia (come Ipilimumab) con segnalazioni di cardiotossicità.

Al momento sono allo studio centinaia di nuovi farmaci, la cui cardiotossicità è di fatto imprevedibile e per i quali sarà necessario mantenere un'adeguata e costante sorveglianza nel tempo.

## **Meccanismi di cardiotossicità**

L'individuazione dei meccanismi di CTX si è innanzi tutto e soprattutto focalizzata sulla forma più studiata e più grave, cioè la disfunzione miocardica e l'insufficienza cardiaca.

Questo ha portato a definire due forme di CTX: tipo I o doxorubicina-simile (antracicline) e tipo II o Trastuzumab-simile (anticorpi monoclonali – target therapy)<sup>(2)</sup>.

Sebbene vi siano alcune discrepanze in Letteratura, la definizione di “cardiotossicità” si basa sulla presenza di almeno uno dei seguenti parametri:

- sintomi di scompenso cardiaco
- segni clinici di scompenso cardiaco (es. T3 o tachicardia)
- riduzione di  $EF_{VS}$  di  $\geq 5\%$  punti percentuali sotto i 55% di EF, con sintomi o segni di scompenso
- riduzione di  $EF_{VS}$  di  $\geq 10\%$  p.p. sotto i 55% di EF, senza segni o sintomi associati

### **Cardiotossicità tipo I (Antracicline)**

Le basi molecolari della cardiotossicità da AC sono da attribuire alla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e alla formazione di complessi di ferro che provocano danno e morte cellulare, mediante interazione con le proteine miofibrillari, con la pompa sodio-potassio ed inibizione dell'ossidazione fosforilativa. Uno dei processi intracellulari consiste, inoltre, nella inibizione della topoisomerasi II (TOP2B), enzima che gioca un ruolo fondamentale nei processi di riparazione del DNA. Il coinvolgimento della TOP2B è corroborato dalla dimostrazione che il dexrazoxano, farmaco cardioprotettivo nei confronti della tossicità da antracicline, inibisce l'attività di tale enzima riducendo lo stress ossidativo, in aggiunta all'effetto chelante del ferro <sup>(3)</sup>.

A livello cellulare si osserva degenerazione vacuolare, disarray miofibrillare ed infine morte cellulare. Il danno cellulare diviene a questo punto irreversibile, sebbene la funzione cardiaca possa essere conservata grazie a meccanismi di compenso e di rimodellamento inverso.

Le antracicline attivano, altresì, l'autoimmunità stimolando la produzione di citochine, aumentano l'attività dei linfociti *natural killer* ed inducono la differenziazione dei macrofagi, causando un effetto tossico diretto; in aggiunta inibiscono il rinnovamento cellulare e la vasculogenesi.

In sintesi, i meccanismi che provocano danno dei cardiomiociti possono essere così riassunti:

- Stress ossidativo a livello del miocardio
- Sarcopenia con ridotta sintesi e aumentata degradazione dei miofilamenti
- Alterato metabolismo del  $Ca^{++}$
- Alterata attività mitocondriale
- Necrosi, apoptosi e senescenza cellulare dei cardiomiociti

Le cellule bersaglio, oltre ai cardiomiociti, sono i fibroblasti con formazione di un collagene patologico.

Le conseguenze cliniche saranno, pertanto, una disfunzione diastolica provocata dalla fibrosi cardiaca e una disfunzione sistolica per "disarray" dei cardiomiociti.

Inoltre, si manifestano anche effetti vascolari per coinvolgimento delle cellule endoteliali e microvascolari con conseguente deficit di perfusione e disfunzione contrattile. Il danno da AC è dose-dipendente e si rende evidente in particolare dopo dosi cumulative di 300 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina. L'interazione tra AC e altri farmaci antitumorali

può portare a un circolo vizioso, che accentua la progressione verso la disfunzione sistodiastolica ed endoteliale.

Il danno da AC può rimanere nascosto e asintomatico per diverso tempo, fino a che non si manifestino, anche a distanza di anni, eventi stressogeni che possono slantizzare lo scompenso (“teoria degli stress multipli”) e creare il cosiddetto “effetto valanga”, che fa precipitare il Pt verso uno scompenso refrattario e irreversibile, se non prontamente riconosciuto e curato.

Gli effetti cardiotossici delle antraci cline possono essere acuti o cronici.

Gli effetti acuti si manifestano nell'11% dei casi, di solito entro 2-3 giorni dalla somministrazione, e comprendono aritmie e pericardite, in aggiunta alla disfunzione ventricolare sinistra acuta.

Gli effetti tossici cronici, più frequenti, dipendono dalla dose cumulativa. Una dose totale di doxorubicina uguale o superiore a 500 mg/m<sup>2</sup> aumenta la probabilità di cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco, anche fatali fino al 20% dei casi. L'effetto cardiotossico è progressivo: spesso compare dopo la fine del trattamento e può rendersi manifesto entro un anno dalla fine (cardiotossicità cronica ad esordio precoce o “early cronic”) oppure molti anni dopo (cardiotossicità ad esordio tardivo o “late onset”) CTX, tendenzialmente irreversibile). Le donne sembrano essere più suscettibili (4 volte più del sesso maschile) <sup>(4)</sup>.

**Fattori di rischio** associati allo sviluppo di CTX dopo terapia con AC:

- dose cumulativa (> 300 mg/m<sup>2</sup> doxo dose equivalente)
- sesso femminile
- età: < 18 aa o > 65 aa
- insufficienza renale
- concomitante o pregressa RT con interessamento cardiaco
- concomitante CT (agenti alchilanti o antimicrotubulo; immunoterapia; target-therapy)
- condizioni preesistenti: FRC, cardiopatie, ipertensione, fattori genetici

### **Cardiotossicità tipo II (Trastuzumab – target therapy / AC monoclonali)**

Il prototipo di questo meccanismo è quello indotto dal Trastuzumab, un anticorpo monoclonale che si lega al recettore 2 del fattore di crescita epidermico HER2 e che ha segnato la svolta nel trattamento dei tumori della mammella HER2 + (fino al 30% dei tumori della mammella), variante associata ad una prognosi peggiore.

Il Trastuzumab è la prima molecola target di cui è stata osservata la cardiotossicità, con un meccanismo non del tutto chiaro: è noto che agisce bloccando la fisiologica funzione di HER2 nei cardiomiociti, importante nello sviluppo cardiaco e della massa muscolare.

Questa molecola si lega al dominio extracellulare della proteina HER2 e blocca i segnali di Erb2 richiesti per i processi di crescita, riparazione e sopravvivenza dei cardiomiociti. Inoltre HER2 attiva fattori di trascrizione, come AP-1 che regola l'ipertrofia cardiaca, e NF-KB il quale regola la risposta allo stress cellulare.

Le caratteristiche del meccanismo di tipo 2 differiscono profondamente da quelle del tipo 1: la cardiotoxicità non è dose-dipendente, potendosi osservare anche precocemente, non si verifica in tutti i pazienti trattati, si esprime con un ampio range di severità di cardiopatia e non è associata ad alterazioni ultrastrutturali.

Inoltre, il tipo 2 è reversibile: in letteratura è riportato un tasso di miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra a distanza di mesi dopo trattamento cardioprotettivo del 79%; il miglioramento si osserva dopo la sospensione del farmaco e l'inizio della terapia per lo scompenso cardiaco.

L'incidenza di cardiotoxicità da trastuzumab è del 3%, ma aumenta al 27% in caso di terapia combinata con doxorubicina e ciclofosfamide; al contrario, in caso di somministrazione antecedente di antracicline la CTX è del 5%. Pertanto, la cardiotoxicità da Trastuzumab è significativamente potenziata dalla contemporanea somministrazione di antracicline e le due entità possono coesistere nello stesso paziente. Per tale motivo attualmente le due terapie non vengono più somministrate contemporaneamente, ma solo a cicli successivi.

Oltre al trastuzumab alla categoria delle cosiddette "target therapy" appartiene tutta una serie di farmaci, definiti anche "Farmaci "biologici" o "intelligenti" o "a bersaglio molecolare", in quanto agiscono selettivamente su recettori cell specifici, risparmiando le cellule normali. Tra di essi sono compresi gli altri anticorpi monoclonali e gli Inibitori dell'attività tirosin-kinasica (TKIs).

L'obiettivo di queste terapie è quello di inibire la crescita tumorale attraverso il blocco delle molecole attivate in modo aberrante nelle cellule tumorali.

In genere hanno dimostrato un miglioramento del profilo di tollerabilità, sebbene possano produrre forme diverse di CTX come conseguenza del blocco di fattori (VEGF, PDGF, SRC, ABL-ARG, KIT, mTOR, RSK, etc), che normalmente hanno un effetto protettivo a livello del cardiomiocita.

L'azione cardiotossica dei farmaci suddetti si esplica, quindi, a diversi livelli: stress ossidativo, apoptosi, rimodellamento, ipertrofia, riduzione densità capillare, permeabilità vascolare, omeostasi cardiopolmonare, danno sul DNA. Tutto ciò porta, in sostanza, al blocco della neoangiogenesi e, quindi, al blocco della proliferazione e della sopravvivenza cellulare.

Le conseguenze cliniche si potranno, pertanto, manifestare non solo come scompenso cardiaco, ma anche con ipertensione, ischemia coronarica e/o periferica, ipertensione, versamenti pleuropericardici, aritmie.

**Tabella 1. Differenze tra meccanismi di cardiotoxicità**

	<b>Tipo 1 (danno miocardico)</b>	<b>Tipo 2 (disfunzione miocardica)</b>
<b>Farmaco</b>	<b>DOXORUBICINA</b>	<b>TRASTUZUMAB</b>
<b>Decorso clinico</b>	<b>Può stabilizzarsi, ma danno permanente; ricorrenza anche a distanza di anni</b>	<b>Elevata probabilità di recupero</b>
<b>Rapporto con dose</b>	<b>Cumulativo, dose-dipendente</b>	<b>Non dose dipendente</b>
<b>Meccanismo cellulare</b>	<b>Danno ossidativo da accumulo di radicali liberi dell'ossigeno</b>	<b>Blocco dei segnali intracellulari di Erb2</b>
<b>Alterazioni ultrastrutturali</b>	<b>Formazione di vacuoli, danno miofibrillare, necrosi cellulare</b>	<b>Non evidenti</b>
<b>Effetti della risomministrazione</b>	<b>Alta probabilità di recidiva, progressiva e fatale</b>	<b>Relativa sicurezza della risomministrazione</b>

**Table 1** Incidence of left ventricular dysfunction associated with chemotherapy drugs<sup>10-21</sup>

<b>Chemotherapy agents</b>	<b>Incidence (%)</b>
<b>Anthracyclines (dose dependent)</b>	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m <sup>2</sup>	3-5
550 mg/m <sup>2</sup>	7-26
700 mg/m <sup>2</sup>	18-48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5-18
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9-11.4
Mitoxantrone >120 mg/m <sup>2</sup>	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkylating agents</b>	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide <10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>Antimetabolites</b>	
Clofarabine	27
<b>Antimicrotubule agents</b>	
Docetaxel	2.3-13
Paclitaxel	<1

<b>Monoclonal antibodies</b>	
Trastuzumab	1.7-20.1 <sup>28a</sup>
Bevacizumab	1.6-4 <sup>14b</sup>
Pertuzumab	0.7-1.2
<b>Small molecule tyrosine kinase inhibitors</b>	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesylate	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
<b>Proteasome inhibitors</b>	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
<b>Miscellaneous</b>	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

<sup>a</sup>When used in combination with anthracyclines and cyclophosphamide.  
<sup>b</sup>In patients receiving concurrent anthracyclines.

## Radioterapia

Le prime segnalazioni sulla possibile CTX da Radioterapia (RT) cominciarono a comparire negli anni '80 con l'osservazione di coronaropatia dopo irradiazione "a mantellina" per linfoma di Hodgkin.

Con il progredire delle conoscenze si è giunti a definire come la RT possa impattare sulla CTX.

Il danno cardiottossico si manifesta fundamentalmente per trattamenti radianti nei seguenti tipi di tumore:

- tumore mammario
- linfomi
- tumori polmonari
- tumore esofageo

La CTX radio-indotta si può classificare come:

- **precoce** (early: entro 6 mesi): pericardite
- **tardiva** (late: oltre i 5-10 anni): valvulopatie, coronaropatia, scompenso, cardiomiopatie, disturbi di conduzione

Le radiazioni provocano uno stress ossidativo con attivazione di NF- $\kappa$ B, rilascio di citochine e sviluppo di processi infiammatori endoteliali e formazione di placca coronarica. Sono, quindi, interessati citochine, processi di coagulazione, alterazioni dei segnali cellulari, sviluppo di ROS e NOS, con conseguente danneggiamento del DNA. La CTX da RT è strettamente correlata alla dose cumulativa somministrata, con una soglia critica **>30Gy** e con l'esposizione cardiaca e l'interessamento del cuore nel campo di irradiazione.

Dai primi trattamenti "a mantellina" i nuovi protocolli hanno portato progressivamente a una riduzione del campo di irradiazione, con la possibilità al giorno d'oggi di escludere le porzioni più delicate del cuore dall'irradiazione.

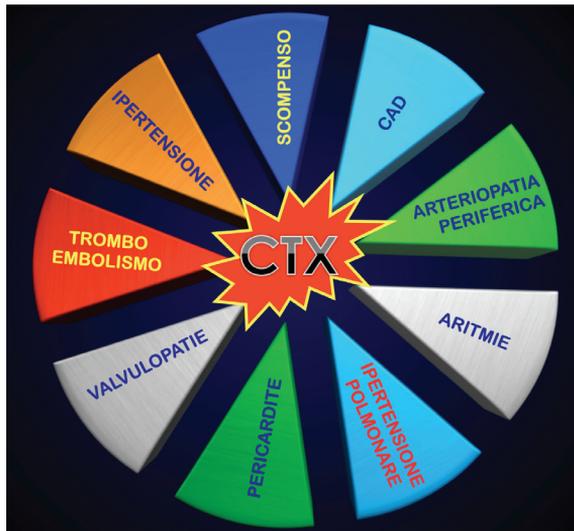
Un dato interessante riguarda la tipologia del danno: nelle valvulopatie il coinvolgimento valvolare si verifica inizialmente a livello delle commissure; nelle coronaropatie (con una prevalenza di CAD del 39% in "survivors" da linfoma di Hodgkin a fronte di una prevalenza di circa il 10% nella popolazione generale della stessa età) le lesioni sono soprattutto ostiali e prossimali.

## Non solo scompenso!

Come si può dedurre da quanto sopra esposto, la CTX si può manifestare non soltanto con insufficienza cardiaca, ma può interessare ogni struttura cardiaca e portare, quindi, ad ogni forma di cardiopatia <sup>(5)</sup>.

Implicated Agent	Comments
<b>Anthracyclines</b> Doxorubicin or daunorubicin Mitoxantrone, idarubicin	CHF at cumulative doses above 450 mg/m <sup>2</sup> , arrhythmias CHF, decreases in left ventricular ejection fraction
<b>Alkylating agents</b> Cyclophosphamide Busulfan Cisplatin	Produces a hemorrhagic myopericarditis 1-2 weeks after marrow transplant doses Endocardial fibrosis Acute myocardial ischemia
<b>Other cytotoxics</b> Paclitaxel (Taxol) 5-Fluorouracil Vincristine, vinblastine, vinorelbine (Navelbine)	Exacerbates anthracycline-associated CHF, bradycardia Angina/myocardial infarction Myocardial infarction
<b>Biologics</b> Trastuzumab (Herceptin) Interferons Interleukin-2	Exacerbates anthracycline-associated CHF Exacerbates underlying cardiac disease Acute myocardial injury, ventricular arrhythmias, hypotension
<b>Hormones</b> Megestrol (progestin) Estramustine (androgen antagonist [Emcytl]) Goserelin (gonadotropin-releasing hormone analog [Zoladex]) Diethylstilbestrol (estrogen) Toremifene (antiestrogen [Fareston]) Bicalutamide (antiandrogen [Casodex])	Cardiomyopathy Myocardial infarction, CHF Myocardial infarction, CHF Myocardial infarction Myocardial infarction Myocardial infarction Angina, CHF, myocardial infarction
<b>All-trans-retinoic acid</b>	Myocardial dysfunction, heart failure, fever, shortness of breath, pleural and pericardial effusions, pulmonary infiltrates, and peripheral edema
<b>Hematopoietic growth factors</b> Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (sargramostim [Leukine])	Capillary leak syndrome
<b>Antiemetic</b> Granisetron	Sinus bradycardia, atrioventricular block and increased PR interval or a Wenckebach block (Mobitz I).

CHF = congestive heart failure.



## Scenari odierni

La CTX è un fenomeno in espansione per tutta una serie di motivi:

- miglior screening con aumento delle nuove diagnosi di tumore
- aumento dell'aspettativa di vita grazie alle terapie antitumorali sempre più efficaci
- aumento dei "cancer survivors"
- la miglior prognosi dei tumori comporta invecchiamento della popolazione e, quindi, maggior probabilità di incorrere nelle patologie cardiovascolari, tipiche dell'età più avanzata
- terapie sempre più aggressive e spesso reiterate
- nuove molecole allo studio e in inserimento in terapia, potenzialmente cardiotossiche

Pertanto, al giorno d'oggi sempre nuove sfide ci attendono:

- cardiopatici che si ammalano di cancro
- pazienti oncoematologici che sviluppano cardiopatie
- terapie onco-ematologiche che provocano cardiotossicità
- cardiopatie nei "cancer survivors"
- compatibilità tra terapie cardiologiche e antitumorali
- nuovi farmaci antitumorali potenzialmente cardiotossici

Un approccio non corretto può comportare gravi conseguenze nella gestione del Pt affetto da cancro:

- una **sottostima** del problema della cardiotoxicità comporta il rischio di accorgersi solo tardivamente di una cardiopatia secondaria al trattamento antitumorale
- una **sovrastima** può costringere l'Oncologo o l'Ematologo a ridurre o addirittura interrompere inappropriatamente una terapia potenzialmente "life-saving" per il timore di un danno cardiaco.

## Management della cardiotoxicità da terapie antitumorali

Al fine di evitare che il problema della CTX possa essere malvalutato occorre una gestione attenta e prolungata nel tempo, con il coinvolgimento oltre al cardiologo anche di tutte le figure interessate nella cura dei Pts oncologici (oncologo, ematologo, radioterapista, pneumologo, internista, medico di famiglia, etc.), fino a creare un vero e proprio "cardioncology team" e una rete di centri di riferimento (ospedalieri e territoriali).

Gli obiettivi del Cardioncologo sono quelli di consentire la miglior terapia oncologica possibile, attuando misure correttive laddove si evidenziasse segni di CTX.

Nella fase acuta l'obiettivo primario del Cardioncologo è quello di non far dismettere la terapia onco-ematologica, consentendo la prosecuzione di cure potenzialmente salva-vita.

Nel lungo termine lo scopo è di riconoscere precocemente eventuali segni di cardiotoxicità al fine di mettere in atto adeguate strategie di cardioprotezione per migliorare sia la qualità di vita, sia la sopravvivenza.

Le Linee Guida e le raccomandazioni presenti in Letteratura (ESMO, ASCO, ESC, EACVI) non si basano su una forte evidenza scientifica (i Pt tumorali sono in genere esclusi dai grandi trials), ma derivano da opinioni e "position papers" di esperti o sono in parte mutate da altre guidelines, come quello dello scompenso<sup>(6)</sup>.

E', pertanto, fondamentale un corretto inquadramento del Pt con precisa definizione del suo profilo cardiovascolare e dei fattori di rischio, programmando un monitoraggio continuo e prolungato nel tempo, tenendo conto che le vecchie e nuove terapie antitumorali possono provocare qualsiasi tipo di cardiopatia.

Secondo la classificazione AHA/ACC dello scompenso tutti i Pts che ricevono un trattamento potenzialmente cardiottossico devono essere considerati nello stadio A.

Gli obiettivi di un corretto management sono:

- identificare i Pt a rischio
- trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare (FRC)
- modifica delle caratteristiche di somministrazione di antracicline e radioterapia

- utilizzo del dexrazoxane
- opzioni di screening durante e dopo trattamento antitumorale
- management dei Pts asintomatici a rischio di disfunzione (stadio A HF)
- terapia medica per Pts asintomatici con disfunzione VS, HFrEF e HfpEF

### **Step 1. Valutazione del rischio cardiovascolare individuale e prevenzione**

Una corretta gestione del Pt che si appresta a ricevere una terapia antitumorale deve obbligatoriamente partire da una approfondita anamnesi personale e familiare. In particolare, è mandatorio indagare sugli eventuali fattori di rischio cardiovascolare (FRC) presenti (familiarità per cardiopatia ischemica e ipertensione, diabete/intolleranza glicidica, fumo, ipertensione, dislipidemia, sovrappeso/obesità, iperuricemia, sedentarietà), utilizzando metodi di calcolo quali il punteggio SCORE, e provvedere a correggerli secondo quanto raccomandato dalle ultime Linee Guida:

- glicemia: < 110 mg/dL o HbA1C < 7%
- stop fumo
- PAO < 130/80 mmHg
- LDL almeno < 100 mg/dL, ma < 70 mg/dL in presenza di altri FRC
- BMI < 25 Kg/m<sup>2</sup> e > 19 Kg/m<sup>2</sup>
- uricemia < 7 mg/dL
- attività fisica regolare

L'obiettivo è quello di un trattamento "aggressivo" dei FRC, cercando di portare "a target" tutti i Pts prima dell'inizio della CT.

Specifici trattamenti pongono il Pt ad alto rischio di disfunzione cardiaca:

- antracicline ad alte dosi (> 250 mg/m<sup>2</sup> di doxo- o >600 mg/m<sup>2</sup> di epirubicina o dose equivalente)
- protocollo di infusione a bolo
- radioterapia con > 30 Gray nel campo di interesse cardiaco
- combinazione di antracicline e radioterapia
- antracicline seguite da trastuzumab
- antracicline a bassa dose ed altri FRC
- trastuzumab ed altri FRC

Al fine di ridurre il più possibile l'effetto tossico, per quanto concerne le antracicline è consigliabile somministrarle in infusione continua piuttosto che a boli, oppure utilizzare le antracicline liposomiali. In ambito radioterapico, per coinvolgere il meno possibile il cuore sono raccomandate le nuove tecniche, che permettono l'esclusione delle coronarie e delle valvole dal campo irradiato.

I Pts ad alto rischio possono beneficiare del trattamento cardioprotettivo con ACE-inibitori / sartani e betabloccanti (carvedilolo, bisoprololo e nebivololo), sebbene non vi siano grossi studi in materia. Le statine, l'esercizio fisico moderato e l'uso di dexametazone sono anche stati proposti.

Le attuali Linee Guida consigliano:

- EF > 50% e riduzione EF  $\geq$  10 p.% rispetto al basale: proseguire CHT (antitricicline) o transtuzumab con cardioprotezione
- EF 45-49% e riduzione EF  $\geq$  10 p.%: rivalutazione dopo 3 settimane con cardioprotezione se confermata, sospensione del trattamento
- EF < 45%: stop CHT e considerare regimi CHT alternativi

### **Step 2. Esame obiettivo**

Effettuato in prima istanza dall'Oncologo/Ematologo deve essere il più accurato possibile e comprendere anche un'attenta valutazione dei polsi periferici, utilizzando il questionario di Edimburgo, in particolare per gli schemi terapeutici che prevedono TKIs.

In caso di riscontri obiettivi anomali (soffi cardiaci, ipertensione, soffi vascolari, etc) verrà richiesta la consulenza dello specialista coinvolto, in particolare Cardiologo e Angiologo.

### **Step 3. Esami: valutazione basale**

È importante avere una valutazione basale che comprenda i principali esami, il cui monitoraggio nel tempo può consentire di svelare segni precoci di cardiotoxicità

- Ematochimici di routine
- ECG
- ECOCARDIOGRAMMA completo, che comprenda un'accurata valutazione dell'EF (possibilmente in 3D), della funzione diastolica, degli apparati valvolari, delle pressioni polmonari e, se disponibile, del Globale Longitudinal Strain (GLS).

A questi vanno aggiunti ulteriori valutazioni, su indicazione specialistica, in base ai dati anamnestici, all'esame obiettivo e al quadro clinico:

- ECG Holter 24h nel caso di aritmie
- Test ergometrico in previsione di trattamento con fluoropirimidine o storia di CAD ed eventuali altri test di ischemia fino alla corotTC o alla coronarografia in casi dubbi per angina
- ecoDoppler vascolare (periferico e/o TSA) in caso di claudicatio o vertigini/sincope.

Riguardo all'utilizzo dei Biomarkers (troponine e/o BNP) non esiste un'uniformità di

vedute e l'utilizzo di questi tools può essere lasciato alla disponibilità del Laboratorio. Ormai, dovrebbe essere evitata la valutazione dell'EF con scintigrafia miocardica / MUGA (radiazioni!).

La RM cardiaca basale deve essere riservata solo a casi particolari, su indicazione cardiologica.

#### **Step 4. Cardioprotezione**

Al fine di evitare condizioni che possono favorire lo sviluppo di CTX è essenziale che, oltre alla correzione dei FRC, vengano messe in atto tutte le misure possibili per "normalizzare" la situazione dal punto di vista cardiologico.

**Ipertensione.** L'ipertensione dovrebbe essere adeguatamente trattata secondo le Linee Guida, con l'obiettivo di portare i valori pressori  $\leq 135/85$  mmHg, incoraggiando una terapia precoce e aggressiva. La pressione dovrebbe essere monitorata periodicamente durante il trattamento, in particolare con i trattamenti che possono causarla (TKIs, taxani, bevacizumab, prednisone, alcaloidi della vinca). I farmaci antipertensivi da preferire sono ACEi o sartani, beta-bloccanti (nebivololo, in particolare) e CaAntagonisti diidropiridinici (da evitare Verapamil e Diltiazem per interferenze con il citocromo CYP3A4). Se i valori pressori non fossero controllati, si deve considerare un'interruzione o sospensione della terapia antitumorale, insieme al potenziamento di quella anti-ipertensiva.

**Aritmie.** Possono essere presenti dal 16 al 36% dei Pts tumorali. L'aspetto più temibile è legato all'allungamento del QTc, che può essere causato da tutta una serie di farmaci (in particolare TKIs e AC), soprattutto pensando alle possibili concause, quali effetti iatrogeni della CT (come nausea, vomito, diarrea, ipokaliemia, disionie) o farmaci concomitanti (antiemetici, antidepressivi, ansiolitici, antifungini, etc.). Si raccomanda una sospensione del trattamento con QTc  $>500$  ms o se si verifica un aumento del QTc  $>60$  ms rispetto al basale o se compaiono aritmie maggiori. Per quanto concerne la Fibrillazione Atriale valgono le Linee Guida dell'EHRA: riguardo ai DOACs, sdoganati nell'ambito del tromboembolismo venoso (studi Hokusai per edoxaban e Select-D per rivaroxaban) possono essere utilizzati con cautela, tenendo bene a mente le interazioni farmacologiche legate alla GP-P e al citocromo CYP3A4. Oltre al basale, l'ECG dovrebbe essere costantemente ripetuto nei Pts curati con farmaci proaritmici; in caso di aritmie è consigliabile il monitoraggio ECG Holter ed eventualmente l'impianto del Loop Recorder.

**Coronaropatia.** Caratterizzata sia da spasmo coronarico, sia da ateromasia, è determinata da Fluoropirimidine, Cisplatino, inibitori del VEGF e TKIs (ponatinib, in particolare), oltre che dalla Radioterapia (in questo caso il danno coronarico si manifesta in genere 10 anni dopo la fine della RT e i soggetti più giovani sono più vulnerabili). Prima di iniziare uno dei trattamenti suddetti è, pertanto, opportuno che il Pt sia ben

stabilizzato dal punto di vista coronarico. Un test di ischemia può essere utile, soprattutto in presenza di FRC. Un Pt che abbia già avuto un evento coronarico e/o sia stato rivascolarizzato dovrà essere indagato a fondo per escludere forme di ischemia silente. I Pt dovranno, inoltre, essere monitorati con ECG periodici durante il periodo di trattamento. Nel caso di comparsa di ischemia coronarica e successiva necessità di “rechallenge” in assenza di alterantive, può essere consigliabile la somministrazione di nitrati e/o Ca-antagonisti non diidropiridinici e/o  $\beta$ -bloccanti. Alcuni studi hanno proposto, altresì, la ranolazina come cardioprotezione prima di queste terapie. Peraltro è fondamentale mantenere un follow-up a lungo termine con test di ischemia da programmare nel tempo (in media ogni 5 anni).

**Tromboembolismo venoso (TEV).** È noto come il cancro possa aumentare il rischio di circa 4 volte il rischio di TEV e che i Pts con tumore hanno una probabilità di circa il 20% di sviluppare TEV. Dopo chirurgia la trombo profilassi dovrebbe essere mantenuta per almeno 1 mese. Il trattamento di TEV standard consiste nella somministrazione per almeno 6 mesi di eparina a basso peso molecolare (LMWH), che si è dimostrata superiore al warfarin (studio CLOT): tuttavia, le recenti evidenze (studi Hokusai VTE Cancerv e Select-D) hanno sdoganato l'uso dei DOACs edoxaban e rivaroxaban in questo contesto (tranne che nei tumori del tratto gastroenterico alto) e possono, pertanto, essere considerate valide alternative alle LMWH, prendendo sempre in considerazione il rapporto tra rischio di sanguinamento e quello di embolismo. La prevenzione del TEV è ancora oggetto di discussione.

**Arteriopatia periferica.** Alcuni farmaci appartenenti alla categoria dei TKIs (ponatinib in particolare) possono causare arteriopatia periferica. È opportuno valutare i Pts in terapia con questi farmaci inizialmente con il semplice questionario di Edimburgo (ed eventualmente con l'indice caviglia-braccio – ABI-); in caso di FRC o sospetta claudicatio è opportuno approfondire con ecoDoppler. Non c'è un livello di evidenza, né consensus tra esperti sull'opportunità di avviare una profilassi primaria (con aspirina o clopidogrel) nei Pts trattati con TKIs.

### Tempistica del follow-up

Poiché, come già sottolineato, è ormai evidente che la CTX non ha un limite temporale, potendosi manifestare anche molti anni dopo il trattamento iniziale, è cruciale mantenere una sorveglianza dei Pazienti a lungo termine.

Inoltre, in considerazione del gran numero di nuove molecole anticancro in fase di studio o di prossima immissione è importante mantenere la sorveglianza su potenziali effetti cardiotossici dei nuovi trattamenti antitumorali.

Il timing e la frequenza dei follow-up non sono stati codificati da precise Linee Guida, ma dipendono da opinioni di consenso e si basano su una serie di fattori:

- tipo di trattamento antitumorale

- età di inizio del trattamento antitumorale (con soglia di rischio <5 aa)
- dose cumulativa AC (soglia >300 mg/m<sup>2</sup> doxo-eq.)
- dose radiante totale (soglia >30 Gy)
- protocollo e durata di infusione
- rischio cardiovascolare basale

A) Il primo controllo (visita, ECG, ecocardio) andrebbe effettuato entro 1 anno da fine terapia (entro 6 mesi se presente una delle condizioni sopra-citate)

B) I controlli successivi andranno effettuati:

- ogni 5 anni in assenza di fattori di rischio
- ogni 2 anni se: AC > 300 mg/m<sup>2</sup> o RT > 30 Gy
- annuale se:
- AC > 300 mg/m<sup>2</sup> + RT > 30 Gy oppure
- inizio < 5 aa

C) È consigliabile, inoltre, un test di ischemia ogni 10 anni e ogni 5 in caso di RT con il cuore nel campo irradiato

Si raccomanda un approccio accurato e minuzioso dei controlli, con attenzione alla correzione dei FRC e dello stile di vita e a qualsiasi, seppur minima, variazione dello stato clinico (es. dispnea, astenia, affanno, etc) o dei parametri strumentali (es. comparsa di BBS o aritmie all'ECG, disfunzione diastolica o alterazioni del 2D-strain all'ecocardio), per non farsi sfuggire iniziali segni di possibile CTX.

### **Problematiche del follow-up**

- Controlli troppo assidui nei "cancer survivors" con il rischio di generare ansia in un Pt "guarito"
- Rischio di "drop out" dei Pts, in particolare dei Pts trattati in giovane età
- Sottovalutazione del problema CTX con il rischio di non riconoscere precocemente un danno cardiaco
- Sovraccarico degli Ambulatori ed Echo-Lab
- Importanza della precisione delle valutazioni e delle misure, soprattutto ecocardiografiche
- Dove fare i controlli? Andrebbero decentrati sul territorio, riconoscendo strutture cardioncologiche adeguate
- Chi è il "gate-keeper"? Questo ruolo dovrebbe essere coperto dal Medico di famiglia (con il supporto di Oncologo, Ematologo, Cardiologo, Pneumologo, etc).

## Conclusioni

La CTX da terapie antitumorali è un fenomeno in espansione: è importante riconoscere precocemente eventuali segni di CTX al fine di mettere in atto adeguate strategie di cardioprotezione per consentire la prosecuzione della miglior terapia oncologica durante la fase acuta ed evitare una progressione verso una cardiopatia irreversibile nel lungo periodo.

Il management della CTX parte dal corretto inquadramento del Pt con correzione dei FRC e miglioramento dello stile di vita.

Non essendoci un limite temporale alla CTX, il follow-up deve essere protratto per tutta la vita del Pt con controlli periodici, la cui cadenza è dettata dai fattori di rischio presenti (età, tipo di trattamento, dose, protocollo di infusione).

La sorveglianza deve essere mantenuta anche per cogliere potenziali effetti cardiotossici delle nuove molecole in via di sviluppo.

È auspicabile la creazione di un “cardioncology team” e di una rete che colleghi i diversi centri e le varie figure professionali interessate.

## Bibliografia

1. Lipshultz SE, et al; N Engl J Med 324:808-815, 1991
2. Lipshultz SE et al. BJH 2005; 131:561-578
3. Volkova M, Russell R, et al, *Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment*, Curr Cardiol Rev. 2011 Nov; 7(4): 214–220
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines*. Eur Heart J 2016; 37(36):2768-2801
5. Rohit Moudgil, Edward T.H. Yeh, *Mechanisms of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapeutic Agents: Cardiomyopathy and Beyond*, Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 863e870
6. Ewer MS, Lippman SM, *Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity*, J Clin Oncol. 2005 May 1;23 (13):2900-2



# IMAGING INTEGRATO NELLA DIAGNOSTICA DELLA CARDIOTOSSICITÀ DA TERAPIE ANTITUMORALI

**Antonella Fava**

*Dirigente Medico UOA Cardiologia Città della Salute e della Scienza - TORINO*

Le metodiche di imaging cardiaco sono ampiamente utilizzate nei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapie oncologiche (chemioterapie, radioterapia mediastinica o su emitorace sinistro) allo scopo di evidenziare la cardiotoxicità indotta da tali trattamenti. Tuttavia non ci sono studi controllati e randomizzati su ampie popolazioni che abbiano permesso di redigere linee-guida relative all'impiego di tali metodiche nel setting dei pazienti oncologici trattati, né di chiarire il loro significato prognostico. Pertanto, le considerazioni e i suggerimenti sull'impiego delle metodiche di imaging nella valutazione dei pazienti da sottoporre o sottoposti a trattamenti antitumorali sono basati su consensi di esperti e studi su popolazioni non ampie di pazienti. <sup>(1)</sup>

Allo stato attuale, disponiamo dell'ecocardiografia standard ed avanzata (speckle tracking e 3D), delle tecniche di cardiologia nucleare (MUGA), della risonanza magnetica (CMR), della tomografia computerizzata cardiaca (CCT) e dell'ultrasonografia vascolare.

Poiché le manifestazioni di tossicità possono essere differenti a seconda del tipo di terapia antitumorale utilizzata, non tutte le metodiche di imaging cardiovascolare potranno rilevare lo specifico danno indotto da una determinata terapia.

È fondamentale, pertanto, conoscere le possibili alterazioni che una specifica terapia antitumorale può causare, allo scopo di scegliere la metodica di imaging che permetta di rilevarne l'eventuale cardiotoxicità.

## **1. Valutazione ecocardiografica del paziente oncologico**

**L'ecocardiogramma** rappresenta oggi l'esame di prima scelta per la valutazione basale, la ricerca di segni precoci di cardiotoxicità ed il monitoraggio del paziente durante chemioterapia.

Questa preferenza è dovuta all'ampia disponibilità della metodica, alla sua facilità di esecuzione e ripetibilità, all'assenza di utilizzo di radiazioni ionizzanti e alla sicurezza di impiego anche nei pazienti con insufficienza renale.

La frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è stata il primo parametro preso in considerazione come marker di cardiotoxicità da trattamenti chemioterapici.

Il riscontro di una riduzione di LVEF rispetto al basale, associato alla presenza di sintomi e/o segni di scompenso cardiaco, può essere indice di cardiotoxicità clinicamente

manifesta.

Tuttavia la cardiotoxicità da trattamenti antitumorali può manifestarsi anche in modo subclinico e più precocemente rispetto alla riduzione di LVEF, per cui ha assunto un ruolo la valutazione degli indici di deformazione miocardica (strain, strain rate) ottenibili mediante ecocardiografia speckle-tracking.

Oltre alla valutazione ventricolare sinistra e destra (dimensioni, funzione sisto-diastolica e riposo e durante stress), l'ecocardiografia permette la valutazione degli apparati valvolari, dell'aorta e del pericardio.

La **tabella 1** riporta il protocollo ASE/EASV raccomandato per l'esecuzione di un esame ecocardiografico nel Pz. Oncologico <sup>(1)</sup>.

<b>Protocollo cardio-oncologico ecocardiografico raccomandato</b>
<b>Ecocardiografia transtoracica standard</b>
- in accordo con le linee guida ASE/EAE e IAC-Echo
<b>Acquisizione delle immagini 2D strain (<math>\geq 3</math> cicli cardiaci)</b>
- proiezioni apicali tre, quattro e due camere - immagini acquisite mantenendo la stessa profondità e lo stesso frame rate (tra 40 e 90 frames/sec o $\geq 40\%$ della FC) - VTI aortico (ejection time aortico)
<b>Analisi delle immagini 2D strain</b>
- quantificazione dello strain segmentario e globale - visualizzazione curve dello strain segmentario dalle proiezioni apicali in quad format - visualizzazione strain globale in formato bull's eye
<b>Pitfalls del 2D strain:</b>
- ectopia - artefatti da respirazione
<b>Acquisizione immagini 3D:</b>
- 4 camere apicale full volume per valutare i volumi ventricolari e il calcolo della LVEF - ottimizzazione spaziale e temporale in battiti singoli e multipli
<b>Refertazione:</b>
- timing dell'ecocardiografia in relazione alla somministrazione di chemioterapico (numero di giorni prima e dopo) - parametri vitali (PA e FC) - frazione d'eiezione del ventricolo sinistro con 3D e metodo di Simpson biplano - GLS (ecocardiografo, software e versione usata) - in assenza di GLS, misurazione di S' laterale, S' mediale e MAPSE - ventricolo destro: TAPSE, S' e FAC

Analizzeremo ora i punti fondamentali per la valutazione ecocardiografica del Pz. oncologico.

### **a. Funzione sistolica ventricolare sinistra**

Il parametro più comunemente usato per monitorare la funzione ventricolare sinistra con l'ecocardiografia è la LVEF.

Tale valutazione dovrebbe essere fatta con il miglior metodo disponibile nell'EchoLab

e tale metodo dovrebbe essere mantenuto anche nei controlli successivi, in modo da ridurre la variabilità inter-operatore.

In accordo con l'ASE e l'EAE, il metodo raccomandato per la quantificazione delle volumetrie VS ed il calcolo della LVEF è il 2D Simpson biplano modificato ed il valore di LVEF normale è  $\geq 53\%$ .<sup>(2)</sup>

Si raccomanda, inoltre, il calcolo del wall motion score index, basato sul modello dei 16 segmenti, che si è dimostrato essere un marker più sensibile della cardiotoxicità indotta dalle antracicline, rispetto al solo calcolo della LVEF<sup>(3)</sup>.

Il riscontro di una riduzione di LVEF  $>10\%$  rispetto al valore basale per valori  $<53\%$  può essere indice di cardiotoxicità.

Sebbene la LVEF sia un robusto predittore di outcomes cardiaci nella popolazione generale, ha una bassa sensibilità nel diagnosticare piccoli cambiamenti della funzione sistolica VS, a causa di vari fattori: è un'assunzione geometrica, non consente un'adeguata visualizzazione del vero apice, non considera le minime variazioni della cinesi segmentaria, ha un'ampia variabilità di misurazioni, e, infine, è carico-dipendente (e nel paziente oncologico vi sono spesso variazioni di volume, sia per la somministrazione endovenosa di chemioterapie, sia per condizioni cliniche, come vomito o diarrea).

Altri metodi di valutazione della funzione sistolica VS comprendono l'escursione sistolica del piano anulare mitralico (MAPSE, *figura 1*) con la tecnica M-mode e il picco della velocità sistolica dell'annulus mitralico ( $s'$ , *figura 2*) con il PW-TDI: non vi sarebbero valori di cut-off di tali metodiche, benché una loro progressiva riduzione possa essere messa in relazione con una disfunzione VS<sup>(3)</sup>.

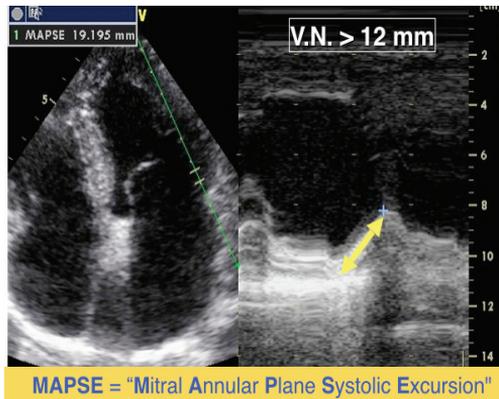


Figura 1: misurazione del MAPSE

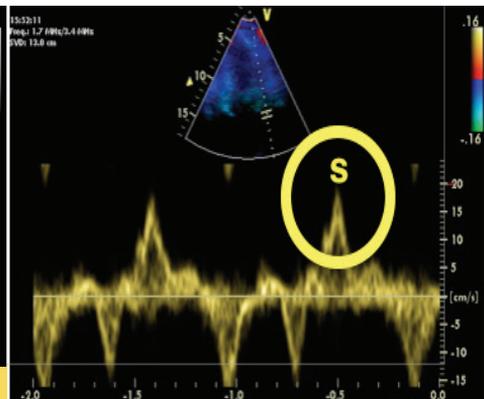


Figura 2: valutazione di  $s'$  con PW-TDI

Vi è generale consenso nel ritenere che nel paziente oncologico, per una migliore valutazione della LVEF, dovrebbe essere usata l'ecocardiografia 3Dfull volume (*figura 3*) o con Heart Model (*figura 4*), in quanto questa metodica supera le assunzioni

geometriche dell'eco 2D ed è meno operatore-dipendente<sup>(5)</sup>. Peraltro la fattibilità della tecnica 3D può essere ridotta in alcuni pazienti oncologici per una finestra acustica inadeguata a causa di un'influenza negativa di fattori come una concomitante radioterapia (tumore del seno, linfoma) e/o chirurgia (mastectomia di un carcinoma mammario sinistro, presenza di espansori o protesi mammarie)<sup>(6)</sup>.

Rispetto al 2D, il 3D ha una migliore accuratezza nella valutazione della LVEF (sensibilità 53%, con tasso di FN del 47%, rispetto a 25% e 75% del 2D).

Preziose informazioni aggiuntive possono essere ottenute con l'uso del 2D global

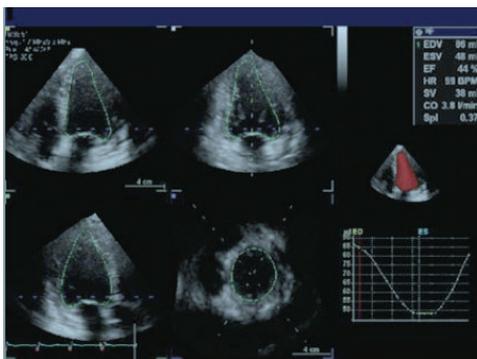


Figura 3: ecocardiografia 3D full-volume

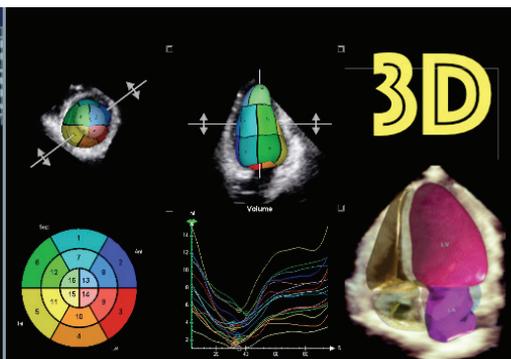


Figura 4: 3D Heart Model

longitudinal strain (GLS) con ecocardiografia speckle tracking (Figura 5), fortemente raccomandato per la sua maggior fattibilità e riproducibilità. Le misurazioni del GLS permettono di identificare precocemente il paziente a rischio di cardiotoxicità da antitumorali. Infatti, mentre una riduzione relativa percentuale di GLS <8 % non può essere considerata clinicamente rilevante, una riduzione di GLS rispetto al basale >15% è considerata il miglior indice di cardiotoxicità e potrebbe essere utilizzata come punto

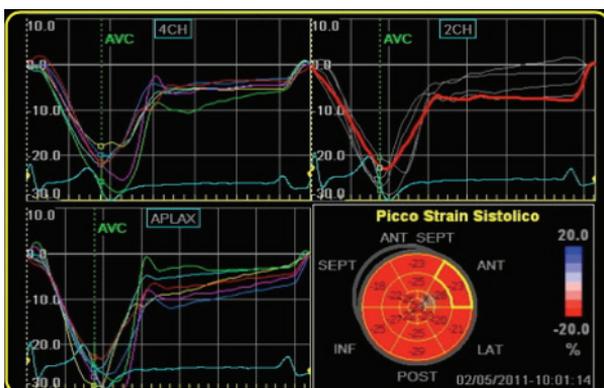


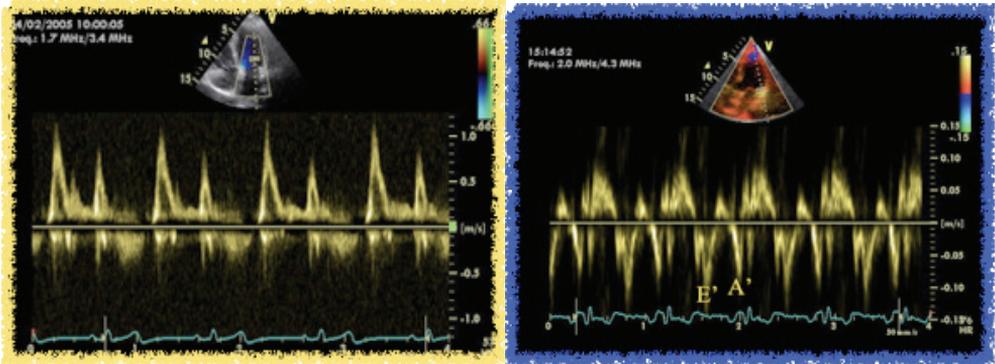
Figura 5: esempio di GLS, con tecnica speckle tracking

di partenza per un'immediata cardioprotezione (ad esempio con beta-bloccante ed ACE-inibitore).<sup>(1)</sup>

Occorre, peraltro, tener conto delle differenze di valori di GLS tra i vari apparecchi in commercio e sarebbe utile usare lo stesso ecocardiografo per le valutazioni di follow-up dei pazienti, onde evitare errori di stima.

