



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di Ricerca

Fisiopatologia Chirurgica Angio-Cardio-Toracica ed Imaging

Direttore: Chiar.mo Prof. Bruno Gossetti

TESI DI DOTTORATO

INSUFFICIENZA MITRALICA POST-ISCHEMICA

Trattamento e follow-up

Tutor

Chiar.mo Professor Riccardo Sinatra

Dottorando

Dott. Umberto Benedetto

Anno accademico 2011/2012

Indice

| | |
|--|----|
| Introduzione..... | 3 |
| Fisiopatologia dell'insufficienza mitralica ischemica..... | 8 |
| Diagnosi strumentale nell'insufficienza mitralica ischemica..... | 24 |
| Quadri clinici dell'insufficienza mitralica ischemica..... | 15 |
| Terapia Chirurgica..... | 33 |
| Anuloplastica riduttiva per il trattamento dell'insufficienza mitralica ischemica. | |
| Trattamento e follow-up..... | 41 |
| Discussione | 46 |
| Conclusioni..... | 54 |
| Bibliografia..... | 56 |
| Tabelle..... | 69 |
| Figure..... | 70 |
| Appendice..... | 84 |

INTRODUZIONE

Il progressivo incremento della popolazione affetta da scompenso cardiaco congestizio ha favorito il crescente interesse nei confronti di una condizione patologica cardiaca definita con il termine di insufficienza mitralica ischemica (IMI) o funzionale.

L'insufficienza mitralica ischemica è una valvulopatia a lembi mitralici e apparato sottovalvolare strutturalmente normali, in cui il rigurgito mitralico è dovuto alla restrizione al movimento dei lembi mitralici stessi durante il loro movimento di chiusura sistolico, secondaria alla dislocazione apicale dei muscoli papillari in pazienti che presentano rimodellamento e dilatazione del ventricolo sinistro secondario ad infarto miocardico o a cardiomiopatia dilatativa (tethering). Il dislocamento apicale dei muscoli papillari impedendo la normale coaptazione dei lembi con riduzione della superficie di coaptazione, determina l'incontinenza valvolare (meccanismo tipo IIIB secondo la classificazione di Carpentier).

A questo meccanismo principale può aggiungersi con grado variabile la dilatazione dell'anulus mitralico, consensuale alla dilatazione della camera ventricolare sinistra con riduzione della superficie valvolare destinata alla coaptazione [Figura 1].

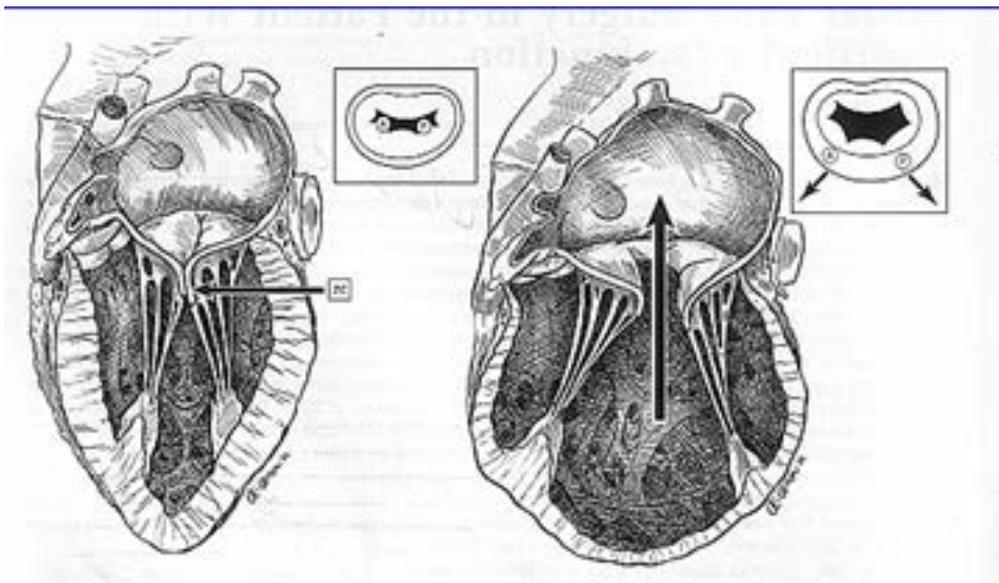


Figura 1. Normale meccanismo di chiusura dei lembi mitralici (destra) e dislocamento apicale in corso di dilatazione del ventricolo sinistro con tethering dei lembi e rigurgito mitralico (sinistra).

A differenza delle valvulopatie organiche, la disfunzione ventricolare sinistra non è quindi la conseguenza del sovraccarico di volume secondario al rigurgito mitralico, ma rappresenta la causa primitiva dell'insufficienza valvolare mitralica, che può eventualmente aggravare le condizioni del ventricolo sinistro.

La comparsa di IMI è una condizione che frequentemente complica l'infarto miocardico acuto ed è stata definitivamente associata ad una prognosi peggiore. Infatti la comparsa di IMI è descritta in oltre il 50% dei soggetti con recente infarto miocardico ed è associata con un aumento significativo della mortalità complessiva e della mortalità cardiaca a 5 anni indipendentemente dalle condizioni di base e dall'entità della disfunzione miocardica. In particolare la sopravvivenza appare strettamente correlata con la stima quantitativa dell'entità del rigurgito mitralico,

valutato in termini di volume rigurgitante (RVol) [Figura 2] e area effettiva di rigurgito (ERO)

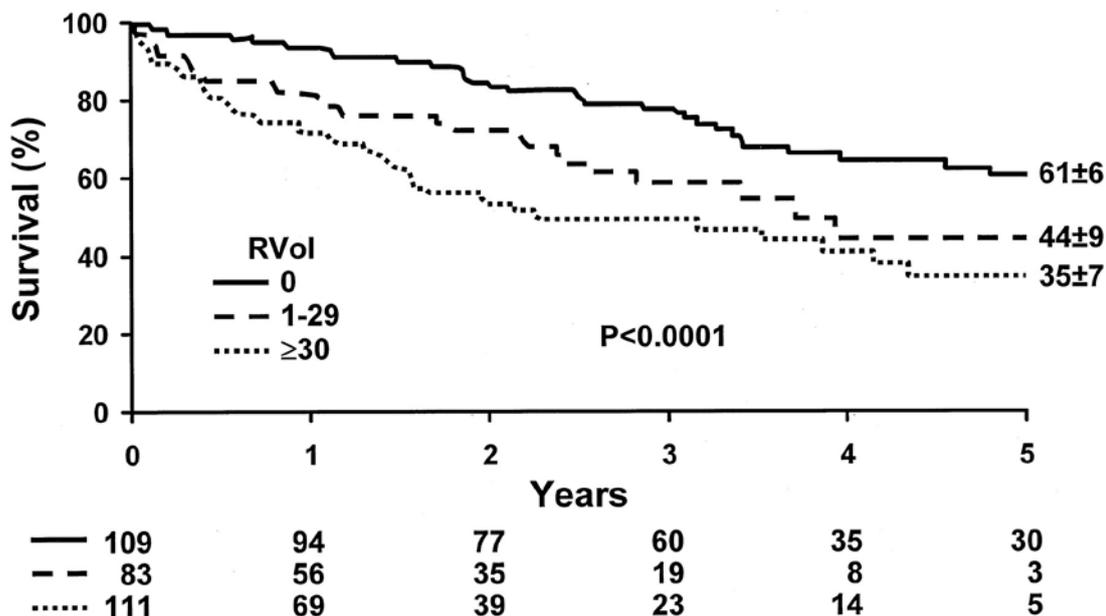


Figura 2. Curve di sopravvivenza in pazienti dopo infarto miocardico in base all'entità del rigurgito mitralico post-ischemico calcolato come volume riurgitante (RVol).