### b. Funzione diastolica ventricolare sinistra

Sebbene i parametri diastolici non abbiano un sicuro significato prognostico di cardiotoxicità<sup>(3)</sup>, occorre dare una stima del grading di funzione diastolica e del riempimento ventricolare sinistro (usando anche il doppler tissutale (PW-TDI) e il rapporto E/E', Figura 6), in accordo con le raccomandazioni ASE/EACVI<sup>(4)</sup>. Occorre sempre tener conto delle fluttuazioni dovute alle variazioni emodinamiche del paziente oncologico, come già ricordato per la valutazione della funzione sistolica.



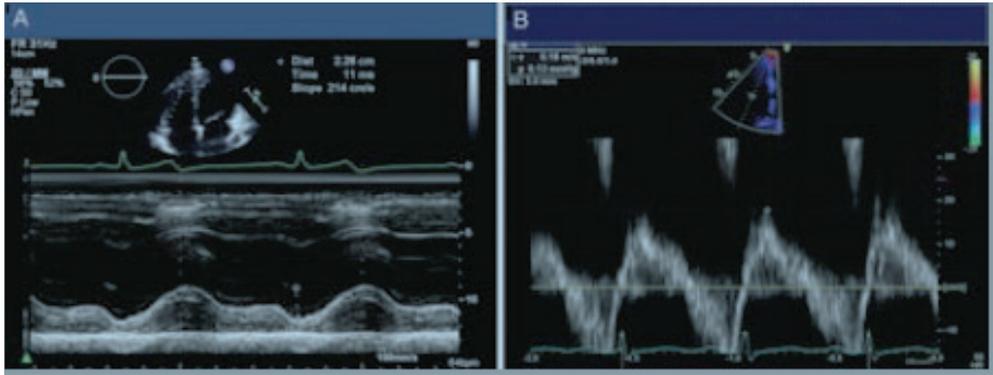
**Figura 6:** valutazione della funzione diastolica con PW-doppler, a sinistra, e PW-TDI, a destra

### c. Funzione ventricolare destra

Anomalie di funzione del ventricolo destro possono essere presenti nel paziente oncologico o per una pre-esistente disfunzione VD, o per un coinvolgimento neoplastico (primitivo o metastatico), o per una diretta cardiotoxicità della chemioterapia<sup>(1)</sup>.

La valutazione del VD dovrebbe comprendere:

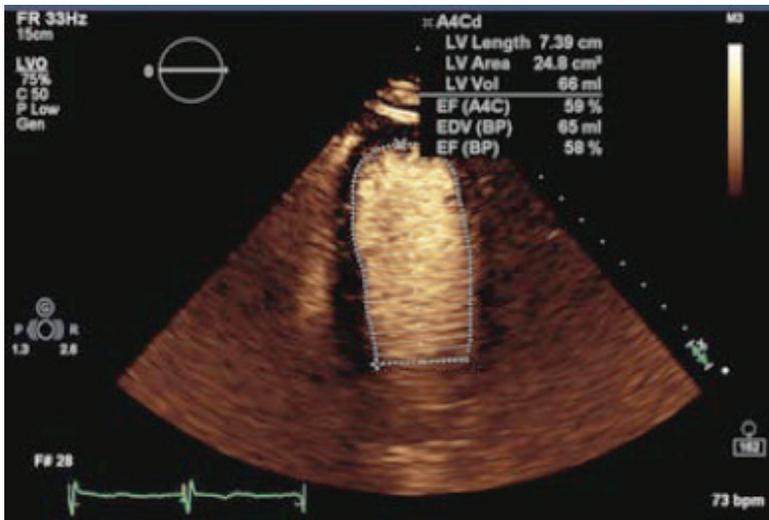
- misurazione dei diametri VD
- misurazione dell'area AD
- misurazione del TAPSE, con M-mode, e del picco di velocità sistolica dell'annulus tricuspide col TDI (s'), (Figura 7)
- misurazione della FAC
- misurazione della P sistolica del VD



**Figura 7:** esempio di misurazione del TAPSE, con M-mode, e del picco di velocità sistolica dell'annulus tricuspideale, col TDI (s')

#### d. Coronaropatie

Il potere diagnostico dell'ecocardiografia transtoracica a riposo, in quest'ambito, è limitato al riscontro di alterazioni della cinesi segmentaria, per quanto esse non siano necessariamente correlate alla presenza di una coronaropatia. Alterazioni del wall motion insorte durante stress, per contro, sono indicatori di ischemia inducibile e, pertanto, l'ecostress (fisico o farmacologico) rappresenta l'imaging di primo livello da utilizzare, sempre in relazione alla capacità di esercizio nel singolo paziente. L'impiego di ecocontrasto (Figura 8) può aiutare nei pazienti con finestre acustiche difficili nel migliorare la definizione del bordo endocardico e nell'identificare i segmenti dissinergici. L'ecostress, in questo contesto clinico, è particolarmente utile in quanto



**Figura 8:** ottimizzazione del bordo endocardico con 2D ecocontrastografia

non sottopone il paziente a radiazioni, è più disponibile e meno costoso rispetto alla risonanza cardiaca <sup>(8)</sup>.

### e. Valvulopatie

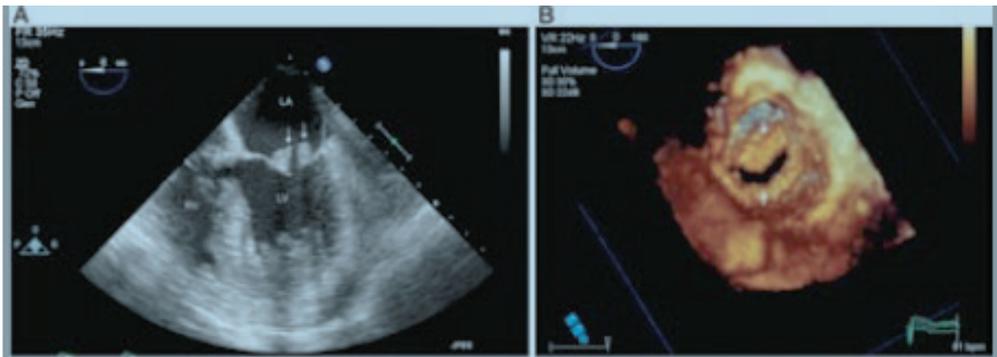
Benché i farmaci chemioterapici non appaiano direttamente implicati in un danno diretto sulle valvole, il paziente oncologico può presentare valvulopatie per pre-esistenti lesioni, concomitante radioterapia, processi infettivi complicanti la chemioterapia o endocardite marantica.

Infatti, la chemioterapia può indurre pancitopenia, che favorisce batteriemia e sepsi, con conseguente aumentato rischio di endocarditi, vegetazioni e rigurgiti valvolari (specie in pre-esistenti lesioni valvolari, come prollasso mitralico o aorta bicuspidale, o in presenza di cateteri venosi centrali).

Inoltre, la cardi tossicità che provoca disfunzione VS o VD può portare ad insufficienza mitralica/tricuspidale funzionale, da dilatazione dell'annulus, tethering dei lembi o rimodellamento.

L'Ecocardiografia è la tecnica di scelta per la valutazione delle valvulopatie nel paziente oncologico: solitamente, l'approccio transtoracico è sufficiente, ma può rendersi necessario un approfondimento con metodica transesofagea, 3D (Figura 9) o, meno frequentemente, con TC o CMR.

Indicazioni sul follow-up delle specifiche valvulopatie sono state fornite dalle linee-guida pubblicate da AHA/ACC/ESC <sup>(9)</sup>



**Figura 9:** esempio di valutazione dell'apparato valvolare mitralico con TEE 2D e 3D

### f. Malattie del pericardio

Le malattie del pericardio sono abbastanza comuni nel paziente oncologico e possono essere secondarie a metastasi cardiache o conseguenza di chemio- o radio-terapia.

Solitamente si manifestano come pericarditi (con o senza miocardite) e possono essere associate a versamento pericardico, con vari gradi di interessamento emodinamico, fino al tamponamento cardiaco.

L'ecocardiografia è la metodica di scelta per un'iniziale valutazione e, in molti casi, oltre che per la diagnosi può essere utile per guidare un'eventuale pericardiocentesi.

Il versamento pericardico può essere quantificato secondo i metodi convenzionali, in accordo con le linee-guida <sup>(10)</sup> e l'ecografia toracica può essere utile nella diagnosi di versamento pleuro-pericardico (Figura 10)

I chemioterapici più frequentemente associati sono: antracicline, ciclofosfamide, citarabina, imatinib, dasatinib, interferon- $\alpha$ , acido retinoico, busulfan, methotrexate, 5-FU e docetaxel.

Il danno pericardico da radioterapia può estrinsecarsi in pericarditi acute essudative, pericarditi acute tardive (ad esordio dopo settimane dalla radioterapia, caratterizzate da versamento pericardico asintomatico o pericarditi sintomatiche) e pericarditi croniche (anche dopo anni dalla radioterapia), dovute ad inspessimento del pericardio fibroso.

Quando sia evidente un aumentato spessore dei foglietti pericardici, specialmente quando siano presenti segni di scompenso VD o bassa portata, dovrebbe essere ricercata la presenza di una pericardite costrittiva, che spesso si associa a cardiotoxicità



Figura 10: versamento pleuro-pericardico

radio-indotta o ad alte dosi di chemioterapici. La diagnosi differenziale con la CMP restrittiva può essere difficile, anche perché talora le due forme coesistono. In alcuni casi, altre tecniche di imaging (TC o CMR) possono essere utili per definire la diagnosi <sup>(11)</sup>.

In particolare, la CMR real-time cine loop aiutare a valutare l'influenza della respirazione sul movimento del setto interventricolare e l'interdipendenza ventricolare che si verifica in queste circostanze <sup>(12)</sup>.

## 2. Altre tecniche di imaging

### a. **Angiografia con radionuclidi (multi gated radionuclide angiography)**

La valutazione della funzione ventricolare sinistra tramite l'angiografia con radionuclidi (MUGA) nei pazienti in terapia con antracicline risale agli anni '70: si tratta di una tecnica standardizzata, che si è dimostrata essere riproducibile, ampiamente disponibile ed applicabile nella pratica clinica.

I dati in letteratura risalgono agli anni '80 e, da allora, sono stati pubblicati numerosi studi e trials clinici riguardanti il follow-up di vari tipi di tumore pediatrico e dell'adulto.

MUGA può essere utilizzata nei pazienti obesi, con finestra acustica scadente e portatori di device, con un costo comparabile ad altre tecniche alternative.

Il grosso limite di tale metodica è l'esposizione alle radiazioni: seppur si tratti di 5-10 mSv, questo dato non è da sottovalutare. Inoltre, le gamma camera non sempre con-

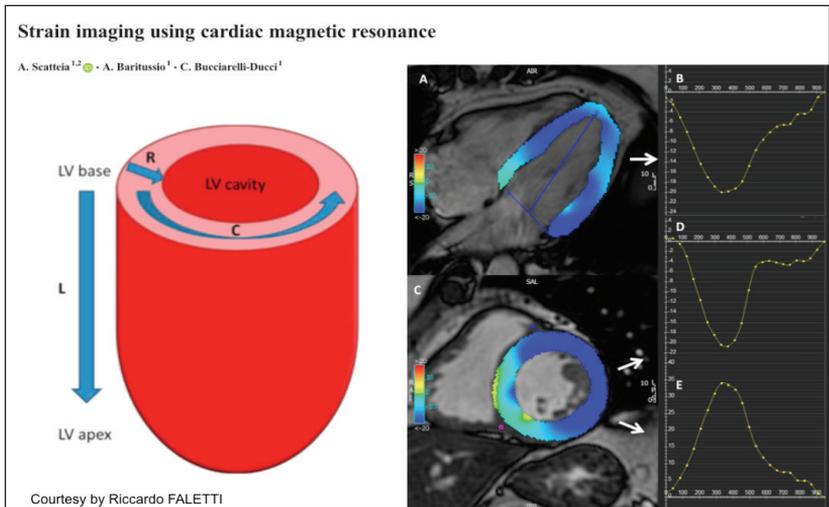
sentono un ottimale posizionamento del paziente e bisogna tener conto del fatto che questa modalità di imaging non permette di ottenere informazioni relative alla funzione ventricolare destra, alle dimensioni atriali, alle eventuali valvulopatie ed allo studio del pericardio. Pertanto, MUGA attualmente è utilizzata in casi specifici, in aggiunta o come tecnica complementare all'ecocardiogramma.

**b. CMR**

A partire dagli anni '80 e particolarmente nella decade passata, la CMR ha cominciato ad essere un'importante tecnica di imaging cardiovascolare, fino a diventare il gold standard per la valutazione della vitalità miocardica. Recentemente, grazie all'evoluzione di hardware e software, la CMR viene usata per la valutazione della cardiotossicità acuta e cronica e sicuramente il ruolo di tale metodica è destinato ad incrementare sempre di più (Figura 11).

I principali limiti della CMR consistono nella disponibilità limitata delle risorse e nelle interferenze elettromagnetiche, queste ultime particolarmente importanti nelle pazienti con carcinoma della mammella portatrici di espansore.

È importante tener presente che le diverse tecniche di imaging usano differenti valori di riferimento e, pertanto, dovrebbe essere usata la stessa metodica nella valutazione basale e nel successivo follow-up



**Figura 11:**  
 valutazione  
 strain con CMR

**c. CCT**

Usata per identificare coronaropatia aterosclerotica da danno tardivo da radioterapia.

**d. Ultrasuonografia vascolare**

Utile nelle tossicità vascolari da terapie oncologiche (soprattutto da inibitori della tirosin-chinasi) e nei danni indotti da radioterapia.

## Conclusioni

L'approccio moderno alle complicanze delle terapie oncologiche con imaging integrato multimodale dovrebbe essere focalizzato alla diagnosi precoce, al trattamento ed al follow-up di tali complicanze, individualizzate nel singolo paziente.

L'ecocardiografia, in tale contesto, si pone come indagine di prima linea, riservando ad altre tecniche, prevalentemente CMR, uno spazio dedicato in scenari clinici specifici.

L'obiettivo del cardiologo (e del cardio-oncologo, in particolare) dovrebbe essere di identificare precocemente segni di cardiotoxicità e, laddove necessario, iniziare al più presto una terapia cardioprotettiva, al fine di non interrompere le terapie radio-onco-ematologiche, che sono essenziali per ottenere un controllo o una remissione della malattia oncologica.

## Bibliografia

1. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. (J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39).
2. Lang Roberto M., Badano Luigi P., et al, Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, (J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39).
3. Dorup I., Levitt G., Sullivan I., Sorensen K., Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function (Heart 90 2004 1214–1216).
4. Nagueh Sherif F, Otto Smiseth A., Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging,(J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314)
5. Galderisi M, Lancellotti P., What is the best imaging tool in cardio-oncology? (J Cardiol Practice 2019; vol.16, n°39)
6. Santoro C, Galderisi M et al., 2D e 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility (Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:930-6)
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. (Eur Heart J 2016; 37(36):2768-2801).
8. Windecker et al., 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization with the special contribution of EAPCI (Eur Heart j 2014 35:2541-619)
9. Baumgartner et.al, ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (Eur Heart J 2017 38,36:2739–2791)
10. Cosyns B, Plein S, et al, European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease (Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Jan;16(1):12-31).
11. Adler Yehuda, Charron Philippe, 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases, (Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921-64)
12. Francone m. et al., Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy (Eru. Radiol. 2006; 16:944-51)



# COMPLICANZE MECCANICHE DELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO

*Paolo Giuseppe Pino, Lorenzo Genuardi, Maria Alfarano,  
Giovanna Maria Forteleoni, Vivianne Presta, Carla Manzara*

*U.O.S.D. Diagnostica Cuore,  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera  
"San Camillo – Forlanini", Roma*

Dopo un infarto miocardico acuto (IMA) del ventricolo sinistro, in particolare dopo un infarto transmurale con sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma (STEMI), si possono verificare diverse complicanze meccaniche dovute alla necrosi transmurale che può determinare rottura del tessuto miocardico stesso. Le complicanze meccaniche post-infartuali sono rare e tendono a verificarsi pochi giorni dopo uno STEMI, risultando spesso fatali per il paziente. Pertanto, la diagnosi precoce risulta fondamentale<sup>1</sup>. In questo contesto, la valutazione ecocardiografica, transtoracica (ETT) e transesofagea (ETE), bidimensionale (2D) e tridimensionale (3D), risulta essenziale per confermare o escludere il sospetto clinico di una complicanza meccanica post-IMA<sup>2,3</sup>.

La comparsa di shock cardiogeno, associato di solito al nuovo riscontro di un soffio sistolico, nei primi giorni dopo IMA rappresenta un indice prognostico sfavorevole ed, in genere, indica un difetto strutturale grave che determina deficit della pompa cardiaca. Nonostante la tempestività degli interventi e la riduzione dell'incidenza di queste complicanze con l'avvento della rivascolarizzazione precoce, mediante trombolisi e/o angioplastica coronarica percutanea, la mortalità in questi casi resta elevata<sup>1,4</sup>.

Le complicanze meccaniche di uno STEMI vengono in genere suddivise in complicanze precoci (acute/subacute), che si verificano nell'arco dei primi giorni dopo un IMA, e tardive (croniche), che si sviluppano nell'arco di settimane/mesi dopo l'evento infartuale<sup>5</sup>.

Le complicanze meccaniche acute/subacute di un IMA, oggetto della presente trattazione, possono essere suddivise in<sup>2</sup> (**Tab. 1**):

- Rottura della parete libera del miocardio
- Rottura del setto interventricolare
- Insufficienza mitralica acuta
- Formazione di aneurisma/pseudoaneurisma
- Trombosi del ventricolo sinistro.

L'infarto del ventricolo destro in senso stretto non può essere considerato una complicanza meccanica ma piuttosto una complicanza ischemica di un IMA del ventricolo sinistro con estensione del processo ischemico al ventricolo destro.

**Tabella 1.** Incidenza in era di rivascularizzazione precoce e reperti ecocardiografici delle complicanze meccaniche post-infartuali acute/subacute.

	<b>INCIDENZA</b>	<b>REPERTI ECOCARDIOGRAFICI</b>	<b>SEDE PIÙ FREQUENTE</b>
<b>Rottura della parete libera del miocardio</b>	3%	- Versamento pericardico massivo (tamponamento cardiaco) ed evidenza di un jet al color-Doppler attraverso un difetto della parete ventricolare, che risulta assottigliata e acinetica. - Formazione di pseudoaneurisma (rottura incompleta della parete libera del cuore).	Parete laterale (infero-laterale ed antero-laterale) del ventricolo sinistro
<b>Rottura del setto interventricolare</b>	0.2%	- Difetto settale nell'area di acinesia con shunt sistolico ad alta velocità sinistro-destro al color-Doppler e al Doppler continuo. - Ripercussioni emodinamiche sulla funzione biventricolare.	Porzione antero-apicale del setto interventricolare
<b>Insufficienza mitralica acuta (rottura di un muscolo papillare)</b>	0.25%	- Insufficienza mitralica di entità severa. - Flail valvolare mitralico collegato ad un'immagine in plus (la testa del muscolo papillare attaccata al tip del lembo flottante), estremamente mobile, che prolassa in sistole in atrio sinistro.	Muscolo papillare postero-mediale
<b>Aneurisma ventricolare sinistro</b>	8%	- Regione discinetica della parete ventricolare costituita da miocardio assottigliato e fibrosclerotico (iperecogeno). - Può essere associata la presenza di un trombo.	Apice ventricolare sinistro
<b>Pseudoaneurisma</b>	0.2%	- Area acinetica/dilatata con un collo stretto tra il ventricolo sinistro e la cavità pseudoaneurismatica. - Base stretta o "colletto" a livello del sito di rottura della parete del ventricolo sinistro, con evidenza di una netta interruzione della parete ventricolare (brusco passaggio dalla parete miocardica allo pseudoaneurisma). - Rapporto tra il diametro del colletto ed il diametro massimo dello pseudoaneurisma inferiore a 0.5. - Parete della cavità pseudoaneurismatica formata dal pericardio e dal trombo formatosi nel sito di rottura.	Parete laterale del ventricolo sinistro
<b>Trombosi del ventricolo sinistro</b>	5-10%	- Immagine in plus, ecogena, mobile o stratificata. - Alterazione cinetica parietale sottostante.	Aneurisma dell'apice ventricolare sinistro
<b>Infarto del ventricolo destro</b>	30-50% in IMA inferiore/infero-posteriore	- ventricolo destro dilatato, ipocinetico e con anomalie segmentarie della cinetica parietale. - riduzione di TAPSE, onda S' al Doppler tissutale e della FAC, aumento dell'indice di performance miocardico.	

Tipicamente, il paziente che sviluppa una complicanza meccanica post-infartuale è un paziente che giunge all'osservazione clinica in fase subacuta o tardiva, con sviluppo di segni e sintomi clinici di scompenso cardiaco e riscontro di un soffio sistolico di nuova insorgenza. L'ecocardiogramma rappresenta la metodica di imaging di scelta per la diagnosi differenziale di un soffio sistolico nel contesto di una sindrome coronarica acuta, in quanto permette di identificare la causa responsabile e dare indicazione all'intervento cardiocirurgico<sup>1,4</sup>.

### **Rottura della parete libera del cuore**

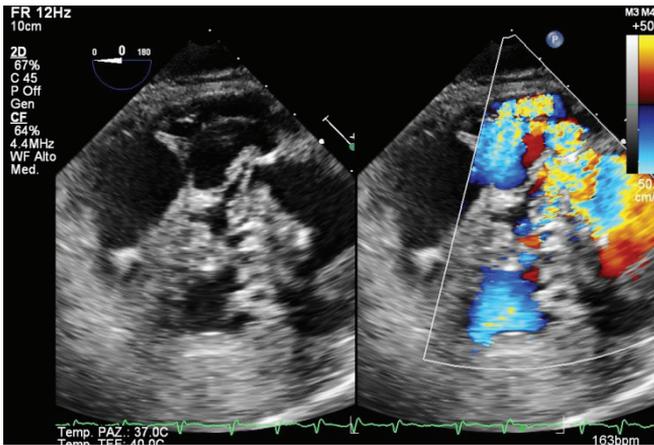
La rottura della parete libera del cuore rappresenta una delle complicanze più catastrofiche nel periodo subacuto che segue ad un IMA transmurale (primi 3-5 giorni dopo uno STEMI) e si presenta in circa il 3% dei casi. Questa complicanza meccanica si verifica più frequentemente nelle donne, in pazienti anziani ed in caso di diagnosi tardiva di STEMI<sup>6</sup>. Clinicamente, può presentarsi con morte cardiaca improvvisa o shock cardiogeno da tamponamento cardiaco. La diagnosi viene confermata dall'ETT, che tipicamente mostra un versamento pericardico e l'evidenza di un jet al Color-Doppler attraverso un difetto della parete ventricolare, che risulta assottigliata e acinetica<sup>3</sup>. Il sito più frequente di rottura è rappresentato nella maggior parte dei casi dalla parete infero-laterale o posteriore (43%), seguita dalla parete antero-laterale (28%) e dall'apice ventricolare sinistro (24%)<sup>7</sup>. In questi casi, la mortalità risulta estremamente elevata. Tuttavia, in alcuni pazienti si può assistere al contenimento della rottura (rottura incompleta della parete libera del cuore) grazie alla formazione di aderenze pericardiche di fibrina e alla trombosi nel sito di rottura (pseudoaneurisma)<sup>8,9</sup>. La diagnosi ecocardiografica permette di stabilire la necessità di un intervento cardiocirurgico d'urgenza che può salvare la vita al paziente<sup>2</sup>.

### **Rottura del setto interventricolare**

Se in era pre-trombolitica la rottura acuta del setto interventricolare (SIV) complicava circa il 2% di tutti gli infarti acuti del miocardio, oggi l'incidenza di questa complicanza è scesa a circa lo 0,2%<sup>10</sup>. La rottura del SIV si verifica di solito in caso di uno STEMI anteriore (66% dei casi), tra il 3° ed il 5° giorno dopo l'evento acuto, ma può verificarsi anche nel corso di un IMA inferiore. La rottura del SIV è più frequente nelle donne, negli anziani, in corso di IMA anteriore e nei pazienti con malattia monovasale con un circolo coronarico collaterale poco sviluppato<sup>11</sup>. In caso di IMA anteriore, la rottura è di solito localizzata nella parte antero-apicale del SIV, mentre in caso di IMA inferiore tipicamente il difetto si verifica nella parte infero-basale del setto<sup>3,12</sup>. La prognosi della rottura di cuore può variare ampiamente<sup>11</sup>: nel caso di rapida formazione della breccia si può avere exitus immediato (rottura di SIV acuta, entro 72 ore dall'IMA), mentre se la formazione della breccia è più lenta ed incompleta si può assistere ad

una rottura di SIV tardiva con una miglior prognosi (rottura di SIV subacuta, dopo 72 ore dall'IMA). In ogni caso, nonostante i miglioramenti nella terapia medica e delle tecniche chirurgiche, tale complicanza è gravata da un alto tasso di mortalità ed un intervento cardiocirurgico urgente o la chiusura percutanea tramite un device occlusore rappresentano di solito l'unica possibilità terapeutica<sup>11,13</sup>.

L'ETT bidimensionale consente in genere l'individuazione del punto di rottura del SIV, anche se può risultare difficile<sup>2</sup>. Inoltre, la valutazione con Doppler continuo permette la diagnosi di tale condizione, con l'individuazione dello shunt sistolico ad alta velocità tra il ventricolo sinistro e quello destro. La turbolenza sistolica sul lato ventricolare destro del setto è registrabile con il Doppler pulsato o il color-flow<sup>3</sup>. Tuttavia, l'imaging ETT 2D può fallire nella definizione delle caratteristiche anatomiche e funzionali del difetto. L'ETE 2D e l'ETE 3D-real time possono fornire una più accurata definizione del sito di rottura, delle dimensioni del difetto, dell'entità dello shunt sinistro-destro e delle ripercussioni emodinamiche sulla funzione biventricolare. Nella nostra esperienza la finestra trans gastrica profonda permette la più accurata visualizzazione del difetto (Figura 1) e in casi particolarmente complessi, quali i difetti associati ad aneurisma de ventricolo



**Figura 1.** Difetto interventricolare infartuale. Esame transesofageo bidimensionale. Posizione transgastrica profonda, sezione trasversale. Prima (sinistra) e dopo (destra) introduzione del colore in fase sistolica. Documentazione color di ampio shunt sinistro destro attraverso un difetto del setto. Il setto appare sede di zone emorragiche/dissectate.

destrò, fornisce le indicazioni utili per decidere le strategie più opportune. Infine, è stata già ampiamente dimostrata l'utilità dell'ETE 3D-real time come guida durante procedura percutanea transcateretere di chiusura del difetto del SIV post-infartuale<sup>14,15</sup>.

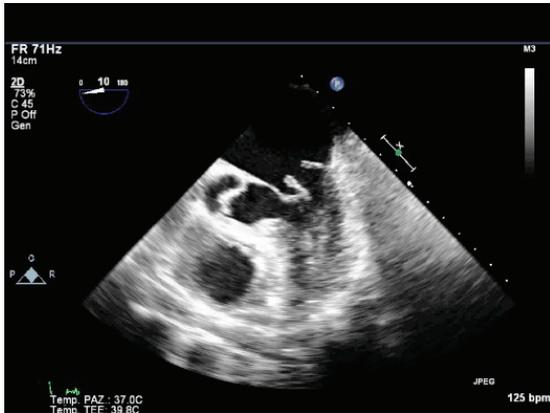
destrò, fornisce le indicazioni utili per decidere le strategie più opportune. Infine, è stata già ampiamente dimostrata l'utilità dell'ETE 3D-real time come guida durante procedura percutanea transcateretere di chiusura del difetto del SIV post-infartuale<sup>14,15</sup>.

### **Insufficienza mitralica ischemica acuta**

Dopo un IMA, la causa più comune di un soffio sistolico di nuova insorgenza è rappresentata da un rigurgito mitralico che solitamente è causato da una disfunzione di un muscolo papillare con uno spettro variabile dall'alterazione della cinetica parietale del segmento ventricolare sottostante al muscolo papillare fino alla rottura del muscolo papillare stesso o di una corda tendinea<sup>16</sup>. Tuttavia, un infarto esteso del ventricolo sinistro con severa riduzione della funzione sistolica globale può determinare anche

un'insufficienza mitralica ischemica acuta secondaria alla disfunzione ed alla dilatazione del ventricolo sinistro, in assenza di alterazioni strutturali della valvola mitralica stessa. In questo caso, la distorsione dell'apparato tensore mitralico e di entrambi i muscoli papillari comporta un aumento di trazione o "tethering" su entrambi i lembi valvolari mitralici (tethering simmetrico) con riduzione delle forze di chiusura sistolica della valvola ed insorgenza di insufficienza mitralica<sup>16</sup>. A ciò può aggiungersi anche la dilatazione dell'anello mitralico, secondaria alla dilatazione del ventricolo sinistro.

L'ecocardiografia, TTE e/o ETE, risulta imprescindibile per la valutazione della severità dell'insufficienza mitralica e per l'identificazione del meccanismo responsabile<sup>2,3</sup>. L'insufficienza mitralica acuta da disfunzione di un muscolo papillare o dalla rottura dello stesso rappresenta un'evenienza rara dopo un evento infartuale (circa 0.25% dei casi) e si manifesta clinicamente con edema polmonare ad esordio improvviso<sup>17</sup>. Quando un muscolo papillare è coinvolto da un evento ischemico, esso non si contrae e, di conseguenza, le corde tendinee non entrano in tensione determinando il prollasso del lembo sotteso ed insufficienza valvolare mitralica secondaria. Il muscolo papillare



**Figura 2.** Rottura infartuale di muscolo papillare. Esame transesofageo bidimensionale. Posizione medioesofagea, sezione longitudinale per l'efflusso. Il capo del muscolo papillare si estroflette in atrio sinistro per rottura completa.

più frequentemente interessato è il papillare postero-mediale, in quanto è irrorato dalla sola coronaria destra (mentre il muscolo papillare antero-laterale presenta una doppia irrorazione, dalla discendente anteriore e dalla circonflessa)<sup>2,3,16</sup>. In caso di rottura, parziale o completa, di un muscolo papillare, l'esame TTE, ed ancor meglio l'ETE, dimostra un flail valvolare mitralico collegato ad un'immagine in plus (la testa del muscolo papillare attaccata al tip del lembo flottante), estremamente mobile, che prolassa in sistole in atrio sinistro<sup>2</sup> (Figura 2).

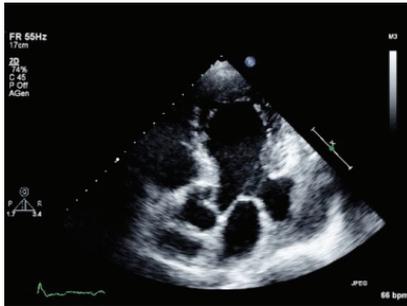
L'esatto riconoscimento del meccanismo responsabile dell'insufficienza mitralica acuta post-infartuale mediante l'ecocardiografia risulta cruciale. Infatti, la rottura di un muscolo papillare richiede un intervento cardiocirurgico urgente di riparazione o sostituzione valvolare mitralica, mentre la disfunzione ischemica di un muscolo papillare, la dilatazione anulare e la disfunzione/dilatazione del ventricolo sinistro possono migliorare con la riduzione del post-carico e la rivascolarizzazione coronarica<sup>17</sup>.

Per quanto riguarda la quantificazione del grado di severità dell'insufficienza mitralica,

in caso di rottura del papillare, la condizione anatomica identifica automaticamente un rigurgito severo. Nel caso degli altri meccanismi il “grading” del rigurgito può essere effettuato mediante l’uso delle metodiche color e Doppler continuo. In particolare, si utilizzano solitamente metodi semi-quantitativi in quanto nel setting dell’insufficienza mitralica ischemica acuta il metodo Doppler dell’area di convergenza del flusso (PISA) non è applicabile<sup>3</sup>. Bisogna, tuttavia, tener presente che in presenza di un largo jet eccentrico il fenomeno di “impingement” e “swirling” sulla parete atriale fino al raggiungimento della regione del tetto dell’atrio sinistro depone per un’insufficienza mitralica di grado severo<sup>2</sup>. Questo fenomeno, però, non sempre si verifica ed il jet evidenziato al Color-Doppler può in realtà far correre il rischio di una sottostima della severità del rigurgito in presenza di insufficienza mitralica acuta. Infatti, in presenza di un’insufficienza mitralica acuta massiva il gradiente pressorio tra il ventricolo e l’atrio di sinistra può rapidamente equalizzarsi dando la falsa impressione di una minore entità del rigurgito mitralico stesso. Va inoltre considerato il carattere dinamico del rigurgito mitralico per cui in terapia intensiva l’uso di farmaci inotropi o dilatatori o l’uso di un contropulsatore aortico può influenzare il giudizio sul grading del rigurgito.

### Aneurisma/pseudoaneurisma

L’aneurisma ventricolare sinistro si verifica in circa l’8% dei pazienti dopo IMA<sup>18</sup>. Molto più raro è invece lo pseudoaneurisma, che interessa circa lo 0.2% dei pazienti dopo uno STEMI<sup>19</sup>. L’aneurisma “vero” del ventricolo sinistro si presenta all’ecocardiogramma come una regione discinetica della parete ventricolare costituita da miocardio as-



**Figura 3.** Pseudoaneurisma infartuale della parete postero-laterale del ventricolo sinistro. Ecocardiogramma transtoracico. Finestra apicale. Sezione longitudinale per l’efflusso in sistole. Presenza di ampia sacca ecopriva in comunicazione con la cavità ventricolare attraverso un collo. La sacca non ha pareti proprie ed è rivestita da una stratificazione trombotica per cui può essere interpretata come pseudoaneurisma.

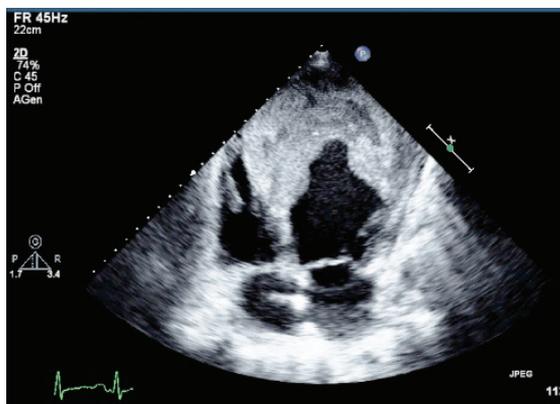
sottigliato e fibrosclerotico, risultato della necrosi transmurale dell’IMA<sup>3</sup>. Gli aneurismi apicali sono i più comuni (STEMI anteriore), ma si possono osservare anche aneurismi infero-basali o infero-postero-basali (STEMI inferiore o infero-posteriore)<sup>3</sup>. In genere, l’ETT 2D è sufficiente per stabilire una diagnosi accurata di aneurisma ventricolare sinistro e per valutare l’eventuale presenza di trombosi in sede di aneurisma<sup>2</sup>. Tuttavia, sempre più frequentemente l’impiego dell’imaging tridimensionale transtoracico consente una precisa valutazione diagnostica e di follow up in questi casi.

Anche se infrequente, la rottura della parete libera del ventricolo sinistro può essere contenuta grazie alla formazione di aderenze pericardiche di fibrina e alla trombosi nel sito di rottura che prende il nome di aneurisma “falso” o pseudoaneurisma (Figura 3).

A differenza dell'aneurisma "vero", lo pseudoaneurisma non è formato dalla parete ventricolare miocardica, ma dal pericardio e dal trombo che si è formato nel sito di rottura. L'esame ecocardiografico consente di distinguere tra aneurisma e pseudoaneurisma: quest'ultimo infatti presenta una base stretta o "colletto" a livello del sito di rottura, con evidenza di una netta interruzione della parete ventricolare (brusco passaggio dalla parete miocardica allo pseudoaneurisma) ed un rapporto tra il diametro del colletto ed il diametro massimo dello pseudoaneurisma inferiore a 0.5<sup>20-22</sup>. Inoltre, spesso si osserva passaggio di flusso ematico dentro e fuori lo pseudoaneurisma tramite l'impiego delle metodiche color e Doppler<sup>2</sup>. Qualora l'ETT risulti dubbio o non consenta di porre diagnosi certa di pseudoaneurisma, l'ETE integrato con l'uso delle metodiche tridimensionali dovrebbe sempre essere raccomandato. La diagnosi differenziale tra aneurisma "vero" e pseudoaneurisma è essenziale poiché i pazienti con aneurisma ventricolare sinistro tendono ad avere lo stesso tasso di sopravvivenza rispetto ai pazienti coronaropatici senza aneurisma, in quanto quest'ultimo rappresenta una condizione cronica che raramente evolve verso la rottura di cuore. Invece, lo pseudoaneurisma presenta un alto rischio di rottura e di morte, se non corretto chirurgicamente o con tecniche di chiusura percutanea<sup>23</sup>.

### Trombosi del ventricolo sinistro

Anche la trombosi del ventricolo sinistro rappresenta oggi una complicanza post-infartuale meno frequente rispetto all'era pre-trombolisi/pre-angioplastica coronarica percutanea<sup>24</sup>. In caso di IMA anteriore esteso con coinvolgimento apicale e/o nel contesto di un aneurisma ventricolare sinistro, è possibile riscontrare la presenza di trombi. Un trombo, infatti, tende a formarsi in regioni di stasi ematica come nel caso di



**Figura 4.** Trombosi massiva in un caso di dilatazione aneurismatica del ventricolo sinistro. L'immagine in plus riflessa dal trombo occupa l'intera cavità ventricolare. Il trombo ha ecodensità diverse in rapporto alla sua consistenza disomogenea.

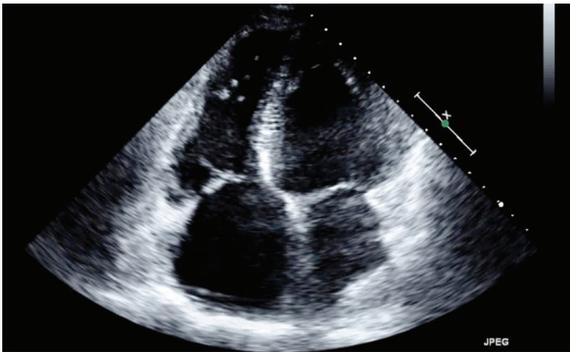
funzione ventricolare globale severamente ridotta, aneurisma di una parete ventricolare, area di acinesia parietale, comparsa di ecocontrasto spontaneo ("smoke effect"). Tutte queste condizioni accrescono la probabilità di trombosi del ventricolo sinistro. Infatti, in assenza di un'alterazione sottostante della cinetica parietale risultano estremamente improbabili i fenomeni di trombosi ventricolare<sup>2</sup>. Un trombo si presenta come un'immagine in plus di aumentata ecogenicità all'interno della camera ventricolare, distinta dall'endocardio. Esso può presen-

tarsi come una stratificazione a larga base di impianto, iperecogena e con margine libero concavo (trombosi non recente, a basso potenziale emboligeno); oppure mobile, con base d'impianto stretta, un'ecogenicità soft/ecogenicità disomogenea, con margine libero convesso ("trombo fresco" ad alto potenziale emboligeno)<sup>3</sup>. In casi estremi la deposizione trombotica può occupare gran parte della cavità ventricolare sinistra aneurismatica (Figura 4).

In genere, l'ETT, sia bidimensionale che tridimensionale, consente di porre diagnosi di trombosi ventricolare sinistra. Tuttavia, in presenza di finestre acustiche subottimali, nonostante l'impiego della seconda armonica per migliorare la qualità dell'immagine ecocardiografica bidimensionale, l'utilizzo di ecocontrasto (es. SonoVue®) può risultare cruciale, così come il ricorso ad altre metodiche di imaging (risonanza magnetica cardiaca). Infatti, la mancata opacizzazione del trombo nella camera cardiaca durante l'impiego dell'ecocontrasto consente di formulare diagnosi certa di trombosi ventricolare sinistra<sup>25</sup>. Risulta, infine, meno utile l'ETE per l'identificazione di una trombosi ventricolare sinistra, soprattutto se in sede apicale<sup>3</sup>.

### Infarto del ventricolo destro

L'infarto del ventricolo destro si verifica per lo più in pazienti con IMA inferiore o infero-posteriore (fino al 30-50% dei casi), soprattutto in presenza di occlusione prossimale della coronaria destra dominante<sup>26</sup>.



**Figura 5.** Infarto inferiore esteso al ventricolo destro. Eco-cardiogramma transtoracico, finestra apicale in sistole. Espansione sistolica del segmento basale ed apicale della parete libera del ventricolo destro che appare dilatato.

Clinicamente, l'insorgenza di ipotensione in assenza di congestione polmonare e l'aumento della pressione venosa giugulare devono sempre far sospettare un infarto del ventricolo destro, soprattutto in pazienti con IMA inferiore o infero-posteriore. Da un punto di vista ecocardiografico, in caso di IMA con coinvolgimento del ventricolo destro, tipicamente quest'ultimo si presenta dilatato, ipocinetico e con anomalie segmentarie della cinetica parietale (Fig. 5)<sup>2,3</sup>.

Inoltre, esistono diversi marker ecocardiografici per l'identificazione dell'interessamento del ventricolo destro nel setting di un IMA inferiore. Tra questi: la riduzione dell'escursione del piano valvolare tricuspide con l'M-mode (TAPSE), dell'onda S' al Doppler tissutale e dell'accorciamento frazionale dell'area (FAC), oltre all'aumento

dell'indice di performance miocardico (MPI)<sup>27</sup>.

Nei pazienti con infarto del ventricolo destro, non è infrequente il riscontro di insufficienza tricuspide, che risulta di solito secondaria alla dilatazione del ventricolo destro, ma anche di ingrandimento atriale destro e di dilatazione della vena cava inferiore, che può presentare una ridotta collassabilità inspiratoria<sup>2</sup>.

## Bibliografia

1. Mann D.L., Zipes D.P., Libby P, Bonow R.O. Malattie del cuore di Braunwald. Trattato di medicina cardiovascolare. Decima Edizione – Edra, 2016.
2. Lancellotti P., Zamorano J.L., Habib G., Badano L. The EACVI Textbook of Echocardiography. Second Edition – Oxford University Press, 2017.
3. Otto C.M. Textbook of Clinical Echocardiography. 6th Edition – Elsevier, 2018.
4. Fuster V., Harrington R.A., Narula J., Eapen Z-J. Hurst's. The Heart. 14th Edition – Mc Graw Hill, 2017.
5. Durko AP, Budde RPJ, Geleijnse ML, *et al.* Recognition, assessment and management of the mechanical complications of acute myocardial infarction. *Heart*. 2018 Jul;14:1216-1223.
6. Vohra HA, Chaudhry S, Satur CMR, Heber M, Butler R, Ridley PD. Sutureless off-pump repair of post-infarction left ventricular free wall rupture. *J Cardiothorac Surg*. 2006, 1:11.
7. Moreno R, López-Sendón J, García E, *et al.* Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;4:598–603.
8. Marchandot B, Crimizade U, El GS, Morel O. Giant ventricular pseudoaneurysm following inferior myocardial infarction : insights from multimodal imaging approach. *Eur Heart J*. 2018;2:1–3.
9. Frances C, Romero A, Grady D. Left Ventricular Pseudoaneurysm. *J Am Coll Cardiol*; 1998;3:557–561.
10. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, *et al.* Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000 Jan 4-11;1:27-32.
11. Shahreyar M, Akinseye O, Nayyar M, Ashraf U, Ibebuogu UN. Post-myocardial infarction ventricular septal defect: A comprehensive review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018 Nov 20. pii: S1553-8389(18)30532-3.
12. Kabbani Z, Cisneros E, Garcia Nielsen L. Ventricular septum rupture after myocardial infarction demonstrated by multislice computed tomography. *Clin Cardiol* 2009 Jul;7: E14.
13. Ozkara A, Cetin G, Mert M. Post-infarction ventricular septal rupture: surgical intervention and risk factors influencing hospital mortality. *Acta Cardiol* 2005 Apr; 2: 213-7.
14. Scandura S, Ussia GP, Caggegi A, *et al.* Postinfarction ventricular septal defect: The role of three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2012;29:E107-9.

15. Pace G, Filippone G, Corrado E, *et al.* Echocardiographic assessment of ventricular septal rupture and left ventricular aneurysm after inferior and posterior myocardial infarction. *J Cardiovasc Echogr* 2018;28:61-4.
16. Faletta FF. *L'ecocardiografia nella valvulopatia mitralica*. Springer-Verlag Italia, 2012.
17. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, *et al.* The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb;1:3-5.
18. Faxon DP, Ryan TJ, Davis KB, *et al.* Prognostic significance of angiographically documented left ventricular aneurysm from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol*. 1982;50:157–164.
19. Csapo K, Voith L, Szuk T, Edes I, Kereiakes DJ. Postinfarction left ventricular pseudoaneurysm. *Clinical Cardiology* 1997;20:898–903.
20. Villanueva C, Milder D, Manganas C. Ruptured left ventricular false aneurysm following acute myocardial infarction: case report and review of the literature. *Heart Lung Circ*. 2014 Dec;12:e261-3.
21. Catherwood E, Mintz GS, Kotler MN, *et al.* Two-dimensional echocardiographic recognition of left ventricular pseudoaneurysm. *Circulation*. 1980;62:294 –303.
22. Gatewood RP, Nanda NC. Differentiation of left ventricular pseudoaneurysm from true aneurysm with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1980;46:869 – 878.
23. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, *et al.* A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1321–1326.
24. Nayak D, Aronow WS, Sukhija R, *et al.* Comparison of frequency of left ventricular thrombi in patients with anterior wall versus non–anterior wall acute myocardial infarction treated with antithrombotic and antiplatelet therapy with or without coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2004;93: 1529–1530.
25. Mansencal N, Nasr IA, Pillière R, *et al.* Usefulness of contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 15;12:1667-70.
26. Namana V, Gupta SS, Abbasi AA, *et al.* Right ventricular infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018 Jan;1 Pt A:43-50.
27. Venkatachalam S, Wu G, Ahmad M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography*. 2017 Dec;12:1930-1947.



## DOLORE TORACICO AL PRONTO SOCCORSO

<sup>1</sup>*Alfredo Posteraro*, <sup>2</sup>*Antonello D'Andrea*, <sup>3</sup>*Paolo Trambaiolo*

<sup>1</sup>*Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli - Roma*

<sup>2</sup>*P.O. Umberto I, Nocera Inferiore - Salerno*

<sup>3</sup>*Ospedale Sandro Pertini - Roma*

Il dolore toracico è una causa molto frequente di accesso in Pronto Soccorso (PS), anche se nella maggior parte dei casi è dovuto a condizioni non cardiache (Tabella 1). Inoltre l'ECG non risulta diagnostico in circa la metà dei pazienti ricoverati in ambiente cardiologico e nel 40% dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA). Ne risulta che, se da una parte fino alla metà dei ricoveri in UTIC ,per dolore toracico e sospetta SCA, risulta improprio; dall'altra fino all'8% dei pazienti con sindrome coronarica acuta viene erroneamente dimessa in dal PS. In quest'ultimo gruppo di pazienti la mortalità cardiaca è doppia rispetto a quella dei pazienti correttamente ricoverati con la medesima diagnosi.