In aggiunta la presenza di insufficienza mitralica ischemica dopo infarto miocardico è un importante predittore di sviluppo di scompenso cardiaco congestizio in pazienti precedentemente asintomatici ed anche tale outcome è strettamente correlato con la stima quantitativa del rigurgito mitralico [Figura 3].

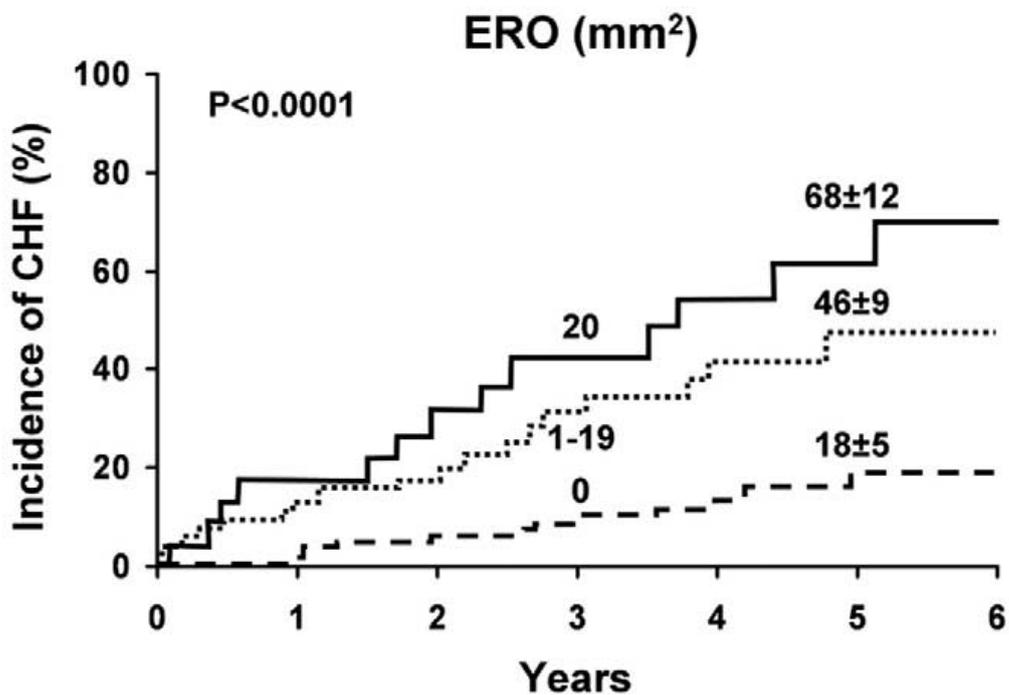


Figura 3. Curve di sopravvivenza in pazienti dopo infarto miocardico in base all'entità del rigurgito mitralico post-ischemico calcolato come volume riurgitante (ERO).

La fisiopatologia dell'insufficienza mitralica organica è relativamente semplice. La valvola incompetente determina un sovraccarico di volume, causando rimodellamento ventricolare, disfunzione miocardica e insufficienza cardiaca. La correzione dell' IM e del sovraccarico di volume in modo tempestivo determina una riduzione delle sue conseguenze fisiopatologiche. Di contro, la fisiopatologia dell'IMI è molto più complessa. Il danno miocardico conseguente all'infarto miocardico o all'ischemia cronica con lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa è alla base del rigurgito mitralico funzionale anche se la valvola risulta anatomicamente normale. Pertanto, pur correggendo il rigurgito mitralico ischemico,