Pertanto i principali obiettivi della valutazione iniziale dei pazienti che si presentano in PS con dolore toracico sono:

- riconoscere tempestivamente le SCA e le loro eventuali complicanze per definire i percorsi terapeutico-assistenziali più idonei ed aderenti alle linee-guida;
- stratificare il rischio di eventi ischemici acuti in pazienti con dolore toracico tipico o atipico ed ECG non dirimente;
- escludere diagnosi alternative sia ad elevato rischio di vita quali sindrome aortica acuta, embolia polmonare (EP) che a rischio relativamente inferiore (pericardite, focolaio bronco-pneumonico, pleurite, pneumotorace).

### **Sindrome Coronarica Acuta/Infarto miocardico acuto**

La diagnosi di infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) è relativamente semplice; la sintomatologia clinica e le alterazioni elettrocardiografie consentono di solito una diagnosi tempestiva. Tuttavia la valutazione ecocardiografica in urgenza prima dell'approccio terapeutico di riperfusione precoce è indicata in tutti i pazienti caratterizzati da shock cardiogeno, instabilità emodinamica o sospette complicanze meccaniche dell'infarto miocardico (classe di raccomandazione 1, livello di evidenza C) oppure in caso di dubbio diagnostico (classe di raccomandazione 2A, livello di evidenza C) sempre a patto che l'esecuzione dell'ecocardiogramma non ritardi la coronarografia urgente. A tale proposito risulta fondamentale la disponibilità immediata dell'apparecchiatura ecocardiografica nel Pronto Soccorso, con caratteristiche idonee alla valutazione tempestiva di questa categoria di pazienti. Tale indagine risulta particolarmente valida ad esempio nella diagnosi differenziale tra STEMI

e pericardite, in presenza di diffuso soprasslivellamento del tratto ST ed assenza di alterazioni segmentarie della funzione sistolica del VS. Più in generale sintomi ed ECG sono in grado di rilevare correttamente solo il 30% circa del totale delle SCA poiché gran parte dei pazienti è caratterizzato da dolore toracico atipico, ECG normale o comunque non conclusivo e biomarker di necrosi miocardica precoci negativi.

Ciò rende la corretta identificazione della SCA difficile in un numero significativo di pazienti che accedono al PS con dolore toracico.

Le linee-guida europee per il trattamento delle SCA raccomandano l'esecuzione dell'ecocardiografia transtoracica (classe di raccomandazione 1, livello di evidenza C) per confermare o escludere la diagnosi attraverso:

- valutazione di movimento ed ispessimento globale e regionale delle pareti del VS per rilevare dissinergie segmentarie di nuova insorgenza e la relativa estensione delle stesse;
- identificazione di eventuali complicanze meccaniche ad elevato rischio quali la rottura di setto o di parete libera del VS o l'insufficienza mitralica acuta.

Pertanto a tal proposito è utile sottolineare che:

- un deficit di funzione sistolica regionale del VS è rilevabile con l'ecocardiografia quando è interessato dall'evento ischemico più del 20% dello spessore della parete ventricolare;
- è possibile porre diagnosi di IMA se l'incremento della troponina è tipico in un paziente con alta probabilità di SCA o in presenza di una evoluzione dell'ECG compatibile con l'ischemia o, in alternativa, con il rilievo ecocardiografico di anomalie della cinetica regionale del VS;
- l'esecuzione dell'ecocardiogramma ovviamente non deve ritardare l'inizio della rivascolarizzazione ove indicata;
- nei pazienti con infarto miocardico acuto senza elevazione del tratto ST (NSTEMI) il rilievo di funzione sistolica globale del VS espressa in termini di frazione di eiezione  $>30\%$  o  $<30\%$  identifica pazienti estremamente diversi in termini sia di gestione clinico-terapeutica che di prognosi;
- l'assenza di alterazioni segmentarie della funzione sistolica del VS, come anticipato, seppure non consente sempre di escludere la natura ischemica del dolore toracico, può essere utile per confutare la diagnosi di STEMI in caso di soprasslivellamento del tratto ST diffuso con normale cinetica segmentaria del VS;
- alterazioni della cinetica segmentaria non sono sempre sinonimo di ischemia e possono essere osservate in altre situazioni, quali la miocardite, il sovraccarico di pressione e/o volume del ventricolo destro (VD), la pre-eccitazione ventricolare, il blocco di branca sinistro, il ritmo da pacemaker (Figura 1).

L'infarto miocardico del VD, raramente isolato, complica più del 30% dei casi di IMA inferiore e risulta emodinamicamente significativo in poco meno del 10% di questi

pazienti. Deve essere sempre sospettato in presenza di segni clinici di bassa portata. Le sezioni 4 camere apicale standard e modificata per il VD, parasternale sinistra standard e modificata per il tratto di afflusso del VD e sottocostale consentono la valutazione delle dimensioni e della funzione sistolica ventricolare destra sia segmentaria che globale (quest'ultima stimata mediante il Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE, v.n. >17 mm).

Una complicanza non frequente dell'IMA è l'ostruzione dinamica del tratto di efflusso del VS con insufficienza valvolare mitralica secondaria. È la conseguenza dell'alterata geometria del VS in presenza di estese aree a-dissinergiche (infarto miocardico anteriore esteso, cardiomiopatia di TakoTsubo) che determinano la malposizione del muscolo papillare anteriore e il movimento sistolico anteriore del lembo mitralico anteriore (SAM).

In questi pazienti l'ipotensione è dovuta all'ostruzione dinamica a livello del tratto di efflusso ventricolare e/o alla disfunzione ventricolare sinistra. I segni ecocardiografici tipici di questa situazione sono rappresentati da:

- alterazione della geometria e delle dimensioni del VS che presenta aree estese di a-discinesia;
- malposizione del muscolo papillare anteriore con movimento sistolico anteriore del lembo mitralico anteriore che determina ostacolo all'efflusso e rigurgito mitralico secondario;
- accelerazione di flusso al color Doppler nel tratto di efflusso del VS confermato dal campionamento di velocità elevate al Doppler continuo (CW).

L'imaging ecocardiografico consente di rilevare tale situazione emodinamica complessa, di indirizzare le relative strategie terapeutiche finalizzate alla risoluzione dell'ostruzione dinamica ed il meccanismo patogenetico particolare dell'insufficienza mitralica.

## **Embolia polmonare**

L'embolia polmonare (EP) esordisce con dolore toracico nella metà circa dei casi.

L'analisi della funzione ventricolare destra è di estrema importanza nel corretto inquadramento di un paziente con dolore toracico, dispnea e/o ipotensione e sospetta EP. Il VD è una camera a bassa pressione le cui geometria e funzione sistolica risentono criticamente di improvvisi aumenti del post-carico ventricolare destro (EP o Sindrome da distress respiratorio, ARDS) o dello stress di parete (tamponamento cardiaco).

La valutazione clinica con gli score normalmente in uso (Wells, Geneva) è utile per stratificare la probabilità pre-test di EP (pazienti a probabilità *elevata* e *non elevata*), mentre lo stato emodinamico del paziente identifica il rischio clinico dello stesso, definito *alto* in presenza di ipotensione o shock.

L'ecocardiogramma transtoracico, che è differibile nel paziente emodinamicamente stabile, normoteso e a rischio non alto (potere predittivo negativo nei confronti dell'EP

del 40-50%), diventa indifferibile (classe di raccomandazione 1 livello di evidenza C) nel paziente con sospetta EP emodinamicamente instabile nel quale l'assenza di segni ecocardiografici di sovraccarico e/o disfunzione ventricolare destra praticamente consente di escludere la diagnosi di EP e di indirizzare la diagnosi verso altre cause di shock.

In pazienti con dolore toracico e sospetta EP un trombo mobile nelle cavità destre è visualizzabile con ecocardiografia transtoracica solo nel 4% circa dei casi. L'ecocardiogramma è in grado di evidenziare i segni indiretti, morfologici e funzionali, del cuore polmonare acuto secondario all'aumento del post-carico indotto dall'ostruzione trombo-embolica dell'albero arterioso polmonare, quando è interessato almeno il 30-50% di quest'ultimo. Pertanto se da un lato un esame ecocardiografico negativo non consente di escludere un'EP dall'altro i segni di sovraccarico e disfunzione del VD possono essere dovuti ad altre cause cardiache o respiratorie.

*I segni morfologici caratteristici del cuore polmonare acuto sono:*

- appiattimento e movimento paradossale del setto interventricolare (SIV) verso sinistra
- l'ingrandimento del VD: la misura del rapporto *diametro telediastolico del ventricolo destro (DTDVD)/diametro telediastolico del ventricolo sinistro (DTDVS)* è più accurata del solo DTDVD. Il rapporto DTDVD/DTDVS misurato in parasternale asse lungo e sottocostale 4 camere si considera patologico per valori  $\geq 0,7$  mentre, in apicale 4 camere, per valori  $\geq 1$ ;
- l'ipocinesia della parete libera del VD con normocinesia apicale (segno di McConnell, valore predittivo negativo: 96%);
- la dilatazione o il mancato collasso inspiratorio della vena cava inferiore;
- la riduzione del TAPSE, indice di ridotta funzione sistolica del VD.

*I parametri Doppler tipici sono:*

- l'aumento della velocità del flusso del rigurgito tricuspide, con relativo aumento del gradiente di picco VD/AD, soprattutto in presenza di preesistente ipertensione polmonare;
- l'accorciamento del tempo di accelerazione del flusso rilevato con PW-Doppler nel tratto di efflusso del VD; un tempo  $< 60$  ms è altamente specifico per EP prossimale, soprattutto se associato ad un gradiente pressorio transtricuspide inferiore a 60 mmHg ("segno 60/60").

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dall'utilizzo dell'ecografia polmonare che nell'EP mostra tipicamente un polmone "asciutto" e dalle manovre di compressione dell'asse venoso periferico per la diagnosi di trombosi venosa profonda (TVP). Quest'ultima si basa principalmente sulla mancata compressione della vena con la sonda ecografica (CUS) che può essere semplice (CUS delle sole vene prossimali) o completa (CUS delle vene prossimali e distali).

L'esame può essere integrato dallo studio completo eco-color-Doppler morfologico

e funzionale della vena cava inferiore, delle vene iliache e delle vene degli arti inferiori. Nel contesto dell'emergenza comunque non sempre è disponibile un operatore esperto per l'esecuzione dell'esame eco-color-Doppler completo e, pertanto, si può ricorrere, ove possibile, ad un esame semplificato basato sulla CUS e con l'esame del solo tratto prossimale venoso, e cioè della vena femorale comune all'inguine, della femorale superficiale alla coscia e della vena poplitea alla fossa poplitea scendendo fino alla sua triforcazione. L'indagine, se inizialmente normale, va ripetuta in caso di peggioramento dei sintomi e comunque dopo 5-7 giorni.

### **Sindromi aortiche acute**

Le sindromi aortiche acute comprendono patologie dell'aorta, con manifestazioni e prognosi simili, caratterizzate dalla lacerazione della tonaca media, in presenza o meno di breccia intimale; la lesione acuta del vaso può rimanere localizzata (ematoma intramurale, ulcera penetrante) ovvero progredire nella dissezione aortica, che è la manifestazione più comune. Secondo la classificazione di Stanford il *Tipo A* – che rappresenta un'emergenza cardiocirurgica – coinvolge l'aorta ascendente e può estendersi distalmente; il *Tipo B*, a carico dell'aorta discendente, inizia distalmente all'arteria succlavia sinistra con o senza estensione distale. Il dolore toracico è il sintomo più spesso riferito (80% dei casi); le complicanze cardiache più frequenti sono l'insufficienza valvolare aortica (40-75% dei casi di dissezione di tipo A), l'ischemia miocardica (10-15% dei casi per compressione/obliterazione degli osti coronarici), il tamponamento cardiaco. L'ecocardiografia è la metodica di primo impiego – classe di raccomandazione 1 livello di evidenza C – per visualizzare e misurare le dimensioni dell'aorta toracica ed addominale utilizzando le seguenti sezioni:

- *asse lungo parasternale*: consente di visualizzare il bulbo aortico e gran parte dell'aorta ascendente; inoltre in posizione posteriore all'atrio sinistro e dopo la rotazione del trasduttore di 90° circa può essere visualizzata longitudinalmente parte dell'aorta toracica discendente;
- *soprasternale*: consente di visualizzare dal giugulo l'arco aortico, l'origine dei vasi epiaortici e la porzione più prossimale dell'aorta toracica discendente;
- *sub-xifoidea* visualizza l'aorta addominale a sinistra della vena cava inferiore.

La diagnosi di dissezione dell'aorta ascendente con ecografia transtoracica ha una sensibilità del 77-80% e una specificità del 93-96%. L'identificazione del *flap* intimale all'interno del lume aortico ha un valore diagnostico se il flap:

- è riconoscibile in più sezioni;
- è caratterizzato da movimento proprio, non parallelo né sincrono alle escursioni sisto-diastoliche delle pareti aortiche o delle cuspidi valvolari;
- non è compatibile con un segnale di riverbero.

*Inoltre, con l'esame ecocardiografico, è possibile identificare:*

- l'esistenza di un ematoma intramurale: ispessimento circonferenziale o parziale della parete aortica > 5 mm dovuto ad emorragia sottointimale;
- la presenza di breccia d'ingresso nei segmenti esplorabili;
- la morfologia e le dimensioni della radice aortica;
- la morfologia della valvola aortica e la presenza di insufficienza aortica acuta;
- la presenza di versamento pleurico o pericardico;
- eventuali patologie associate.

La valutazione transtoracica può essere limitata da un'anatomia toracica non favorevole, dall'obesità, da pneumopatie associate o dalla concomitante ventilazione meccanica assistita. In presenza di sospetto fondato la diagnosi può essere definitivamente confermata o esclusa con l'approccio transesofageo o con TAC o risonanza magnetica; il percorso terapeutico è indicato nella Figura 2.

L'aneurisma dell'aorta è una dilatazione circoscritta di un segmento aortico con un calibro significativamente superiore alla norma: >45 mm per l'aorta ascendente, >35 mm per l'arco e l'aorta toracica discendente. I pazienti con aneurisma dell'aorta sono per lo più asintomatici e la diagnosi è frequentemente casuale. Raramente questi pazienti afferiscono al PS per dolore toracico, soffio cardiaco aortico non noto o per complicanze (embolismo, dissezione, rottura).

### **Pericardite acuta e tamponamento cardiaco**

La pericardite, nelle sue forme acuta, subacuta, cronica e ricorrente, il versamento pericardico con o senza il tamponamento cardiaco, la pericardite costrittiva e le "masse" pericardiche sono le manifestazioni pericardiche di più frequente riscontro nella pratica clinica.

Nel setting dell'emergenza-urgenza la pericardite acuta è la sindrome clinica di maggior interesse; è una patologia infiammatoria del pericardio con o senza versamento, responsabile del 5% degli accessi per dolore toracico in PS.

Il dolore toracico è presente nell'85-90% dei casi, tipicamente di tipo puntorio o pleuritico, modificato dagli atti del respiro e dalla postura; la diagnosi differenziale da considerare è principalmente con la SCA, per la concomitanza alterazioni dell'ECG (sopralivellamento del tratto ST in diverse derivazioni e sottolivellamento omosede del tratto PQ) ed innalzamento della troponina plasmatica quale espressione del coinvolgimento del miocardio sub-epicardio (miocardio-pericardite).

La diagnosi è confermata in presenza di criteri maggiori e minori indicati nella Figura 3, e si distinguono forme a rischio *elevato* e *non* caratterizzate da percorsi terapeutici differenti.

Con classe di raccomandazione 1C l'ecocardiografia transtoracica mono e bidimensionale è la metodica di imaging di primo approccio in pazienti con sospetta malattia del pericardio per la sua accuratezza nella valutazione morfologica dei foglietti pericardici e nella localizzazione del versamento pericardico eventualmente coesistente;

consente inoltre la valutazione della funzione sistolica globale e segmentaria del VS. I foglietti pericardici, nel cuore normale isoecogeni e con spessore <3 mm, appaiono in corso di pericardite iperecogeni ed ispessiti, spesso limitatamente ad alcune sedi. Lo spazio pericardico, che nel cuore normale è virtuale o minimamente evidente per lo scollamento dei foglietti pericardici in sistole, può essere occupato in corso di pericardite da quote variabili di liquido pericardico. Semiquantitativamente il versamento pericardico può essere definito lieve (<10 mm), moderato (10-20 mm) o severo (>20 mm); può essere circonferenziale o saccato e presentare le caratteristiche ecografiche del versamento ematico (iperecogeno e corpuscolato), infiammatorio (con tralci di fibrina adesi alle superfici pericardiche), trasudatizio (anecogeno). Occorre puntualizzare che uno spazio ecoprivo anteriore al VD, rilevato dalla finestra parasternale in sezione asse lungo, è di solito rappresentato da tessuto adiposo; dallo stesso approccio il versamento pericardico si localizza solitamente posteriormente al VS e all'atrio sinistro (tra questo e l'aorta discendente, mentre il versamento pleurico si localizza posteriormente all'aorta). Nel caso in cui la funzione ventricolare sinistra globale e, soprattutto, segmentaria risulta normale, anche in caso di elevazione della troponina, la SCA può essere esclusa con ragionevole certezza.

La pericardite acuta in un numero limitato di casi può costituire l'epifenomeno di una malattia infiammatoria primitiva del miocardio (*miocardite*); la presentazione clinica (dolore toracico, modificazioni elettrocardiografiche e degli indici bio-umorali) è sostanzialmente analoga a quella della pericardite così come l'approccio ecocardiografico. In questi pazienti possono però essere presenti alterazioni della cinetica globale e segmentaria del VS (e del VD). In questo contesto il ricorso alla coronarografia ed alla caratterizzazione tessutale con cardio- RMN risultano particolarmente utili per la corretta definizione diagnostica del quadro clinico.

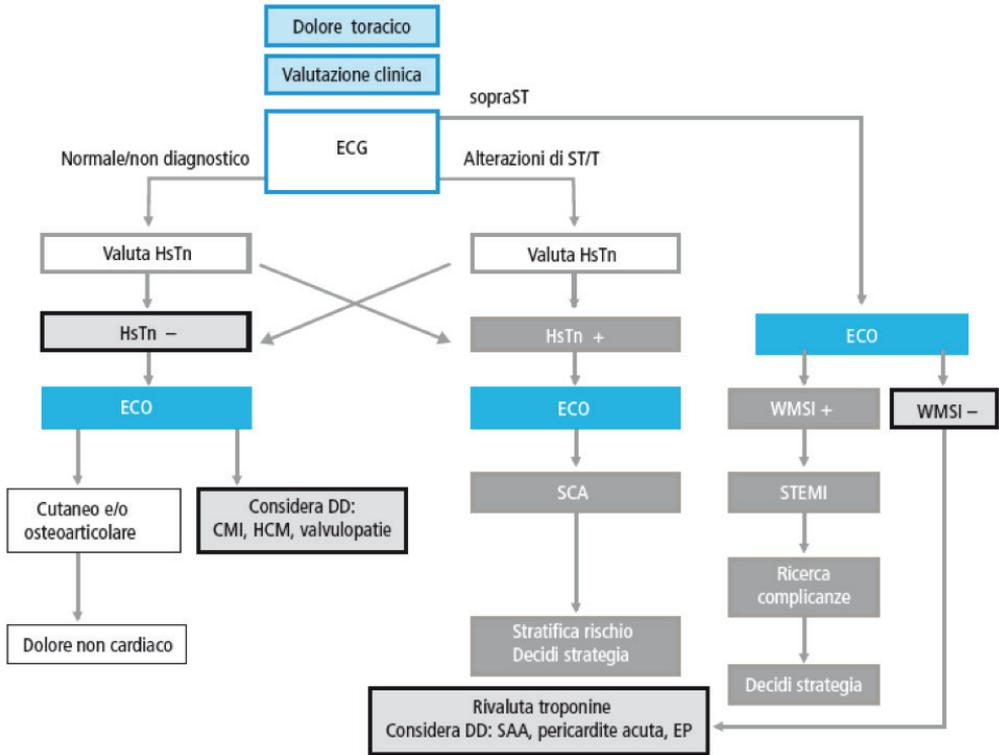
La rapidità di formazione del versamento, piuttosto che la sua quantità, ne influenza il significato emodinamico fino al tamponamento cardiaco, tanto che anche versamenti di piccole dimensioni possono avere un importante significato emodinamico. Infatti, quando il fluido pericardico si accumula rapidamente ed in quantità tale da superare la pressione telediastolica delle camere destre si verifica la compressione di queste. Il tamponamento cardiaco è un'emergenza clinica che si manifesta con ipotensione, dispnea e/o dolore toracico. La valutazione anamnestica e l'esame obiettivo sono essenziali poiché la diagnosi di tamponamento cardiaco è clinica.

L'ecocardiografia transtoracica è utile per monitorizzare l'evoluzione di un versamento pericardico e fornire parametri predittivi dell'evoluzione di questo verso il tamponamento cardiaco. Una volta che il tamponamento si è instaurato tale indagine può fornire informazioni relative alla quantità ed alle caratteristiche del versamento pericardico ed è essenziale per guidare il drenaggio dello stesso. Il cuore di norma appare di normali dimensioni, con inadeguato riempimento delle cavità ed ipercinesia ventricolare compensatoria.

## Cause di dolore toracico in PS

Cause cardiache				Cause non cardiache		
Coronariche	Non coronariche	Vascolari	Gastro-intestinali	Neuro-muscolo-scheletriche	Pleuro polmonari	Altre cause
Angina instabile	Stenosi aortica	Sindrome aortica acuta	Malattia da reflusso gastro-esofageo	Sindrome di Tietze	Pleurite	Mastopatie
NSTEMI	Cardiomiopatie	Aneurisma dell'aorta	Spasmo esofageo	Fratture	Bronchiectasie	Tumori della parete toracica
STEMI	Pericardite					
Miocardite	Embolia polmonare	Ernia gastrica jatale	Dolori intercostali	Pneumotorace	Cause psicogene	
Angina vasospastica		Ipertensione polmonare	Ulcera peptica	Herpes zoster	Tumori	
Angina microvascolare			Colecistite colecistiti		Malattie del mediastino	
			Pancreatite			

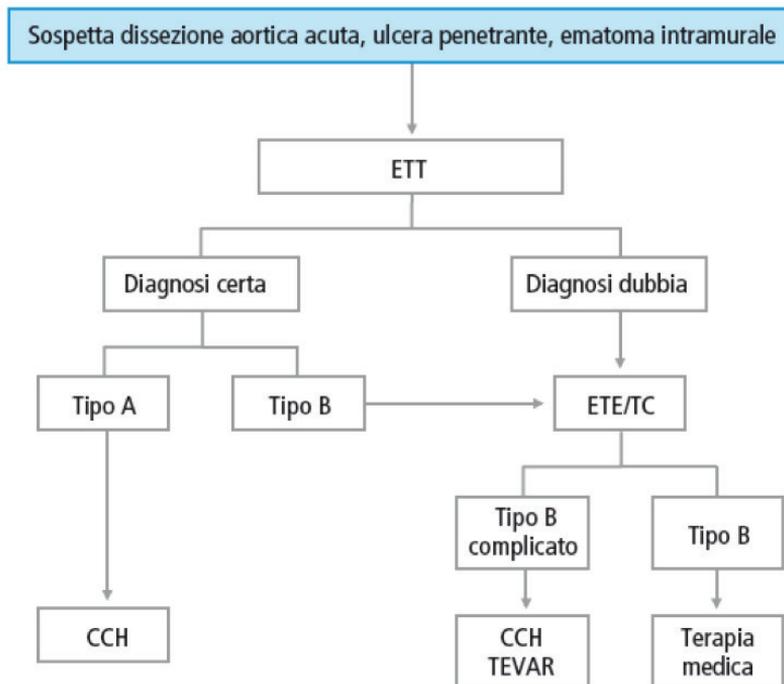
**Tabella 1.**



**Figura 1.**

Algoritmo gestionale del dolore toracico in PS.

HsTn: troponina alta sensibilità; HsTn-: HsTn  $\leq$  99°percentile stabile (variazione  $<50\%$  a 3 ore oppure  $>99$ °percentile stabile (variazione  $<20\%$  a 3 ore); HsTn+: HsTn  $<99$ °percentile in incremento ( $\geq 20\%$  a 3 ore) oppure  $<90$ °percentile in incremento ( $\geq 50\%$  a 3 ore); DD: diagnosi differenziale. CMI: cardiomiopatia ipertrofica. HPC: cardiopatia ipertensiva. SAA: sindrome aortica acuta. EP: emboliapolmonare.



Tipo B complicato: dolore persistente o ricorrente, ipertensione arteriosa non controllata, espansione precoce del lume, malperfusione, segni di rottura (emotorace, ematoma periaortico)

**Figura 2.** Algoritmo gestionale della sospetta sindrome aortica acuta.

ETE: ecocardiogramma transesofageo; TEVAR: thoracic endovascular aortic repair; CCH: cardiocirurgia.

Tutte le figure e le tabelle sono tratte dal "Manuale SIECVI di Ecografia in Emergenza-Urgenza" a cura di Alfredo Posteraro, Sergio Severino, Paolo Trambaiolo e Paolo Colonna, edito da Il Pensiero Scientifico Editore, 2017.

## Bibliografia

1. Trambaiolo P. Utilizzo dei test di imaging non invasivi nella valutazione del dolore toracico. Il loro utilizzo garantisce l'accuratezza diagnostica. *G Ital Cardio* 2014; 15 (7-8): 405-7.
2. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (12): 1225-30.
3. Adler Y, Charron P, Imazio M et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36 (42): 2921-64.
4. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P; European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI); European Society of Cardiology Working Group (ESC WG) on Myocardial and Pericardial diseases. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (1): 12-31.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (41): 2873-926.
6. Konstantinides SV, Torbick A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (43): 3033-69.
7. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 3-5.
8. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (2): 119-46.

9. Roffi M, Patrono C, Collet JP 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267-315.
10. Rybicki FJ, Udelson JE, Peacock WF et al. ACR/ ACC/AHA/AATS/ACEP/ ASNC/NASCI/ SAEM/SCCT/ SCMR/SCPC/SNMMI/STR/ STS Appropriate utilization of cardiovascular imaging in emergency department patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (7): 853-79.
11. Borja I, Stefan J, Stefan A, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39, 119–177.
12. Zuin G, Parato VM, Groff P et al. Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G Ital Cardiol* 2016; 17 (6): 416.

# ECOSTRESS NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

**Marco Campana**

*Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza, Brescia*

L'ecocardiogramma da stress (ES) consiste nella valutazione ecocardiografica eseguita prima, durante e dopo la somministrazione di uno stress. Esso fornisce informazioni utili per la diagnosi d'ischemia inducibile e di vitalità miocardica; consente inoltre di effettuare una stima della riserva coronarica e della riserva contrattile del ventricolo sinistro (VS), e indaga il comportamento dinamico delle valvulopatie, la stima dei gradienti e della pressione polmonare.

Molte delle informazioni fornite dall'ES hanno valore prognostico. La metodica, se utilizzata in modo appropriato, aiuta il clinico a districarsi tra le possibili scelte diagnostiche e terapeutiche nel lungo percorso che accompagna il paziente cardiopatico.

## **Attrezzatura e competenze per un laboratorio di ES sicuro (Fig.1)**

- 1) Ecocardiografo di buona qualità, inclusi traccia elettrocardiografica, software per la cattura dei cine-loop e per la revisione off-line
- 2) Cicloergometro o letto-ergometro o treadmill
- 3) Farmaci da stress e loro antagonisti
- 4) Elettrocardiografo a 12 derivazioni (meglio se con appositi filtri per la riduzione degli artefatti da movimento)
- 5) Sfigmomanometro e fonendoscopio
- 6) Saturimetro
- 7) Moduli per l'acquisizione del consenso informato.
- 8) Attrezzature per la rianimazione cardiopolmonare
- 9) Competenze per la rianimazione cardiopolmonare: certificazione di competenza BLS (Basic Life Support) per tutti gli operatori; almeno un operatore con certificazione ALS (Advanced Life Support), dev'essere prontamente disponibile nell'area ambulatoriale in cui si effettua il test.

Un infermiere controlla l'erogazione del carico di lavoro o della dose del farmaco, il tracciato elettrocardiografico, la pressione arteriosa ed eventualmente la saturazione di O<sub>2</sub>, con particolare attenzione ai criteri di positività e d'interruzione del test.

L'attenta valutazione di eventuali controindicazioni deve precedere la somministrazione dello stress, anche quando il paziente sia già stato valutato al momento dell'indicazione al test. Le controindicazioni assolute sono legate all'instabilità clinica del paziente, mentre altre sono solo relative o riguardano uno specifico stressor.

L'infermiere che somministra il test e l'ecocardiografista devono comunicare tra loro per ottenere sia il massimo carico possibile sia il completamento della registrazione nella massima sicurezza per il paziente.

## I principali stressor utilizzati in ecocardiografia da stress sono:

- Fisico (esercizio).
- Farmacologico: inotropi (dobutamina) o vasodilatatori (dipiridamolo).
- E' inoltre possibile usare il pacing nei pazienti portatori di pacemaker.

### Diagnosi d'ischemia e prognosi

Il marker diagnostico e prognostico d'ischemia è essenzialmente l'alterazione di cinetica ventricolare sinistra ("wall motion"), qualunque sia lo stressor utilizzato. Il riconoscimento delle alterazioni dipende dalla qualità delle immagini e dall'esperienza dell'operatore. Questi tra i principali progressi tecnologici che hanno portato ad un importante miglioramento della qualità delle immagini: la seconda armonica, l'elevato frame rate, l'archiviazione digitale e l'analisi off-line, i mezzi di contrasto (MDC) per l'opacizzazione del VS.

Nella cosiddetta "cascata ischemica", le alterazioni di cinetica compaiono a una soglia mediamente più bassa rispetto al sottoslivellamento del tratto ST e all'angina. Inoltre hanno un'alta specificità e un'elevata accuratezza anche nei casi in cui il semplice elettrocardiogramma (ECG) da sforzo ha performance scadenti. Accanto ai casi in cui l'ECG è già alterato in condizioni di riposo (BBS, ipertrofia e/o dilatazione del VS con segni di sovraccarico, portatori di pacemaker...), vi sono categorie di pazienti in cui i limiti dell'ECG e dell'angina sono particolarmente evidenti: le donne, gli ipertesi, i diabetici, i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica o ad angioplastica coronarica, spesso con malattia multivasale. Nei confronti della metodica scintigrafica, i vantaggi dell'ES sono l'assenza di rischio da radiazioni ionizzanti, la rapidità e semplicità di esecuzione (minor costo sanitario e minor costo sociale).

In caso di test positivo, queste le principali caratteristiche ecocardiografiche con implicazioni prognostiche sfavorevoli:

- 1) Estese (>4 segmenti) alterazioni a riposo
- 2) FE < 40% a riposo
- 3) Ischemia in territorio ampio (>4 segmenti)
- 4) Ischemia in sede remota rispetto alle alterazioni a riposo
- 5) Ischemia in più territori, riconducibile a malattia multivasale
- 6) Ridotta risposta contrattile globale (riduzione o "non variazione" del volume telesistolico e/o della frazione d'eiezione)
- 7) Bassa soglia di comparsa dell'ischemia
- 8) Ischemia inducibile con test eseguito in terapia anti-ischemica
- 9) Riserva di flusso coronarico <2 (solo con dipiridamolo)
- 10) Recupero lento

In caso di test negativo, queste le principali caratteristiche ecocardiografiche con implicazioni prognostiche favorevoli:

- 1) Alto carico di stress
- 2) Assenza di terapia anti-ischemica al momento del test
- 3) Buona funzione sistolica globale (FE>50%)
- 4) Riserva di flusso coronarico >2 (solo con dipiridamolo)
- 5) Recupero rapido

## **Alcune peculiarita' dei principali stressor**

### **A. Esercizio fisico**

#### ***Meccanismo d'azione***

Riproduce fisiologicamente gli aggiustamenti cardiovascolari dell'attività fisica quotidiana.

L'aumento dell'attività simpatica e la diminuzione di quella parasimpatica, causano una combinazione di effetti sisto-diastolici (cronotropo, dromotropo, inotropo e lusitropo), che concorrono all'aumento della portata cardiaca, favorito, inoltre, dalla diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche e dall'aumento del ritorno venoso che, grazie al meccanismo di Frank-Starling, portano ad un aumento della gittata sistolica<sup>(1,2)</sup>, almeno fino a 110-120 battiti al minuto (bpm). Oltre tale FC, un ulteriore incremento della portata cardiaca è pressoché del tutto a carico della sola FC<sup>(3,4)</sup>, con riduzione della durata del ciclo soprattutto a spese della fase diastolica. L'incremento del consumo miocardico di ossigeno è dovuto principalmente all'aumento dello stress di parete intra-miocardico, della contrattilità e della FC<sup>(5,6)</sup>.

In presenza di coronaropatia emodinamicamente significativa, il flusso coronarico durante sforzo risulta inadeguato, determinando uno stato di ischemia miocardica.

#### ***Protocolli***

Non è necessaria la predisposizione di un accesso venoso, né di farmaci iniettabili, che fanno parte della disponibilità per l'emergenza.

L'ecocardiografista (medico o sonographer), deve avere un addestramento specifico poiché la registrazione e l'interpretazione delle immagini richiedono destrezza ed esperienza specifiche.

Le modalità di esercizio più comuni sono il tapis roulant (o treadmill) e il lettoergometro. I protocolli più utilizzati al tapis-roulant sono il protocollo di Bruce<sup>(7)</sup>, Bruce-modificato, Naughton e Cornell<sup>(8)</sup>. Il cicloergometro può essere utilizzato in modalità seduta o supina fissa, o con letto-ergometro regolabile. Il carico raggiunto può essere con-

vertito in equivalenti metabolici per stimare il consumo di ossigeno (1 equivalente metabolico corrisponde a 3.5 ml/kg/min di O<sub>2</sub>). La capacità di lavoro può anche essere espressa in watt <sup>(9)</sup>. I protocolli più utilizzati prevedono incrementi progressivi di 25-30 watt ogni 2-3 minuti, ma i gradini possono essere più brevi o più prolungati in base alle caratteristiche dei pazienti e alla patologia da indagare. I criteri d'interruzione, assoluti o relativi sono indicati nella tabella 1.

Sia il tapis-roulant sia il cicloergometro consentono di ottenere gli obiettivi prefissati, con piccole differenze:

- **Carico di lavoro.** Il minor incremento di FC ottenibile al cicloergometro è compensato dal maggior incremento della pressione sistemica: si raggiunge pertanto, con le due metodiche, un "doppio prodotto" sovrapponibile.
- **Registrazione dell'ecocardiogramma.** Il cicloergometro consente di acquisire durante sforzo e al picco, immagini utili per valutare la soglia ischemica e la vitalità in caso di risposta bifasica <sup>(10,12)</sup>. La registrazione al tapis-roulant si effettua classicamente in condizioni basali e nell'immediato post-esercizio, possibilmente entro 60 secondi dal termine <sup>(11)</sup>. Anche con tapis-roulant è tuttavia possibile effettuare la registrazione durante l'esercizio, il che migliora l'accuratezza <sup>(13,14)</sup> nonché il profilo di sicurezza del test <sup>(10-12)</sup>.

### **Suggerimenti tecnici**

Il *data-set minimo* richiede una serie di clip in 2D *a riposo e al picco* dell'esercizio, anche con tre sole acquisizioni apicali (4, 2 e 3 camere). È tuttavia raccomandabile la registrazione di clip da diversi approcci (parasternale, apicale, sottocostale), ad ogni livello di sforzo e nel recupero, per avere un maggior numero di punti di vista sugli stessi segmenti. Può essere indicata la ricerca di un rigurgito mitralico secondario, oppure la ricerca di segni di ipertensione polmonare o di disfunzione diastolica, aggiungendo piani di sezione o modalità di registrazione. La registrazione in sequenza preordinata faciliterà l'analisi dei cine-loop registrati. Per facilitare la completezza della registrazione è spesso preferibile che il carico di lavoro sia incrementato "manualmente" e non "in automatico".

Durante il test, a causa dell'iperventilazione, può essere necessario un aggiustamento della posizione del paziente e della sonda. L'acquisizione richiede destrezza da parte dell'operatore, che deve, con mano ferma, "attendere" che il ciclo cardiaco di migliore qualità si ripresenti ciclicamente durante le fasi del respiro, senza quindi "inseguire" continuamente l'immagine cardiaca, ma restando pronto a "catturare" il "ciclo buono" al suo comparire. Qualora la "cattura" sia particolarmente ardua (solitamente in caso di aritmie o di eccessivo movimento del paziente) è preferibile registrare clip con un maggior numero di cicli cardiaci e riservarsi poi di selezionare "off-line" i cicli di migliore

qualità. Una scadente finestra non rappresenta una controindicazione assoluta all'ecocardiogramma da sforzo. L'iperventilazione infatti può modificare sfavorevolmente la finestra acustica, ma anche migliorarla, in modo e misura non prevedibili sulla base delle immagini basali. Inoltre, il test fornisce altre informazioni (sintomi, tracciato ECG, informazioni ergometriche) comunque utilizzabili per diagnosi e prognosi anche in mancanza di immagini eco ottimali. E' pertanto preferibile eseguire il test anche in presenza di immagini sub-ottimali, e rinviare al termine del test l'eventuale giudizio di "immagini ecocardiografiche non valutabili", evento peraltro assai raro.

Le controindicazioni specifiche all'esecuzione dell'ecocardiogramma da sforzo sono riportate in tabella 2. Per minimizzare i rischi di complicanze, occorre prestare particolare attenzione all'assenza di controindicazioni e al rispetto delle norme di sicurezza, come indicato dalle linee guida internazionali <sup>(5)</sup>.

Tra tutti gli stressor, lo sforzo fisico è il più sicuro, anche se il rischio specifico varia in base alla tipologia di paziente. La morte collegata al test è un'eventualità davvero remota <sup>(10,12)</sup>, inferiore allo 0,01%, e la morbilità risulta inferiore allo 0.05%, con un rischio leggermente maggiore in caso di recente IM <sup>(1)</sup>. Nella nostra esperienza, in una serie consecutiva di circa 40000 esami, non si è verificato alcun decesso, e le complicanze cardiache maggiori (IM acuto, aritmie minacciose o ipotensione grave) sono state < 0.0003% (dati non pubblicati). La sicurezza del test è uno dei motivi principali per cui vi è generale accordo tra gli esperti sul fatto che l'esercizio debba essere la prima scelta, per la diagnosi d'ischemia, nei pazienti in grado di compiere uno sforzo fisico <sup>(9,10,12)</sup>.

La tabella 3 elenca i principali effetti collaterali dello stress fisico.

Relativamente frequenti sono transitori episodi di "malessere generale" legati allo sforzo eccessivo in pazienti non abituati all'esercizio fisico, o di ipotensione ortostatica sintomatica transitoria, condizione che non richiede usualmente trattamenti farmacologici. A ciò sono maggiormente esposti i pazienti con cardiopatia e disfunzione sistolica del VS, in terapia con farmaci che attenuano la risposta simpatica ritardando di qualche minuto il ristabilirsi di adeguati valori pressori. Casi d'ipotensione prolungata iatrogena possono essere dovuti alla somministrazione di nitrato sublinguale dopo un test positivo.

### ***Criteri diagnostici e prognostici***

Come per tutti gli stressor, il marker ecocardiografico d'ischemia è la comparsa di nuove alterazioni della cinetica regionale del VS rispetto al basale <sup>(15-19)</sup>.

Risale al 1979 il primo lavoro di Wann, che descrive l'utilizzo dell'ecocardiogramma da sforzo <sup>(15)</sup>. Da allora numerosi lavori hanno confermato l'accuratezza della metodica (80-85% nella popolazione generale), nettamente superiore all'ECG da sforzo e sostanzialmente sovrapponibile all'imaging nucleare <sup>(20-24)</sup>. Il valore aggiunto rispetto al

solo ECG da sforzo è particolarmente evidente nel paziente sintomatico a probabilità pre-test intermedia (15-85%)<sup>(25)</sup>, e soprattutto in due grandi popolazioni: i pazienti ipertesi<sup>(26)</sup> e il sesso femminile<sup>(27)</sup>. Oltre alla semplice diagnosi, il test identifica sede, soglia ed estensione dell'ischemia, utili per le scelte terapeutiche e la stratificazione del rischio, per valutare l'efficacia di una rivascolarizzazione e/o della terapia farmacologica in pazienti con coronaropatia già nota<sup>(9,10,22-24,28)</sup>.

Oltre che dalla probabilità pre-test, e quindi dal contesto clinico, sensibilità e specificità diagnostiche dell'eco da sforzo dipendono anche da alcune variabili intrinseche al test:

- 1) La corretta scelta del protocollo
- 2) Il raggiungimento di una FC>85% del valore predetto, e/o di Doppio Prodotto >25000, assicurano la miglior accuratezza diagnostica.
- 3) Qualità delle immagini. Il MDC può essere usato per migliorare la visualizzazione del bordo endocardico, nei casi di forte attenuazione del segnale (es. paziente obeso)<sup>(14)</sup>. Esso può anche valutare la perfusione miocardica, aumentando ulteriormente la sensibilità diagnostica<sup>(29)</sup>. I timori di scarsa fattibilità sono stati pertanto fugati<sup>(30)</sup>, e questa limitazione non dovrebbe riguardare più del 5% dei pazienti riferiti per il test (<1% nella nostra esperienza).
- 4) Estensione della malattia. In caso di malattia coronarica monovasale la sensibilità è ridotta, nei pazienti senza pregresso IM, al 72% in uno studio di Armstrong<sup>(31)</sup>
- 5) Alterazioni già presenti a riposo, che rendono meno specifiche e di più difficile l'interpretazione le nuove alterazioni soprattutto nei segmenti attigui<sup>(11)</sup>.
- 6) Terapia anti-ischemica in corso. Betabloccanti e vasodilatatori interferiscono con la sensibilità del test<sup>(32)</sup>. Come regola generale, non è opportuno sospendere la terapia betabloccante per la valutazione dei pazienti con coronaropatia già nota. Ciò porta a coronarografie superflue (diagnosi già nota) e ad inappropriate procedure di rivascolarizzazione (stenosi di grado intermedio).

Questo è dovuto alla sensibilità del marker ecocardiografico. La maggior parte degli studi sull'accuratezza dell'ecocardiogramma da sforzo ha indicato, quale cut-off di coronaropatia, le stenosi coronariche  $\geq 50\%$ . Ne deriva che la sospensione della terapia betabloccante nel paziente con coronaropatia nota può facilmente portare alla ripetizione inappropriata dello studio coronarografico e alla rivascolarizzazione di lesioni di dubbio significato prognostico, dal momento che le curve di sopravvivenza generale nella coronaropatia stabile, sono sostanzialmente sovrapponibili per l'angioplastica e per la terapia medica.

### **Stratificazione del rischio per un ecosforzo negativo**

La capacità di esercizio, (METS, watt o tempo di esercizio), è utile per la stratificazione del rischio dei pazienti con test negativo<sup>(9,10,12)</sup>. Al contrario, secondo McCully<sup>(33)</sup>, la presenza di angina durante il test o di ipertrofia ventricolare sinistra, sono invece, in un test negativo, fattori prognostici negativi indipendenti.

### **Stratificazione del rischio per un test positivo**

I più importanti criteri per individuare i pazienti ad alto o altissimo rischio con test positivo sono comuni agli altri stressor: l'estensione e la soglia di comparsa delle alterazioni, alterazioni in terapia<sup>(9,10,12,13)</sup>.

I pazienti con buona capacità di esercizio hanno prognosi favorevole anche in presenza di alterazioni di lieve entità (1-2 segmenti). Tuttavia, secondo McCully, il sottogruppo con pregresso IM ha una prognosi peggiore, ed è meritevole di un follow up più attento<sup>(34)</sup>.

### **B. Dobutamina**

La dobutamina rappresenta un surrogato dello sforzo fisico. Il meccanismo d'azione è simile a quello dell'esercizio, in quanto la stimolazione dei recettori beta-adrenergici porta ad un aumento del consumo miocardico di ossigeno mediante l'incremento dell'inotropismo e della FC. Il protocollo per la diagnosi d'ischemia prevede la somministrazione di dosi crescenti di farmaco, e l'aggiunta di Atropina in caso di mancato raggiungimento del target di FC (85% della massima teorica).

Per la registrazione delle immagini, si raccomanda di eseguire di routine la ricerca, mediante segnale doppler, del gradiente ostruttivo medioventricolare.

Gli effetti collaterali peculiari sono le aritmie ventricolari e l'ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro con ipotensione anche in assenza d'ipertrofia miocardica. La dobutamina è lo stressor con il profilo di rischio più elevato, soprattutto per l'effetto pro-aritmico. Ciò può essere in parte spiegato con la selezione dei pazienti. Infatti è lo stressor spesso utilizzato in pazienti inabili all'esercizio o con cardiopatia dilatativa (per la ricerca di vitalità e di risposta bifasica), pazienti quindi che già di per sé hanno una prognosi meno favorevole.

### **Vantaggi**

1. è eseguibile anche in pazienti che non sono in grado di compiere l'esercizio
2. un graduale incremento della FC agevola il riconoscimento della vitalità miocardica
3. facilita la registrazione delle immagini grazie a una finestra ecocardiografica stabile.

### **Limiti**

1. ha un profilo di sicurezza relativamente minore, dovuto soprattutto all'aritmogenicità della molecola
2. può causare, anche in ventricoli normali, la comparsa di un gradiente dinamico intraventricolare e di ipotensione

3. richiede l'integrità del sistema recettoriale beta-adrenergico
4. è controindicato in pazienti con ipertensione non controllata o tachiaritmie
5. necessita di un accesso venoso

### ***Protocolli più utilizzati***

1. (5-)-10-20-30-40 mcg/Kg/min ogni 3' ± Atropina (0.25x4) 1 mg (FC target >85% della massima teorica per l'età) per la diagnosi d'ischemia
2. 2.5-5-10-(15-20) mcg/Kg/min ogni 5' per la diagnosi di vitalità  
Al termine della registrazione, solitamente viene somministrato betabloccante e.v.

### **C. Dipiridamolo**

Il dipiridamolo non agisce come surrogato dello stress fisico, ma provoca una dilatazione coronarica mediante la stimolazione dei recettori adenosinergici A<sub>2A</sub> che si trovano sulle arteriole coronariche e sulle cellule muscolari lisce. Ciò aumenta i livelli di adenosina endogena che può determinare un furto di flusso verso i territori "normoperfusi" e causare viceversa ischemia nel territorio a valle della stenosi. Qualora si utilizzi il protocollo con aggiunta di atropina, il conseguente aumento di FC determina anche un aumento del consumo di ossigeno.

### ***Vantaggi***

1. Ha un buon profilo di sicurezza
2. Può essere eseguito in pazienti che non sono in grado di compiere l'esercizio
3. Può essere eseguito in pazienti con ipertensione arteriosa o aneurisma dell'aorta addominale
4. Favorisce la registrazione delle immagini dal momento che il paziente è fermo
5. Offre la possibilità di associare alla ricerca d'ischemia lo studio della riserva coronarica, anch'essa di valore prognostico

### ***Limiti***

1. E' controindicato in pazienti con asma bronchiale o bradiaritmie di grado avanzato
2. Necessita di un accesso venoso
3. Causa spesso fastidiosi anche se fugaci e innocui effetti collaterali (cefalea, "calore al volto")

### ***Protocolli più utilizzati***

1. 0.56 mg/Kg in 4'; dopo 4': 0.28 mg/Kg in 2' (± Atropina (0.25x4) 1 mg)
2. 0.84 mg/Kg in 6'
3. Al termine della registrazione, solitamente viene somministrata aminofillina e.v. (antagonista)

### **Cenni sull'appropriatezza dell'ES**

Il basso costo e l'elevata accuratezza diagnostica fanno sì che l'ES sia molto richiesto ove disponibile<sup>(35-38)</sup>. Non è infrequente che i vari quesiti si susseguano nella vita dello stesso paziente e che l'eco-stress possa essere ripetuto più volte. Una particolare attenzione dev'essere rivolta all'inappropriatezza delle prescrizioni che, siano esse per difetto o per eccesso, conducono inevitabilmente al risultato opposto a quello per cui la metodica è nata. Un suo sottoutilizzo porta infatti a seguire strategie diagnostiche e terapeutiche maggiormente invasive e costose. D'altro canto, un utilizzo in eccesso, porta anch'esso al risultato opposto a quello prefissato, ovvero a procedure invasive superflue e rivascolarizzazioni scarsamente giustificabili, soprattutto in pazienti asintomatici a basso profilo di rischio, o nel controllo periodico di routine in pazienti con coronaropatia nota (talora prescritti perfino in sospensione di terapia anti-ischemica!). Va da sé che l'inappropriatezza per eccesso conduce inevitabilmente anche alla inappropriatezza per difetto, per la saturazione dei laboratori causata da esami evitabili. Le indicazioni all'eco-stress sono state anche classificate, da alcune società scientifiche, secondo un punteggio di appropriatezza, in documenti la cui lettura merita attenzione, sia pure con i limiti del metodo utilizzato, in mancanza di studi specifici (consenso tra esperti)<sup>(39)(40)</sup>

### **Conclusioni**

Attrezzare un laboratorio di ES richiede una dotazione strumentale di basso costo e di bassa complessità, e i protocolli sono di semplice attuazione; la metodica ha un alto profilo di sicurezza e fornisce al clinico un fondamentale supporto in molti snodi decisionali. Per utilizzare al meglio la metodica occorrono un'adeguata conoscenza dei meccanismi d'azione degli stressor, una buona esperienza per la registrazione e l'interpretazione delle immagini e una particolare attenzione all'appropriatezza delle richieste.

**Tabella 1. Criteri di interruzione del test da sforzo. Modificato da (5)**

<i>Assoluti</i>	<i>Relativi</i>
Sopraslivellamento ST > 1 mm in derivazioni senza onda Q (escluse V1 ed aVR)	Sottoslivellamento ST > 2 mm
Sottoslivellamento ST $\geq$ 4 mm	Sintomi limitanti
Angina moderato-severa	Dolore toracico ingravescente
Calo della pressione arteriosa sistolica > 10 mmHg o a valori inferiori a quelli basali nonostante incremento del carico di lavoro, quando <b>associato</b> ad altri segni di ischemia	Calo della pressione arteriosa sistolica > 10 mmHg o a valori inferiori a quelli basali nonostante incremento del carico di lavoro, in <b>assenza</b> di altri segni d'ischemia
Tachicardia ventricolare sostenuta	Aritmie cardiache (blocco AV avanzato, fibrillazione atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare, bradiaritmie)
Richiesta esplicita del paziente	Crisi ipertensiva o pressione sistolica $\geq$ 250 mmHg, pressione diastolica > 115 mmHg
Segni d'ipoperfusione (cianosi o pallore) o sintomi sistema nervoso centrale (vertigini, malessere generale, lipotimia)	Blocco di branca di nuova insorgenza non immediatamente distinguibile da tachicardia ventricolare.
Grave disfunzione sistolica del VS all'ecocardiogramma	Nuove alterazioni di cinetica regionale all'ecocardiogramma

**Tabella 2 Controindicazioni assolute e relative all'esecuzione di stress fisico. Modificata da (5)**

<i>Controindicazioni assolute</i>	<i>Controindicazioni Relative</i>
Fermo rifiuto del paziente	Malattia del tronco comune o equivalente
IM acuto (< 2 giorni)	Disonie
Angina instabile ricorrente	Tachiaritmie (inclusa FA con inadeguato controllo della frequenza ventricolare), bradiaritmie o blocchi AV avanzati
Scompenso cardiaco severo/acuto	Severa ostruzione dinamica all'efflusso a riposo
Aritmie cardiache sintomatiche o con instabilità emodinamica	Ipertensione arteriosa non controllata (PAS > 220 mmHg o PAD > 110 mmHg)
Endocardite acuta	Sindrome da pre-eccitazione ventricolare
Miocardite o pericardite acuta	Malattie sistemiche (anemia marcata, ipertiroidismo, insufficienza renale acuta)
Stenosi aortica severa sintomatica	
Tromboembolismo venoso acuto	

**Tabella 3.** Effetti collaterali del test ergometrico. Modificato da (5)

Cardiaci
<ul style="list-style-type: none"><li>● Bradi- e tachiaritmie</li><li>● Sindrome coronarica acuta</li><li>● Scopenso cardiaco</li><li>● Ipotensione arteriosa, sincope, shock</li><li>● Dissezione aortica</li><li>● Ictus</li><li>● Morte</li></ul>
Non cardiaci:
<ul style="list-style-type: none"><li>● Trauma muscolo-scheletrico</li><li>● Infortunio dei tessuti molli</li><li>● Malessere (sindrome vasovagale)</li><li>● Astenia intensa</li></ul>



**Fig. 1** - L'attrezzatura necessaria per un laboratorio di ecostress è semplice e poco costosa

## Bibliografia

1. Stuart RJ, Ellestad MH. National Survey exercise stress testing facilities. *Chest* 1980; 77: 94-97.
2. MacDougal JD: Blood Pressure response to resistive, static and dynamic exercise. In Fletcher GF, editor: *Cardiovascular response to exercise*, Mount Kisko NY, Futura Publishing, 155-173
3. Åstrand PO, Rodahl K: *Fisiologia (Textbook of Work Physiology) Edizione Italiana*, 1984, 138.
4. Åstrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenber J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *Journal of Applied Physiology* 1964; 19:268-274
5. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873-934.
6. Thompson PD. Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112:2354–2363
7. Kaminsky LA, Whaley MH. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/ Bruce Ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil*. 1998;18:438–444.
8. American College of Sports Medicine, Franklin BA, Whaley MH, Howley ET, Balady GJ. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34:2949-3003
10. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1021-41.
11. Roy RR, McCully R, Lester SJ: *Stress Echocardiography Methodology*. In Lang RM, editor: *ASE's Comprehensive echocardiography 2<sup>nd</sup> Ed*. Philadelphia PA, Elsevier-Saunders, 244-247.
12. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37.
13. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullo FJ, Garcia-Campos A, Pazos P, Castro-Beiras A. Prognostic value of peak and post-exercise treadmill exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *European Heart Journal* 2010; 31: 187–195
14. Peteiro J, Fabregas R, Montserrat L, Alvarez N, Castro-Beiras A. Comparison of Treadmill Exercise Echocardiography Before and After Exercise in the Evaluation of Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12: 1073-1079

15. Wann LS, Faris JV, Childress RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Exercise cross sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 60: 1300-1308.
16. Crawford MH, Amon KW, Vance WS. Exercise 2-dimensional echocardiography: quantitation of left ventricular performance in patients with severe angina pectoris. *Am J Cardiol* 1983; 51:1-6.
17. Morganroth J, Chen CC, David O, et al. Exercise cross-sectional echocardiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981; 47: 20-6.
18. Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF, Dillon JC, O'Donnell J, McHenry PW. Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1085-91.
19. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, et al.: Digital supine bicycle stress echocardiography: A new technique for evaluating coronary artery disease *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21 : 950-6.
20. Pellika PA. Stress echocardiography in the evaluation of chest pain and accuracy in the diagnosis of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39: 523-532.
21. Fleischman KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280:913-920.
22. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic Value of Exercise Echocardiography in 5,798 Patients: is there a Gender Difference? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 625-631.
23. Arruda-Olson AM, Das MK, Roger VI Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic Value of Exercise Echocardiography in 2,632 Patients  $\geq$  65 Years of Age. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1036-1041
24. Marwick Th, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of Mortality by Exercise Echocardiography: a Strategy for Combination With the Duke Treadmill Score. *Circulation* 2001; 103: 2566-2571.
25. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG Stress echocardiography, stress single-photon emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007; 155. 415-423
26. Maltagliati A, Berti M, Muratori Met al. , Exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease in hypertension . *Am J of Hypertens* 2000;13: 796–801
27. Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS et al. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1440-7.
28. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, SeniorR. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 875–882

29. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, et al.: Real-Time Assessment of Myocardial Perfusion and Wall Motion During Bicycle and Treadmill Exercise Echocardiography: Comparison With Single Photon Emission Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:741-7
30. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, et al.: Digital supine bicycle stress echocardiography: A new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 950-6.
31. Armstrong WF, O'Donnel J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of Prior Myocardial Infarction and Extent and Location of Coronary Disease on Accuracy of Exercise Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 531-8
32. Sicari R. Anti-ischemic therapy and stress testing: pathophysiologic, diagnostic and prognostic implications. *Cardiovascular Ultrasound* 2004, 2:14
33. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome After Normal Exercise Echocardiography and Predictors of Subsequent Cardiac Events: Follow-Up of 1,325 Patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 144-9.
34. McCully RB, Ommen SR, Klarich KW, Burger KN, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognosis of patients with good exercise capacity and mildly abnormal exercise echocardiography results: identification of an at-risk subgroup. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18 : 644-8.
35. Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice *Eur Heart J* 2003; 24: 1153-1163
36. Thom H, West NJE, Hughes V, et al. Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiograph as a gate-keeper test, compared with up-front invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;
37. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunnik GME, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999;130:709-718.
38. Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1291-300
39. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman N, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 Appropriateness Criteria for Stress Echocardiography A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *Circulation*. 2008; 117:1478-1497.
40. Bruno Pinamonti, Graziana Labanti, Marco Campana, Paolo Colonna. *Manuale di ecocardiografia da stress*. Il Pensiero Scientifico. 2017

# RISERVA CORONARICA E FFR (FUNCTIONAL FLOW RESERVE)

**Fausto Rigo, Veronica Spadotto, Alice Niero**

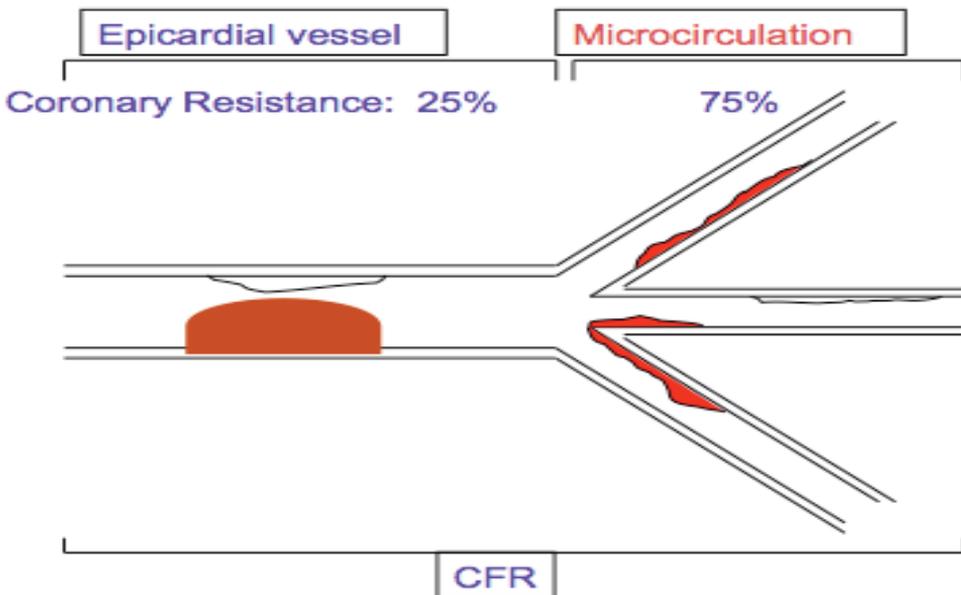
Affiliazione: Divisione di Cardiologia

Ospedale dell'Angelo, Via Paccagnella 11, 30174 Mestre-Venezia

## Introduzione

Il circolo coronarico è composto da segmenti vascolari di diversa dimensione, estensione con capacità di autoregolazione che risulta prevalente nel comparto periferico arteriolare "distale" e, minore a carico delle più larghe arterie epicardiche "prossimali". La maggior parte del volume ematico e delle resistenze coronariche risiede nelle arteriole con diametro  $< 150\text{-}200\ \mu$  che schematicamente vengono identificate come "microcircolo" (Fig.1).

La capacità del flusso coronarico di adattarsi alle esigenze metaboliche miocardiche rappresenta la riserva di flusso coronarico che è espressa dal rapporto tra il flusso massimale all'iperemia ed il flusso basale. In condizioni normali il flusso coronarico può aumentare fino a sei volte per soddisfare l'incremento della richiesta miocardica di ossigeno. Questo effetto è mediato prevalentemente dalla vasodilatazione del letto coronarico arteriolare, condizione che determina una riduzione delle resistenze vascolari e pertanto un aumento del flusso coronarico. (Tabella 1)<sup>(1,2,3)</sup>



**Fig. 1:** Rappresentazione schematica della circolazione coronarica nelle sue due componenti principali. Il circolo epicardico ed il microcircolo coronarico. FFR= Fractional Flow reserve. IMR= Intramyocardial resistance, CFR=Coronary flow reserve

## Aspetti fisiopatologici

Il concetto di riserva di flusso coronarico (RFC) fu introdotto sperimentalmente da Lance Gould già nel 1974<sup>(3)</sup> e prevedeva che, in condizioni normali in assenza di stenosi, il flusso coronarico possa aumentare da 4 a 6 volte in funzione dell'aumento del consumo metabolico di ossigeno. Questo effetto è mediato dalla vasodilatazione del letto coronarico arteriolare mediato chimicamente dall'incremento di ossido nitrico con conseguente aumento di flusso. La riserva coronarica può essere espressa come il rapporto fra la quantità di flusso in fase di iperemia massimale rispetto alla quantità di flusso presente in condizioni di riposo. Nell'animale da esperimento si è dimostrato che la riserva di flusso si riduce progressivamente per ostruzioni coronariche del 50% e che ad un valore di CFR<2 corrisponde una stenosi emodinamicamente significativa (>70%). In accordo con i dati sperimentali, la valutazione ecocardiografica della CFR permette di individuare pazienti con stenosi angiografica >70% con CFR<2, con un'ottima correlazione con i dati angiografici e con la CFR valutata con Doppler intracoronarico. La Riserva della velocità di flusso coronarico permette di identificare pazienti con stenosi subocclusive (>90%), nei quali la capacità vasodilatatoria è praticamente abolita (CFR=1). La riserva coronarica permette di definire meglio il significato funzionale che la stenosi comporta di per sé nel limitare gli adattamenti di flusso e di individuare quindi le stenosi sotto il loro aspetto funzionale e non anatomico. In accordo con quanto affermato e schematizzato più recentemente da Gould (2011), il valore dell'analisi della riserva funzionale di flusso sta nella capacità di predire l'entità dell'ostacolo funzionale al flusso coronarico indotto dalla placca aterosclerotica permettendo così di sostituire il concetto di stenosi anatomicamente critica con il concetto di stenosi funzionalmente critica. Esistono poi tutta una serie di condizioni che possono modulare e condizionare la riserva di flusso coronarico come schematizzato in Tabella 1

**Tabella 1: Determinanti della riserva coronarica**

Modelli clinici	Malattie Specifiche	Meccanismo
Arterie coronariche epicardiche	Aterosclerosi Coronarica ostruttiva	Ridotta perfusione mediata dalla stenosi con riduzione delle pressioni distali
Microcircolo coronarico	Sindrome X, IVS, Infarto miocardico, Cardiomiopatie, Diabete, Menopausa, Sclerodermia	Alterata capacità della microcircolazione di ridurre le resistenze mediante una vasodilatazione efficace
Carico di lavoro	Aumento del precarico e della FC (anemia, insufficienza mitralica, aortica)	Aumento del flusso basale e delle resistenze coronariche
Condizioni ematologiche	Paraproteinemia, Iperlipoproteinemia, poliglobulia	Aumento delle resistenze coronariche a causa dell'elevata viscosità ematica

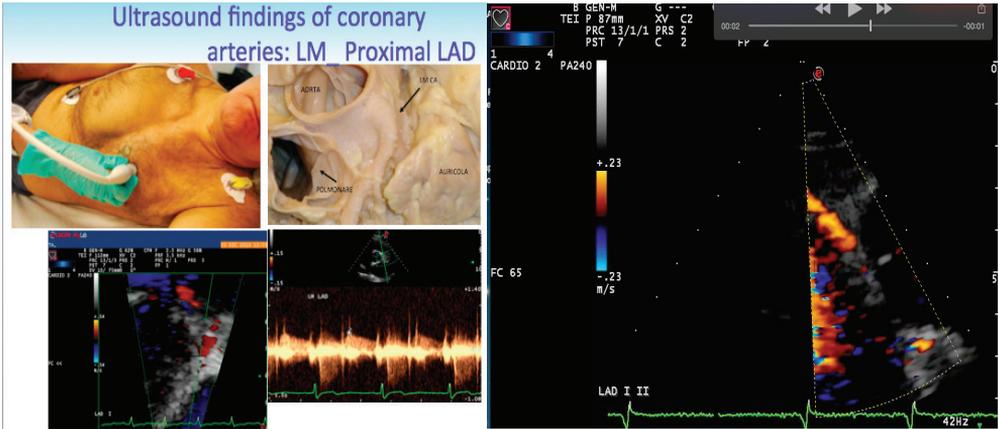
### **Riserva Frazionale di Flusso (Fractional Flow Reserve)**

La FFR è il rapporto tra la pressione media a valle di una stenosi e la pressione media a monte della stessa durante iperemia massimale. Essa rappresenta la frazione di flusso coronarico preservata nonostante la presenza di una o più stenosi coronariche (Fig 2).

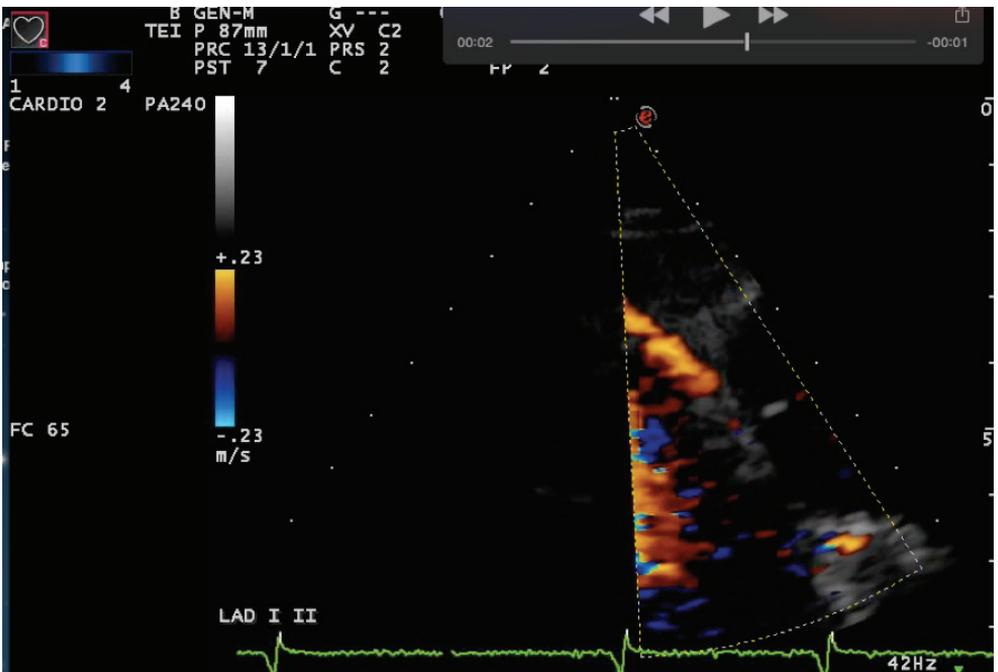
In altre parole la FFR misura direttamente il gradiente pressorio transtenotico per misurare indirettamente il flusso transtenotico. Il principio fisico di base è la proporzionalità fra la pressione e il flusso, che si realizza in condizione di iperemia massimale dopo stimolo farmacologico (Adenosina). Tale parametro non è ottenibile con metodica non invasiva in quanto necessita di una valutazione diretta delle pressioni intracoronariche ottenibili solo in laboratorio di emodinamica. Unico parametro surrogato potrebbe essere offerto dall'analisi della velocità di flusso coronarico ottenibile non invasivamente che metta a confronto un segmento distale rispetto ad un segmento prossimale, ma tale metodica necessita ancora di conferme <sup>(5)</sup>.

### **Studio della coronaria discendente anteriore**

Per la sua vicinanza alla superficie toracica l'arteria coronarica meglio visualizzabile con ecografia transtoracica è l'arteria discendente anteriore (DA), particolarmente nel suo tratto medio-distale. Il campionamento nel tratto distale consente di ottenere informazioni su stenosi del tratto prossimale e medio che hanno potenzialmente il maggiore impatto funzionale. Anatomicamente la DA può essere divisa in una porzione prossimale, detta anche retropolmonare, localizzata profondamente nel torace, in corrispondenza della fossa coronarica, ed una parte media e distale del vaso, che hanno un decorso verticale, più superficiale, lungo il solco interventricolare anteriore. Dall'approccio asse corto a livello dell'apice del ventricolo sinistro abbiamo un punto di repere definito dall'incrocio della parete anteriore del ventricolo destro e del ventricolo sinistro con il setto interventricolare. Con il color Doppler è possibile evidenziare a tale livello la sezione trasversale della coronaria visualizzata con un segnale color Doppler di forma circolare. Una volta individuato tale flusso, il trasduttore viene ruotato in senso antiorario per ottenere lo sviluppo del vaso nel suo asse lungo per meglio poter studiare il flusso. In alternativa, allo scopo di ottenere il miglior allineamento tra il flusso e il raggio ultrasonoro, dalla proiezione 2 camere standard viene ottenuta una proiezione 2 camere modificata, mediante una manovra di traslazione verso l'alto e medialmente; in questo modo si ottiene una chiara visualizzazione del versante epicardico della parete anteriore con minore interferenza polmonare, che consente la visualizzazione dell'area del solco anteriore e quindi la porzione distale della LAD<sup>(1,2)</sup>. (Fig.3)



**Fig. 2-3** Modalità di analisi ed anatomia della coronaria discendente anteriore.



**Fig. 4** Modalità di analisi con tecnica color Doppler del tratto medio della coronaria discendente anteriore.

Per poter visualizzare una coronaria con gli ultrasuoni è indispensabile ottimizzare i parametri dell'ecocardiografo per poter individuare strutture piccole e con flussi a bassa velocità come le coronarie (Vedi Tabella 2).

**Tabella 2: Setting**

Regolazione	Motivazioni
Il Armonica Tissutale	Migliore visualizzazione solco coronarico anteriore e posteriore
PRF 11-25 cm/sec	Rendere il Color Doppler più sensibile per poter campionare un flusso a bassa velocità
Ridurre dimensioni box Color	Aumentare il frame rate per poter migliorare la capacità di campionamento delle coronarie che hanno movimenti consensuali al cuore
Dimensione Volume campione Doppler pulsato > 4-5 mm	Rendere il Color Doppler più sensibile per poter campionare un flusso a bassa velocità
Guadagno incrementato fino alla comparsa del rumore di fondo	Rendere il Color Doppler più sensibile per poter campionare un flusso a bassa velocità

### Studio della riserva della velocità di flusso coronarica

Dalla letteratura e dalla nostra esperienza lo studio della riserva coronarica su DA è fattibile nel 98% dei pazienti considerando anche pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e con grosso habitus corporeo. Durante l'esame il paziente deve essere monitorizzato con una traccia ECG. Un ECG a 12 derivazioni deve essere eseguito ogni minuto in caso di infusione prolungata (>2 min) di adenosina e ogni 3 minuti durante infusione di dipiridamolo e con gli stessi intervalli deve essere monitorizzata la pressione arteriosa.

**Tabella 3: I protocolli di misurazione della riserva coronarica**

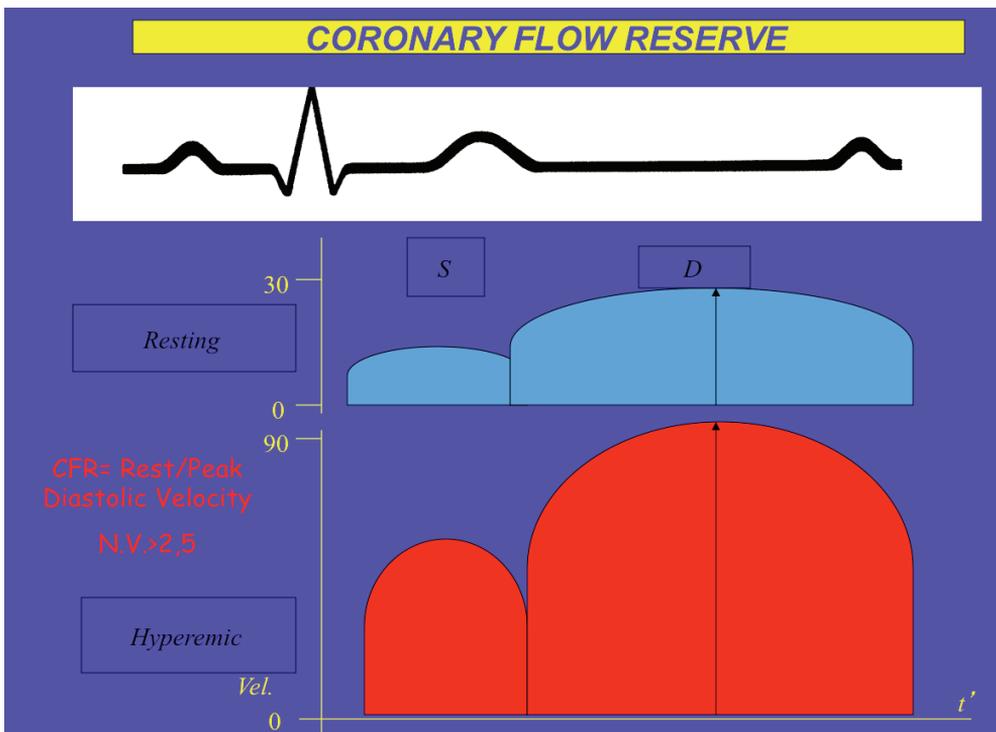
TEST	Attrezzatura	Protocollo
Adenosina	Pompa di infusione/Siringa	140 mcg/kg/min in 90"-5'
Dipiridamolo	Pompa di infusione/Siringa	0.84 mg/kg in 6'
ATP	Siringa	6 mg Bolo 20"

### Studio della riserva coronarica sull'interventricolare anteriore

Lo studio della riserva di flusso coronarico è entrato nei laboratori di ecocardiografia, con la valutazione integrata del flusso coronarico con metodica Doppler durante uno stress farmacologico con agenti vasodilatatori. Il profilo della velocità di flusso coronarico viene registrato con l'impiego del Doppler ad onda pulsata in accordo con le premesse fisiopatologiche <sup>(1,2)</sup>. La velocità di flusso coronarico registrata con metodica Doppler appare come un'onda bifasica, con una velocità di picco minore in sistole e una maggiore in diastole (Fig. 4).

La valutazione della riserva coronarica con analisi Doppler ha però in sé delle limitazioni. Il rilievo della velocità di flusso assoluto può essere difficoltoso in alcuni pazienti per problemi di impedenza acustica del torace che può condizionare l'angolo di incidenza fra il fascio ultrasonoro-Doppler e la direzione del flusso ematico. Tuttavia, il calcolo

della riserva di flusso coronarico permette la valutazione dei pattern di flusso senza il bisogno dei valori assoluti. Ciò che è veramente importante è il rapporto di velocità che viene ad essere utilizzato come surrogato della riserva flusso: la quantità di flusso all'interno dell'arteria coronarica non è calcolabile perché la parziale visualizzazione del vaso arterioso non permette una misura accurata del diametro del vaso stesso. La stima della riserva coronarica può essere accurata solo se si assume che il vaso coronarico funzioni come un solo condotto, senza variazioni del suo diametro durante l'infusione del farmaco. Tale assunto è ragionevole per l'Adenosina ed il Dipyridamolo<sup>(14)</sup>, meno valido con la dobutamina, in quanto quest'ultima determina, attraverso la stimolazione degli alfa-recettori, un incremento del 20% del diametro del vaso in soggetti con arterie coronariche normali, e un decremento del 10% del diametro del vaso nei soggetti con arterie malate<sup>(4)</sup>.



**Fig. 4** Rappresentazione schematica del flusso coronarico con la componente bifasica in sistole (S) e diastole (D) in condizioni di riposo (resting) e dopo stimolo farmacologico iperemico (Hyperemic)

### Ruolo diagnostico dello studio coronarico e della riserva con ultrasuoni

L'impiego della riserva coronarica come criterio diagnostico "isolato" soffre di due limitazioni sostanziali: la prima è che a tutt'oggi, solo la coronaria discendente anteriore è campionabile con affidabilità e sicurezza e la seconda, che lo studio della

riserva coronarica non permette di distinguere disfunzioni microcircolatorie da quelle macrocircolatorie epicardiche<sup>(3)</sup>. La valutazione della riserva coronarica incrementa il valore di sensibilità per la patologia della coronaria discendente anteriore, con una modesta perdita in termini di specificità. In realtà, le inerenti informazioni quantitative della riserva coronarica della coronaria discendente anteriore permettono una stratificazione della risposta, avvalendosi di molteplici valutazioni nel contesto di un unico stesso esame: una riserva coronarica molto ridotta (<1.5) garantisce una eccellente specificità, mentre una riserva coronarica moderatamente ridotta (<2.0) si traduce in un considerevole valore di sensibilità<sup>(1,3,4)</sup>.

Esistono comunque già numerose segnalazioni sulla indiscutibile utilità diagnostica dello studio della riserva di flusso coronarico in un sottogruppo di pazienti già identificati e trattati per patologia ischemica: i pazienti rivascolarizzati con procedure invasive quali l'angioplastica con o senza stent<sup>(6-11)</sup> e il bypass con arteria mammaria interna, tutte procedure comunque riferite alla coronaria discendente anteriore. In questo sottogruppo selezionato di pazienti la riserva coronarica ottenuta con ecotranstoracico garantisce elevati valori di sensibilità pur mantenendo elevati i valori di specificità, senza l'ausilio di informazioni complementari aggiuntive, al punto che in tale contesto lo studio della RFC si propone come la metodica più ideale e affidabile nell'iter diagnostico non-invasivo.

### **Ruolo prognostico della riserva coronarica**

È stato evidenziato come la riserva coronarica possa avere prognosticamente un valore aggiunto quando associata all'informazione sulla contrattilità ventricolare sinistra in uno studio combinato durante stress-test con dipiridamolo. Lo studio condotto su 320 pazienti seguiti per un periodo di follow-up medio di 24 mesi ha evidenziato come quei pazienti con valore patologico di riserva di flusso coronarico, pur in presenza di una conservata risposta contrattile, presentavano comunque una prognosi meno favorevole di quei pazienti con una completa normalità del test<sup>(13)</sup>.

In patologie miocardiche con disfunzione microcircolatoria determinata da svariate cause come la cardiomiopatia dilatativa non-ischemica, la cardiomiopatia ipertrofica (HCM)<sup>(13-26)</sup>, il riscontro di importanti alterazioni della riserva coronarica permette di individuare quei pazienti a prognosi più sfavorevole. In tali patologie la RFC può quindi fungere da utile guida nella scelta delle strategie terapeutiche più adeguate nonché più aggressive. Nonostante tali risultati sul ruolo prognostico negativo della riserva di flusso coronarico in diverse ed eterogenee situazioni cliniche necessitino di conferme con studi più ampi, questo parametro può rivestire già da ora un importante ruolo nella pratica clinica quotidiana soprattutto in quei laboratori dove l'aspetto fisiopatologico e clinico vengono particolarmente privilegiati.

Lo studio della CFR sulla DA è molto utile nella stratificazione prognostica dei pazienti con blocco di branca sinistro (BBS) completo, dove la diagnosi di ischemia è resa difficile dall'impossibilità di valutare i parametri ECG, già alterati in condizioni basali, i marker di perfusione sono spesso falsamente positivi e i marker meccanici di ischemia sono di difficile interpretazione. Il riscontro di una normale riserva coronarica nella DA in pazienti con BBS esclude la natura ischemica del blocco stesso <sup>(26)</sup>.

Una delle applicazioni cliniche più importanti della metodica è sicuramente nel follow up dei pazienti che vengono sottoposti ad angioplastica coronarica soprattutto sulla DA. Nei pazienti con stent su DA i test comunemente utilizzati per la valutazione dell'ischemia hanno sensibilità e specificità inadeguate. La CFR ci permette invece di effettuare un follow up a distanza con accuratezza diagnostica soddisfacente. Effettivamente un valore di riserva coronarica  $<2$  permette di individuare con una sensibilità ed una specificità intorno al 90% la presenza di restenosi <sup>(9)</sup>.

La rivascolarizzazione miocardica mediante mammaria interna sinistra su DA è una delle tecniche chirurgiche più utilizzate e lo studio della CFR su DA permette un'adeguata valutazione della pervietà del bypass, e un valore di  $CFR < 2$  individua con un'accuratezza del 98%, una stenosi nel condotto mammaria-DA. Inoltre lo studio del flusso coronarico sia su discendente anteriore che su discendente posteriore con Ecocardiografia transtoracica Doppler, in corso di infarto acuto del miocardio, consente con immediatezza di stabilire se l'arteria responsabile è aperta o chiusa e se ci sono perforanti nell'area ischemica, segno di vitalità <sup>(15)</sup>. Il "rigetto cronico (CAV)" è il maggior determinante della prognosi a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, spesso è silente e non si associa ai tipici sintomi dell'ischemia cardiaca per la parziale denervazione simpatica del cuore. La CAV è una malattia diffusa del letto coronarico con una predilezione per la microcircolazione. I test non invasivi tradizionali hanno mostrato una bassa specificità ( $< 75\%$ ) ed un'ancora più bassa sensibilità e valore prognostico positivo (range da 21% al 53%). Oggi il gold standard per questa diagnosi è rappresentato dall'IVUS: uno spessore intimale  $>0.5$  mm individua una CAV. La valutazione non invasiva della CFR ha mostrato una buona accuratezza nella valutazione della CAV. Infatti un valore di  $CFR > 2.7$  consente di porre la diagnosi con un'accuratezza quasi del 90%. Inoltre una CFR alterata ha anche un importante valore prognostico; infatti un valore di  $CFR < 2.6$  individua pazienti con CAV con prognosi avversa al follow-up <sup>(15)</sup>.

La riserva di flusso coronarico permette di stratificare prognosticamente i pazienti coinvolti da patologie diverse che hanno in comune una disfunzione microcircolatoria. Il riscontro di valori di riserva coronarica  $<2$ , in soggetti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica (non ischemica) o da cardiomiopatia ipertrofica, permette di individuare quei pazienti a prognosi più sfavorevole e pertanto tale parametro può

fungere da un'ottima guida nella scelta delle strategie terapeutiche più adeguate, nonché di monitorarne gli effetti nel tempo.

Le principali situazioni con disfunzione microcircolatoria sono descritte in **Tabella 4: Patologie caratterizzate da disfunzione del microcircolo coronarico**

Patologia	Caratteristiche
Angina micro circolatoria (Sindrome X)	Dolore toracico da sforzo simil-anginoso, ECG da sforzo patologico con sottoslivellamento del tratto ST e riscontro angiografico di coronarie esenti da patologia stenosante
Ipertrofia miocardica	Incremento delle forze compressive extravascolari con elevato stress sisto/diastolico parietale, da anomalie della fase di rilasciamento nonché da alterazioni strutturali come l'ipertrofia dei miociti, la fibrosi interstiziale e rarefazione del microcircolo
Cardiomiopatia Ipertrofica	Sintomi e segni clinici dovuti a gradi diversi di ischemia miocardica nonostante le coronarie risultino angiograficamente normali. La riserva di flusso coronarica in tale patologia è lievemente ridotta anche se con valori medi di entità superiore a 2 (valore medio 2,4±0,4). Possibile ruolo prognostico di una ridotta RC
Cardiomiopatia dilatativa Idiopatica	Il valore di riserva di flusso coronarico risulta ridotto, con un valore medio di 2,0±0,4 nonostante un albero coronarico angiograficamente normale. Possibile ruolo prognostico di una ridotta RC
Stenosi aortica	Riduzione progressiva della riserva di flusso coronarica nonostante le coronarie risultino angiograficamente normali; ciò è dovuto principalmente ad una riduzione della risposta iperemica secondaria ad aumento significativo forze compressive estrinseche e dal grado di ipertrofia miocardica.
Malattie autoimmunitarie(Sclerodermia)	riduzione della RC nonostante un albero coronarico angiograficamente normale. Documentate alterazioni funzionali e anatomiche del microcircolo coronarico
Diabete mellito non insulino dipendente, fumo di sigaretta, l'ipercolesterolemia	Lieve riduzione della RC per disfunzione endoteliale riscontrabile in tali condizioni

### Studio della coronaria circonflessa e della coronaria destra

L'arteria circonflessa è visualizzabile nella sua porzione prossimale e media in una percentuale di pazienti intorno al 30-40% pertanto la sua ricerca è di scarso interesse clinico a meno che non dia origine alla discendente posteriore. In ogni caso è molto difficile visualizzare i rami del margine ottuso <sup>(1)</sup>.

L'arteria discendente posteriore può essere visualizzata in una percentuale di circa il 50-70% dei casi. L'arteria discendente posteriore decorre lungo il solco coronarico posteriore. Si visualizza in proiezione 2 camere apicale modificata, ruotando il trasduttore in senso antiorario ed angolando anteriormente o in proiezione 4 camere orientata posteriormente per visualizzare la crux cordis e con rotazione del trasduttore in senso orario di 50-70° fino a visualizzare il solco posteriore <sup>(1,7)</sup>.

## Indicazioni e appropriatezza allo studio coronarico

**Tabella 5:** indicazioni e appropriatezza

Paziente con	Appropriatezza	Follow-up
Diagnosi di ischemia miocardica in pazienti sintomatici. Pazienti non in grado di eseguire test ergometrico o con test ergometrico non diagnostico (BBS) in associazione con valutazione della cinetica ventricolare	I	NO
Valutazione del significato funzionale di una lesione coronarica (se non già stabilito) in previsione di PCI su DA	I	NO
Valutazione significato funzionale di una stenosi intermedia su DA	I	IN PRESENZA DI SINTOMI
Valutazione per eventuale restenosi dopo rivascularizzazione con PCI su DA o DP in pazienti con sintomi atipici ricorrenti	I	IN PRESENZA DI SINTOMI
Valutazione per eventuale restenosi dopo rivascularizzazione con PCI su DA o DP in pazienti asintomatici	II a	Controllo a 6 mesi post stent metallico Controllo a 6-12 mesi post stent medicato
Valutazione per eventuale restenosi dopo rivascularizzazione con mammaria su Da in pazienti con sintomi atipici ricorrenti	II a	IN PRESENZA DI SINTOMI
Diagnosi di pervietà/occlusione del vaso colpevole nell'infarto miocardico acuto	II a	NO
Diagnosi di ischemia miocardica in pazienti diabetici. in associazione con valutazione della cinetica ventricolare	I	NO
Stratificazione prognostica di pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa (prognosi)	II a	NO
Pazienti affetti da sclerosi sistemica	II a	PER VALUTARE INTERESSAMENTO CARDIACO, PROGNOSI E EFFICACIA TERAPEUTICA

## Bibliografia

1. Rigo F; Coronary flow reserve in stress-echo-lab. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;25:8-16
2. Kenny A, Shapiro LM; Transthoracic high-frequency two-dimensional echocardiography, Doppler and Color flow mapping to determine anatomy and blood flow patterns in the distal left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1265-1268.
3. Gould KL, Lipscomb K (1974); Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 34:48-55
4. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, et al (2000); Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr* 13: 264-70
5. Rigo F, Caprioglio F; Transtenotic coronary flow velocity assessment: a new road map for non-invasive coronary evaluation? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;16(12):1318-9.
6. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, Cadeddu M, Meloni L, Iliceto S; Validation of A New Non-Invasive Method (Contrast-Enhanced Transthoracic Second Harmonic Echo Doppler) for the Evaluation of Coronary Flow Reserve. Comparison with Intra-Coronary Doppler Flow Wire. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999,34.1193-200
7. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F; Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):988-91.
8. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E; Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51% to 75% in diameter. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 15;100(10):1527-31.
9. Ruscazio M, Montisci R, Colonna P et al; Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler assessment of coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:896–903.
10. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Aprile A, Romeo F; Evaluation of flow in the left anterior descending coronary artery but not in the left internal mammary artery graft predicts significant stenosis of the arterial conduit. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):424-32.
11. Ruscazio M, Montisci R, Colonna P, et al; Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler assessment coronary flow velocity reserve *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:896-903
12. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG; Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy *N Engl J Med* 2003;349:1027-1035

13. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E; The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008;29:79–88.
14. Tona F, Caforio ALP, Montisci R, Sarais C, Angelini A, Ruscazio M, Gambino A, Toscano G, Feltrin G, Calzolari D, Ramando A, Isabella G, Thiene G, Gerosa G, Iliceto S; Coronary Flow Reserve by Contrast-Enhanced Echocardiography: a New Noninvasive Diagnostic Tool for Cardiac Allograft Vasculopathy. *American Journal of transplantation* 2006. 6 (5): 998-1003
15. Tona F, Caforio AL, Montisci R, Gambino A, Angelini A, Ruscazio M, Toscano G, Feltrin G, Ramondo A, Gerosa G, Iliceto S; Coronary flow velocity pattern and coronary flow reserve by contrast-enhanced transthoracic echocardiography predict long-term outcome in heart transplantation *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I49-55.
16. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al; Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 2;50(14):1354-61
17. Voci P, Pizzuto F; Imaging of the posterior descending coronary artery. The last frontier in echocardiography. *Ital Heart J* 2001;2:418-22
18. Takeuchi M, Ogawa K, Wake R, et al; Measurement of coronary flow reserve in the posterior descending coronary artery by contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:21-7
19. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD (1990); Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 15:373-7
20. Picano E, Trivieri MG (1999); Pharmacologic stress echocardiography in the assessment of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 14:464-70
21. Rigo F, Pratali L, Palinkas A, et al; Coronary flow reserve and brachial artery reactivity in patients with chest pain and “false positive” exercise-induced ST segment depression. *Am J Cardiol* 2002; 89:1141-4
22. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelist A, et al; Stress echocardiography expert consensus statement: the European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–37.
23. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al; Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and non diabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1354–61.
24. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E; Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626–31.5. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, et al. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery. *Heart* 2011;97:1758 – 65.

25. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al; Prognostic effect of coronary flow reserve in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamol stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1703– 8.
26. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M et al; The prognostic impact of coronary flow reserve assessed by Doppler echocardiography in non ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1319-132



# STUDIO DELLA PERFUSIONE CON ECOCONTRASTOGRAFIA: È ANCORA ATTUALE?

**Nicola Gaibazzi**

*Direttore del Coordinamento Attività Specialistica Cardiologica Ambulatoriale  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.*

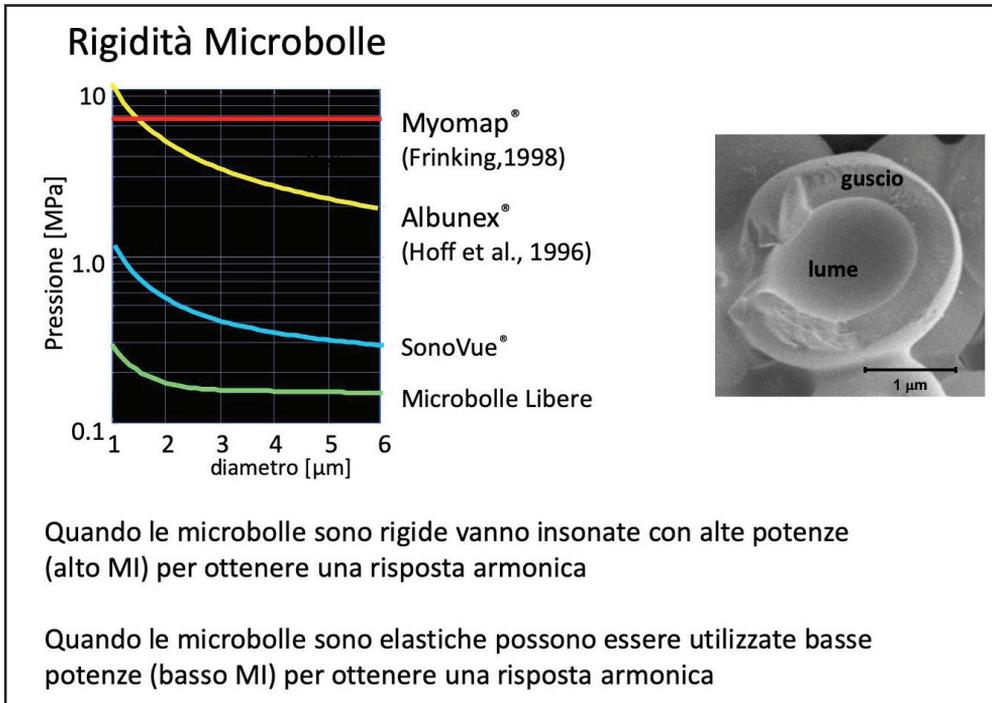
L'ecocontrastografia si è diffusa soprattutto negli anni 2000-2010, in prevalenza nella ricerca piuttosto che nella pratica clinica, parallelamente alla implementazione tecnologica che ha permesso la valutazione delle immagini con mezzo di contrasto in tempo reale, con un frame-rate di almeno 25 frames/sec, agevolando la diffusione e la facilità d'uso di questa metodica nella pratica clinica.<sup>(1)</sup> Malgrado tali avanzamenti tecnologici nell'imaging con contrasto (tecnica real-time a basso indice meccanico), persiste una maggior difficoltà nell'utilizzarla per eseguire la valutazione della perfusione miocardica; ciò ha reso la metodica ecocontrastografica di più comune utilizzo e diffusione per il miglioramento della qualità delle immagini (cosiddetta opacificazione per l'interpretazione della cinetica e definizione dei volumi del ventricolo sinistro), piuttosto che per l'analisi di perfusione miocardica.