la malattia ventricolare esisterà ancora. Ciò contribuisce alla prognosi peggiore di questi pazienti rispetto ai soggetti con rigurgito mitralico organico ed il beneficio della correzione del rigurgito mitralico ischemico risulta meno evidente rispetto alla correzione del rigurgito organico. Infatti sebbene sia chiaro che la presenza di rigurgito mitralico ischemico peggiora la prognosi, rimane ancora da chiarire l'implicazione prognostica del trattamento di tale condizione:: da un lato, il sovraccarico di volume creato dall'IMI potrebbe aggravare una cardiomiopatia già presente. Oppure, la sola disfunzione ventricolare rappresenterebbe la causa principale della prognosi negativa e il rigurgito mitralico ischemico rappresenterebbe semplicemente un indicatore della riduzione della funzione ventricolare. La questione è fondamentale per poter stabilire una corretta terapia. Se l'IMI è la causa del peggioramento prognostico, dovrebbe rappresentare un obiettivo ragionevole per la terapia. Tuttavia, se l'IMI è semplicemente una conseguenza delle variazioni geometriche e funzionali del ventricolo sinistro, la correzione potrebbe avere un impatto limitato sulla prognosi di questi pazienti.

FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA ISCHEMICA

Il meccanismo fisiopatologico dell'insufficienza mitralica ischemica è stato a lungo oggetto di discussione e di studio in quanto di non semplice definizione. La ragione di ciò è da ricondurre alla complessità anatomica e funzionale dell'apparato valvolare mitralico, la cui conservazione assume un ruolo fondamentale ai fini della continenza della valvola mitrale. L'apparato valvolare mitralico deve essere considerato in senso tridimensionale in quanto composto, non solo dalla valvola mitrale ma anche dal complesso dei muscoli papillari (MP), corde tendinee e parete libera del ventricolo sinistro. L'importanza dei MP nel determinismo dell'insufficienza mitralica ischemica è nota fin dai primi anni '60 sebbene non ne fosse stato identificato il preciso meccanismo. L'ipotesi della cosiddetta disfunzione del MP, secondaria all'ischemia miocardica, venne smentita intorno agli anni '80, quando Kaul et al.⁽¹⁾ dimostrarono, sperimentalmente, che l'ipoperfusione del MP non produceva né prolasso valvolare né insufficienza mitralica e che il rigurgito mitralico si manifestava solo in seguito ad un'ischemia globale del ventricolo sinistro indipendentemente dalla conservata perfusione dei MP stessi. Ciò suggerì che un meccanismo legato alla sola disfunzione di parete non fosse sufficiente a spiegare il meccanismo fisiopatologico responsabile della comparsa del rigurgito mitralico, ma fossero necessarie alterazioni geometriche dell'intero ventricolo sinistro. Altri autori, in seguito, hanno dimostrato che il rimodellamento ventricolare sinistro rappresenta un prerequisito fondamentale per la comparsa dell'insufficienza mitralica

indipendentemente dalla funzione contrattile ^(2,3), e come l'entità del rigurgito sia proporzionale all'indice di sfericità del ventricolo sinistro stesso ^(3,4). La distensione ventricolare provoca infatti una dislocazione apicale dei MP, esercitando una trazione sulle corde tendinee della valvola mitrale e sui lembi valvolari mitralici con conseguente dislocazione apicale del punto di coaptazione mitralico che, in ultima analisi, impedisce alla valvola mitrale di chiudersi completamente durante la sistole⁽⁵⁾. La dislocazione del MP, alterando il rapporto geometrico standard dell'apparato valvolare mitralico ⁽⁶⁾, determina, infatti, un incremento della distanza tra l'apice del MP stesso e l'anulus anteriore della valvola mitrale, detto "tethering mitralico" (TM) ^(3,7). Il TM, quindi, è ciò che concettualmente identifica l'insufficienza mitralica ischemica sebbene debba essere precisato che, in termini fisiopatologici, esso non si manifesta in modo costante, ma variabile, in quanto dipendente dalla posizione spaziale dei MP. Alcuni autori hanno dimostrato che lo spostamento dei MP è simmetrico (TM simmetrico) nel rimodellamento ventricolare globale (cardiomiopatia dilatativa o estesi infarti transmurali anteriori), e risulta caratterizzato da una dislocazione "apicale" di entrambi i lembi mitralici, mentre è asimmetrico (TM asimmetrico) nel rimodellamento ventricolare locale o parziale (cardiomiopatia ischemica), essendo secondario invece ad una dislocazione "posteriore" di entrambi i lembi mitralici ^(8,9). Qualunque sia il meccanismo eziopatogenetico responsabile, l'incremento della distanza di "tethering" è un parametro di importanza fondamentale, ai fini della valutazione quantitativa dell'insufficienza mitralica ischemica ^(2,3), essendo stata dimostrata una correlazione diretta tra incremento dell'orifizio di rigurgito effettivo mitralico (ERO) ed entità del dislocamento apicale e posteriore del MP, indipendentemente dalla frazione di