Tuttavia l'analisi della perfusione miocardica con ecocontrastografia, in alcuni centri è ancora praticata (in alcuni centri come il nostro e pochi altri in modo addirittura routinario in ecostress) e in mani esperte, rappresenta una metodica molto utile e decisamente competitiva rispetto alle metodiche alternative oggi utilizzate a questo scopo. Probabilmente la necessità di una curva di apprendimento per imparare sia la metodologia di esecuzione dell'esame che la corretta interpretazione delle immagini, ha reso l'ecocontrastografia sottoutilizzata nella pratica clinica rispetto al suo incredibile potenzialità, e rispetto alle metodiche alternative come la risonanza magnetica, che, non va dimenticato, risulta piuttosto impegnativa da eseguire ed interpretare, e molto più costosa dell'ecocontrastografia. I principali vantaggi dell'ecocontrastografia sono: il basso costo, l'assenza di radiazioni ionizzanti, la disponibilità al letto del malato. Se vogliamo capire i pregi e difetti della metodica ecocotrastografica nell'analisi della perfusione miocardica cardiaca dobbiamo innanzitutto comprenderne bene il funzionamento.

## **Proprietà dei mezzi di contrasto**

I mezzi di contrasto (mdc) ecografici disponibili sono costituiti da microbolle contenenti gas e circondate da membrane stabilizzanti. Alcune caratteristiche sono comuni a tutti gli agenti di contrasto ecografici oggi disponibili in commercio. Oggi esiste

un documento di riferimento molto completo e di recente pubblicazione (linee guida American Society of Echocardiography) <sup>(2)</sup> che approfondisce tutti gli aspetti dell'ecocontrastografia, da quelli più tecnici e metodologici a quelli più clinici e relativi alla sicurezza. Rimandiamo a questo documento per i dettagli su tutti i mezzi di contrasto



**Figura 1.** Esempi di alcuni mezzi di contrasto oggi disponibili, che sono composti da microbolle sufficientemente elastiche per essere utilizzati insieme a bassissime energie meccaniche ultrasonore (indice meccanico)

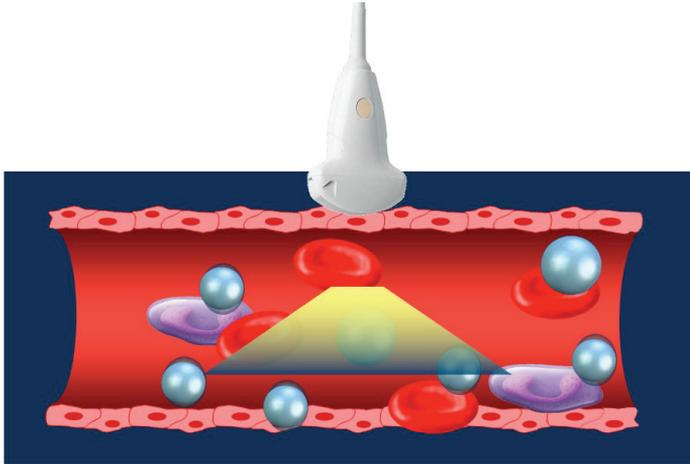
disponibili, al momento approvati da EMA e FDA.

Una volta iniettate, utilizzando piccoli boli ripetuti o infusione continua, le microbolle:

1. restano all'interno dello spazio vascolare amplificando il segnale ecografico proveniente specificatamente dal sangue (puri traccianti intravascolari);
2. il gas contenuto nelle microbolle viene eliminato rapidamente per via polmonare;
3. hanno un comportamento "reologico" all'interno del vaso che è simile a quella degli eritrociti;
4. rispondono in modo "non-lineare" (in modo differente dal tessuto miocardico che ha una risposta standard cosiddetta "lineare") quando insonati con ultrasuoni a basso o bassissimo indice meccanico (indice meccanico 0.1-0.2).

## Cosa sono i MdC Ecografici?

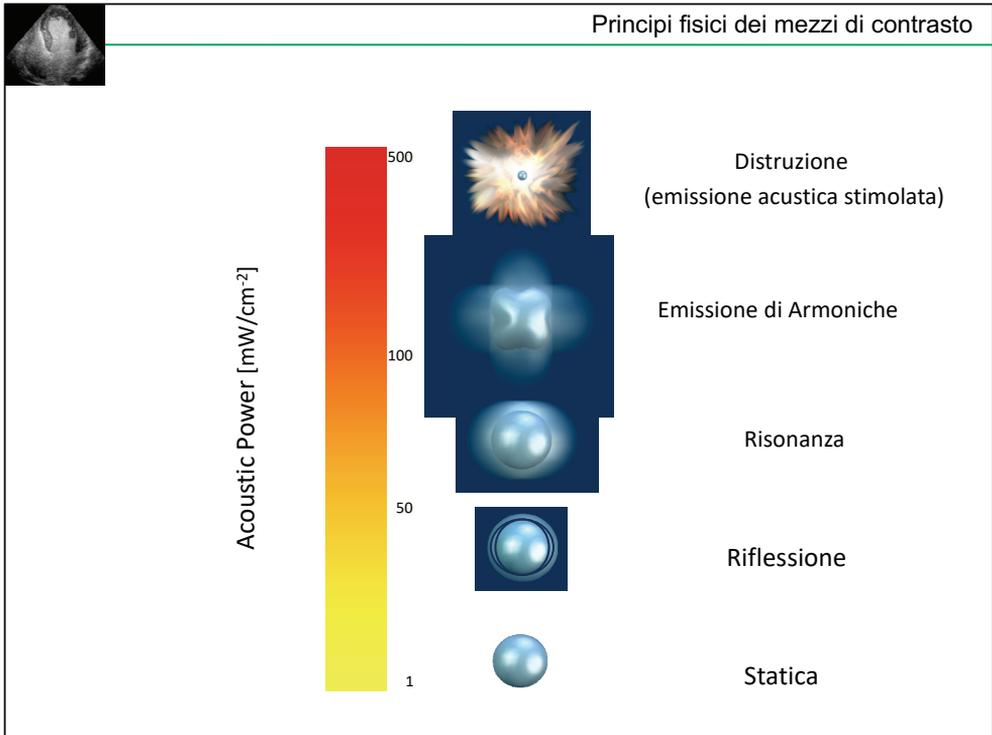
- Sono somministrati per via endovenosa e rimangono confinati nello spazio intravascolare (*blood-pool agents*) contribuendo ad aumentare notevolmente il segnale ecografico del sangue.



**Figura 2.** Le microbolle si comportano come globuli rossi e rimangono intravascolari.

Uno degli aspetti più interessanti per l'utilizzo clinico di questi agenti di contrasto ultrasonografici è che sono traccianti intravascolari puri; ciò li rende quasi unici tra i traccianti utilizzati nella diagnostica cardiologica in genere, preziosi e idealmente votati alla misurazione del flusso ematico miocardico.

Le microbolle, diversamente dal tessuto miocardico, sono molto comprimibili ed oscillano in modo asimmetrico quando colpite dagli ultrasuoni. Usando un basso indice meccanico, proprio delle frequenze normalmente utilizzate nell'imaging cardiologico, le microbolle oscillano in modo asimmetrico, cioè si espandono di più di quanto si contraggono, producendo i cosiddetti segnali di backscatter "non lineari".

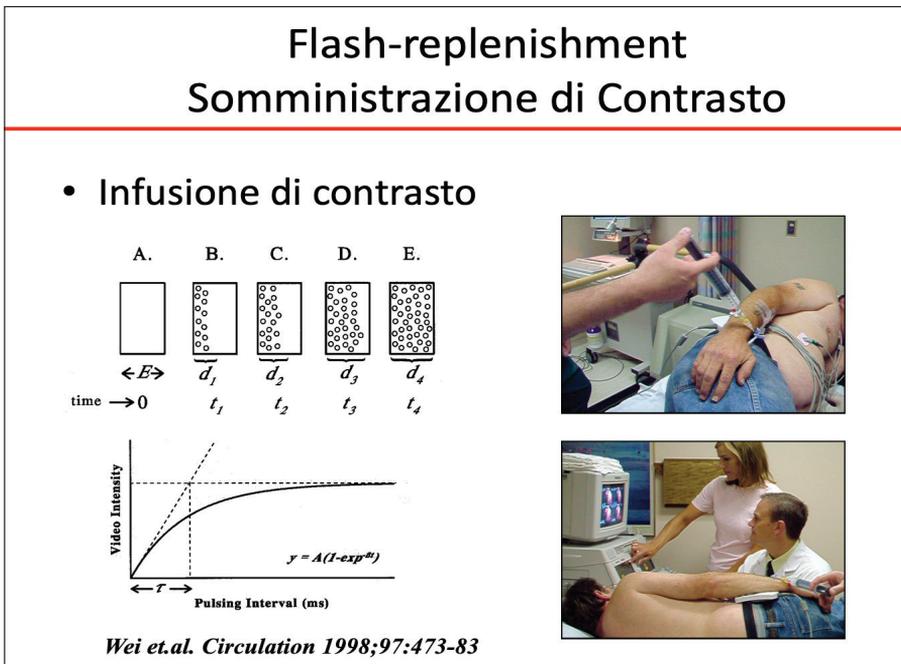


**Figura 3.** Il range di energia che si utilizza per non far “esplodere” le microbolle corrisponde a quello di risonanza (indice meccanico attorno a 0.1) ed emissione di armoniche (indice meccanico nel range 0.1 - 0.5).

L'elemento chiave dal punto di vista tecnico che ha permesso l'utilizzo nella clinica dell'ecocardiografia con mezzi di contrasto è stata la possibilità di processare il segnale di ritorno in tempo reale e di separare in modo efficiente i segnali provenienti dalle microbolle (non lineari) da quelli provenienti dal tessuto miocardico (lineari), superando complicate analisi da eseguire in postprocessing che avevano confinato in passato (prima dell'anno 2000) questa metodica nei soli laboratori di ricerca. L'hardware (ecografo e sonda) ed il software (pacchetti specifici per contrasto spesso opzionali) permettono di ricevere in modo selettivo le risposte “non lineari”, di ottimizzare il miglior rapporto segnale/rumore e di aumentare la sensibilità per i segnali provenienti dalle microbolle. La tecnologia specifica per la visualizzazione delle microbolle può ritenersi non indispensabile per la semplice opacificazione delle camere cardiache mediante mdc, mentre è necessaria per la valutazione della perfusione miocardica.

## Che tipo di informazioni si possono ottenere dall'uso di microbolle?

L'impiego dei mdc per lo studio della perfusione miocardica si basa sul seguente principio: l'intensità (ampiezza) dei segnali provenienti dalle microbolle circolanti nel miocardio è strettamente correlata al volume ematico del miocardico, che a sua volta è determinato dal volume di sangue contenuto nei *capillari* del miocardio. In conclusione, l'intensità dei segnali provenienti dalle microbolle è proporzionale al volume capillare del miocardio sia a riposo che durante stress.<sup>(3)</sup> L'ecocontrastografia permette di valutare il volume ematico miocardico "relativo" (parametro  $A$ ), analogamente ad altre metodiche diagnostiche che utilizzano "traccianti", come la scintigrafia o la tomografia a emissione di positroni, ma con i vantaggi derivanti dall'uso di un tracciante non radioattivo e che rimane completamente intravascolare. Inoltre l'ecocontrastografia è in grado di valutare anche la velocità del flusso ematico nel miocardio (parametro  $V$  o  $\beta$ ), per mezzo della cosiddetta sequenza di "flash-replenishment". Questa metodica utilizza impulsi ad alto-indice meccanico (8-10 impulsi a circa 1.0 di indice meccanico) per distruggere temporaneamente la maggior parte delle microbolle nel letto capillare, quindi valuta la velocità con cui il letto capillare si riempie nuovamente (replenishment) nei secondi o cicli cardiaci successivi.



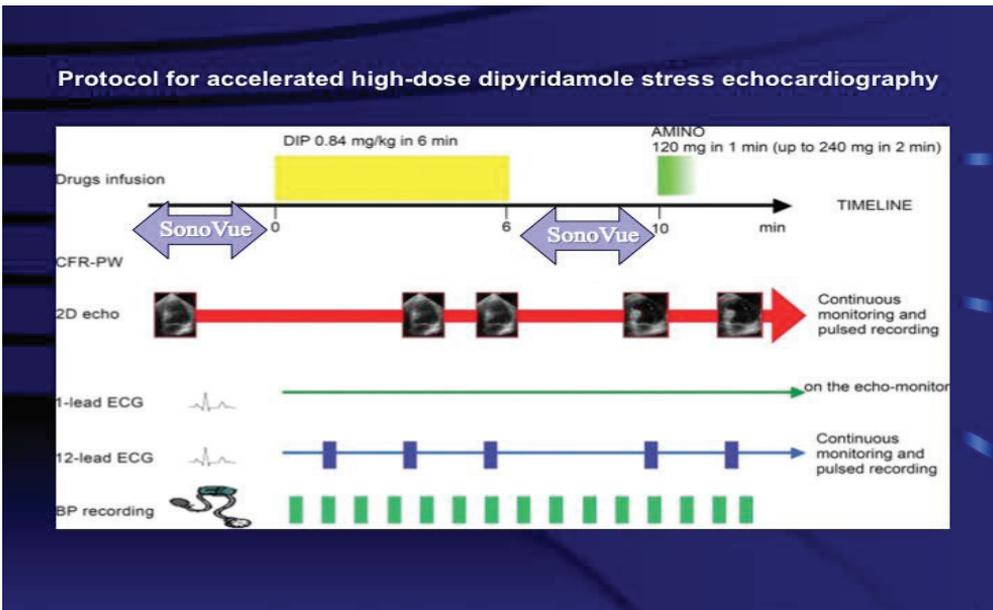
**Figura 4.** Schema che mostra come si riperfonde il miocardio a partire dall'epicardio all'endocardio dopo che gli impulsi ad alto indice meccanico fanno esplodere le microbolle del microcircolo miocardico. La riperfusione (cosiddetto "replenishment") si visualizza come ricomparsa di segnali dalle microbolle che riempiono nuovamente il microcircolo miocardico.

In presenza di coronarie epicardiche e microcircolo indenni, la fase di replenishment a riposo non dura più di 4 secondi (in base alla velocità di sangue normale a riposo di 1mm/sec). Durante stress, quando il flusso sanguigno aumenta di 3-4 volte, la fase di replenishment non dovrebbe durare più di circa 1,5 sec. Pertanto un qualsiasi segmento di miocardio con un tempo di riempimento più prolungato (o addirittura nessun riempimento) identifica una perfusione miocardica ridotta durante stress.

**Modalità e protocolli di infusione (bolo, infusione, flash)**

L'infusione di contrasto può essere effettuata con microboli ripetuti (ad esempio per SonoVue 0.5ml) o con infusione continua, quest'ultima più adatta alla ricerca sulla quantificazione del flusso miocardico. Nella pratica clinica i microboli garantiscono una qualità sufficiente e hanno costi molto ridotti, dell'ordine di grandezza di 20 euro per ogni esame di ecostress.

Il contrasto viene inserito nel protocollo dell'ecostress ed è compatibile con i diversi stressor utilizzati. Per l'analisi della perfusione miocardica in letteratura vi sono pubblicazioni sia con la Dobutamina che con il Dipiridamolo, che meglio si presta dal punto di vista tecnico per la più facile esecuzione e l'ampia letteratura, mentre risultano più limitate le esperienze con lo stress fisico. La figura 5 illustra l'integrazione della somministrazione del contrasto in un tipico protocollo con Dipiridamolo accelerato (0.84mg/kg/6minuti).

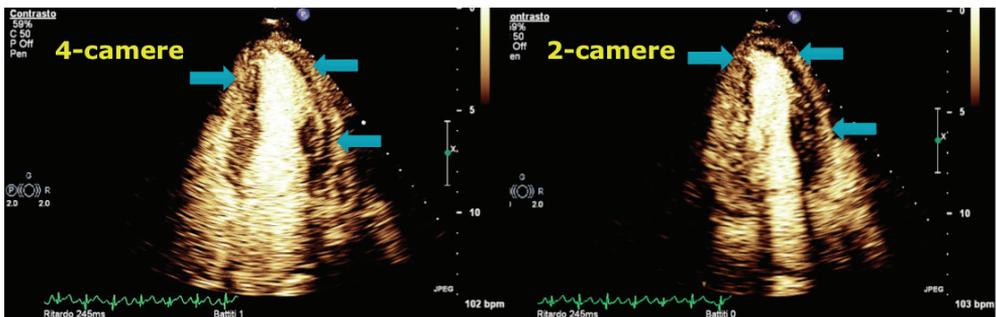


**Figura 5.** Protocollo (cosiddetto accelerato) di infusione in 6 minuti per ecostress con Dipiridamolo ad alta dose (0.84mg/kg/6min).

## Perché l'analisi della perfusione miocardica è importante durante l'ecocardiografia da stress per la rilevazione di una stenosi coronarica?

Dopo la somministrazione di uno stressor (farmacologico o esercizio) la porzione di miocardio a valle di una stenosi coronarica significativa (almeno > 50% del diametro interno) mostra una riduzione nel volume, velocità e flusso ematico rispetto alle zone di miocardio a valle di coronarie non stenotiche. Tale riduzione progredisce parallelamente alla severità emodinamica della stenosi ed è responsabile di un segnale meno intenso conseguente alla ridotta concentrazione di microbolle.

Ciò suggerisce la presenza di malattia coronarica ostruttiva, e può evidenziarsi sia durante l'iperemia indotta da Dipiridamolo che con l'incremento del consumo miocardico di ossigeno indotto da Dobutamina o esercizio fisico (in modo non dissimile da altre metodiche di perfusione come la SPECT).



**Figura 6.** Esempio clinico che mostra i deficit di perfusione-zone nere indicate dalle frecce- nel territorio anteriore e laterale sia in 4 che 2 camere al picco di stress eco mediante dipiridamolo alla dose di 0.84 mg/kg e SonoVue come mezzo di contrasto-immagini estratte dal tempo reale a 1.5-2 secondi dopo distruzione con flash ad alto indice meccanico.

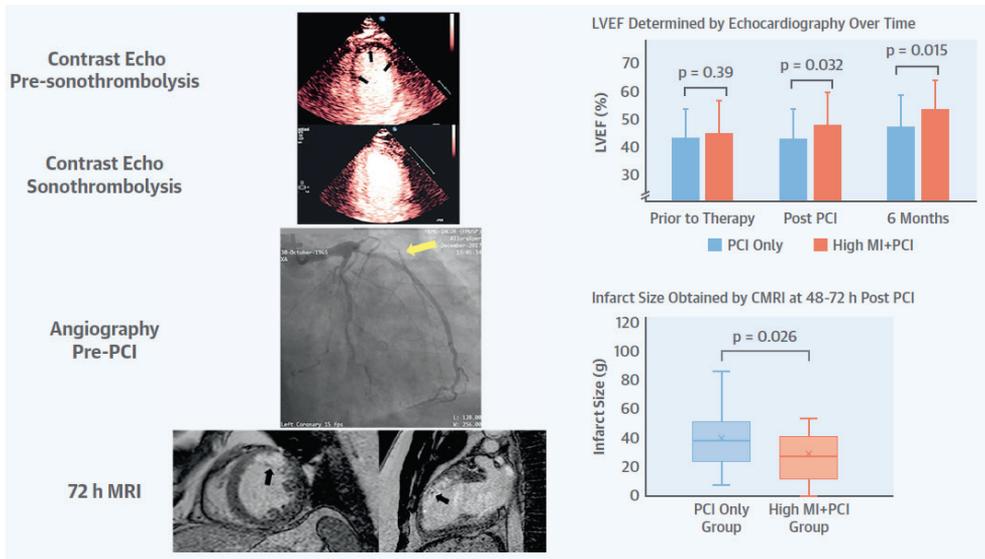
Numerosi studi hanno dimostrato che l'analisi della perfusione miocardica durante ecostress<sup>(4-8)</sup>:

1. ha un'accuratezza diagnostica simile o superiore a quella della SPECT miocardica;
2. ha maggior sensibilità e minore specificità per la diagnosi di coronaropatia rispetto alla sola valutazione di cinetica;
3. combinata con l'analisi della cinetica, migliora l'accuratezza complessivamente grazie a un significativo incremento della sensibilità con un lieve decremento della specificità.
4. L'analisi della perfusione miocardica migliora la capacità predittiva di eventi cardiaci rispetto all'ecostress con analisi standard solo della cinetica.

## Le novità nel campo della “Teranostics”

Nel 2019 possiamo dire che dopo anni di studi su animali e sperimentali su esseri umani è dimostrato (per quanto solo in uno studio singolo-centro, ma prospettico e randomizzato) che l'utilizzo di ultrasuoni nel range di intensità/potenza utilizzati nor-

malmente dagli ecocardiografi in commercio (indice meccanico circa 1.0) è capace di migliorare l'outcome (o almeno importanti indici surrogati come il flusso del microcircolo) nello STEMI, una patologia in cui da anni non si riesce a migliorare la già ottima terapia, dopo l'avvento della angioplastica primaria.<sup>(9)</sup>



Mathias, Jr., W. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2832-42.

**Figura 7.** Lo studio prospettico che ha dimostrato il miglioramento del microcircolo nei pazienti sottoposti ad infusione di microbolle prima e dopo l'angioplastica primaria, con erogazione di impulsi "flash" che sono capaci di aumentare il nitrossido e probabilmente favorire il discioglimento dei trombi.

### Effetti collaterali e controindicazioni all'utilizzo del mezzo di contrasto nella diagnostica.

Lontano dall'aver l'ambizione di una descrizione qui completa dei rari o rarissimi possibili effetti collaterali descritti in scheda tecnica come per qualsiasi prodotto iniettabile, l'esperienza clinica ci porta a considerare l'utilizzo di mezzo di contrasto in ecocardiografia estremamente sicuro, anche a fronte di benefici diagnostici oggi ben dimostrati. Una precauzione d'obbligo, a mio parere, rimane l'esclusione dall'ecocontrasto dei pazienti con anamnesi positiva per pregressi episodi allergici o di anafilassi, anche se non causati da mezzo di contrasto, a scopo precauzionale. Nella nostra esperienza, che si riferisce all'attività svolta negli anni dal 2007 al 2019 e relativa a circa 8000 pazienti (unpublished data) non abbiamo rilevato alcun caso di reazione allergica severa o clinicamente minacciosa per il paziente, per cui riteniamo l'ecocontrastografia una metodica estremamente sicura.

## Bibliografia

1. Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR (2004) Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 44:2185-91.
2. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31:241-274.
3. Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Dec;14(12):1173-82.
4. Senior R, Monaghan M, Main ML et al; RAMP-1 and RAMP-2 Investigators. Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography using a novel ultrasound imaging agent: two Phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2009 ;10(1):26-35.
5. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C (2010) Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 23:1242–1250.
6. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro V, Porter TR (2011) Prognostic value of high dose dipyridamole stress myocardial contrastperfusion echocardiography. *Circulation* 126: 1182 – 1184
7. Thomas D, Xie F, Smith LM, et al (2012) Prospective randomized comparison of conventional stress echocardiography and real-time perfusion stress echocardiography in detecting significant coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 25:1207-14.
8. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro V, Porter TR (2011) Prognostic value of high dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 126: 1182 – 1184.
9. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG et al; MRUSMI Investigators. Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2832-2842.



# ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ECHOCARDIOGRAPHY

**García-Fernandez MA,Md**

*Catedra de Imagen Cardiaca*

*Departamento de Medicina*

*Facultad de Medicina*

*Universidad Complutense de Madrid. España*

Artificial intelligence (AI) is the technical and scientific discipline that has shown the greatest development potential in the last years, starting a revolution similar to the 19<sup>th</sup> century Industrial Revolution. AI invades a great part of our daily lives, from the simplest tasks such as finding our way to our job thanks to Google Maps to more complex ones, such as measuring the ejection fraction in an echocardiographic study. Andrew McAfee, one of the most well-known scientists in this field, describes AI as the 'electricity of the 21st century' when trying to grasp the future omnipresence of this technology. The term 'artificial intelligence' was officially coined in 1956 by Marvin Minsky, John McCarthy and Claude Shannon during The Dartmouth Summer Research Project on AI, which is considered the germinal event that allowed AI to emerge as a new scientific field <sup>(1)</sup>. In a simple way, we can define AI as a machine-generated activity that imitates the intellectual and knowledge functions that we associate with human intelligence such as reasoning, learning and problem-solving.

Echocardiography is the diagnostic method considered the basic pillar of cardiac imaging techniques due to its wide-spread use both in the diagnosis and the prognosis of cardiac pathologies. However, there are many situations in which the diagnosis based on the observer's experience and the use of different guidelines do not allow for a reasonable or simple diagnosis. Some examples are the differential diagnosis between pathological or physiological hypertrophy, positive stress echocardiograms, and establishing a diagnosis between constrictive and restrictive pathologies among many others. A weak point of this technique is the high degree of inter-observational variability in the measurements in ventricular volumes and ejection fraction, especially in poor quality echocardiograms just to name a few.

The use of AI in echocardiography, especially in machine learning methods, can allow for an improvement in diagnostic capacities as well as in the secure retrieval of information about anatomy and cardiac function which could modify the future use of this technique in our daily practice.

## Artificial intelligence, machine learning and deep learning

In the field of AI, machine learning stands for the ability of machines to learn for themselves using big datasets with minimal supervision. Hence, instead of using static coding rules, machine learning allows computers to learn for themselves. A very well-known example is GoogleDeep Mind's AlphaGo, who defeated the world's number one Go player applying machine learning techniques and using a big database containing strategies from expert players to learn. This type of learning makes the most of the current computer's calculating power which allows them to easily process large datasets in short periods of time. A typical use of machine learning is spam detection in email accounts. We feed the machine information about the emails we receive and what we consider spam and from this information, the machine learns to distinguish between them by herself.

The 2010s saw important progress in machine learning as computers began to learn directly from data without any kind of human supervision, which is what we know as deep learning. Deep learning uses neural networks mirroring the human brain and, more specifically, human retinal neural connections. A neural network can learn from data and it can be trained to recognize patterns, classify data, and predict future events. The basic element in a neural network is the node and, as seen in figure 1, it receives external stimuli ( $I_1$  and  $I_2$ ), and each stimulus has a weight ( $w_1$  and  $w_2$ ) in the final output. Problems arise when we form a network with several neurons or neural networks. To put it simply, a neural network groups together nodes in different types of layers: input layers, hidden layers, and output layers (figure 2). The units connected to the external environment are called input layers or neural input layer. There are as well neural output layers that provide the system with an answer. There are other units (neurons) that are simply connected to other neurons in the system, called hidden units due to their lack of direct contact with the input and output information in the system.

Let's suppose we want to create a network to predict the price of a hotel room. To begin with, we have four neurons in the input layer, each of them devoted to a specific question: city, hotel, reservation date, and type of room. The input layer feeds the information to the next layer – or hidden layer – that carries out a series of calculations and transfers them to the next layers. Each neural connection is associated with the weight or 'importance' of the data (in the hotel room example, we are giving more importance to the reservation date) and the output layer offers us a prediction of prices. If we make a mistake, the machine will run trials until the best solution is found. It is of the utmost importance that we feed the machine real-life data so references from reality are incorporated.

There are three different types of neural networks, each of them with a different

type of application. Deep neural networks are primarily used in the treatment of texts; recurrent neural networks are used for sequential data (i.e. the value of a company share which depends on the value of the previous day); and finally, convolutional neural networks are the most common for the treatment of images.

### **Convolutional Neural Network (CNN)**

This type of neural network is basically used for the effective processing of video images. Let's suppose we have an echocardiographic image of 300px x 300px with three basic colors: red, green and blue. If we use a standard neural network to obtain all the information from each image, we should get more than 9,00,000 initial neurons ( $[300 \times 300] \times 3$ ) before moving to the next layer, which implies a capacity for connections between layers extremely complex to handle. With a convolutional neural network, the initial image is simplified by applying a convolutional filter to the entire image. "Deep" is an adjective that refers to multiple layers of neurons. The lower layers typically recognize simple features such as edges. The next layers recognize combinations of simple features, edges, and circles, and thus each layer provides increasing levels of abstraction. The features in the top layer are typically used in a multinomial logistic regression model, which provides a probabilistic output for classification. Once the machine creates a calculation algorithm, it is necessary to take a basic and very important step: the testing, that is, checking how well the algorithm makes prediction using new data.

### **Artificial Intelligence in cardiac imaging: The case of echocardiography**

Echocardiography is without a doubt the most used diagnostic technique in cardiology. The use of AI makes up for some of the limitations of this technique and it opens new doors for a more efficient use.

#### *Identification and recognition of echocardiographic views.*

The starting point for the evaluation and analysis of an echocardiogram using artificial intelligence is teaching the machine to recognize the echocardiographic view as well as the study method we are using: M mode, Doppler, or standard echocardiography. It is obvious that machine detection of echocardiographic sections is a fundamental step for the incorporation of AI in echocardiography as experts on this field carry out this task almost automatically and intuitively. Kamis<sup>(2)</sup> confirms how using machine learning algorithms, it is possible to accurately recognize 95% of views. In this sense, Mandani<sup>(3)</sup> has recently proved it is possible to train the neural network to identify and classify 15 different types of echocardiographic sections with an accuracy of 98% (figure 3) using convolutional neural networks and deep learning.

## *Measurement of quantitative parameters*

One of the most important points of echocardiographic interpretation is the quantification of measurements, which is a basic step the decision-making process. A classic example is the determination of volumes and the determination of ejection fraction of both the right and left ventricle. Using random forest algorithms, the Chicago Group of R. Lang <sup>(4,5)</sup> has proved the capacity of echocardiography for a precise tracing of endocardial borders and therefore the cavity volumes with values similar to those of the gold standard of MRIs. In this sense, the development of the 'heart model' that this group has begun, has been the first application of artificial intelligence in echocardiographic equipment and its practical use in everyday medical practice (figure 4).

Automation of measurements not only will allow for better reproducibility, but it will also bridge the gap between the expert and the beginner when it comes to accuracy in this technique. This means, without a doubt, an increase on the diagnostic safety of echocardiography, especially as it is being used more and more these days by non-expert cardiologists. On the other hand, semi-automatic algorithms have been created that allow for the measurement of complex parameters such as the automatic quantification of 3D PISA <sup>(6)</sup>, 3D measurement of the mitral valve <sup>(7)</sup>, and recognition of aortic root and aortic valve patterns <sup>(8)</sup>, which again obtain more accurate measurements and better computing speed.

## *Comprehensive Definitive Diagnosis with AI*

The ultimate interest of these techniques relies on establishing a definitive diagnosis in different situations in which this is especially complicated and requires great experience from the user. A typical example is the distinction between physiological and pathological hypertrophy in athletes. Hence, the use of AI with artificial neural networks and random forests has been proposed because it is able to establish a differential diagnosis between these two situations with a sensitivity over 95% <sup>(9)</sup>.

Omar <sup>(10)</sup> has recently proved that convolutional neural networks can be used to increase diagnostic security in stress echocardiography as this procedure is subjective and requires a high degree of expertise. After analyzing different models (random forest, deep learning, and support vector machines), convolutional neural networks show high sensitivity (81%) when compared to an experienced user, hence lending themselves to their use for decision making in the study of stress echocardiography. Sengupta has recently demonstrated the utility of a machine learning algorithm for establishing a differential diagnosis between constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy with an accuracy of 90% <sup>(10)</sup>, even though this is one of the most com-

plex diagnosis in echocardiography. Equally, Zhang has trained convolutional neural networks in the study of 14,000 cases demonstrating the network's ability to offer a precise diagnosis for pulmonary arterial hypertension, amyloidosis, and hypertrophic cardiomyopathy<sup>(1)</sup>. New works are being quickly incorporated every day to this field of study that confirm the utility of the methods in new clinical scenarios, hence expanding its use in practice.

### **Future applications of the use of AI in echocardiographic interpretation**

When talking about artificial intelligence specifically in diagnostic imaging techniques, the question always arises whether imaging experts are a medical 'breed' ready to disappear in the face of the introduction to the medical field of machines that diagnose with more precision than we do. It is obvious that our way of working will change as AI is incorporated into our routines. It must be noted that we are in the early days of this method – such as the M Mode of AI – and there are infinite potential applications, but I do not think we should worry about being displaced by machines. On the contrary, we should welcome them as a tool that will help the human brain be more effective. We must remember that the human brain has an innate capacity for abstraction, reasoning, common sense, and integration of knowledge. One of the great virtues of the association among the billions of neurons we have is the ability to establish hierarchical patterns of knowledge based on previous experiences, which is impossible even to be imagined by the simplistic artificial neural networks of a computer.

Believing that the machines we are creating are going to displace us means not having enough confidence in the brains that created these machines. Instead, machines will liberate us from tasks that complicate our routines as other machines have liberated us from tedious work (from the washing machine to the harvesting machines on the fields). These machines will make us more effective and give us the time and space for better resolution capacity with the elimination of tedious calculations and less wasted time. This will result in more accurate calculations that will bridge the gap between the expert and the beginner, and it will grant us the time to make communicating with patients the focus of our profession. We are in the early days of this new method and we should wait for the refinements of its use to define its place in daily clinical practice, even though its first steps already promise a spectacular future.

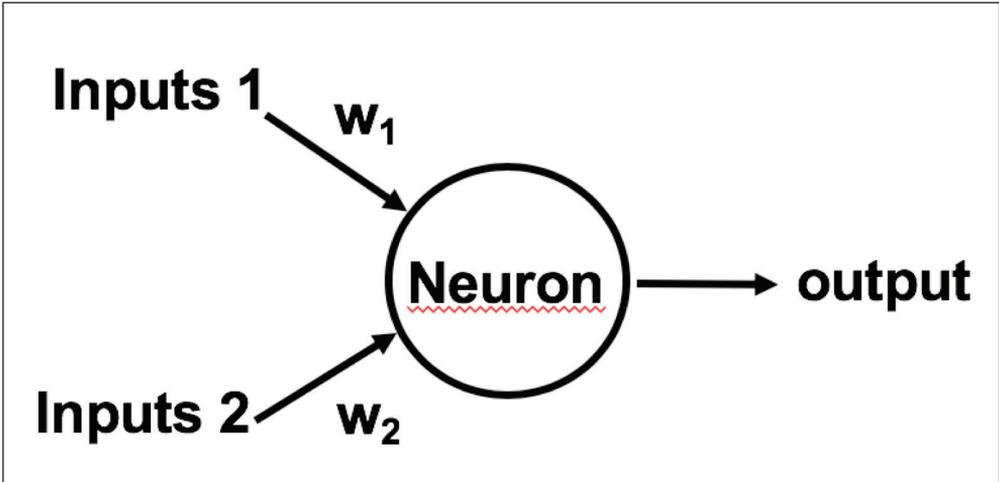


Figure 1: Artificial neuron receives one or more inputs and sums them to produce an output.

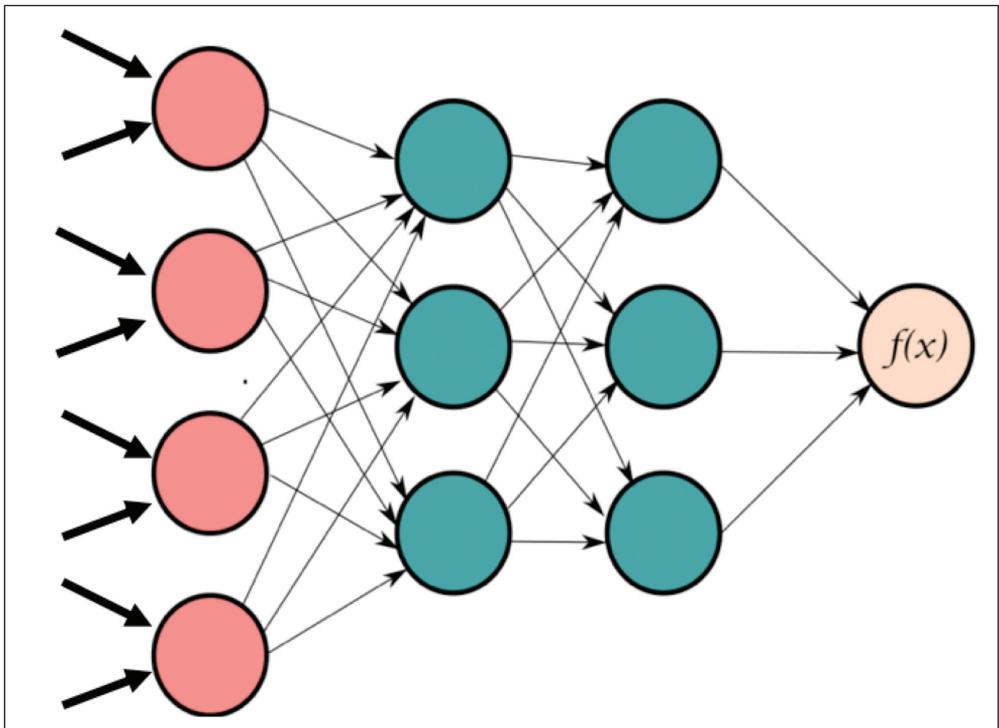
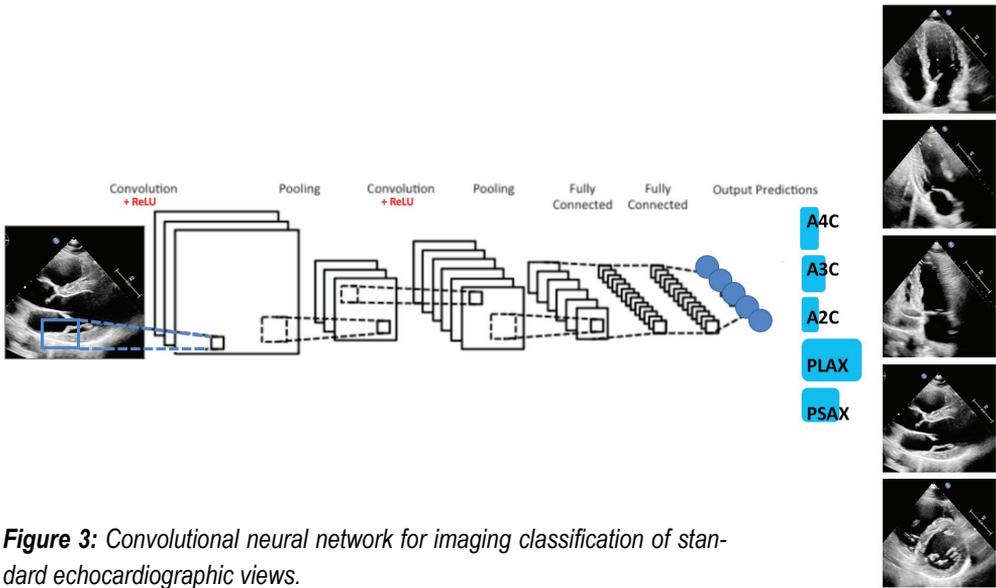
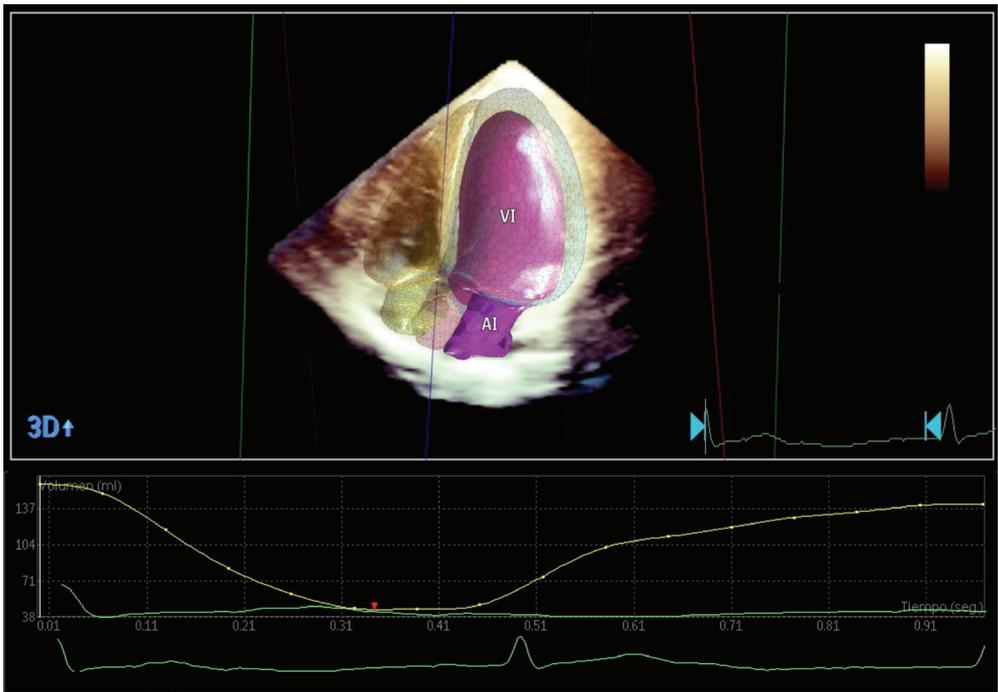


Figure 2: A simple neural network with neuron. Input layer, hidden layer, and output layer.



**Figure 3:** Convolutional neural network for imaging classification of standard echocardiographic views.



**Figure 4:** Analysis of volumes and ejection fraction of the left ventricle using machine learning random forest algorithm with the heart model method

## Bibliography

1. Kaplan A, Haenlein M, Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence, *Business Horizons*, 2019;62-15-
2. Khamis H, Zurakhov G, Azar V, Raz A, Friedman Z & Adam D. Automatic apical view classification of echocardiograms using a discriminative learning dictionary. *Medical Image Analysis* 2017 **36** 15–21.
3. Madani A, Arnaout R, Mofrad M, Arnaout R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *NPJ Digit Med*. 2018; 6:1–8
4. Machine Learning–Based Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Size and Function: Validation Against Cardiac Magnetic Resonance D Genovese, , N Rashedi, MD et al J Amer Society of Echo, 2019 in press
5. Tamborini G, Piazzese C, Lang RM, et al. Feasibility and accuracy of automated software for transthoracic three-dimensional left ventricular volume and function analysis: comparisons with two-dimensional echocardiography, three-dimensional transthoracic manual method, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:1049–1058.
6. De Agustin JA, Marcos-Alberca P, Fernandez-Golfin C, 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.
7. Kagiya N, Toki M, Hara M, et al. Efficacy and accuracy of novel automated mitral valve quantification: three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *Echocardiography*. 2016;33:756–763
8. Calleja A, Thavendiranathan P, Ionasec RI, et al. Automated quantitative 3-dimensional modeling of the aortic valve and root by 3-dimensional transesophageal echocardiography in normals, aortic regurgitation, and aortic stenosis: comparison to computed tomography in normals and clinical implications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:99–108.
9. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT & Sengupta PP. Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2016 **68** 2287–2295

10. Omar HA, Domingos JS, Patra A, Upton R, Leeson P & Noble JA. Quantification of cardiac bull's-eye map based on principal strain analysis for myocardial wall motion assessment in stress echocardiography. In *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, 2018.
11. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, Lassen MH, Fan E, Aras MA, Jordan C, Fleischmann KE, Melisko M, Qasim A, Shah SJ, Bajcsy R, Deo RC. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice: feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation*. 2018;138:1623–1635.



**UPDATE SUGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI DELL'ECOCARDIOGRAFIA IN ITALIA  
(DALLA FORMAZIONE DEGLI OPERATORI AL REFERTO 2007-2019)  
DOCUMENTO DI CONSENSO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ECOCARDIOGRAFIA  
E CARDIOVASCULAR IMAGING (SIECVI) A CURA DEL S.O.  
ACCREDITAMENTO E CONSIGLIO DIRETTIVO SIECVI 2017-2019**

***Ines Monte, Benedetta De Chiara, Gloria Demicheli, Pierluigi Aragona,  
Roberta Ancona, Francesco Antonini-Canterin, Rodolfo Citro, Paolo Colonna, Mauro  
Giorgi, Antonio Mantero, Vincenzo Manuppelli,  
Licia Petrella, Alfredo Posteraro, Frank Benedetto***

*Ines Monte, AOU Policlinico, Università di Catania. (S.O. Accreditemento e Consiglio Direttivo)*

*Benedetta De Chiara, Dip. CardioToracoVascolare "De Gasperis" (S.O. Accreditemento)*

*Gloria Demicheli, Studio Radiologico Alliance Medical. ASO Alessandria (S.O. Accreditemento)*

*Pierluigi Aragona, Ospedale "G. Chidichimo" ASP, Cosenza (S.O. Accreditemento)*

*Roberta Ancona, Ospedale S. Maria delle Grazie, Pozzuoli (S.O. Accreditemento)*

*Francesco Antonini-Canterin, O.R.A.S. Motta di Livenza (TV) (Consiglio Direttivo)*

*Rodolfo Citro, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno (Consiglio Direttivo)*

*Paolo Colonna, AOU Policlinico, Bari (Consiglio Direttivo)*

*Mauro Giorgi, AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino (Consiglio Direttivo)*

*Antonio Mantero, EcoCardioService Srls, Milano (Consiglio Direttivo)*

*Vincenzo Manuppelli, AOU Ospedali Riuniti di Foggia (Consiglio Direttivo)*

*Licia Petrella, Ospedale Civile di Teramo (Consiglio Direttivo)*

*Alfredo Posteraro, Ospedale San Giovanni Evangelista di Tivoli (Consiglio Direttivo)*

*Frank Benedetto, GOM Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria (Consiglio Direttivo)*

## **Introduzione**

A 10 anni dalla prima pubblicazione del documento sull'organizzazione dell'ecocardiografia in Italia<sup>[1]</sup> si è ritenuto necessario produrre un aggiornamento e una rivalutazione sulla base dell'evoluzione tecnologica e dei fattori culturali e sanitari che, negli ultimi anni, hanno cambiato "il modo di fare eco" inteso come strumento al servizio dei diversi percorsi clinici.

Negli ultimi 50 anni una straordinaria innovazione nel campo dell'applicazione degli ultrasuoni in cardiologia ha reso l'ecocardiografia una metodica di indagine indispensabile per la diagnosi e per la valutazione prognostica e funzionale delle più importanti cardiopatie. Infatti, da una parte è notevolmente aumentato il numero di pazienti che possono giovare dell'esame ecocardiografico, basti pensare alla valutazione della cardiotoxicità da chemioterapici nei pazienti oncologici o alla

valutazione del paziente pneumologico o chirurgico o ancora all'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea in sala operatoria; dall'altra è possibile scegliere la giusta metodica per ogni singolo paziente e per ogni scenario clinico, dall'ecostress per la cardiopatia ischemica, all'ecotransesofageo per lo studio delle valvulopatie e delle protesi, nonché all'ecocardiografia tridimensionale applicata al transesofageo per la valutazione e il trattamento percutaneo della valvulopatia mitralica e per il monitoraggio del paziente, oltre che durante procedure di interventistica, anche in sala cardiocirurgica e di elettrofisiologia.

Gli ecocardiografi oggi disponibili offrono al cardiologo clinico una qualità di immagine molto elevata e una grande quantità di informazioni anatomiche e funzionali. Il veloce sviluppo tecnologico ha fornito anche apparecchi portatili di buona qualità e capacità di analisi, rendendoli sempre più idonei ad un utilizzo ottimale anche al letto del paziente, non solo in unità coronarica e nei reparti di cardiologia, ma anche, per esempio, in pronto soccorso per la diagnosi e il trattamento delle emergenze cardiologiche e per l'effettuazione di un corretto triage.

La facilità di utilizzo delle apparecchiature, associata a una migliore qualità delle immagini, a una loro più semplice interpretazione, nonché all'applicazione in aree non cardiologiche, ha stimolato medici e tecnici ad avvicinarsi alla metodica ecocardiografica e ad intraprendere percorsi di formazione specifici, con la conseguente fioritura di Corsi di ecocardiografia, Master e Minicorsi, organizzati dalle Società Scientifiche o dalle Università, ma anche da cardiologi cultori della materia, in occasione di eventi congressuali, strutturati in modo indipendente e non sempre in maniera ordinata.

Oggi il problema non è più quello di acquisire immagini di un particolare dato anatomico o solo di risolvere un quesito di carattere funzionale, ma piuttosto quale sia la tecnica, la modalità e la macchina più idonea, poiché per ogni quesito clinico sono disponibili varie opzioni per i diversi specialisti. Abbiamo bisogno di capire come possiamo migliorare la diagnosi e come poter trasferire al meglio i risultati al management clinico. Questo comporta che i programmi cardiologici educativi (compresa la formazione e la certificazione delle competenze) debbano essere adattati in base alle innovazioni tecnologiche, alle nuove applicazioni ed esigenze.

### **SIECVI e imaging multimodale**

L'imaging multimodale non invasivo del cuore si propone oggi come innovazione promettente nella pratica clinica, in diversi scenari, oltre che nella ricerca, e spinge verso un approccio integrato alla patologia cardiovascolare multimodale, comprensivo della valutazione di morfologia, fisiopatologia, biologia, stratificazione del rischio, prognosi e guida alla terapia. Inoltre, bisogna considerare la complessità dell'approccio multimodale e la necessità di una interazione continua con ambiti che riguardano biomedicina, bioingegneria, epidemiologia e statistica<sup>[2]</sup>.

Questo processo rappresenta un cambiamento sia per gli specialisti in ambito cardiovascolare sia per le società scientifiche di cardiovascular imaging, che sarà più evidente negli anni futuri, ma che è già riconoscibile nella nostra società scientifica con il nuovo nome di SIECVI e con la sua mission di *“Raccogliere tutti coloro che promuovono, studiano e applicano l’imaging cardiovascolare in Italia”* [3].

## **La formazione**

La SIECVI promuove da diversi anni l’organizzazione di Corsi di Formazione, in coerenza con le finalità istituzionali proprie di una società scientifica di settore ed ha assegnato più di 4000 certificazioni negli ultimi 15 anni.

Il crescente impatto dell’ecocardiografia nel percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti impone una particolare cura e formazione degli operatori al fine di garantire la qualità del prodotto finale. *Sapere e saper fare* divengono punto centrale di questa strategia, che si propone di diffondere e garantire sul territorio nazionale la qualità attraverso percorsi formativi finalizzati alla formazione stessa, alla certificazione e al mantenimento della competenza.

Attualmente, i corsi che mirano a una Certificazione di Competenza sono di 6 tipologie: Ecocardiografia di Base, Ecografia Cardiovascolare Generale, Ecografia Vascolare, Ecocardiografia Pediatrica, Ecografia Cardiovascolare Alta Specialità Transesofagea e da Stress. Essi sono organizzati a livello nazionale avvalendosi della collaborazione di docenti certificati dalla Società. Tutti i corsi prevedono lezioni teoriche, ma dal taglio pratico, che rispondono ad un Syllabus comprendente tutti gli argomenti più importanti della diagnostica ecocardiografica e/o vascolare e terminano poi con un quiz finale di valutazione dell’apprendimento, eseguibile on-line. Successivamente, i corsisti che desiderino ottenere la Certificazione di Competenza, nella tipologia di corso di Formazione frequentato con esito positivo, possono proseguire il percorso accedendo alla successiva fase di training presso Laboratori con tutor accreditato SIECVI e all’esame finale certificativo. E’ ritenuto cruciale il rapporto del discente con il tutor, in quanto è la verifica “sul campo” attraverso la raccolta di un logbook a garantire la qualità dell’operatore che poi riceverà la Certificazione. Una promettente alternativa al tutoraggio, in fase di verifica, è rappresentata da un percorso sperimentale di 2 giorni denominato “Percorso B della certificazione della competenza” in Ecocardiografia Generale, rivolto ai colleghi che già eseguono esami ecocardiografici nella loro realtà lavorativa, ma che hanno difficoltà ad accedere al training. Oltre a “ripassare” i protocolli di acquisizione dell’immagine e le misure ecocardiografiche che vanno rilevate nelle principali patologie, il discente è guidato a verificare le proprie capacità tecniche direttamente nell’esecuzione di un esame ecocardiografico, nella sua acquisizione e misurazione fino alla compilazione del referto, con esercitazioni pratiche su workstation, quindi collettive

e poi individuali via WEB, con relativo esame finale valutativo.

L'apertura dei Corsi a professioni sanitarie non mediche (infermieri, perfusionisti, tecnici di radiologia) è da interpretarsi come un punto di forza nel panorama attuale delle diverse figure professionali che interagiscono con i pazienti.

L'accesso alle Certificazioni anche da parte degli specializzandi, non ammessi fino a qualche anno fa, ha permesso di qualificare chi si dedica quotidianamente all'applicazione clinica della metodica ecografica, materia presente fin dal secondo anno in molte Scuole.

Per contro, operatori già esperti in base a requisiti precisi possono ottenere "direttamente" la Certificazione di Competenza attraverso la presentazione del logbook e il superamento del solo esame finale.

Inoltre, alcune figure professionali come cardiocirurghi, internisti, urgentisti, anestesisti, diabetologi, medici dello sport e medici di medicina generale che "usano" clinicamente l'esame ecocardiografico in ambiti dedicati, richiedono sempre più frequentemente formazione e certificazione.

A fronte di un'apertura così ampia e diversificata la SIECVI cura di mantenere un sufficiente livello di qualità grazie all'apporto dei docenti, dei Tutor e dei discenti che praticano una critica autovalutazione.

E' implicito come la certificazione di competenza non abbia una durata illimitata ma necessiti di una rivalutazione ogni 5 anni per il suo mantenimento. E' interesse del medico stesso proseguire nella pratica, se motivato, di ciò per cui è stato Certificato; pertanto tale rivalutazione è una garanzia di competenze soddisfacenti e durature, che passa attraverso il mantenimento dell'attività ecocardiografica e l'aggiornamento professionale sulla metodica.

Accanto alle 6 tipologie di Corsi di Formazione finora esposte, la SIECVI organizza percorsi formativi specifici (PFS) in base alle professioni, alle patologie e alle metodiche che non prevedono le rispettive Certificazioni, ma che rivestono particolare interesse. A questo proposito ricordiamo PFS in Ecografia Cardiovascolare in Area Critica e in Tridimensionale, e la recente introduzione anche dell'Ecocardiografia Strutturale per la cardiologia interventistica, accanto ai diversi Congressi proposti in ambito Regionale, in Macroaree e Nazionali, la cui frequentazione rappresenta uno, ma non l'unico, indicatore per il mantenimento della Competenza.

Una sfida che la Società accoglie sempre con entusiasmo è il miglioramento della qualità percepita e reale dei Corsi da parte dal Socio. Inserendosi in un ampio panorama di interlocutori, siano essi singoli, siano altre Società o ambiti Universitari, la SIECVI ha la possibilità di condividere conoscenze maturate nel campo della Formazione e della Certificazione.

## Gli Ecocardiografi

La qualità delle apparecchiature negli ultimi anni ha compiuto un ulteriore salto di qualità, anche grazie all'incremento della competizione tra Aziende Costruttrici con relativo miglioramento dell'offerta in base a tipologia e software delle apparecchiature (Tab.1).

Spesso gli "specialist" che presentano l'apparecchio sono dedicati alla cardiologia e non più polispecialistici; sono pertanto sempre più aggiornati e in grado di aiutare il medico a capire come integrare le nuove tecnologie nel work flow quotidiano.

Anche in un pronto soccorso o in un ambulatorio polispecialistico possiamo trovare apparecchiature di buon livello, pertanto una mancata diagnosi per un problema tecnico non trova giustificazione sebbene non sia l'ecografo a fare un buon ecografista.

	<b>Specifiche</b>	<b>Descrizione</b>
<b>Top di gamma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Standard (M-mode, 2D, Doppler e Color Doppler, TDI, strain)</li><li>▪ Avanzate (3D, contrasto)</li><li>▪ Sonda transesofagea</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Di grandi dimensioni, di solito vengono mantenuti fissi in una stanza</li><li>▪ Hardware potenti</li><li>▪ Spesso integrati con software on board</li><li>▪ Sonde transtoraciche estremamente performanti</li></ul>
<b>Fascia intermedia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Standard (M-mode, 2D, Doppler e Color Doppler, TDI, spesso strain)</li><li>▪ Spesso sonda transesofagea</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sono ecografi per esami di routine</li><li>▪ Hardware meno potenti</li></ul>
<b>Portatili</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Standard (M-mode, 2D, Doppler e Color Doppler, TDI, strain)</li><li>▪ Spesso sonda transesofagea</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Estremamente maneggevoli</li><li>▪ Performance diverse in base al costo</li><li>▪ Talora più performanti della fascia intermedia</li></ul>
<b>Hand held/ Pocket-size/ Palmare</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Spesso limitati a 2D e color Doppler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Utili per eco "fast" o integrato nella valutazione clinica (visit-extended)</li></ul>
<b>Multidisciplinari</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Standard (M-mode, 2D, Doppler e Color Doppler, spesso TDI)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Settaggio cardiologico presente, estremamente variabili come performance</li></ul>

## Accreditamento dei Laboratori

La riclassificazione dell'ecocardiografia<sup>[4,5]</sup> è stata un passo necessario e indispensabile in considerazione dell'evoluzione della metodica di cui abbiamo fino ad ora trattato e porta con sé a un inevitabile aggiornamento del capitolo che riguarda i laboratori e il loro accreditamento.

Le definizioni di laboratorio, del prodotto che in esso viene confezionato e dei requisiti di struttura e di realizzazione necessari per arrivare a un risultato con caratteristiche di qualità

erano già stati ben inseriti nei relativi lavori di implementazione e successiva realizzazione del processo che portava all'accreditamento "volontario" dei laboratori stessi [6].

Questo processo è stato affrontato non solo dalla SIECVI, che per prima ha dato inizio a questa procedura, ma anche a livello internazionale da un movimento culturale-scientifico-sanitario che ha definito gli standard di riferimento per garantire, non solo la certificazione degli operatori (medici e tecnici), ma l'efficacia, l'efficienza e la competenza della struttura in cui si opera [7-9].

Coerentemente con gli orientamenti internazionali, la SIECVI si propone di mantenere l'obiettivo di migliorare gli standard di qualità della prestazione e delle attrezzature in modo uniforme sul territorio nazionale, attraverso l'accreditamento volontario secondo standard predefiniti e studiato per essere utilizzato come strumento educativo per migliorare la qualità generale dei laboratori.

La maggioranza dei laboratori presenti sul territorio svolge attività di ecografia cardiovascolare che può essere definita di screening, mentre esistono strutture che hanno volumi di lavoro maggiori con un livello diagnostico più complesso, dato prevalentemente dalla tipologia dei pazienti e delle loro patologie ma anche dalle modalità di ecocardiografia eseguite (per es.: transesofageo, ecostress) e assolvono anche al compito di insegnamento e ricerca. È noto, comunque, che tutte le strutture che operano nel campo della salute hanno dei numeri critici al di sotto dei quali non si è in grado di mantenere una sufficiente qualità delle prestazioni.

Nella riedizione dei criteri per l'accreditamento dei Laboratori SIECVI, la scelta del Consiglio Direttivo 2017-2019 è stata quella di salvaguardare la qualità dei Laboratori richiedendo un volume di lavoro sufficiente a mantenerla e, allo stesso tempo, identificare quei laboratori che possono rappresentare punti di riferimento SIECVI in coerenza con gli obiettivi formativi che la Società persegue.

Si è deciso, pertanto (Tab.2), che il **Livello I** di accreditamento in Ecocardiografia Transtoracica è rivolto ai laboratori a minor flusso e tipologia (piccole strutture, territoriali, privati, ecc.) nelle quali generalmente opera un solo cardiologo. Per questo livello è richiesto un numero minimo di 500 esami ETT/anno e deve essere presente almeno un cardiologo con certificazione SIECVI in Ecografia Cardiovascolare Generale, che è il responsabile del laboratorio. Non cambia il livello la circostanza che nel Laboratorio si eseguano o no esami di specialità

Il **Livello II** è rivolto ai laboratori inseriti in strutture a organizzazione più complessa (Ospedali pubblici o accreditati, Università). Per la concessione di tale livello devono essere posseduti tutti i criteri del Livello I. E' necessario un volume di lavoro/anno di almeno 1500 esami e, in aggiunta, l'esecuzione di almeno una tipologia di esami di Specialità (ETE, Stress, Vascolare, Pediatrico) in numero superiore a 200/anno. Oltre al Cardiologo responsabile, come per il primo livello, deve essere presente almeno un altro cardiologo con certificazione SIECVI in Ecografia Cardiovascolare Generale.

Il responsabile o altro cardiologo del gruppo deve essere certificato SIECVI per l' specialità richiesta. In questo livello si è scelto di inserire, oltre al volume di esami complessivo necessario, anche attività di tutoraggio (verso corsisti SIECVI o specializzandi) e di ricerca. In particolare il laboratorio deve formare almeno 2 corsisti SIEVI e/o specializzandi per anno e, nel periodo di 5 anni di validità della certificazione, dovrà essere dimostrata almeno 1 pubblicazione.

A fronte delle nuove e diffuse esigenze derivate dall'applicazione dell'ecocardiografia alla cardiologia strutturale, il CD ha ritenuto di inserire il **Livello II Strutturale** che identifica laboratori con accreditamento di Livello II in cui si eseguono anche esami a supporto della cardiologia strutturale e della cardiochirurgia. Questi laboratori sono in contatto con Emodinamica e Cardiochirurgia, eseguono almeno 100 ETE dedicati, è presente almeno un cardiologo con certificazione ETE SIECVI, costituiscono riferimento per training specifico in ecocardiografia strutturale.

Il processo di accreditamento viene effettuato attraverso la compilazione online della modulistica (Mod 3 e Mod 4) attraverso piattaforma online presente sul sito SIECVI ([www.siecvl.it/certificazione-e-accreditamento/accreditamento-laboratori/](http://www.siecvl.it/certificazione-e-accreditamento/accreditamento-laboratori/))

La richiesta di accreditamento viene valutata da una commissione preposta che esprime il proprio parere. In caso di approvazione l'Accreditamento è valido per 5 anni dopo i quali è necessario sottoporre di nuovo la richiesta.

<b>Tabella 2: ACCREDITAMENTO LABORATORI</b>					
	<b>Esami/anno minimi previsti</b>	<b>Operatori certificati SIECVI</b>	<b>Metodiche</b>	<b>Didattica</b>	<b>Ricerca</b>
<b>LIVELLO 1</b>	≥500 ETT	1 cardiologo responsabile certificato ETT	ETT	-	-
<b>LIVELLO 2</b> <b>Tutti i requisiti del Liv 1 + propri del liv 2 + almeno 1 specialità</b>	≥1500 ETT + ETE o STRESS ≥200 esami/anno o VASCOLARE ≥200 esami/anno/ distretto o PEDIATRICO ≥200 esami/anno	2 cardiologi Certificati:  • 1 cardiologo responsabile certificato ETT  • 1 cardiologo con certificazione di specialità praticata	ETT + 1 Specialità ETE o STRESS o VASCOLARE o PEDIATRICO	Tutoraggio corsisti SIECVI o specializzandi (almeno 2/anno)	Pubblicazioni di settore e/o studi multicentrici SIECVI (almeno 1/5 anni)
<b>LIVELLO 2 strutturale</b> <b>Tutti i requisiti del Liv 2 + ETE strutturale</b>	≥1500 ETT + ≥100 ETE a supporto della cardiologia strutturale e della cardiochirurgia	2 cardiologi Certificati:  • 1 cardiologo responsabile certificato ETT  • 1 cardiologo con certificazione ETE praticata	ETE+ strutturale	Come sopra	

## Il referto ecocardiografico

Il referto scritto dell'esame ecocardiografico rappresenta la sintesi delle informazioni raccolte nel corso dell'esame. Per essere definito completo deve rispondere a requisiti di adeguata esposizione dei dati, di sintesi, di facile comprensione e deve offrire conclusioni diagnostiche chiare, comprensibili e coerenti sia con le descrizioni morfologiche e numeriche espresse sia con il quesito clinico posto nell'indicazione all'esame.

Il referto comprende una parte generale e una conclusiva finale con caratteristiche comuni ad ogni tipologia di esame, e una parte specifica per il tipo di esame effettuato.

### a) Parte generale

- Dati generali con informazioni demografiche e identificative: *Nome e Cognome del paziente e numero identificativo, sesso, data di nascita, età, peso, altezza, BSA, PA, indicazione all'esame, data di esecuzione, qualità dell'esame*

### b) Parte specifica

- ETT, ETE, Ecostress, Vascolare, Pediatrico

### c) Parte conclusiva (finale)

- Conclusioni diagnostiche

Il referto ecocardiografico, utilizzando preferibilmente software di refertazione e database di dati ecocardiografici, dovrà riportare la descrizione morfologica, i parametri morfologici e funzionali delle varie strutture preferendo la valutazione quantitativa, con particolare rilievo a strutture e parametri che presentano anomalie, ed elencare chiaramente quelle strutture che, potenzialmente rilevanti per la risposta al quesito clinico posto in indicazione, non si sono potute esplorare per motivi tecnici.

Per sezioni, misurazioni, range di normalità e data set per specifiche patologie, si fa riferimento alle attuali Linee Guida di riferimento ASE-EACVI <sup>[10,11]</sup>

### *Necessità di allegare le immagini al referto testuale*

Il referto deve essere sempre accompagnato dalla documentazione iconografica (immagini fisse in numero variabile o in movimento di durata variabile) a discrezione dell'operatore/refertante ma comunque dimostrative degli aspetti più significativi riportati nel referto stesso. Il Laboratorio di Eco deve essere, quindi, dotato di un archivio delle immagini in movimento, locale o con server centrale, relativamente a tutti gli esami effettuati.

Al momento non esiste una specifica disposizione di legge riguardante l'archiviazione degli esami ecocardiografici, ma si fa riferimento alle disposizioni che riguardano gli

esami radiologici come espressione delle tecniche di imaging. Il Decreto del Ministero della Salute del 14 febbraio 1997 stabilisce che i referti stipulati dal medico devono poter essere disponibili a richiesta a tempo indeterminato. Per quanto riguarda la documentazione iconografica, ove essa non venga consegnata al paziente, questa deve essere custodita e resa disponibile per un periodo non inferiore a 10 anni.

Molto più rilevante, e in linea con lo spirito della legge, è il rendere disponibile ai pazienti che necessitano di far vedere le immagini dell'esame al medico referente (cardiologo clinico, cardiologo interventista, cardiocirurgo, ecc.), la registrazione completa dell'esame su supporto digitale dotato del relativo software di visualizzazione. Le immagini statiche possono essere associate al referto quando abbiano un contenuto informativo sufficiente e necessario, sebbene raramente l'informazione nell'ecocardiogramma sia esaurita dall'immagine statica, diversamente dall'elettrocardiogramma o dalla radiografia del torace.

*La SIECVI raccomanda di accludere al referto l'iconografia in formato elettronico su CD/DVD.*

Qualora le immagini risultassero di pessima qualità deve essere segnalata nel referto la mancanza della documentazione iconografica e il motivo. Per i pazienti interni il referto può non contenere la documentazione iconografica e si può fare riferimento alla registrazione archiviata.

*Chi è abilitato a redigere il referto di un esame ecocardiografico?*

Il referto di qualsivoglia metodica strumentale è l'atto scritto, ufficiale e definitivo con cui vengono comunicati i risultati dell'esame. Si compone, oltre l'esecuzione dell'esame, di diversi momenti che vanno dall'inquadramento clinico anamnestico del paziente all'interpretazione, refertazione e comunicazione della diagnosi. Il suo scopo è di affiancare e guidare il clinico nello studio e nella definizione della patologia e nel trattamento della malattia, in fase diagnostica e di follow-up, attraverso criteri razionali e basati sulla medicina delle evidenze. Rappresenta, quindi, il prodotto di sintesi del lavoro tecnico e delle notizie strumentali, sottoposti a revisione dello specialista della metodica che lo valida con firma autografa e se ne assume pienamente la responsabilità.

In particolare al referto ecocardiografico, espresso descrittivamente, corredato dalla relativa documentazione iconografica, è riconosciuto un indiscutibile valore medico-legale, in quanto considerato alla stregua di una vera e propria certificazione medica. Inoltre, come spesso richiamato in sede medico-legale e legislativa, pur in assenza di una disciplina giuridica di riferimento, trattandosi di prestazione squisitamente specialistica, l'esecutore dell'esame ne risponde in misura maggiore rispetto

alla semplice prestazione medica, tenendo presente l'assunto della diretta proporzionalità tra l'entità della responsabilità medica ed il grado di perfezionamento tecnico del medico esecutore della prestazione (*grado di expertise*) [12-13].

## **I Sonographer**

La professione di tecnico di ecografia cardiovascolare (sonographer) è presente all'estero dal 1990 (USA e UK) e si è progressivamente diffusa in tutto il mondo. Nella maggior parte delle Nazioni tutti gli esami ecocardiografici sono acquisiti da tecnici non medici e poi refertati da specialisti cardiologi. Anche in Italia sono ormai numerose le Strutture, prevalentemente extraospedaliere, che organizzano il lavoro con l'ausilio di tecnici di ecocardiografia [14, 15].

Tuttavia, nonostante la formazione dei sonographer sia basata su corsi di laurea e Master universitari post-laurea, tarda il riconoscimento ufficiale della loro professione nelle strutture pubbliche.

A nostro avviso, la loro presenza nel laboratorio di ecocardiografia migliora il workflow del laboratorio in termini di efficacia per la completezza e qualità delle immagini acquisite, che garantiscono accuratezza e riproducibilità delle relative misurazioni, e per il miglior utilizzo delle risorse tecnologiche e umane del laboratorio stesso, con una diretta ricaduta sulla riduzione delle liste di attesa per pazienti ricoverati e ambulatoriali. La SIECVI, come altre Società Scientifiche Europee quali la Società Europea di Imaging Cardiovascolare (EACVI), sostiene il perfezionamento di tali figure, attraverso percorsi formativi teorico – pratici che portano alla Certificazione di Competenza in vari campi dell'ecografia cardiovascolare, e il riconoscimento dell'attività dei suoi associati sonographer.

## Bibliografia

1. Zuppiroli A, Corrado G, De Crisofaro M, et al. Documento di consenso SIEC. Dalla formazione degli operatori al referto. Documento di consenso sugli aspetti organizzativi dell'ecocardiografia in Italia. *G Ital Cardiol* 2007; 8:49-64
2. Di Bello V, Pugliese NR, Liga R, Barletta V, Santini V, Conte L, et al. Translational cardiovascular imaging: A new integrated approach to target myocardial fibrosis turnover in different forms of cardiac remodeling. *J Cardiovasc Echogr* 2017;27:30-1
3. Antonini-Canterin F, Faganello G, Mantero A, Citro R, Colonna P, Giorgi M, Manuppelli V, Monte I, Petrella L, Posteraro A, Di Bello VA, Carerj S, Benedetto F. Cardiovascular multimodality imaging: It is time to get on board! A Società Italiana di Ecocardiografia e CardioVascular Imaging statement. *J Cardiovasc Echography* 2018;28:1-8.
4. Gullace G, Demicheli G, Monte I, Colonna P, Carerj S, Caso P, Negrini P, La Canna G, proposal on behalf of Settore Operativo Relazioni con le Società Scientifiche and of Task Force on Appropriateness of use and classification of Echocardiography della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare – SIEC. Reclassification of echocardiography according to the appropriateness of use, function- and competence-based profiles and application. *Journal of Cardiovascular Echography* 22 (2012) 91–98
5. Gullace G, Demicheli G, Monte I, Colonna P, Mandorla S, Severino S, Ussia G, Carerj S, Caso P, Di Bello V, La Canna G. on behalf of 'Settore Operativo Relazioni con le Società Scientifiche', of Task Force on Appropriateness of use, classification of Echocardiography of Italian Society of Cardiovascular Echography - SIEC. Educational pathway, competence, indication and quality process of the new classification of echocardiography according to the appropriateness of use and application. *J Cardiovasc Med* 2014; 15: 674-682
6. Gullace G, Carerj S, per la Commissione SIEC ad hoc. Requisiti minimi di accreditamento e gestione per la qualità dei laboratori di ecografia cardiovascolare. *Giornale Italiano di Ecografia Cardiovascolare* 2004; 13: 20-45
7. Kossaiy A, Grollie G.. *Echocardiography Practice: Insights into Appropriate Clinical Use, Technical Competence and Quality Improvement Program. Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2014;8 1–7 doi: 10.4137/CMC.S13645.
8. Eskandari M, Kramer CM, Hecht HS, Jaber WA, Marwick TH. Evidence Base for Quality Control Activities in Cardiovascular Imaging. *JACC Cardiovasc Imag* 2016; 9: 294-305
9. Behera SK, MD, Smith SN, Tacy TA. Impact of Accreditation on Quality in Echocardiograms: A Quantitative Approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:913-22.

10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, LE Sade, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2017) 18, 1301–1310
11. Mitchell C, Peter S, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, RN, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* January 2019; 1-63
12. Linee guida per le procedure inerenti le pratiche radiologiche clinicamente sperimentate (art. 6, decreto legislativo n. 187/2000). (15A08299)
13. L'Atto Medico Ecografico. Doc SIRM-SIUMB. 23aprile 2018.
14. Waggoner AD, Skelly AC. The Profession of Cardiac Sonography and the Status of Professionalization of Cardiac Sonographers *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:335-42)
15. Del Mestre L, Compassi R, Badano LP, Monti ML, Ciani R, Buiese S, et al. I tecnici di ecocardiografia: Una realtà dei soli paesi anglosassoni? L'esperienza di un laboratorio italiano in cui sono attivi dal 1984. *G Ital Cardiol* 2006;7:798-80

# IL PERCORSO B DELLA CERTIFICAZIONE SIECVI LA FASE PILOTA

**Antonio Mantero** <sup>(1)</sup> – **Ines Monte** <sup>(2)</sup> – **Alfredo Posteraro** <sup>(3)</sup>  
**Laura Massironi** <sup>(4)</sup> – **Carlo De Leo** <sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> *Ecocardioservice srls – Direttore scientifico*

<sup>(2)</sup> *Università di Catania - Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità  
Medico-Chirurgiche, professore aggregato di malattie cardiovascolari*

<sup>(3)</sup> *Ospedale San Giovanni Evangelista di Tivoli - UOC di cardiologia - dirigente medico*

<sup>(4)</sup> *Azienda Ospedaliera Polo Universitario San Paolo UOC Cardiologia – Responsabile  
laboratorio di ecocardiografia*

<sup>(5)</sup> *Medimatic srl – Application specialist*

*Ringraziamento: si ringrazia Rosanna Fallica per l'aiuto nella ricerca dei dati storici SIECVI.*

## Introduzione

I corsi di certificazione di competenza in ecocardiografia SIECVI sono stati ideati e realizzati per la prima volta nel biennio 1999-2001.

Da allora ad oggi ne sono stati organizzati 258 (Base, Generale, Transesofageo, Eco-stress, Vascolare, Pediatrico) ai quali hanno partecipato 5674 allievi <sup>(1)</sup>.

È evidente che la felice intuizione di fornire ai nostri soci ed a tutti i cultori dell'ecocardiografia, un valido strumento per avvicinarsi o perfezionare le conoscenze della metodica ha incontrato il favore di moltissimi discenti ed ha avuto uno sviluppo che ha superato le aspettative.

Il limite dei corsi SIECVI è stato il numero insoddisfacente di allievi che ha ultimato il percorso formativo conseguendo la certificazione di competenza.

Infatti, analizzando i dati dal 2013 al 2018 relativi ai corsi più richiesti (certificazione di competenza in ecocardiografia generale), risulta che dei 1438 allievi che avevano superato la parte teorica solo 421 siano riusciti a concludere il percorso.

La Tab. 1 riporta i dati relativi ai partecipanti ed alle certificazioni ottenute nei corsi SIECVI di Ecocardiografia Generale nel periodo 2013-2018.

Corsi di Ecocardiografia Generale anni 2013-2018			
Anno	Partecipanti	Certificati	%
2018	225	61	27
2017	223	59	26
2016	284	61	21
2015	210	62	30
2014	189	93	49
2013	307	85	28
<b>Totale</b>	<b>1438</b>	<b>421</b>	<b>31</b>

Il Consiglio Direttivo SIECVI del biennio in corso (2017-2019), stante l'insoddisfacente percentuale di certificazioni di competenza a fronte dei partecipanti ai corsi, ha cercato di analizzare le ragioni della desistenza di un numero considerevole di partecipanti. I due problemi principali che ostacolano il discente nel completamento del percorso formativo SIECVI sono la difficoltà di ottenere dal proprio Ente di appartenenza l'autorizzazione a frequentare un laboratorio accreditato SIECVI per il tempo necessario a ultimare il training e, soprattutto, la lunga lista di attesa presente nella maggior parte dei Laboratori accreditati.

Considerando l'attuale disponibilità tecnologica offerta dal cloud-computing è stato ideato, grazie alla collaborazione con Medimatic, un percorso alternativo di training limitato alla refertazione di 40 esami predisposti dalla commissione ad hoc.

Il Consiglio Direttivo SIECVI del biennio in corso (2017-2019) ha varato quindi il Progetto pilota denominato "Percorso B" che si propone di offrire una possibilità alternativa di training sul WEB a tutti i discenti che già eseguono in autonomia ecocardiogrammi transtoracici e che, pertanto, non necessitano del training residenziale per imparare la capacità "artigianale" di acquisire un data set completo di immagini e clip.

### **Materiali e metodi**

I presupposti essenziali per poter accedere al "Percorso B" SIECVI di certificazione di competenza in ecocardiografia generale sono:

1. la frequenza del corso teorico residenziale SIECVI di ecocardiografia generale
2. il superamento della verifica finale di apprendimento di quest'ultimo
3. l'autocertificazione della capacità di eseguire in autonomia, nella propria realtà lavorativa, esami ecocardiografici transtoracici.

Per accedere e completare il training via WEB del “percorso B” SIECVI sono quindi previsti i seguenti step.

### 1) *Corso residenziale.*

Al corso residenziale di 2 giorni sono ammessi solo i discenti che siano in possesso, all'atto dell'iscrizione, di tutti i requisiti appena elencati. Il corso ha i seguenti obiettivi:

- Verificare la capacità del discente di acquisire un esame ecocardiografico completo (Mono e bidimensionale, Color Doppler, Doppler PW e CW, DTI) in modalità digitale. Il superamento di questa verifica è obbligatorio per poter accedere alla fase successiva.
- Mettere a punto la tecnica di misurazione dei principali parametri ecocardiografici nei principali contesti patologici.
- Acquisire, con esercitazioni pratiche alle workstation presenti in sala, dimestichezza con la piattaforma di refertazione che verrà successivamente usata per produrre i referti via Web con il PACS di Medimatic.

Il corso è articolato prevalentemente in esercitazioni pratiche al PACS Medimatic che sono focalizzate alla tecnica di misurazione da rilevare negli scenari patologici di più frequente riscontro.

Le sessioni di esercitazioni pratiche sono organizzate suddividendo i partecipanti in due gruppi che, supportati da tutor SIECVI, si alternano alle workstation di Medimatic (dove prendono confidenza con il software di refertazione) ed agli ecocardiografi presenti in sala (dove puntualizzano il “minimal data set” di acquisizione di un esame ecocardiografico transtoracico standard in modalità digitale e, soprattutto, si sottopongono alla verifica effettuata da parte dei docenti SIECVI, della capacità di eseguire in autonomia tale esame ecocardiografico su modelli).

### 2) *Settaggio del sistema di refertazione via WEB*

Dopo aver superato il corso residenziale i discenti passano alla fase di settaggio del sistema che è stata organizzata come segue:

- L'attività di supporto di primo livello per l'installazione del cloud, il primo accesso alla piattaforma, la ricerca degli esami e dei referti in archivio è a cura della Segreteria SIECVI.
- L'attività di supporto di secondo livello per problemi legati all'uso del PACS è fornita da Medimatic.

### 3) *Fase WEB*

I discenti devono refertare 40 esami ecocardiografici predisposti da SIECVI.

Il discente ha accesso al portale SIECVI-Medimatic utilizzando un codice personale di accesso che è fornito dalla segreteria.

Da quel momento può iniziare l'attività di training sui 40 casi avendo come guida le immagini ed i referti nel pdf di ogni esame. Nelle immagini è, infatti, disponibile “in chiaro” la modalità tecnica con la quale sono state rilevate le misurazioni (fig. 1 e fig.2).

## ECO2DCOLORODOPPLER (ECOCARDIOGRAMMA)

<b>Paziente:</b> SIECVI01 MAN01		<b>Data Esame:</b> 04/04/2014	
<b>ID Persona:</b> SIECVI01	<b>Anni:</b> 32	<b>Sesso:</b> Maschio	<b>Data di Nascita:</b> 10/07/1981
<b>Altezza:</b> 1,80 m	<b>Peso:</b> 70 Kg		<b>Sup.Corp.:</b> 1,89 m <sup>2</sup>
<b>Qualità della finestra acustica:</b> Sufficiente.			
<b>Ritmo:</b> Sinusale.			
<b>Approccio:</b> Transtoracico.		<b>Modalità:</b> 2D, MMODE, Doppler,	
<b>Indicazione Clinica:</b> Chemioterapia.			

### REFERTO

Ventricolo sinistro normale per spessori parietali, dimensioni, cinetica regionale ed indici di funzione sistolica e diastolica.  
 Apparati valvolari normali per morfologia e caratteristiche velocimetriche del flusso.  
 Tempo di picco sul tratto di efflusso del ventricolo destro maggiore di 105 msec, segno indiretto di normali pressioni polmonari medie.  
 Ventricolo destro normale per dimensioni e indici di funzione sistolica.  
 Atrio sinistro e destro di normali dimensioni.  
 Pericardio indenne.

Figurigo Valvola Aortica: Assente  
 Figurigo Valvola Mitrale: Assente  
 Figurigo Valvola Tricuspidale: Assente  
 Figurigo Valvola Polmonare: Assente

Il: 01/04/2019 Ora: 9:07

### ANALISI DEI DATI

AORTA			
<b>Anulus:</b>	2,4 cm	1,26 cm/m <sup>2</sup>	(1,20 - 1,40)
<b>Giunz. ST:</b>	3,7 cm	1,94 cm/m <sup>2</sup>	(1,30 - 1,70)
<b>Radice Aortica:</b>	3,4 cm	1,82 cm/m <sup>2</sup>	(1,30 - 2,10)
MITRALE			
<b>Velocità E:</b>	0,58 m/s		(0,60 - 1,20)
<b>E/A:</b>	1,31		(1,00 - 1,50)
<b>Velocità A:</b>	0,44 m/s		(0,40 - 0,80)
<b>Tempo Dec.E</b>	288 ms		(150 - 200)
ATRIO SINISTRO			
<b>Volume Sist.:</b>	66 ml	35 ml/m <sup>2</sup>	(16 - 34)
VENTRICOLO SINISTRO			
<b>Diam. Diast.:</b>	5,4 cm	2,89 cm/m <sup>2</sup>	(2,20 - 3,00)
<b>Volume Diast.:</b>	106 ml	56 ml/m <sup>2</sup>	(34 - 74)
<b>Volume Sist.:</b>	46 ml	24 ml/m <sup>2</sup>	(11 - 31)
<b>Fraz. d'Eiezz.:</b>	57 %		Metodo: Simpson Biplano
<b>Fraz. Acc.:</b>	%		

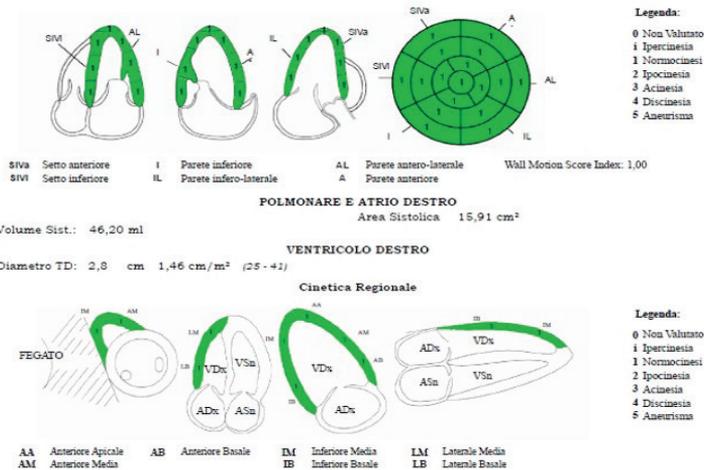
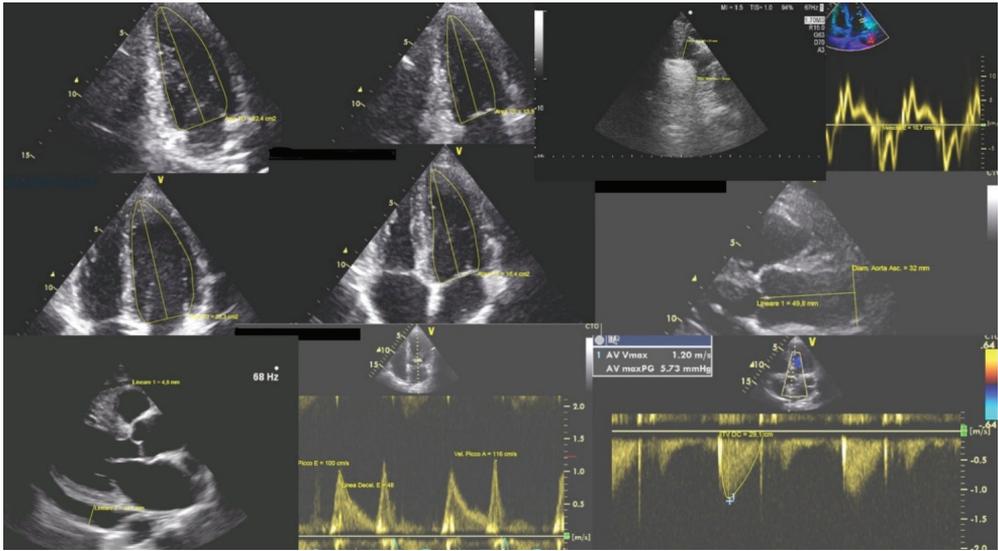


Fig. 1. Esempio di referto fornito agli allievi.



**Fig. 2.** Miscellanea di immagini con riferimenti delle misure effettuate.

#### 4) Fase di verifica

Per concludere il percorso di training via WEB è necessario superare una verifica finale che consiste nella refertazione completa (articolata in misurazioni dei parametri ecocardiografici, produzione di un referto descrittivo e risposta a domande a risposta multipla) di 10 esami ecocardiografici forniti nella piattaforma web SIECVI-Medimatic. I referti vengono valutati sulla base di:

1) correttezza delle misure rilevate. Le misure sono confrontate con la media di quelle effettuate in cieco da tre docenti SIECVI. Il limite consentito è uno scarto da questo valore medio non superiore al 10%. Per superare la verifica dovranno essere state rilevate correttamente almeno il 75% delle misurazioni.

2) correttezza sostanziale e formale dei referti nei quali dovrà essere identificata la normalità/anormalità e, nel caso di anomalie, di quali anomalie si tratta.

3) correttezza del 75% delle risposte alle domande a risposta multipla.

Chi supera i 4 step accede all'esame finale per la certificazione di competenza senza la necessità di produrre un logbook.

In altre parole, tutti gli allievi che terminano il percorso e superano il test di verifica possono accedere all'esame finale in modo del tutto analogo a coloro i quali, invece, decidono di optare per la abituale frequenza in un laboratorio accreditato SIECVI.

#### Fase pilota

Nella fase pilota del progetto sono stati organizzati 2 corsi residenziali di 2 giorni uno a Milano, nell'ottobre 2018 ed uno a Roma nel gennaio 2019.

Hanno partecipato complessivamente 29 allievi; tutti hanno superato la verifica finale

di corretta acquisizione del data set eco.

Due partecipanti hanno deciso, in una fase successiva, di continuare il percorso di training tradizionale con la frequenza in un laboratorio accreditato SIECVI.

Hanno quindi effettuato il training digitale SIECVI sul WEB 27 discenti.

Il 1° aprile è stata attivata, per tre mesi, la piattaforma Compacs e sono state inviate ai discenti le credenziali di accesso ai 40 casi caricati sulla piattaforma e corredati dai referti in pdf e dalle immagini con i riferimenti alla tecnica di misurazione prodotti dal comitato scientifico.

Dal 1° aprile al 30 giugno 2019 hanno prodotto dati sulla piattaforma 20 discenti (74%).

Dal 1° luglio al 5 agosto è stata attivata la fase di verifica finale del training via WEB e sono stati resi disponibili 10 esami sui quali i discenti dovranno effettuare misurazioni e stilare un referto. Per questi casi non vengono rese note al discente informazioni se non età, sesso ed indicazione clinica all'esame.

Ogni caso è stato corredato da 3 domande a risposta multipla.

È stato deciso di consentire ad ogni discente la possibilità di refertare i 10 casi in un arco temporale di 24 ore previa la possibilità di prenotare presso la segreteria SIECVI la data di esame (l'apertura del proprio accesso all'esame è disponibile dalla mattina del giorno prescelto fino alla stessa ora del giorno successivo).

### **Limiti del sistema rilevati nella fase pilota**

Le difficoltà maggiori che abbiamo incontrato nella fase di training via WEB sono state le seguenti.

1. Il cloud Compacs funziona solo su S.O. Windows 7/10 e con Internet Explorer non superiore alla versione 11.
2. Per accedere correttamente alla piattaforma e per visualizzare i referti l'utente deve sbloccare le opzioni di sicurezza di Internet Explorer. Per questo passaggio è stato spesso necessario guidare i discenti.
3. Per la rigenerazione delle password, periodicamente obbligatoria, il sistema non indica in automatico i criteri di formulazione. Per questo passaggio è stato spesso necessario guidare i discenti.
4. Gli esami sono in comune tra i vari utenti. Poiché non è possibile la refertazione contemporanea da più utenti dello stesso esame, è accaduto, in caso di accesso contemporaneo, che il programma avvisi l'utente che l'esame che sta selezionando è in quel momento visionato da un altro discente. In questo caso la sola soluzione è stata quella di cercare tra i vari esami uno che non fosse già utilizzato, nello stesso momento, da un altro utente.
5. La Segreteria non ha avuto la possibilità di accedere direttamente ai dati prodotti dagli utenti. Questa funzione è stata una prerogativa riservata solo a Medimatic.
6. La presenza di due attori della assistenza da remoto (segreteria SIECVI e Medimatic) ha evidenziato qualche limite di comunicazione.

## Discussione

La progettazione di un percorso di certificazione di elevata qualità e selettivo è stata una delle chiavi del successo dei corsi SIECVI: i dati sulla partecipazione di 258 corsi con 5674 partecipanti, testimoniano ampiamente il successo di questo progetto.

Sin dall'esordio l'impianto formativo è sempre stato il seguente: una parte teorica di lezioni frontali con una prima verifica finale, seguita da un adeguato periodo di frequenza in un Laboratorio accreditato SIECVI e da un esame finale capace di attestare il livello di conoscenze raggiunte. Dal 2007 è stato anche inserito il logbook con i casi che il discente esegue nel periodo di training.

È indubbiamente insoddisfacente il dato che solo il 31% dei partecipanti riesce a completare il percorso formativo.

Una percentuale così bassa potrebbe anche essere indicativa della serietà del percorso e costituire un valore aggiunto della certificazione SIECVI.

Questa considerazione non ci è parsa però convincente e ci è sembrato utile cercare altre spiegazioni.

È certamente possibile che alcuni discenti, sin dal momento dell'iscrizione al corso di formazione, abbiano esclusivamente l'esigenza di un "ripasso" teorico e dell'acquisizione dei crediti ECM che vengono conseguiti con il superamento della verifica finale sulla parte teorica.

Siamo però convinti che vi siano altre ragioni che possano spiegare una percentuale di interruzione del percorso del 69% dei partecipanti.

Innanzitutto il successo del percorso formativo ha fatto probabilmente emergere il limite più difficilmente superabile: uno squilibrio tra domanda ed offerta di training nei Laboratori accreditati SIECVI.

È indubitabile che, diversamente da quanto avveniva agli esordi del percorso formativo, attualmente sia molto più difficile, per i discenti, trovare ospitalità per acquisire, con la tecnica "artigianale", la capacità di eseguire un esame ecocardiografico.

La ragione sta semplicemente nel numero di richieste che è cresciuto enormemente. A questa difficoltà, soprattutto negli ultimi anni, si sono aggiunte le norme e le procedure burocratiche sempre più complesse e stringenti per ottenere l'autorizzazione a frequentare laboratori di ecocardiografia accreditati SIECVI di Enti diversi da quello di appartenenza.

Infine, ma non ultimo per importanza, le nuove norme sulla privacy hanno determinato delle severe restrizioni legate alla concessione delle autorizzazioni alla estrapolazione, anche in forma anonima, dei referti e delle immagini degli esami eseguiti durante il training. Tutto questo ha reso estremamente difficoltoso, per i discenti, riuscire a produrre il logbook dei propri casi necessario, nel percorso tradizionale, per la certificazione finale.

Recentemente l'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ha fornito

un'istantanea delle pratiche di imaging in 40 paesi della European Society of Cardiology ed ha definito i confini dell'e-learning che è stato definito *“uso di nuove tecnologie multimediali e di Internet per migliorare la qualità dell'apprendimento, facilitando l'accesso a risorse e servizi, nonché a scambi e collaborazioni a distanza”*<sup>(2)</sup>.

Non esiste, al momento, nessun concreto tentativo di formazione a distanza, ai fini dell'ottenimento di una certificazione di competenza, da parte di alcuna Società scientifica.

La SIECVI, per cercare di facilitare la conclusione dei corsi di certificazione di competenza in ecocardiografia, almeno per quei discenti che già eseguono nella propria attività lavorativa quotidiani esami ecocardiografici, ha ideato un percorso alternativo al training tradizionale, sul WEB, denominato “Progetto pilota di percorso B”.

La nostra intenzione è stata quella di offrire un percorso alternativo ai discenti che possono dimostrare di saper acquisire autonomamente un esame ecocardiografico completo.

È stato quindi necessario escludere dal percorso B tutti i discenti che devono imparare anche la manualità nell'acquisizione dell'esame ecocardiografico. Questo tipo di formazione, al momento, costituisce un limite invalicabile che impone al discente la frequenza fisica in un Laboratorio accreditato e l'assistenza del tutor.