eiezione e dalla dilatazione ventricolare sinistra ⁽⁵⁾. La trazione esercitata a carico dei lembi mitralici determina una deformazione della valvola mitrale che, all'ecocardiogramma bidimensionale, assume una forma triangolare, la cui base è rappresentata dal piano valvolare stesso e l'apice dal punto di coaptazione mitralico. L'area di tale triangolo viene definita come "area di tenting" (TA), mentre l'altezza come "profondità di tenting" (TH) mitralico. Il grado di deformazione della valvola mitrale è importante in quanto definisce l'entità del rimodellamento ventricolare e quindi lo stato di avanzamento della malattia ⁽¹⁰⁾. Sebbene si sia sottolineato che l'insufficienza mitralica ischemica sia una condizione patologica a lembi valvolari strutturalmente integri, va detto che ciò è vero solo in parte. Il rimodellamento ventricolare, e la sua influenza meccanica sull'apparato valvolare mitralico, determina un rimodellamento anche dei lembi della valvola mitrale. Grande-Allen et al. ⁽¹¹⁾ hanno infatti recentemente dimostrato, in valvole espianate da pazienti affetti sia da cardiomiopatia dilatativa che ischemica, un'alterazione strutturale e biochimica caratterizzata da un incremento significativo della quota di DNA, glicosaminoglicani e collagene, rispetto al gruppo di controllo. Ciò si assocerebbe ad una rigidità meccanica, cui conseguirebbe una ridotta estensibilità, sia dei lembi mitralici sia delle corde tendinee ⁽¹²⁾. L'importanza di tale contributo organico all'insufficienza mitralica ischemica, in termini prognostici e di efficacia della terapia chirurgica necessita tuttavia di evidenza clinica. La dilatazione ventricolare da un lato e il "tenting" valvolare mitralico dall'altro, sono responsabili della deformazione dell'anulus mitralico, struttura particolarmente interessata dal rimodellamento ventricolare, che tende a perdere la normale morfologia a "sella" assumendo una forma appiattita, monoplanare ^(13,15). Sebbene sia stato dimostrato che

la dilatazione anulare isolata non sia associata ad importante rigurgito mitralico ⁽⁷⁾, è stato osservato, in modelli sperimentali con cardiomiopatia indotta da aritmia, che il diametro antero-posteriore dell'anulus mitralico è proporzionale al grado di insufficienza mitralica ^(16,17) e che all'aumentare della dilatazione anulare corrisponde un incremento del rigurgito mitralico indipendentemente dalla dislocazione, e quindi per qualsiasi posizione, del MP postero-mediale ⁽¹⁸⁾. La difficoltà interpretativa del meccanismo dell'insufficienza mitralica ischemica è anche da porre in relazione alle variazioni secondarie al cambiamento delle condizioni emodinamiche. Il mantenimento della posizione dei lembi mitralici è determinata dal bilanciamento delle forze che agiscono sui due versanti della valvola ⁽⁸⁾. Durante la sistole cardiaca, in condizioni normali, la forza richiesta per la chiusura dei lembi mitralici è minima, ciò spiega il motivo dell'assenza di insufficienza mitralica ischemica nei pazienti con disfunzione globale del ventricolo sinistro, ma in cui non vi sia TM ⁽³⁾. In presenza di TM, invece, la forza di chiusura dei lembi mitralici non è in grado di contrastare la forza di "tethering" secondaria alla trazione sulle corde tendinee che, agendo in opposizione, impedisce la chiusura della valvola stessa ⁽¹⁸⁾. L'entità dell'insufficienza mitralica ischemica cambia anche in relazione alle condizioni di precarico in grado di modulare il volume del ventricolo sinistro come, ad esempio, in seguito all'infusione di farmaci anestetici, vasodilatatori, o all'uso di inotropi ^(19,20), il che sottolinea l'importanza della diagnosi preoperatoria effettuata a paziente sveglio e in condizioni emodinamiche fisiologiche. Ciò che risulta di maggior interesse, sono le variazioni del rigurgito mitralico in relazione allo sforzo. Lancellotti et al. ⁽²¹⁾ hanno dimostrato che durante esercizio fisico, vi sarebbe un incremento dell'ERO, secondario ad un incremento dell'area mitralica, che non avrebbe nessuna correlazione con l'ERO a