I due corsi residenziali hanno dimostrato la possibilità di riuscire a trasmettere senza particolari difficoltà sia la tecnica di acquisizione digitale di un esame ecocardiografico completo di clip ed immagini statiche sia la tecnica di misurazione sul PACS.

Ci siamo resi conto che, per alcuni, è necessario un ripasso di nozioni di base di accesso al WEB che implementeremo nei prossimi corsi. Con questa modifica ci riproiettiamo di snellire la fase di settaggio del sistema di refertazione via WEB riducendo il carico di lavoro dell'attività di supporto sia della segreteria SIECVI che di Medimatic. Al termine dei corsi residenziali, dopo aver verificato la capacità di acquisire un esame ecocardiografico completo di clip ed immagini statiche, è stato possibile avviare alla fase WEB 27 discenti.

Di questi 20 (il 74%) hanno prodotto dati sulla piattaforma. Considerando la novità del progetto e le indubbie potenziali difficoltà del percorso, ci sembra che questa percentuale possa essere giudicata soddisfacente anche se migliorabile in futuro.

I 20 discenti sono stati avviati al WEB training sui 40 casi che hanno ricalcato un case mix medio di indicazioni cliniche analogo a quello di un Laboratorio accreditato SIECVI per il training tradizionale: cardiopatia ischemica, cardioncologia, fibrillazione atriale, cardiomiopatie, esiti di interventi cardiocirurgici, ipertensione, palpitazioni, valvulopatie, prollasso mitralico, cardiopatie congenite, miocardite, ricerca fonti emboliche, versamento pericardico, ecc.

L'unico criterio di scelta selettiva che differenzia questo percorso da quello tradizionale consiste nella selezione di casi con una buona qualità dei media (clip + immagini). È stata ampiamente discussa la scelta di consentire, per i 40 casi della fase di trai-

ning sul web, la visione dei PDF con i referti e la relativa modalità di rilevazione delle misurazioni. La scelta era se consentirne la visione anche prima del referto da parte del discente o di consentirla solo a referto stilato e finalizzato.

La scelta migliore ci è sembrata, trattandosi di un periodo di training, quella di consentire la visione in qualunque momento perché il discente potesse avere a disposizione una guida nel rilievo delle misure e nella stesura del referto.

Le modalità di misurazione e di refertazione dei casi che sono stati proposti nel periodo di training sono quelle descritte in letteratura <sup>(3-6)</sup>.

In sintesi: la capacità di acquisizione del data set era già stata accertata; per trasmettere la tecnica di misurazione e di refertazione abbiamo cercato di riprodurre sul WEB le stesse condizioni ambientali di un laboratorio accreditato SIECVI.

Dal 1° luglio al 5 agosto è stata attivata la fase di verifica finale del training via WEB e sono stati resi disponibili 10 esami sui quali i discenti dovranno effettuare misurazioni e stilare un referto. Per questi casi non vengono rese note al discente informazioni se non età, sesso ed indicazione clinica all'esame.

Ogni caso è stato corredato da 3 domande a risposta multipla.

I criteri di selezione della fase di verifica sono del tutto analoghi a quelli di un percorso tradizionale SIECVI.

È stato deciso di consentire ad ogni discente la possibilità di refertare i 10 casi in un arco temporale di 24 ore previa la possibilità di prenotare presso la segreteria SIECVI la data di esame con l'apertura del proprio accesso dalla mattina del giorno prescelto fino alla stessa ora del giorno successivo.

Abbiamo ritenuto corretto consentire un arco temporale di 24 ore considerando le difficoltà di rilevare le misure da un portale senza la possibilità di poter utilizzare una workstation residenziale e le difficoltà di collegamento via Internet che potrebbero verificarsi in alcune aree del nostro Paese.

Questa fase del progetto è in corso mentre scriviamo il manoscritto.

Una volta terminato il training con il superamento del 4° step i candidati potranno iscriversi all'esame finale per l'ottenimento della certificazione di competenza insieme a tutti gli altri candidati che avranno seguito il percorso tradizionale.

Il sistema ha mostrato dei limiti. Non appaiono attualmente superabili: la necessità di lavorare su sistema operativo Windows 7/10 e con Internet Explorer non superiore alla versione 11, la necessità di sbloccare le opzioni di sicurezza di Internet Explorer e di rigenerare le password periodicamente. Abbiamo, infatti, verificato sul campo che è quasi sempre necessario essere guidati nei passaggi tecnici dalla segreteria. Ci auguriamo che l'inserimento di questi temi nei corsi residenziali possa facilitare il superamento di queste difficoltà che abbiamo rilevato.

Abbiamo invece già identificato, con Medimatic, delle possibili soluzioni per gli altri due limiti enunciati.

Sono state predisposte le seguenti soluzioni: per consentire a più utenti di accede-

re allo stesso esame durante la fase di trainingi casi verranno replicati sul Cloud con la possibilità di un accesso contemporaneo da parte di tutti gli utenti. Infine, è stata implementata una modifica all'accesso alla piattaforma da parte della segreteria SIECVI che consente a quest'ultima di accedere ai dati prodotti dai discenti.

## **Conclusioni**

Il progetto pilota, grazie all'utilizzo delle opzioni tecnologiche disponibili, si è dimostrato fattibile seppure con un indubbio dispendio di energie e risorse materiali.

Appare però irrinunciabile, a 20 anni dall'introduzione dei corsi di certificazione di competenza SIECVI, la necessità di consentire al maggior numero possibile di discenti la possibilità di completare il percorso formativo.

Dopo aver valutato le difficoltà di accesso ai Laboratori accreditati SIECVI ci è sembrato che un percorso alternativo sul WEB sia l'unica soluzione realmente percorribile per migliorare ulteriormente il piano formativo offerto dalla SIECVI.

Questo è un primo passo ma siamo certi che, in futuro, il WEB potrà offrire soluzioni formative innovative ed efficaci che attualmente sono difficilmente immaginabili.

## Bibliografia

- 1) Sistema Gestione Qualità SIECVI (Certificato UNI EN ISO 9001:2015)
- 2) Cosyns B, De Diego JJ, Stefanidis A, et al. E-learning in cardiovascular imaging: another step towards a structured educational approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 May;16(5):463-5.
- 3) Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18, 1301–1310
- 4) Lang RM, Badano PL, Avi VM, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Echocardiogr* 2015;28:1-39.
- 5) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
- 6) Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Sep;11(8):645-58.



# LA RISONANZA MAGNETICA: UNA ESCLUSIVITÀ DEI RADIOLOGI? L'IMAGING CARDIOVASCOLARE TRA MONDO CARDIOLOGICO E RADIOLOGICO

**Santo Dellegrottaglie, MD, PhD**

*Divisione di Cardiologia*

*Ospedale Medico-chirurgico accreditato Villa dei Fiori Acerra (Napoli)*

Nel corso degli ultimi decenni, le tecniche di imaging cardiovascolare hanno vissuto uno sviluppo straordinario. La moderna gestione delle patologie cardiache nelle diverse fasi di screening, diagnosi, pianificazione terapeutica e monitoraggio del decorso non può prescindere dall'impiego coordinato dell'angiografia cardiaca invasiva e di strumenti di imaging non invasivo come l'ecocardiografia, le metodiche di medicina nucleare, la tomografia computerizzata (TC) cardiaca e la risonanza magnetica (RM) cardiaca.

Purtroppo, il dibattito su quali figure mediche dovessero occuparsi dell'esecuzione ed interpretazione degli esami di imaging cardiaco è stato contraddistinto, nel corso degli anni, da divergenze di opinione tra radiologi e cardiologi. Il grado di coinvolgimento delle due professionalità è variato notevolmente nel corso del tempo, in quelle che grossolanamente possiamo suddividere in 3 fasi dell'imaging cardiaco: pre-ecocardiografica, ecocardiografica e post-ecocardiografica (**Figura 1**). Negli anni '60-'70 del secolo scorso l'imaging cardiaco era ancora ad impronta puramente radiologica, essendo incentrato sull'impiego di tecniche di radiologia tradizionale ed angiografiche. Poi, nonostante l'angiografia cardiaca sia stata concepita e sviluppata da radiologi, negli anni successivi il loro ruolo nell'esecuzione dell'angiografia coronarica selettiva è stato completamente rimpiazzato da cardiologi con le competenze necessarie a gestire i momenti di instabilità clinica possibili nel corso di procedure coronariche di tipo diagnostico e, soprattutto, terapeutico. Al tempo stesso, l'introduzione dell'ecocardiografia come metodica non invasiva di prima linea, inizialmente co-gestita da radiologi e cardiologi, ma successivamente nella piena disponibilità di questi ultimi, ha determinato un'ulteriore limitazione del ruolo dei radiologi nella diagnostica cardiaca. Negli ultimi 2 decenni, invece, lo sviluppo di applicazioni di TC e RM per lo studio della patologia cardiovascolare ha riaperto la possibilità per il radiologo di ricoprire un ruolo rilevante nella diagnostica cardiovascolare. Inevitabilmente, ciò ha anche fornito un nuovo terreno su cui esercitare l'antica "rivalità diagnostica" con il cardiologo, in particolare nell'ambito della RM cardiaca.

## **RM cardiaca: peculiarità operative e gestionali**

La RM cardiaca si è largamente imposta come robusta tecnica di imaging non invasivo per la valutazione delle patologie cardiovascolari. Applicazioni ormai consolidate includono: l'analisi delle dimensioni e della funzione ventricolare; la ricerca di ischemia e la valutazione della vitalità miocardica; la caratterizzazione del danno tissutale miocardico non ischemico; lo studio dell'anatomia e della funzione valvolare; la caratterizzazione delle masse cardiache e delle patologie del pericardio<sup>1,2</sup>. Solide evidenze scientifiche accumulate in questi anni hanno confermato l'utilità diagnostica e prognostica delle informazioni fornite dalla RM cardiaca, che è ormai stabilmente inserita in molte linee guida per la gestione delle patologie cardiovascolari. Ciò nonostante, l'utilizzo della metodica è ancora oggi in parte limitato dalla scarsa disponibilità di apparecchiature RM dedicate agli studi cardiologici e di operatori esperti nell'acquisizione e refertazione degli esami.

Dal punto di vista gestionale, l'installazione e l'operatività dei sistemi di RM richiedono specifiche competenze tecniche che tengano conto non soltanto delle necessità relative alla funzionalità a scopo diagnostico di tale strumentazione, ma anche delle particolari implicazioni in termini di gestione e di sicurezza sia ambientale che personale (es. accesso controllato ai locali RM per la prevenzione di incidenti legati agli effetti del campo magnetico). Soprattutto per questi motivi, ma anche per i costi rilevanti legati all'installazione e gestione delle apparecchiature, i laboratori RM per uso clinico sono tipicamente inseriti in contesti organizzativi di tipo radiologico. In molti casi, tutto ciò finisce con il rendere problematico il libero accesso a questo strumento diagnostico da parte di medici non radiologi.

Come già discusso in precedenza, i cardiologi hanno maturato nel tempo un'abitudine consolidata a gestire in prima persona la fase diagnostica della loro pratica clinica e, tra l'altro, questo ha contribuito enormemente ai progressi compiuti nel corso degli ultimi decenni nella diagnosi e cura delle patologie cardiovascolari. Invece, le difficoltà logistiche nell'ottenere una libera fruizione delle apparecchiature RM da parte dei cardiologi, insieme alla scarsa disponibilità di slot da dedicare a questo tipo di esami nelle sovraffollate agende dei servizi di RM, hanno probabilmente ostacolato la piena diffusione della RM cardiaca. Certamente si tratta di un problema diffuso a livello globale, come testimoniato anche da una recente survey condotta nello Stato americano del Massachusetts, in cui soltanto il 7% dei Centri di Radiologia accreditati forniva un servizio effettivo di RM cardiaca<sup>3</sup>.

Attualmente, il ruolo del cardiologo può variare molto a seconda del setting implementato nel singolo Centro di RM cardiaca, passando da casi in cui si limita alla sola richiesta dell'esame, per il resto condotto ed interpretato dal radiologo, a situazioni in cui si occupa di tutte le fasi (inclusa la refertazione) in maniera pressoché autonoma. L'orientamento verso un tipo di organizzazione rispetto ad un altro varia molto nelle

diverse realtà nazionali e può differire in Centri diversi operanti nello stesso Paese. Tuttavia, spesso sono proprio i laboratori di RM cardiaca a gestione cardiologica a raggiungere volumi elevati di attività diagnostica. Ad esempio, nel registro Euro-CMR che ha raccolto dati forniti da 57 Centri operanti in 15 Paesi europei, oltre il 97% dei 27781 esami presi in considerazione erano stati interpretati da cardiologi (da soli o in collaborazione con radiologi)<sup>4</sup>.

Nel concreto, i servizi di RM cardiaca con organizzazione di tipo radiologico raramente impiegano operatori (tecnici e medici) completamente dedicati alla diagnostica cardiologica e spesso finisce con il dover programmare la valutazione di pazienti con problematiche cardiologiche nell'ambito di sessioni miste di imaging RM (**Figura 2**). Nel caso dei laboratori di RM cardiaca con organizzazione di tipo cardiologico, il focus degli operatori e delle attività è invece completamente dedicato ai pazienti cardiologici (ricalcando in buona parte i criteri organizzativi di un laboratorio di ecocardiografia), con possibili vantaggi in termini di efficienza ed efficacia dei risultati ottenuti.

### **Il problema delle competenze e della formazione**

Cardiologi e radiologi seguono percorsi formativi differenti, che determinano lo sviluppo di diverse competenze specifiche applicabili alla RM cardiaca: mentre normalmente il cardiologo è in grado di comprendere meglio il contesto clinico e fisiopatologico dell'esame diagnostico, il radiologo può contare su una solida conoscenza della strumentazione e della fisica legata alla tecnica di imaging ed è preparato all'identificazione di eventuali artefatti e di reperti accessori extra-cardiaci di rilevanza clinica. L'esecuzione e l'interpretazione di esami di RM cardiaca basata esclusivamente su una soltanto delle competenze appena descritte espone a rischi elevati di fallimento nell'ottenere risultati adeguati in termini di efficacia diagnostica (**Tabella 1**). Viceversa, l'integrazione di entrambe le competenze è da ritenersi essenziale nella creazione

**Tabella 1:** Radiologo vs. cardiologo: limiti relativi nella conduzione/interpretazione di esami di RM cardiaca.

Radiologo	Cardiologo
Capacità limitata di:	<b>Capacità limitata di:</b>
- Contestualizzazione clinica	- <b>Identificazione reperti extra-cardiaci</b>
- Sfruttare approccio diagnostico multimodale	- <b>Riconoscimento artefatti</b>
- Gestione pazienti ad aumentato rischio clinico (es. stress RM; portatore device cardiaco)	- <b>Superamento difficoltà tecniche paziente-specifiche</b> (es. pazienti aritmici, pazienti non collaboranti)

di servizi di RM cardiaca in grado di raggiungere i risultati migliori nell'interesse del paziente<sup>5</sup>.

Documenti specifici stabiliscono i criteri formativi minimi per poter svolgere attività di RM cardiaca<sup>6</sup>. Al di là dell'imprescindibile necessità di essere esposti ad un numero sufficiente di esami con adeguato case-mix, la competenza nella esecuzione e refertazione di esami di RM cardiaca non potrà prescindere dall'acquisizione di approfondite conoscenze di fisiopatologia cardiaca, abbinate a nozioni di fisica della produzione di immagini in RM. Da sottolineare come, contrariamente ad altre metodiche di imaging impiegate in cardiologia, nel caso della RM cardiaca non esiste un unico protocollo di acquisizione standard delle immagini, ma le sequenze impiegate nel singolo paziente variano in base all'indicazione e ad eventuali nuove condizioni osservate nel corso dell'esame. Pertanto, la supervisione e la revisione da parte del medico delle immagini appena acquisite dal tecnico di radiologia è fondamentale durante l'esecuzione dell'esame.

Certamente, per trarre il massimo vantaggio dall'impiego di una qualunque metodica di imaging sono fondamentali sia le conoscenze tecniche dello strumento diagnostico, che la capacità di inserire quanto osservato nello specifico contesto clinico del paziente. Nel concreto, nel caso della RM cardiaca questo scopo può essere raggiunto attraverso due strategie: a) sviluppando una organizzazione incentrata sulla collaborazione piena e paritaria da parte di cardiologi e radiologi (es. sessioni congiunte di acquisizione e refertazione); b) creando professionisti specializzati nell'imaging cardiaco, formati ad acquisire la necessaria combinazione di competenze di tipo tecnico-radiologico e clinico-cardiologico. Entrambe le strategie presentano indubbe difficoltà, nel primo caso costituite dall'enorme dispendio di risorse istituzionali (coinvolgimento di multiple figure professionali con rimborso inadeguato a coprire i costi della prestazione) e nel secondo da dispendio di risorse individuali (necessità di lunghi percorsi di formazione e accreditamento con limitate possibilità di concretizzazione professionale).

In effetti, anche a causa della continua riduzione del personale medico impiegato nelle strutture sanitarie e dei tagli alla rimborsabilità delle procedure diagnostiche osservata negli ultimi anni, i giovani medici specialisti che si dedicano all'imaging cardiovascolare avanzato sono ancora in numero molto limitato, in Italia così come nelle altre Nazioni industrializzate<sup>7</sup>. Sia per un giovane medico specialista in radiologia che per uno con formazione cardiologica gli sbocchi occupazionali e di carriera garantiti dal possedere competenze nell'ambito dell'imaging cardiovascolare avanzato sono ancora considerati poco attrattivi. Ciò finisce con il disincentivare molti medici dall'intraprendere un percorso formativo impegnativo come quello richiesto ad esempio dall'acquisizione di competenza in RM cardiaca.

## Laboratori di RM cardiaca: la situazione italiana

Rispetto a Paesi europei come la Germania e la Gran Bretagna, in Italia la RM cardiaca è ancora ampiamente sotto-utilizzata. La scarsa collaborazione tra le maggiori Società Scientifiche di settore in ambito radiologico e cardiologico ha fin qui impedito di produrre dati nazionali attendibili circa l'attività svolta dai diversi Centri di RM cardiaca operanti sul territorio nazionale. Se da un lato l'Italian registry of cardiac magnetic resonance ha raccolto per conto della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) un totale di 3376 esami eseguiti nel corso del primo semestre 2011 in 40 Centri (a conduzione prevalentemente radiologica) sparsi per la penisola<sup>8</sup>, una recente survey informale condotta da parte della Società Italiana di Cardiologia (SIC) ha registrato l'esecuzione di circa 33000 esami nel corso dell'intero anno 2018 nei 33 Centri che hanno aderito, con l'87% dei referti eseguiti da cardiologi. Ne deriva che in Italia il numero totale di esami di RM cardiaca eseguiti possa ritenersi ancora limitato, nonché l'impressione (come detto non supportabile con dati ufficiali) che i Centri in cui attualmente si esegue il maggior numero di esami siano per lo più quelli a conduzione cardiologica.

In Italia, i laboratori di RM cardiaca ad elevato volume di esami ed in grado di gestire tutte le esigenze operative (es. pazienti portatori di device, esecuzione di stress farmacologico, valutazione di cardiopatie congenite, ecc.) sono attualmente in numero molto contenuto (meno di 10) e quasi esclusivamente concentrati nelle regioni del Centro-Nord del Paese. Che vi possa essere un limite oggettivo alla piena disponibilità delle apparecchiature RM per l'esecuzione di esami cardiologici non dipende dalla scarsa presenza di installazioni RM è evidenziato dall'osservazione che l'Italia è tra i primi Paesi al mondo per numero di scanner RM rispetto alla popolazione (**Figura 3**). Purtroppo, in considerazione del rapporto sfavorevole tra tempo-macchina necessario a completare un esame di RM cardiaca (40 min ca.) ed il rimborso per il costo della prestazione, attualmente in Italia è anti-economico impiegare uno scanner RM esclusivamente per esami cardiologici<sup>9</sup>.

In termini prettamente normativi, fino ad oggi in Italia non erano operanti dispositivi di legge che precludevano la possibilità da parte di operatori medici non specialisti in radiodiagnostica di occuparsi delle fasi esecutive di esami di RM. In Italia ciò ha consentito, pur tra le difficoltà ricordate in precedenza, la nascita nel corso degli anni di servizi di RM cardiaca a conduzione cardiologica. Purtroppo, la recente pubblicazione di un Decreto Ministeriale, contenente disposizioni in materia di installazione e gestione di apparecchiature RM ("Standard di sicurezza per l'installazione e l'impiego di apparecchiature a risonanza magnetica per uso clinico con campo statico di induzione magnetica non superiore a 4 tesla" - data pubblicazione in Gazzetta Ufficiale 10/10/2018") ha contribuito a rendere ancora più nebuloso l'impianto di norme che regolamentano l'attività dei cardiologi con interesse nella RM cardiaca. Il testo del

DM contiene disposizioni che vanno ad interferire gravemente con il libero esercizio dell'attività professionale dei medici specialisti in cardiologia, in quanto di fatto viene preclusa l'autonoma esecuzione di esami RM ai medici non specialisti in radiodiagnostica. Allo stato attuale, un ricorso congiunto SIC/ANMCO mosso a tutela degli interessi dei cardiologi impegnati nell'esecuzione ed interpretazione di esami di RM cardiaca è ancora pendente dinanzi al TAR del Lazio ed un pronunciamento in merito è atteso entro l'anno in corso.

Come ampiamente riferito dalle cronache, difetti nella programmazione dell'accesso alle facoltà mediche ed alle scuole di specializzazione (così come dei piani di integrazione del personale medico ospedaliero) hanno portato all'attuale situazione di grave carenza di professionalità mediche da impiegare nelle attività del Sistema Sanitario Nazionale, con possibili ripercussioni negative sui livelli assistenziali. In tale contesto, pensare di inserire provvedimenti normativi che anziché favorire l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, finiscono (certamente in maniera involontaria) con l'ostacolarne la piena realizzazione, appare anti-storico, anti-scientifico ed anti-economico.

## Conclusioni

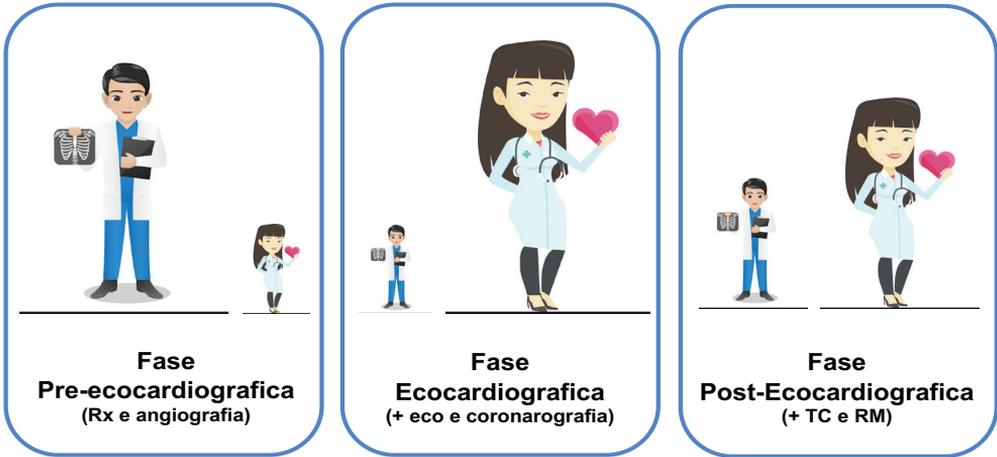
Con il raggiungimento della piena maturità della RM cardiaca dal punto di vista sia metodologico che applicativo, numerosi cardiologi hanno intrapreso percorsi formativi finalizzati all'acquisizione delle competenze specifiche necessarie a svolgere funzioni di supervisione e refertazione di esami di RM cardiaca (si veda rilascio di certificazioni da parte della European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI). Come effetto collaterale, ciò ha finito con il riaccendere l'antica diatriba con i radiologi circa l'opportunità che medici con specializzazioni di tipo clinico possano gestire autonomamente metodiche di imaging, nell'ambito delle cosiddette "turf wars" (lotte per il territorio) cui si è assistito nel corso degli anni.<sup>10</sup> Le posizioni più radicali di una parte sostengono che un esame di RM cardiaca possa essere condotto nel modo migliore soltanto impiegando un "approccio radiologico" (capace di impostare l'esame nella maniera tecnicamente più appropriata), mentre quelle dell'altra parte reputano che sia invece necessario un "approccio cardiologico" (pienamente consapevole delle implicazioni cliniche delle informazioni ottenute in termini di gestione del paziente). Fortunatamente, a livello internazionale, messaggi concilianti circa la necessità di una collaborazione positiva sono stati lanciati sia da parte della comunità radiologica che di quella cardiologica.<sup>11</sup> Infatti, è molto più diffusa la consapevolezza che soltanto attraverso la piena collaborazione cardio-radiologica si potrà sfruttare l'enorme potenziale ancora inespresso da parte dell'imaging cardiovascolare in generale e della RM cardiaca in particolare.

In Italia, oltre al forte senso di possesso da parte dei radiologi nei confronti della strumentazione RM, probabilmente anche un certo disinteresse da parte della comunità cardiologica nazionale ha contribuito a rendere fin qui così difficoltosa la diffusione della RM cardiaca. Per ovvie ragioni, la sensibilità dei cardiologi è molto più accesa nei confronti delle metodiche diagnostiche invasive rispetto a quelle non invasive e, tra queste, vi è certamente una maggiore attenzione nei riguardi dell'ecocardiografia (metodica che può avvantaggiarsi di una piena disponibilità) che non verso la RM cardiaca, vissuta come lontana e difficile da integrare nei percorsi diagnostici cardiologici storicamente consolidati.

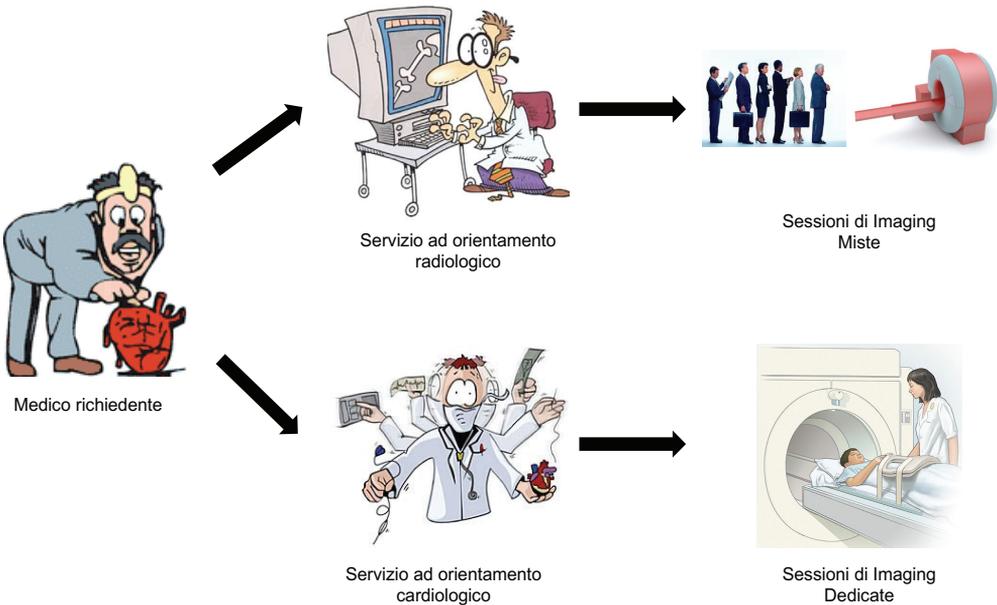
Purtroppo, il lento percorso di diffusione della metodica in Italia potrebbe incontrare nuovi ostacoli nella messa a punto di dispositivi normativi che vanno nella direzione opposta rispetto a quella di favorire la piena collaborazione ed integrazione tra competenze cardiologiche e radiologiche. Ogni futura iniziativa dovrà essere intrapresa al fine di rafforzare la consapevolezza da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti nelle attività legate alla RM cardiaca che il fine ultimo dei propri sforzi deve sempre essere indirizzato a garantire il risultato migliore nell'interesse primario della salute del paziente. A questo proposito, vale forse la pena ricordare l'affermazione dell'American Medical Association (AMA) ribadita nell'ultima versione delle linee-guida sul training

per la RM cardiaca della Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): “L’AMA ritiene che 1) indole, training, competenza, esperienza e giudizio individuali devono costituire i criteri per conferire privilegi in ambito ospedaliero; e 2) l’esecuzione di una certa procedura deve essere consentita a medici rappresentativi di differenti specialità se vengono rispettati i predetti criteri.”

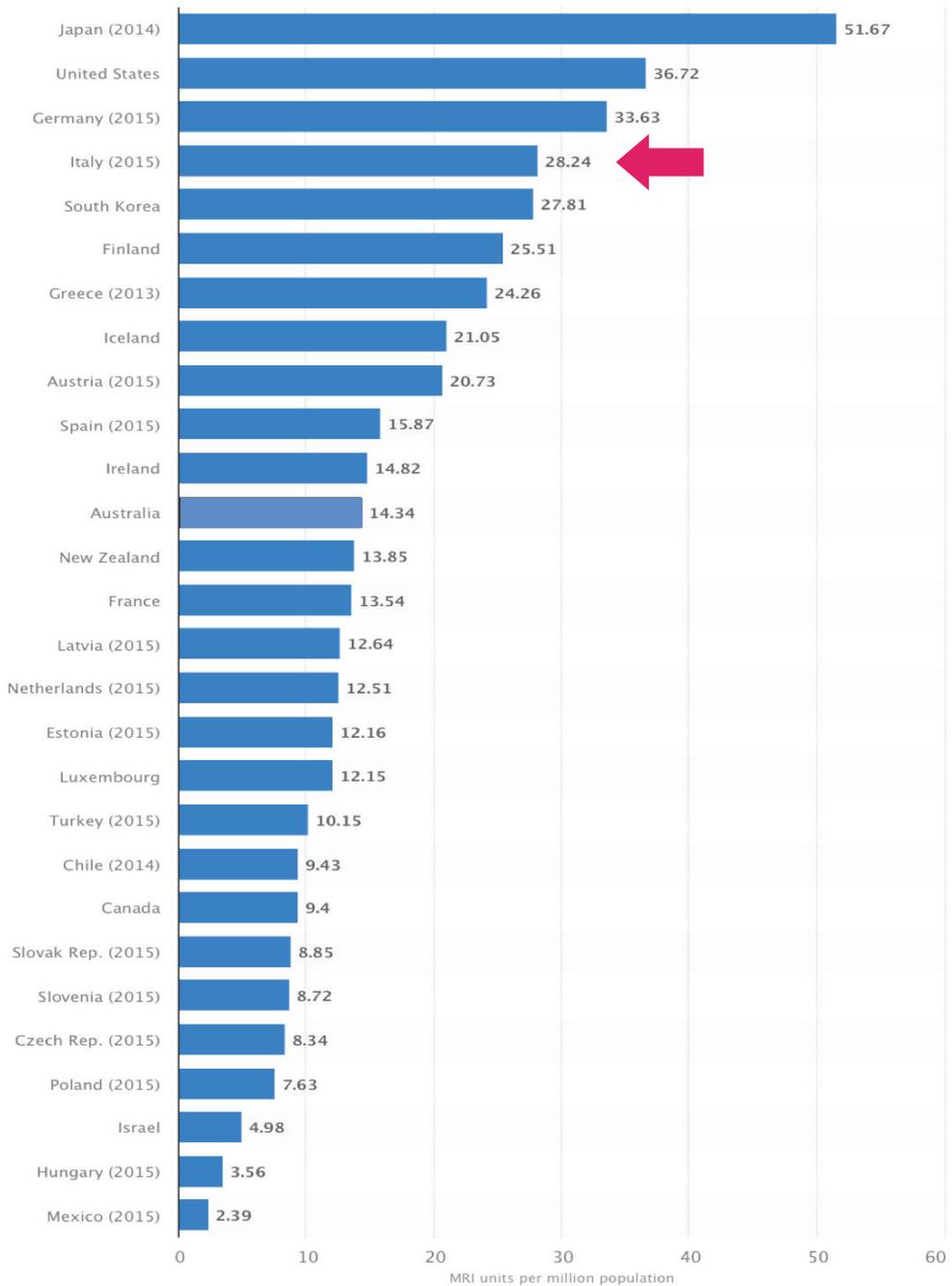
**Figura 1:** Ruolo relativo di radiologi e cardiologi nelle diverse fasi di sviluppo storico dell’imaging cardiovascolare.



**Figura 2:** Tipologie di organizzazione di un servizio di RM cardiaca.



**Figura 3:** Numero di scanner RM per milione di abitanti nei diversi Paesi (dati online su [www.statista.com](http://www.statista.com)).



## Bibliografia

1. Aquaro GD, Di Bella G, Castelletti S, et al. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part I: ischemic and valvular heart disease: a position paper of the working group 'Applicazioni della Risonanza Magnetica' of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med.* 2017;18:197-208.
2. Pontone G, Di Bella G, Castelletti S et al. Clinical recommendations of cardiac magnetic resonance, Part II: inflammatory and congenital heart disease, cardiomyopathies and cardiac tumors: a position paper of the working group 'Applicazioni della Risonanza Magnetica' of the Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med.* 2017;18:209-222.
3. Spilberg G, Scholtz J-E, Hoffman U et al. Availability and location of cardiac CT and MR services in Massachusetts. *J Am Coll Radiol.* 2017;15:618-621.
4. Bruder O, Wagner A, Lombardi M et al. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:9.
5. Gonzalez JA, Balfour PC, Shaw PW. The cardiac-imaging specialist: pursuing further training. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2563-2568.
6. Kim RJ, Simonetti OP, Westwood M et al. Guidelines for training in cardiovascular magnetic resonance (CMR). *J Cardiovasc Magn Res.* 2018;20:57.
7. Levin DC, Parker L, Rao VM. The recent losses in Medicare imaging revenues experienced by radiologists, cardiologists and other physicians. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:1007-1012.
8. Francone M, Di Cesare E, Cademartiri F, et al. Italian registry of cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol.* 2014;83:e15-e22.
9. Centonze M, Lorenzin G, Francesconi A et al. Cardiac-CT and cardiac-MR examinations cost analysis, based on data of four Italian Centers. *Radiol Med.* 2016;121:12-18.
10. Levin DC, Rao VM. Turf wars in radiology: should it be radiologists or cardiologists who do cardiac imaging? *J Am Coll Radiol.* 2005;2:749-752.
11. Parwani P, Lopez-Mattei J, Choi AD. Building bridges in cardiology and radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2534-2538.

# COME ORGANIZZARE I LABORATORI DI MULTIMODALITY IMAGING

*Mauro Pepi*

*Centro Cardiologico Monzino, IRCCS (Milano)*

## **Aspetti generali**

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera rivoluzione tecnologica nell'ambito delle metodiche di imaging cardiovascolare, e ciò è stato frutto di varie componenti: miglioramenti tecnologici ed informatici di tutte le metodiche, miglioramenti dei software di visualizzazione, calcolo e modellistica, indispensabilità dell'Imaging non più solo in termini di diagnosi e follow-up, ma anche di planning chirurgici ed interventistici (e monitoraggi) in continua evoluzione.

La diagnostica per immagini nelle patologie cardiovascolari ha raggiunto quindi una complessità rilevante e sempre più emerge l'esigenza di organizzare il servizio in dipartimenti dedicati con modalità dipendenti dalle singole organizzazioni.

Cardiologi e radiologi devono porsi come obiettivo una condivisione di percorsi diagnostici nelle varie patologie comprendenti i ruoli, a volte distinti e sufficienti, delle singole tecnologie a volte integrati e complementari.

Il team dovrà quindi sempre scegliere, in base ai criteri stabiliti e condivisi, il miglior percorso diagnostico nel quale l'eco nelle sue varie modalità, la TC, RM e la medicina nucleare siano appropriati sia per indicazione che per costi (non solo economici, ma anche "biologici" come ad esempio la semplicità di approccio, il rischio radiologico e l'uso di contrasti).

Non si tratta quindi solo di un tema di innovazione scientifica e culturale, ma di aspetti che avranno un impatto determinate per la cardiologia (già oggi, ma ancor più nel prossimo futuro).

La Figura 1 mostra un esempio di un paziente con miocardite acuta, nel quale più modalità (Eco, Doppler, Strain, MRI e CT) contribuiscono alla diagnosi rapida, completa e totalmente non invasiva.

## **Preparazione del personale**

La preparazione multidisciplinare andrà posta come obiettivo del team e cardiologi e radiologi dovrebbero sviluppare una competenza su tutte le tecniche, non necessariamente nella esecuzione che sarà relata alle singole professionalità, ma alla conoscenza delle indicazioni e alla lettura dei dati con discussioni congiunte. A tal fine, in base l'organizzazione delle singole unità o dipartimenti, gli operatori coinvolti andranno preparati proprio secondo questa programmazione, acquisendo e mantenendo tanto una competenza tecnica che clinica. Da questo punto di vista non è possibile

una separazione tra le attività diagnostiche e quelle cliniche e i reparti clinici e diagnostici devono stabilire contatti continuativi e seguire protocolli condivisi.

Idealmente il personale coinvolto secondo le raccomandazioni europee dovrebbe avere competenza almeno in due delle modalità di imaging e particolarmente per la RM sia i radiologi che i cardiologi dovrebbero essere coinvolti e preparati secondo quanto definito dalle guidelines/consensus internazionali. <sup>(1)</sup>

Circa la TC cardiovascolare e coronarica è sentita in particolar modo la necessità di uniformare il metodo di ricostruzione e refertazione per rendere sempre completo ed utile l'esame secondo linee condivise. <sup>(2)</sup>

Di grande rilievo è stata inoltre la pubblicazione dei documenti della COCATS (Core Cardiology Training Symposium) Questi documenti, sotto riportati come References, fanno riferimento ai training in ecocardiografia, TC e RM e anche al training in multi-modalità. <sup>(3-6)</sup>

Sono un tentativo molto qualificato di identificare livelli di training relativi alle diagnostiche cardiovascolari che tuttavia ad oggi sono meglio "spendibili" nella realtà americana rispetto a quella europea.

E tuttavia ovvio che ogni tipo di possibile organizzazione in termini di personale non può non tenere conto di alcuni aspetti legati alle singole strutture:

- Numero di radiologi e cardiologi presenti nelle U.O.;
- Numero di apparecchi e presenza o meno di TC o RM dedicate;
- Massa critica degli esami richiesti in riferimento a patologie cardiovascolari di varia tipologia.

E' quindi auspicabile che ogni Istituto estenda una linea-guida interna che preveda di organizzare sia gli aspetti di training del personale, che di esecuzione e refertazione delle varie metodiche.

Viene poi suggerito da vari reports che tutti gli specialisti che collaborano in un ideale dipartimento di immagini abbiano non solo certamente una modalità di provenienza nella quale siano particolarmente esperti, ma conoscenze solide delle altre tecniche. In altri termini i cardiologi anche se esperti in ecocardiografia devono studiare le tecniche di CT e MRI e i radiologi avere basi solide di ecocardiografia e Doppler.

E' importante che tutte le Scuole di Specializzazione coinvolte introducano (se già non in atto) lezioni-esercitazioni specifiche multimodali in ambito cardiovascolare. Alternativamente si potrebbero ipotizzare Master specialistici aperti a Cardiologi e Radiologi che mirino alla preparazione specifica dell'Imaging Cardiovascolare. Di grande interesse è anche l'accreditamento nelle varie metodiche (ECO, TAC, RMN) che le Società Scientifiche stanno già proponendo con corsi ed esami ad hoc.

## **Aspetti Organizzativi**

La European Association of Cardiovascular Imaging ha recentemente suggerito come affrontare alcuni aspetti che riguardano la multimodalità <sup>(7)</sup>. In primo luogo come ovvio il team lavora meglio se i vari laboratori di imaging sono nella stessa sede favorendo l'integrazione delle attività. Ovviamente questo non è sempre possibile, ma, soprattutto quando si progetta un nuovo spazio/dipartimento di diagnostica cardiovascolare, è un elemento fondamentale. Se possibile quindi radiologi e cardiologi dovrebbero lavorare a stretto contatto e naturalmente per i pazienti questo rappresenta un vantaggio anche logistico avendo una sede integrata diagnostica (segreterie, sale riunioni etc). I vantaggi sono anche economici e pratici, ad esempio nell'acquisto di software di calcolo integrati multimodali e work-station con licenze ottimali per consentire integrazioni pratiche e comuni. I casi clinici possono così essere facilmente discussi dai vari esperti e presentati ai clinici. Corsi, esercitazioni e attività educazionali mirate all'aggiornamento risultano così facilitati sia in termini organizzativi, che economici.

## **Ruolo chiave dell'Archiviazione Digitale delle Immagini**

Indipendentemente dalle diverse possibilità tecniche di archiviazione, refertazione e visione delle immagini cardiologiche prodotte dalle varie metodiche, in ogni struttura è auspicabile la creazione di un archivio centralizzato a disposizione dei vari operatori. Le principali caratteristiche del sistema comprendono l'archiviazione di tutte le metodiche ecografiche e radiologiche, la possibilità di visione delle immagini da parte di tutti gli operatori interessati e la presenza di software autorizzati (con possibilità di calcolo-refertazione) secondo le varie esigenze (questi a disposizione degli operatori autorizzati e con licenze ad hoc).

Non solo questi sistemi rendono semplice la discussione dei dati ottenuti con più metodologie nello spirito multimodale e nella organizzazione di Heart Team dedicati a specifiche procedure, ma permettono anche in prospettiva lo sviluppo di una rete per telemedicina e consulti.

## **Le sfide del prossimo futuro**

Nel testo redatto Task force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging si fa chiaramente cenno alle sfide e difficoltà nell'arrivare alla creazione di un terreno ottimale culturale e organizzativo in favore dello sviluppo di un "ideale" sviluppo dell'imaging multimodale.

Certamente (e questo è particolarmente vero nel nostro Paese) vi è una difficoltà di accesso alle procedure, che limita tutti gli aspetti sopra riportati, e questo contrasta (specie avendo budget limitati) con la necessità di proporre innovazioni e di eseguire in ciascuna struttura numeri consistenti di esami diagnostici specialistici cardiologici. Varie barriere che andrebbero superate, includono ancora oggi, diffidenze tra professionalità che portano a competizione più che a collaborazione, rendendo difficile un

processo di integrazione e sviluppo.

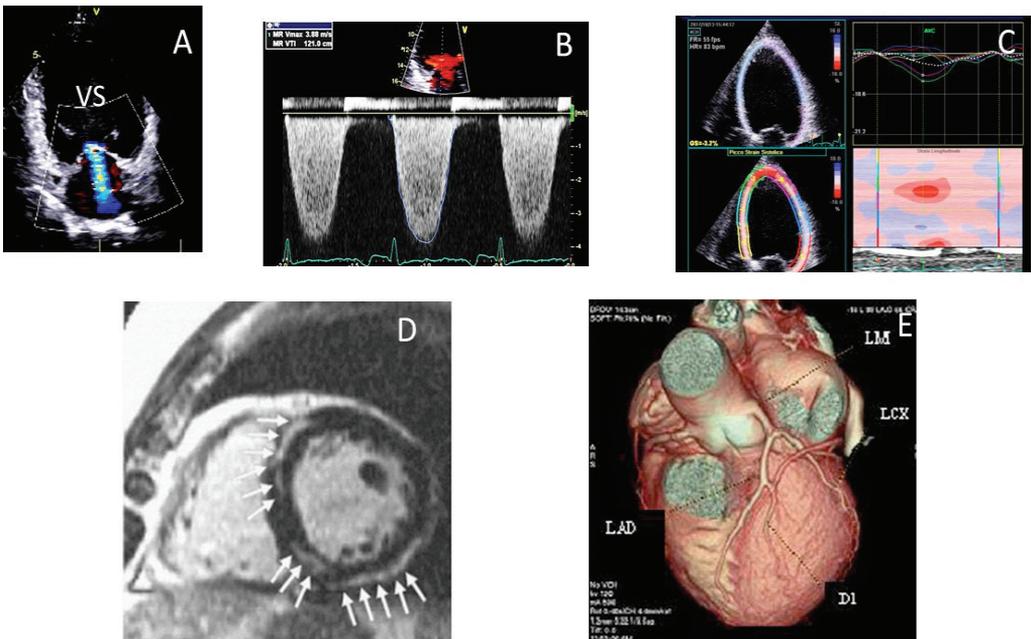
Il ruolo di ciascuno coinvolto a vario titolo in questo processo innovativo è di facilitare le collaborazioni attraverso la cultura, la preparazione ed il training multimodale.

I cambiamenti fanno sempre paura, ma non si può non avere colto come la diagnostica per immagini in cardiologia sia particolarmente complessa e necessità di tutte le competenze. Le Società Scientifiche ed i loro giornali hanno già risolto l'aspetto culturale poiché sia la Società Europea che quella Italiana hanno "sposato" la multimodalità avendo cambiato il loro nome e la loro struttura societaria. Tutti i principali giornali (Circulation, JACC, EuropeanHeart) hanno ora un giornale multimodale che li affianca e molti altri di settore ricevono articoli che riguardano la multimodalità.

Spetta ora a tutti noi facilitare il cambiamento.

## Figura 1

Utilizzo delle metodiche non invasive in un paziente giunto in PS per dispnea. Diagnosi di miocardite. A: Eco 2D che dimostra marcata dilatazione e disfunzione sistolica (EF: 22%) del ventricolo sinistro (VS). B: Doppler continuo indicativo di severo rigurgito olosistolico mitralico. C: il Global strain (-8) conferma severa disfunzione del VS e dimostra aree disomogenee di strain longitudinale. D: Risonanza magnetica: diffuse aree positive di late enhancement con pattern di distribuzione tipico per miocardite. E: TAC coronarica: normale aspetto dei vasi epicardici.



## Bibliografia

1. Lancellotti P, Płonska-Gosćiniak E, Garbi M, et al. Cardiovascular imaging practice in Europe: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 697-702.
2. Leipsic J, Co-Chaira, Abbara S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comp Tomogr* 2014; 8: 342-58.
3. COCATS 4 Task Force 7. Training in Cardiovascular Computed Tomographic Imaging Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC* 2015; 17: 1810-21.
4. COCATS 4 Task Force 8: Training in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC* 2015; 17: 1822-31.
5. COCATS 4 Task Force 5. Training in Echocardiography Endorsed by the American Society of Echocardiography. *JACC* 2015; 17: 1786-99.
6. COCATS 4 Task Force 4. Training in Multimodality Imaging. *JACC* 2015; 17: 1778-85.
7. Kevin Fox, Stephan Achenbach, Jeroen Bax, Bernard Cosyns, Victoria Delgado, Marc R. Dweck, Thor Edvardsen, Frank Flachskampf, Gilbert Habib, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Danilo Neglia, Gianluca Pontone, Ehud Schwammenthal, Udo Sechtem, Mark Westwood, and Bogdan A. Popescu: Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal* (2019) 40, 553–558.



# ORGANIZZARE MEGLIO PER CONTARE DI PIU': “I SONOGRAPHER NEI LABORATORI DI ECOCARDIOGRAFIA. DA ESPERIENZA LIMITATA A MODELLO DIFFUSO”

**Valentina Losi<sup>1</sup>, Antonio Mantero<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Azienda Ospedaliero Universitaria “Policlinico G. Rodolico”*

*Università degli Studi di Catania.*

*<sup>2</sup>Ecocardioservice srls.*

## Chi è il Sonographer?

Il Sonographer è l'operatore sanitario che esegue ecocardiogrammi transtoracici acquisendo ed interpretando il “data set” di immagini e di clip che costituisce l'esame ecocardiografico.

Il suo compito è di seguire un protocollo standard rilevando i parametri e fornendo al cardiologo un data set di informazioni completo e di elevata qualità tecnica per la refertazione finale<sup>[1]</sup>.

Per esercitare correttamente la sua professione è quindi indispensabile che sia a conoscenza dell'anatomia e della fisiologia cardiaca normale, della fisiopatologia delle malattie cardiovascolari e dei presupposti teorici che sono alla base dell'ecocardiografia transtoracica. Questa preparazione gli consente, quando necessario, di integrare il “data set” con sezioni particolari (off-axis).

I Sonographer si sono affermati dall'inizio degli anni '80 nel mondo anglosassone e, negli ultimi anni, anche nel nostro Paese con qualche difficoltà sul piano organizzativo e legislativo<sup>[2]</sup>.

Attualmente, in Italia, i “Sonographer” sono i “Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare” che, una volta concluso il corso di laurea, scelgono di occuparsi della diagnostica con ultrasuoni specializzandosi con corsi di livello superiore: Master universitari e corsi della SIECVI.

La regione Friuli Venezia Giulia, nel 2007, inserì probabilmente per prima, in Italia, l'ecocardiografia nel piano di studi del Tecnico della perfusione cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare (Fig.1).

# Regione Autonoma Friuli - Venezia Giulia

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 7 -

- Nozioni di Matematica
- Nozioni di Fisica (con particolare riferimento all'elettrologia)
- Nozioni di Chimica
- L'elettrocardiogramma: basi anatomiche, fisiologiche e tecniche
- L'elettrocardiogramma normale e patologico.

Lezioni teoriche: 15 ore settimanali

Secondo anno

Esercitazioni pratiche: 15 ore settimanali

- Le più comuni cardiopatia congenite ed acquisite: aspetti fisiopatologici e clinici
- L'impiego dei raggi "X" nel laboratorio cardiologico
- Il fonocardiogramma: basi fisiologiche, tecniche e cliniche
- L'esame poliocardiografico: basi fisiologiche, tecniche e cliniche
- Altre tecniche non cruenti per lo studio del cardiopatico (vettocardiogramma, **ecocardiogramma**, balistocardiogramma)
- L'esame strumentale nelle vasculopatie periferiche (oscillografia pletismografia, temperatura cutanea, reografia, prove farmacologiche)
- Controllo di efficienza e manutenzione periodica delle attrezzature nel laboratorio cardiologico.

lezioni teoriche: 10 ore settimanali

**Fig. 1.** Piano di studi del Tecnico della perfusione cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare della Regione Friuli Venezia Giulia anno 2007

Da allora, molte Università hanno iniziato ad inserire l'ecocardiografia nel piano di studi dei Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare ed hanno iniziato ad insegnare la materia "Ecocardiografia". Dal 2018 tutte le Università si sono adeguate.

Con la legge 11 gennaio 2018, entrata in vigore il 15 febbraio 2018, è stato predisposto un riordino delle professioni sanitarie, affidando il controllo della competenza degli operatori agli Ordini Professionali.

I “Tecnici della perfusione cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare” sono inseriti nell’Ordine denominato Federazione nazionale Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica (TSRM) e Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione (PSTRP) e sono quindi abilitati, nel nostro Paese, alla esecuzione di Eco2D Color Doppler sotto la supervisione del cardiologo.

### **Realtà nei paesi esteri**

Nei paesi anglosassoni, in Australia e negli Stati Uniti i Sonographers eseguono la quasi totalità degli esami ecocardiografici e rilasciano referti preliminari che vengono successivamente interpretati dai cardiologi.

Al di fuori dei confini del nostro Paese, i Sonographers sono riuniti in associazioni come, ad esempio, l’American Registry of Diagnostic Medical Sonographers (ARD-MS) ([www.ardms.org](http://www.ardms.org)) e sono, da anni, inseriti nel processo diagnostico delle malattie cardiovascolari.

In questi paesi la figura del Sonographer è talmente considerata che l’American Society of Echocardiography ([www.asecho.org](http://www.asecho.org)) sta cercando finanziamenti per progetti di ricerca proposti e gestiti da Sonographers. Già nel 1992 l’American Society of Echocardiography (ASE) pubblicava linee guida, successivamente aggiornate nel 2001, per la formazione dei tecnici di ecocardiografia<sup>[3]</sup>.

In Europa la certificazione di competenza in ecocardiografia transtoracica, transesofagea, o pediatrica, rilasciata dall’European Association of Echocardiography, non fa alcuna distinzione nel processo che porta all’accreditamento tra medici e tecnici, lasciando poi alla legislazione del Paese in cui opera il professionista certificato di definirne gli ambiti dell’operatività<sup>[4]</sup>.

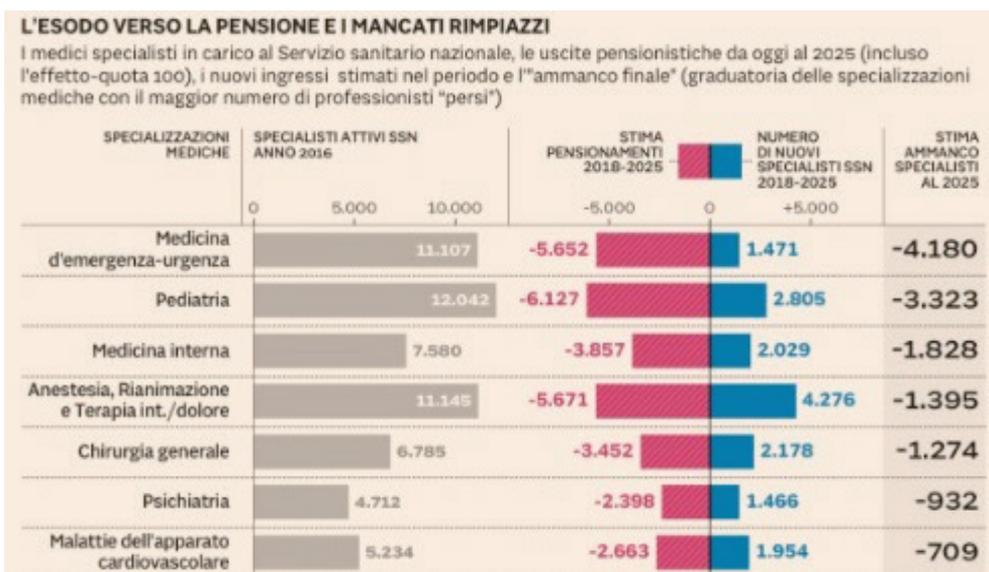
E’ noto da moltissimi anni che alcuni Sonographer sono figure di primo piano nell’ecocardiografia mondiale, eseguono ecocardiografia transesofagea ed eco-stress, dirigono prestigiosi laboratori di ecocardiografia e pubblicano lavori come primo nome sulle più importanti riviste cardiologiche internazionali.

### **Il ritardo in Italia ed i problemi conseguenti**

In Italia gli esami ecocardiografici sono eseguiti quasi esclusivamente da specialisti cardiologi.

Tuttavia, soprattutto in relazione alla crescente necessità di ecocardiogrammi, questo modello organizzativo non è più sostenibile.

La carenza di cardiologi sta già emergendo ed è facilmente prevedibile che questo grave problema sia destinato a peggiorare nei prossimi anni.



**Fig. 2** Il Sole 24 ore del 4 marzo 2019. Al 2025 si stima una carenza di 709 unità di specialisti in cardiologia in conseguenza del pensionamento abituale con l'aggiunta degli effetti del provvedimento "quota 100".

Infatti, le scuole di specialità non formano tutti i cardiologi che sarebbero necessari per far fronte alla richiesta sul territorio del nostro Paese e gli effetti del pensionamento e del provvedimento di "quota 100" renderanno la situazione sempre più critica (Fig. 2). Inoltre, a fronte di tariffe che sono rimaste sostanzialmente inalterate da oltre 10 anni, il costo unitario di un ecocardiogramma eseguito dal solo cardiologo è elevato e le Aziende Ospedaliere non sono incentivate a puntare sulla diagnostica con ultrasuoni. Le prevedibili conseguenze saranno l'aggravarsi della già presente difficoltà, da parte delle Aziende Ospedaliere, di far fronte ad una domanda crescente di ecocardiogrammi, un aumento delle liste di attesa ed una riduzione della qualità dell'assistenza diagnostica.

L'impiego, anche nel nostro Paese, di Sonographers potrebbe rappresentare uno strumento non solo per aumentare il numero degli Ecocardiogrammi ma anche per migliorare la qualità media degli esami.

Innanzitutto perché l'inserimento del Sonographer nel team del Laboratorio di ecocardiografia, comporta l'ineludibile passaggio al laboratorio digitale di ecocardiografia nel quale l'acquisizione del "data set" è distinto dalla fase di rilievo dei parametri e dalla refertazione. In questo modello operativo, mentre il cardiologo referta, il Sonographer continua ad acquisire il data set di altri pazienti ottimizzando i tempi di utilizzo degli ecocardiografi. E' stato dimostrato che questo schema di attività consente la riduzione del costo unitario degli esami ecocardiografici e la riduzione delle liste d'attesa<sup>[3]</sup>.

Inoltre l'inserimento del Sonographer consente al cardiologo una maggiore libertà con la possibilità di dedicare più tempo ad esami complessi o ad altre attività di livello superiore (ad esempio visitare i pazienti).

E', infatti, prassi comune che al Sonographer vengano affidati compiti che prima erano del cardiologo: l'accettazione del paziente e la valutazione rapida del contenuto degli esami del paziente, l'inserimento dei dati anagrafici nel sistema, la manutenzione degli ecocardiografi e la gestione del materiale di consumo.

Infine, ma non per importanza, l'introduzione del Sonographer stimola anche i cardiologi ad accettare uno standard condiviso di acquisizione di clip e di immagini ed a ricercare momenti di verifica e di confronto dei casi eseguiti.

In Italia, nella maggior parte dei Laboratori di Ecocardiografia, il Sonographer viene impiegato esclusivamente per l'esecuzione di esami transtoracici.

In alcune realtà, specie in sala operatoria, collabora all'esecuzione dell'esame transesofageo. In questi modelli organizzativi l'esame viene eseguito dallo specialista ma il Sonographer si affianca nella preparazione del materiale per l'esame, nella verifica dell'assenza di controindicazioni nella firma del consenso informato e nel monitoraggio delle funzioni vitali.

Nei Laboratori dove il Sonographer viene coinvolto nella esecuzione dell'eco-stress con valutazione della riserva coronarica, oltre agli analoghi compiti di preparazione ed assistenza appena descritti nel caso degli esami transesofagei, al Sonographer stesso viene richiesto di acquisire anche immagini ai vari stadi della prova <sup>[4][5]</sup>.

## **La formazione**

Da quanto appena esposto risulta evidente quanto sia importante l'iter formativo del Sonographer.

Da alcuni anni nel nostro Paese sono attivi Master Universitari di I livello che sono stati organizzati per i Tecnici Laureati con un titolo universitario appartenente alle lauree in professioni sanitarie infermieristiche e tecniche.

Il percorso Universitario può essere perfezionato anch con la Certificazione di competenza della Società Italiana di Ecocardiografia e Cardiovascular Imaging (SIECVI) che da moltissimi anni offre la possibilità, pur senza fornire un titolo con valore formale, di acquisire una formazione sostanziale in ecocardiografia. Si tratta di un percorso impegnativo che inizia con il superamento di un primo step di verifica dopo la frequenza della parte teorica, prosegue con un periodo di training in un Laboratorio di Ecocardiografia accreditato che termina con un esame finale con rilascio della Certificazione di competenza.

Ad oggi questo certificato è stato rilasciato al 13% dei Sonographers Italiani.

Purtroppo l'attuale situazione normativa in Italia non stimola all'eccellenza i "Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare" che, una volta concluso il corso di laurea breve, possono chiedere l'iscrizione nella lista inserita nell'ordine della professione dei tecnici di radiologia medica ed iniziare il percorso lavorativo.

Riteniamo però che, al di là delle leggi e normative attualmente in essere, la comunità scientifica debba stimolare i Tecnici Laureati che aspirano a diventare "veri" Sonographers a dedicarsi completamente all'Ecocardiografia. Noi raccomandiamo questa scelta con tutto ciò che ne consegue in termini di aggiornamento professionale e di mantenimento della manualità e sconsigliamo fortemente, ad esempio, il lavoro in sala operatoria alternato a quello nel Laboratorio di ecocardiografia. La scelta è la stessa che compie il cardiologo perché è a tutti noto che un ecocardiografista che fa anche l'emodinamista (o l'elettrofisiologo) è molto difficile che possa garantire qualità di prestazione.

Per questo riteniamo che la formazione ricevuta nel triennio universitario non sia sufficiente e che debba essere integrata frequentando un Master Universitario e acquisendo la Certificazione di competenza della SIECVI.

Ad esempio, i "Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare" escono dal percorso Universitario con una formazione poliedrica ma è necessario che la Comunità Scientifica li stimoli a compiere una precisa scelta professionale e ad acquisire professionalità con un ulteriore percorso formativo.

Un'alternativa potrebbe essere l'Istituzione di una laurea breve in "ecocardiografia", al termine della quale venga assegnato in modo formale al laureato il titolo di "sonographer".

In questo modo, si risolverebbero tutti i problemi della necessità di ulteriori periodi di studio dopo la laurea e si metterebbe ordine alla formazione professionale che sarebbe mirata, sin dal primo anno di studi, all'ecocardiografia.

Per noi, come del resto nel mondo anglosassone, il "Sonographer" è un professionista che abbia, al di là della laurea che attualmente le Università possono rilasciare, una solida formazione e che abbia scelto di dedicarsi all'ecocardiografia a tempo pieno, analogamente a quanto accade negli Stati Uniti dove questa figura professionale lavora a pieno titolo, da almeno 40 anni, nelle cardiologie americane<sup>[6]</sup>.

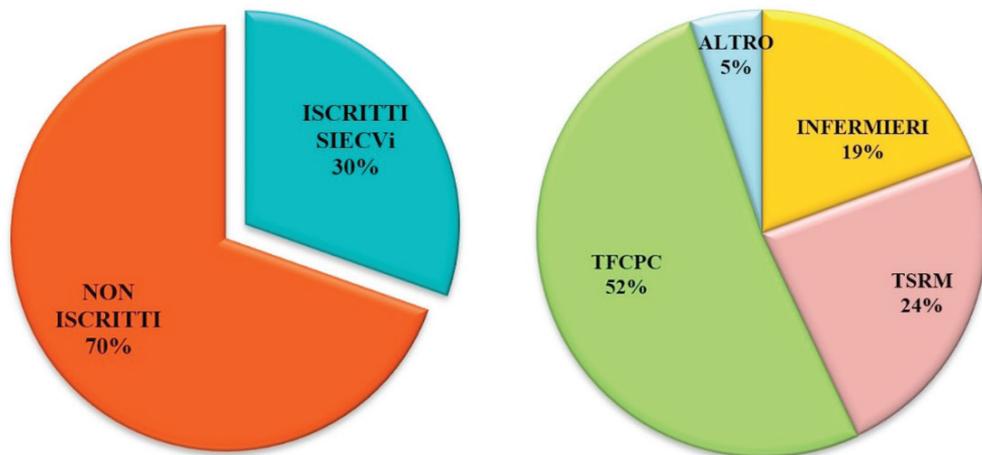
### **Il censimento continuo SIECVI**

Dal marzo 2016 è in atto il Censimento SIECVI per acquisire dati sui Sonographer italiani e sul loro inquadramento nelle Aziende Ospedaliere. Il questionario on line è attivo e può essere compilato in pochi minuti.

I dati, aggiornati al Giugno 2019 sono i seguenti:

Hanno risposto 542 Sonographer.

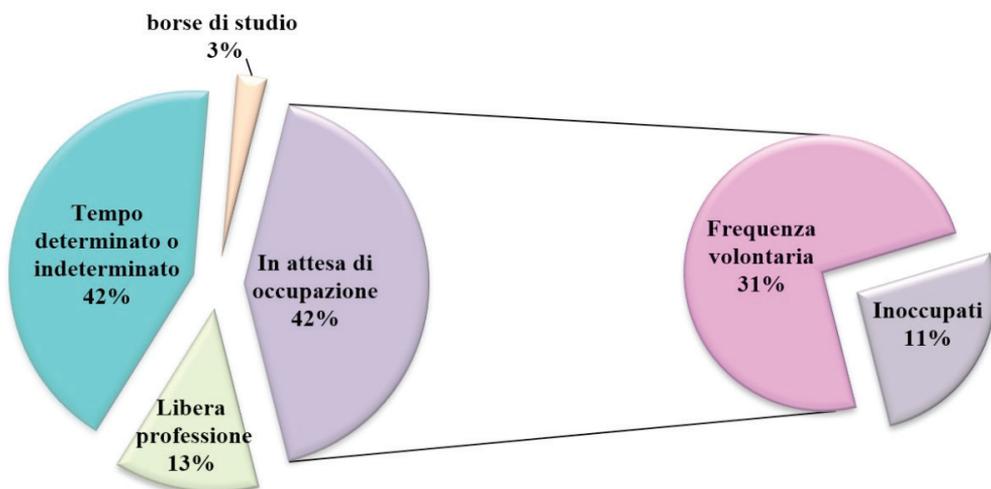
Nella figura 3 sono illustrati i dati sulla loro iscrizione alla SIECVI ed alla loro formazione professionale acquisita prima di dedicarsi all'ecocardiografia.



**Fig. 3**

Hanno frequentato un Master Universitario in ecocardiografia in 414 e 71 hanno acquisito una certificazione di competenza ESC o SIECVI.

La figura 4 illustra i dati sul loro inserimento lavorativo all'interno delle Aziende Ospedaliere.



**Fig. 4**

## Prospettive future

La situazione italiana è ancora in divenire ma, come abbiamo cercato di esporre, esistono favorevoli condizioni per lo sviluppo di questa figura professionale ed un percorso formativo oramai strutturato ed accettato al quale possono riferirsi i giovani che volessero intraprendere questa professione.

La SIECVI ha lavorato molto per l'affermazione del Sonographer in Italia aprendo i suoi Congressi ed i suoi Corsi, istituendo il Responsabile di settore e cercando di promuovere a livello istituzionale questa figura professionale.

Permangono importanti criticità.

Come purtroppo accade anche per altri problemi strutturali del nostro Paese, esiste un divario Nord-Sud con una distribuzione geografica dei Sonographer che lavorano prevalentemente al Nord, dove in qualche regione vengono banditi concorsi con specifiche richieste professionali. La situazione al Centro e a Sud è notevolmente diversa con un'ampia offerta formativa ma una grave mancanza di offerta di lavoro.

I concorsi che vengono banditi richiedono le figure che vengono formate nelle lauree triennali: Infermieristica, Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare. Noi siamo dell'avviso che, in questo lungo periodo di transizione che è destinato a concludersi, sia giusto accettare nei concorsi i possessori di tutti questi titoli di studio ma che la selezione dovrebbe essere molto rigorosa per far emergere le reali competenze che solo i Sonographers adeguatamente formati possiedono.

Non è stata vinta del tutto la resistenza di alcuni cardiologi che non hanno ancora colto l'importanza di questa figura professionale e che vedono il Sonographer come un potenziale concorrente.

La SIECVI ha ancora molto lavoro davanti a sé e tutta la Comunità scientifica deve contribuire a rimuovere le criticità.

I Sonographers, nonostante la dimostrata utilità e l'inserimento in molti Laboratori di ecocardiografia, devono cercare di migliorare sempre la loro professionalità superando le resistenze che incontrano sul loro cammino mirando all'eccellenza e migliorando continuamente la loro professionalità.

## Bibliografia

1. Waggoner AD, Skelly AC. "The Profession of Cardiac Sonography and the Status of Professionalization of Cardiac Sonographers" *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:335-42
2. Del Mestre L, Compassi R, Badano LP, Monti ML, Ciani R, Buiese S, et al. "I tecnici di ecocardiografia: Una realtà dei soli paesi anglosassoni? L'esperienza di un laboratorio italiano in cui sono attivi dal 1984." *G Ital Cardiol* 2006;7:798-808
3. Nicastro I, Barletta V, Conte L, Fabiani I, Morgantini A, Lastrucci G, Bello VD. "Professional education, training and role of the cardiac Sonographer in different countries" *J Cardiovasc Echography [serial online]* 2013 [cited 2017 Jan 18];23:18-23.
4. "Guidelines for cardiac Sonographer education: Recommendations of the american society of echocardiography Sonographer training and education committee" *Journal of the American Society of Echocardiography* Volume 14, Issue 1, January 2001, Pages 77-84
5. Carol Mitchell, Fletcher A. Miller Jr. et al. "Advanced Cardiovascular Sonographer: A Proposal of the American Society of Echocardiography Advanced Practice Sonographer Task Force" *J Am Soc Echo*, 2009. Volume 22, Issue 12, Pages 1409–1413
6. Ehler D, Carney DK, Dempsey AL et al. Guidelines for cardiac Sonographer education: recommendations of the American Society of Echocardiography Sonographer training and education committee. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:77-84.



# ECOCARDIOGRAFIA IN TELEMEDICINA UNA RISPOSTA CONCRETA PER DECOMPRIMERE LE LISTE DI ATTESA E FACILITARE LA DIAGNOSI PRECOCE

**Giovanni Corrado<sup>1</sup>, MD, Antonio Mantero<sup>2</sup>, MD, Riccardo Milan<sup>2</sup>, Lodovica Senese<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> UOC di Cardiologia, Ospedale Valduce, Como (CO)

<sup>2</sup> Ecocardioservice Srls, Milano (MI)

## **Premessa**

La lunghezza delle liste di attesa per prestazioni di diagnostica clinica e strumentale ambulatoriale erogate dal SSN è divenuta negli ultimi anni una vera emergenza. Questa inefficienza del sistema è stata più volte affrontata dai governi che si sono succeduti nelle diverse legislature ma mai uniformemente risolto sul territorio nazionale.

Recentemente il Ministero della Salute ha pubblicato il nuovo Piano Nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2019-2021.<sup>1</sup>In questo documento, che ha l'intento di regolamentare i tempi di attesa per gli accessi ai ricoveri e per le attività ambulatoriali, vengono identificati alcuni correttivi alle lunghe attese per l'erogazione delle prestazioni, quali ad esempio la creazione di un CUP centralizzato per razionalizzare le prenotazioni e rendere pienamente trasparenti le agende, il contenimento del fenomeno della mancata presentazione del paziente all'appuntamento prenotato e non disdetto, un pieno utilizzo delle attrezzature strumentali da impegnarsi, ad esempio, per l'utenza esterna anche nelle ore serali e nelle festività, ecc. Viene ripreso inoltre l'obbligo di indicazione delle classi di priorità secondo il principio di diversificare la tempistica di erogazione della prestazione in relazione alla severità della patologia in esame e creando a tal fine dei raggruppamenti omogenei di patologia (RAO).<sup>1</sup>Quale misura estrema per indurre al rispetto delle tempistiche previste dalla normativa il Ministro della Salute ha paventato la possibilità di blocco dell'attività intramoenia in caso di inadempienza<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda nello specifico l'ecocardiografia, sono di seguito riportate (Fig. 1 e Fig. 2) le tabelle che specificano i tempi previsti di erogazione della prestazione in base alle classi di urgenza, e come legare queste ultime ai diversi quadri patologici.



CLASS_RAO 003	ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA CARDIACA a riposo - Codice 88.72.2 Non associabile a ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA CARDIACA a riposo e dopo prova fisica o farmacologica (88.72.3)	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DI ATTESA	INDICAZIONI CLINICHE INDICATE DAL GRUPPO DI LAVORO
U	72 h	LIVELLO DI PRIORITA' NON PREVISTO
U (PEDIATRIA)	72 h	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soffio di n.d.d. di primo riscontro in paziente sintomatico</li> <li>2. Sospetta cardiopatia sintomatica</li> <li>3. Altro (10%)</li> </ol>
B	10 gg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aritmie maggiori documentate (ECG, Holter)</li> <li>2. Cardiopatia dilatativa o ipocinetica nota, scadimento della classe funzionale</li> <li>3. Cardiopatia valvolare nota, scadimento della classe funzionale</li> <li>4. Sospetto di cardiopatia in pazienti in trattamento emodialitico</li> <li>5. IMA, entro 6 mesi, complicato da disfunzione ventricolare sinistra</li> <li>6. Insufficienza cardiaca non compensata (paziente gestibile a domicilio)</li> <li>7. Post operati portatori di protesi valvolare o vascolare aortica, scadimento della classe funzionale o recente episodio settico</li> <li>8. Recente insorgenza di dispnea in soggetto senza cardiopatia o pneumopatia nota</li> <li>9. Soffio di n.d.d. di recente comparsa in paziente sintomatico</li> <li>10. Altro (10%)</li> </ol>
B (PEDIATRIA)	10 gg	LIVELLO DI PRIORITA' NON PREVISTO

Fig. 1 - Classi di priorità U e B per ecocardiografia come indicato da AGENAS



CLASS_RAO 003	ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA CARDIACA a riposo - Codice 88.72.2 Non associabile a ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA CARDIACA a riposo e dopo prova fisica o farmacologica (88.72.3)	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DI ATTESA	INDICAZIONI CLINICHE INDICATE DAL GRUPPO DI LAVORO
D	60 gg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Blocco di branca sinistro di nuovo riscontro asintomatico</li> <li>2. Cardiopatie ischemiche</li> <li>3. Pazienti con sospetto di cardiopatia o valvulopatia se asintomatico</li> <li>4. Soffi cardiaci in assenza di sintomi/segni di insufficienza cardiaca</li> <li>5. Altro (10%)</li> </ol>
D (PEDIATRIA)	60 gg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PDA emodinamicamente non significativo</li> <li>2. Soffio di n.d.d. di primo riscontro in assenza di sintomatologia</li> <li>3. Altro (10%)</li> </ol>
P	120 gg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edemi declivi e/o epatomegalia a lenta evoluzione (da &gt; 30 giorni)</li> <li>2. Familiarità per cardiopatia (es. S. di Marfan, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva -CMPIO, cardiomiopatia dilatativa -CMPD) o morte improvvisa</li> <li>3. Familiarità per cardiopatia a trasmissione genetica</li> <li>4. Valutazione danno d'organo nella ipertensione arteriosa e nel diabete mellito insorti o noti da almeno 6 mesi</li> <li>5. Altro (10%)</li> </ol>
P (PEDIATRIA)	120 gg	LIVELLO DI PRIORITA' NON PREVISTO

Fig. 2 Classi di priorità D e P per ecocardiografia come indicato da AGENAS

Questa impostazione, certamente corretta da un punto di vista teorico, presenta alcune limitazioni significative.

La prima è che nel Piano Nazionale non viene praticamente indicata alcuna misura concreta per il miglioramento della appropriatezza prescrittiva, misura che da sola contribuirebbe in modo significativo allo sfoltimento delle liste di attesa. La richiesta d'indagini ecocardiografiche infatti non sfugge al rischio di inappropriatezza. Rischio che andrebbe efficacemente contrastato, visto anche il forte impatto dei costi generali dell'imaging medicale (cresciuti in modo esponenziale negli anni)<sup>3</sup>. Tuttavia, pur essendo ben codificati in letteratura i criteri per l'appropriatezza in quest'ambito,<sup>4</sup> l'esperienza nazionale ha mostrato come il numero di richieste inappropriate di esami ecocardiografici sia tutt'altro che trascurabile e sostanzialmente stabile negli anni.<sup>5,6</sup> Non essendovi quindi allo stato attuale da parte degli erogatori la possibilità di un controllo efficace della domanda è evidente come l'unica possibilità di ridurre le liste di attesa, almeno nel breve-medio periodo, sia quella di incrementare le prestazioni. Coerentemente con questa impostazione la regione Lombardia, ad esempio, ha recentemente pubblicato sulla stampa nazionale la volontà di incrementare del 25% le prestazioni ambulatoriali complessive, e del 23% specificatamente per l'ecocardiografia.<sup>7</sup>

Una soluzione già adottata in passato da alcune amministrazioni è stata quella di accorciare il tempo disponibile per ciascun esame, aumentando quindi il numero complessivo delle prestazioni per ciascuna seduta. Si tratta tuttavia di un escamotage che rischia seriamente di inficiare la qualità dell'esame e che va contro le indicazioni note da diversi anni<sup>8</sup> delle società scientifiche nazionali che hanno codificato i tempi da dedicare a ciascuna indagine. Riteniamo che questa soluzione vada fortemente scoraggiata. D'altro canto, la cronica mancanza di medici specialisti che si è creata in questi ultimi anni (destinata a crescere in futuro, anche grazie a incentivi all'uscita dal mondo del lavoro) rende difficile trovare personale medico qualificato da dedicare a queste prestazioni aggiuntive.<sup>9</sup>

Una soluzione per aumentare l'offerta di prestazioni, mantenendo nel contempo un elevato livello di qualità media delle stesse, ai costi attuali, è quella di ottimizzare le risorse disponibili utilizzando i "Tecnici della fisiopatologia cardiocircolatoria e della perfusione cardiovascolare" (sonographer). Questa strada in realtà è già stata intrapresa da molte strutture utilizzando risorse interne per l'acquisizione delle immagini (a cura del sonographer) e per la successiva refertazione (a cura di un medico interno). Tuttavia, è possibile una soluzione diversa utilizzando la telecardiologia. Con un'adeguata infrastruttura tecnologica per la valutazione delle immagini acquisite dai sonographer, della misura dei parametri e della refertazione successiva, il medico che redige il referto conclusivo può essere una risorsa esterna, fisicamente collocato in un'altra sede.

In Ospedale Valduce a Como, a fronte di una lista di attesa per primi esami che era arrivata a oltre un anno, abbiamo adottato questa strategia, aggiungendo questa attività a quella già in essere.

## Materiale e metodi

Nel febbraio del 2018, dopo un adeguato percorso di preparazione sia dell'aspetto tecnologico che di quello normativo nazionale, è partito un servizio di ecocardiografia in telemedicina, dedicato a pazienti esterni, offerto da "EcoCardioservice srls" ed adottato dall'Ospedale Valduce di Como.

L'accordo prevede che l'Ospedale metta a disposizione una sala di attesa, un locale idoneo per l'esecuzione delle indagini ed il servizio di prenotazione/accettazione dei pazienti, oltre la disponibilità di un referente locale per discutere in tempo reale eventuali casi urgenti. "EcoCardioservice srls" si è impegnata a mettere a disposizione un proprio sonographer, adeguatamente addestrato a proprie spese, l'ecocardiografo, il PACS Medimatic® e la disponibilità di un cardiologo esperto che, da remoto, referta in tempo reale gli esami. Tutto questo dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 16.

Lo schema di attività è illustrato nella Fig. 3

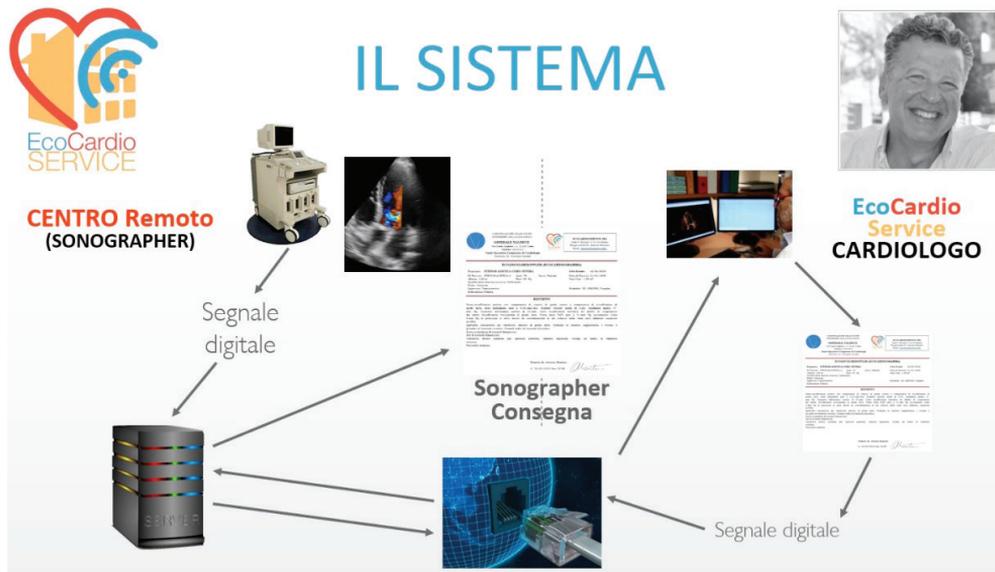


Fig. 3 - Flusso di attività

In questo schema organizzativo pertanto il sonographer acquisisce sull'ecocardiografo i media e li invia al PACS locale per la valutazione, sia qualitativa che quantitativa, delle immagini e delle clip. Sempre il sonographer, dopo aver rilevato le misure

standard, stila il “pre-referto” e lo invia, insieme ai media, al cardiologo che, da remoto, visualizza l’esame ecocardiografico su due monitor sui quali è possibile rivalutare tutto l’esame con una qualità analoga a quella che potrebbe utilizzare se fosse fisicamente presente in ospedale. Sempre da remoto il cardiologo può rilevare nuovamente le misure di tutti i parametri rilevati dal sonographer. Infine, se ritenesse necessario richiedere al sonographer l’acquisizione di ulteriori specifiche immagini utili al chiarimento del quesito diagnostico, il nostro sistema in tempo reale consente anche questa possibilità.

Al termine di questo processo il cardiologo redige il referto conclusivo, lo firma (con firma elettronica), lo finalizza in PDF e lo rinvia all’Ospedale mentre il sonographer è impegnato nell’esame successivo. Lo stesso referto è salvato in formato elettronico sul programma locale di refertazione e sul sistema di archiviazione regionale, risultando quindi visibile sia internamente all’Ospedale che sul fascicolo sanitario elettronico regionale. Non appena possibile il sonographer stampa la versione cartacea dell’esame finalizzato e lo consegna al paziente, che pertanto non deve tornare successivamente per il ritiro degli esiti.

Nella Tab. 1 è riportata la casistica studiata in un arco temporale di circa un anno e mezzo.

<b>CASISTICA COMPLESSIVA</b>	
NUMERO PAZIENTI	4723
PERIODO	12 FEBBRAIO 2018 - 30 GIUGNO 2019
ETÀ MEDIA	63,1 ± 17,2 AA
INVIATI PER SOSPETTO DIAGNOSTICO	2471
INVIATI PER FOLLOW-UP DI PATOLOGIA NOTA	2252

**Tabella 1. Casistica studiata**

## **Risultati**

Per quanto riguarda in concreto l’agenda locale dell’Ospedale Valduce di Como con il servizio offerto da Ecocardioservice srls il tempo di attesa degli esami ecocardiografici è passato da 1 anno a 20 giorni (reali quindi sia per i “primi esami” che per i “controlli”).

La Tab. 2 riporta la percentuale di diagnosi precoci che sono state quindi formulate con un anticipo di circa 1 anno rispetto a quanto era possibile fare con le risorse precedenti. Per “diagnosi precoci” si intendono tutti quegli esami che hanno rilevato una nuova diagnosi di patologia non nota precedentemente oppure quelli che hanno apportato nuovi dati su una diagnosi già nota.

DIAGNOSI PRECOCI	
NUMERO TOTALE	4723
NESSUN DATO AGGIUNTIVO SIGNIFICATIVO	4222
DIAGNOSI PRECOCI	501 (11%)

**Tabella 2. Diagnosi anticipate rispetto alle tempistiche storiche di esecuzione degli esami**

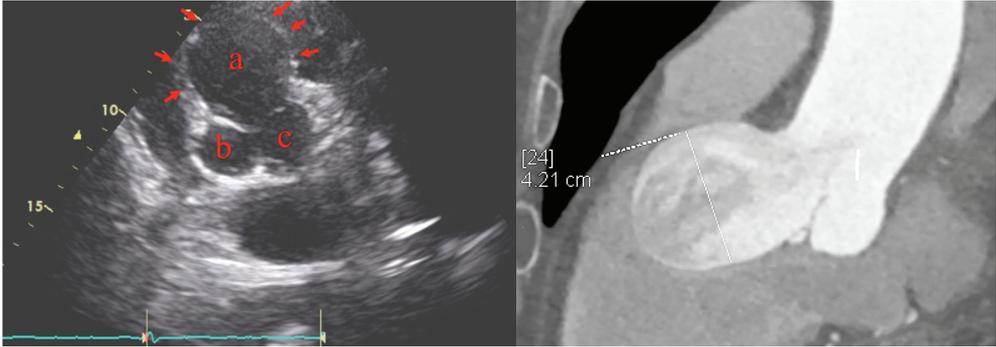
Circa 300 pazienti della casistica sono stati direttamente presi in carico dalla UOC di Cardiologia per una gestione diretta delle patologie emerse organizzandone il successivo follow-up.

La Tab. 3 riporta analiticamente tutte le patologie cardiovascolari che sono stati avviati ad una presa in carico elettiva.

PZ. PRESI IN CARICO ELETTIVAMENTE	
SAO MODERATA	42
IAO MODERATA	11
SIAO MODERATA	6
IM MODERATA	26
SM MODERATA	9
AORTA ASCENDENTE INGRANDITA > 40 < 55 mm	88
PAPS>35 < 50 mmHg	17
PROBLEMI APERTI IN ESITI DI CCH O PROCEDURE INTERVENTISTICHE	29
CARDIOPATIA CONGENITA	6
FOP O ANEURISMA SIA	13
VERS PERICARDICO/PLEURICO NON NOTO O AUMENTATO	31
OSTRUZIONE INTRAVENTRICOLARE NON NOTA	11
TOTALE	289

**Tabella 3. Presa in carico elettiva. CCH: cardiocirurgia. FOP: forame ovale pervio. IAO: insufficienza valvolare aortica. IM: insufficienza valvolare mitralica. PAPS: pressione sistolica polmonare. SAO: stenosi valvolare aortica. SIA: setto interatriale. SIAO: steno-insufficienza valvolare aortica. SM: stenosi mitralica.**

In circa altri 200 casi con patologie di maggiore severità la presa in carico diretta ha comportato l'avvio di un percorso di cardiologia interventistica o di un intervento cardiocirurgico (Tab. 4; Fig 3)



**Fig. 3.** Paziente giunto in elezione. A sinistra immagine ecocardiografica (parasternale asse corto) di voluminosa dilatazione (indicata dalle frecce) del seno di Valsalva coronarico destro (a). b indica il seno coronarico posteriore (non coronarico) e c il seno coronarico sinistro con l'origine del tronco comune. Lieve rigurgito valvolare aortico al Doppler secondario a distorsione dell'apparato valvolare. A destra l'immagine TAC eseguita in successione che conferma i reperti ecocardiografici con dimensioni massime della dilatazione sul piano assiale di circa 5.5 x 4.5 cm e con estensione cranio-caudale massima di circa 5 cm; inoltre ateromasia dell'albero coronarico senza segni angio-TC di stenosi critiche. Alla correzione cardiocirurgica in urgenza la voluminosa dilatazione è risultata secondaria a voluminoso pseudoaneurisma del seno coronarico destro.

La Tabella 4 riporta la casistica relativa a pazienti che hanno richiesto una presa in carico urgente.

PZ. PRESI IN CARICO IN URGENZA	
SAO SEVERA	54
IM SEVERA	21
SM SEVERA	1
DILATAZIONE BULBO/AORTA ASCENDENTE >55 mm	1
ALTER.CINETICA VENTRICOLARE SINISTRA NON NOTA O PEGGIORATA	111
CMP IPERTROFICA CON OSTRUZIONE BASALE SEVERA	4
ENDOCARDITE	3
TROMBO/MASSA	3
VERSAMENTO PERICARDICO SEVERO	2
IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE CON PAPS>50 mmHg	12
TOTALE	212

**Tabella 4.** Presa in carico urgente CMP: cardiomiopia. Restanti abbreviazioni come in Tabella 3.

## Discussione

Il problema della lunghezza eccessiva delle liste d'attesa degli esami ecocardiografici non è ancora stato affrontato con soluzioni concretamente praticabili.

Infatti, al di là della formulazione delle tempistiche ottimali desiderabili, non è ancora

mai stato indicato concretamente in che modo rispettarle. Negli ultimi anni la riduzione dei cardiologi in attività nel SSN ha inserito nello scenario un problema in più.<sup>9</sup> In Lombardia il tema è particolarmente sentito e la regione, il 18 novembre 2018, ha cercato di affrontare il problema spingendo concretamente per un aumento significativo dell'offerta.<sup>7</sup>

La possibilità di decentrare l'attività ambulatoriale ecocardiografica con una attività di telemedicina da remoto è una possibilità concretamente applicabile. Il modello proposto, prima di essere implementato all'Ospedale Valduce, era già stato testato in una precedente esperienza tra l'Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo di Milano e l'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo con una casistica che ha superato i 18000 esami eseguiti senza che si siano mai creati problemi diagnostici o di accettazione del metodo da parte dei pazienti.

È però fondamentale lavorare in qualità con un metodo che tenga conto di alcuni fondamentali aspetti critici che, se non rispettati, possono far scendere la qualità del servizio sino a generare errori e disfunzioni. Un aspetto fondamentale che non viene mai abbastanza sottolineato è che noi non dobbiamo "solo" fare più "esami" (in questo veniamo misurati dalle Aziende Sanitarie e dagli Assessorati) ma dobbiamo assicurarci di fare "diagnosi" e di farle correttamente.

In altre parole dobbiamo fare tutto il possibile per eseguire esami di elevata qualità anche perché i colleghi che ricevono i referti ci controllano giorno dopo giorno.

Gli aspetti che, a nostro avviso, rendono il servizio affidabile e di qualità sono:

1. L'esperienza del sonographer e del cardiologo in ecocardiografia e del suo impiego in telemedicina.
2. La formazione mirata del "Tecnico di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare" che nasce con una formazione poliedrica ma acquisisce, con un master post laurea, una formazione in ecocardiografia sufficiente all'impiego in questo modello organizzativo. Per noi (come del resto nel mondo anglosassone) il "sonographer" è questa figura professionale, dedicata all'ecocardiografia a tempo pieno. Un sonographer così formato assomiglia molto al sonographer degli Stati Uniti dove questa figura professionale è inserita a pieno titolo, da almeno 40 anni, nelle cardiologie americane<sup>10</sup>. Infine riteniamo che sia necessario un ulteriore addestramento di almeno 3 mesi per operare in telemedicina.
3. La refertazione in tempo reale che è l'unica garanzia di poter risolvere, subito, quei rari casi nei quali il cardiologo ritiene di dover chiedere al sonographer un supplemento di indagine (rappresenta meno dell'1% degli esami). Riteniamo inol-

tre che finalizzare subito un referto essendo ancora concentrati sui problemi da affrontare e risolvere, eviti la perdita di informazioni e riduca i margini di errore. Da ultimo, consegnare subito il referto al paziente senza bisogno che torni è un segno ulteriore di efficienza.

4. La tecnologia impeccabile che consenta al cardiologo di operare da remoto “come se fosse presente” in ospedale. Anche questo è un punto essenziale ed irrinunciabile.
5. Si deve predisporre un contatto telefonico sonographer-cardiologo per poter rivisitare insieme con il caso aperto sia sul PACS locale che sul PACS remoto.
6. Ci deve essere la possibilità di far interagire telefonicamente, in tempo reale, il cardiologo che opera da remoto ed un cardiologo referente del centro ospitante per segnalare i casi che necessitano di una presa in carico che può essere in elezione o in urgenza.

Nella nostra esperienza nell'11% dei casi l'esame ha consentito di rilevare un problema cardiovascolare ignoto o un peggioramento di un problema noto.

Nel 6,1% dei casi si trattava di problemi che potevano essere affrontati in elezione con visita specialistica per predisporre ulteriori riscontri diagnostici, una modifica della terapia o una modifica dei criteri di follow-up. Nel 4,5% dei casi si trattava invece di problemi che andavano affrontati in tempi rapidi con una visita ambulatoriale programmata a breve o con un ricovero immediato del paziente.

Nei casi nei quali non c'è stata una variazione del quadro clinico noto, questo modello organizzativo ha comunque consentito un sensibile miglioramento dell'efficienza del follow-up di pazienti cronici con alta frequenza di controlli, quali ad esempio tutti i pazienti provenienti dall'Oncologia.

Infine, ma non per importanza, sono state liberate risorse interne da destinare agli esami interni ed alla esecuzione di esami di maggiore complessità (ecostress, esami transesofagei, ecc.).

I risultati più importanti della nostra esperienza sono certamente la riduzione della lista di attesa (sulla quale sembra essere focalizzato l'interesse del decisore) ma, soprattutto, la diagnosi precoce che, in alcune patologie può aver contribuito a migliorare la qualità di vita e la prognosi a distanza dei pazienti.

Ad oggi, considerando sia la mancanza di una concreta soluzione di un problema mai risolto (continuamente riproposto a cicli come “emergenza”), sia l'evidenza del nuovo problema della crescente carenza di cardiologi, il modello che abbiamo sperimentato ci sembra una buona soluzione che rispetta la qualità della prestazione e l'uso intelligente delle risorse umane e tecnologiche disponibili nel 2019.

## Bibliografia

1. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2824\\_ulterioriallegati\\_](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2824_ulterioriallegati_)
2. Quotidianosanità.it, 21 febbraio 2019. <http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento>
3. Iglehart JK. Health Insurers and Medical-Imaging Policy.A Work in Progress. *N Engl J Med* 2009;360;1030-37
4. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.
5. Mantero A, Gentile F, Alberti A et al. Progetto "Appropriatezza ECO Milano".Valutazione basale dell'appropriatezza delle indicazioni, della modalità delle prescrizioni e dell'utilità clinica dell'esame ecocardiografico bidimensionale color Doppler all'interno delle aziende ospedaliere e sul territorio. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (12): 844-852
6. Orsini E, Antoncicchi E; Carbone V, Dato A, Monducci I, Nistri S, Zito GC. Indications, Utility and Appropriateness of Echocardiography in Outpatient Cardiology. The INDICARD-out (INDIcazioni, percorsi assistenziali e appropriatezza in CARDiologia ambulatoriale) project An A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) italian multicentre study. *J Cardiovasc Echogr* 2013;23(1):24-32
7. Ravizza S. Tempi di attesa, ecco la lista nera. Corriere della Sera, Cronaca di Milano, 19 novembre 2018.
8. Zuppiroli A, Corrado G, De Cristofaro M et al. Documento di consenso. Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC). Dalla formazione degli operatori al referto. Documento di consenso sugli aspetti organizzativi dell'ecocardiografia in Italia. *G Ital Cardiol* 2007; 8 (1): 49-67
9. Gobbi B. Medici, la grande fuga: in sei anni via in 16.700. Il Molise richiama i pensionati. Il Sole 24 ore. 21 marzo 2019.
10. Ehler D, Carney DK, Dempsey AL et al. Guidelines for cardiac sonographer education: recommendations of the American Society of Echocardiography sonographer training and education committee. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:77-84.



FINITO DI STAMPARE  
NEL MESE DI SETTEMBRE 2019  
PRESSO LA TIPOLITOGRAFIA JONICA  
TREBISACCE (CS)