riposo. Tali modificazioni non sarebbero da attribuire ad un meccanismo fisiopatologico univoco, ma sarebbero dipendenti dal tipo di alterazione geometrica del ventricolo sinistro. Nei pazienti con infarto miocardico inferiore l'incremento dell'ERO sarebbe dovuto, prevalentemente, ad una dilatazione dell'anulus mitralico e alla dislocazione posteriore del MP postero-mediale, mentre in quelli con infarto miocardico anteriore, ad un'apicalizzazione del punto di coaptazione mitralico ⁽²¹⁾. L'area dell'ERO, tuttavia, si ridurrebbe in tutti i pazienti in cui vi sia, durante l'esercizio, un "reclutamento" di miocardio contrattile a livello dell'area interessata dal processo ischemico ⁽²¹⁾. Ciò sarebbe secondario ad un miglioramento contrattile dei settori basali del ventricolo sinistro e sottolineerebbe l'importanza del contributo "sfinterico" dell'anulus mitralico al meccanismo di chiusura della valvola in sistole ⁽¹³⁾. Le variazioni indotte dall'esercizio fisico, accentuando la gravità del rigurgito mitralico, potrebbero anche spiegare perché alcuni pazienti sviluppino edema polmonare acuto pur in assenza di ischemia miocardica ⁽²²⁾ ed essere la ragione per cui, in questi pazienti, una insufficienza mitralica anche di media entità condizioni statisticamente la prognosi in senso peggiorativo ^(23,24). È opportuno sottolineare a questo punto che, nella genesi dell'insufficienza mitralica ischemica, le strutture anatomiche dell'apparato valvolare mitralico descritte separatamente, contribuiscono in maniera sinergica al manifestarsi dell'insufficienza mitralica, la quale è il risultato di un meccanismo integrato di tutti i fattori sopracitati. L'apparato valvolare mitralico è infatti una struttura dinamica a fisiologia complessa, il cui corretto funzionamento presuppone l'integrità di tutti gli elementi che la compongono.

DIAGNOSI STRUMENTALE DELL'INSUFFICIENZA

MITRALICA ISCHEMICA

Ecocardiogramma

L'ecocardiografia rappresenta l'esame di scelta nella valutazione del rigurgito mitralico di origine ischemica in quanto permette una valutazione sia della severità del rigurgito che un'esatta valutazione morfologica e quindi del meccanismo sottostante, utile in sede di riparazione chirurgica. L'esame ecocardiografico è eseguito generalmente per via transtoracica pre-operatoriamente e può essere successivamente completato in sala operatoria con l'esame transesofageo (ETE) a paziente già intubato.

Poiché il rigurgito ischemico riconosce una genesi funzionale è noto come il cambiamento delle condizioni emodinamiche possa influenzare l'entità del rigurgito e l'esame transtoracico è considerato più attendibile dell'esame transesofageo nella valutazione della severità del rigurgito in quanto eseguito in condizioni emodinamiche stabili. L'ecocardiogramma transesofageo in sala operatoria, d'altro canto, viene eseguito in condizioni di carico alterate dall'anestesia che generalmente determina una riduzione delle resistenze periferiche e pertanto del post-carico, del precarico e dell'inotropismo cardiaco. Tali modifiche determinano generalmente una riduzione dell'entità del rigurgito e conseguentemente una sottostima dell'entità del rigurgito mitralico ischemico. Per tale motivo, la valutazione dell'entità del rigurgito ischemico in sala operatoria viene eseguita durante prove di carico mediante l'uso di vasocostrittori quali la noradrenalina, l'espansione della volemia, e presidi in grado

di migliorare l'inotropismo cardiaco quali l'impiego di dobutamina o il pacing atriale.

Valutazione semiquantitativa del rigurgito mitralico

L'entità del rigurgito viene definita con uno spettro che varia da lieve a severo. Un rigurgito di grado severo indica un significativo volume rigurgitante con conseguente impegno emodinamico e generalmente richiede la correzione chirurgica. La valutazione semiquantitativa è generalmente sufficiente per discriminare un rigurgito di grado severo. Le misurazioni quantitative tuttavia permettono di differenziare più affidabilmente il rigurgito di grado lieve dal rigurgito di grado moderato. Tale discriminazione nella patologia di origine ischemica è molto utile in quanto sulla base degli studi di Grigioni e Sarano, alcuni autori propongono anche la correzione del rigurgito moderato in sede di rivascolarizzazione chirurgica ⁽²⁴⁾.

Dimensioni del jet di Rigurgito al color-Doppler

La lunghezza o l'area del jet di rigurgito al color Doppler viene comunemente utilizzata per fornire una misurazione semiquantitativa della gravità del rigurgito. Il presupposto di tale valutazione prevede che la dimensione del jet è proporzionale al volume rigurgitante che passa attraverso la valvola. Tuttavia l'estensione del jet è l'espressione della velocità di un flusso e non direttamente della sua entità e non può pertanto essere considerata come il diretto equivalente della quantità di contrasto che rigurgita all'esame angiografico. Nonostante quest'osservazione, la correlazione tra area del jet ed entità del volume rigurgitante all'angiografia è stata confermata da numerosi studi. L'area del jet di rigurgito valutata da più piani ben si correla con il

grado di severità angiografico, e sembra essere più sensibile rispetto alla lunghezza e comunemente viene corretta per l'area complessiva atriale sinistra. Un rapporto tra l'area di rigurgito e l'area atriale <20%, 20-40%, e > 40% identifica un rigurgito di grado lieve, moderato o severo all'angiografia.

Tuttavia tale misurazione diviene meno affidabile nei jet eccentrici, poiché l'impatto del rigurgito sulla parete atriale ne riduce sensibilmente la velocità e pertanto il segnale al color-doppler. Tale fenomeno viene descritto come effetto "Coanda". In aggiunta altri fattori possono influenzare l'estensione dell'area al color-doppler come la pressione e la compliance dell'atrio sinistro e la funzione sistolica del ventricolo sinistro. Pertanto tale misurazione deve essere interpretata con cautela.

Nei casi dubbi altre valutazioni qualitative possono essere utilizzate per confermare la severità del rigurgito mitralico.

Spettro Doppler.

L'intensità dello spettro alla valutazione Doppler in continuo è proporzionale all'entità del rigurgito in quanto l'entità del segnale è proporzionale al numero di globuli rossi rigurgitanti. Pertanto rigurgiti di grado severo producono uno spettro doppler molto intenso. Tuttavia l'intensità del segnale sarà dipendente dal grado di allineamento del rigurgito con il fascio interrogante.

Flusso delle vene polmonari

La valutazione del flusso delle vene polmonari può essere utile nella valutazione dell'entità del rigurgito. Infatti, rigurgiti severi aumentando le pressioni atriali riducono il riempimento durante la sistole ventricolare fino ad una completa

inversione del flusso nelle vene polmonari che è caratteristico dei rigurgiti severi. Tuttavia tale fenomeno è influenzato dalla direzione del rigurgito e può essere assente in alcune vene nei rigurgiti eccentrici ed inoltre questa valutazione è dipendente dalla qualità della finestra acustica.

Valutazione quantitativa del rigurgito mitralico

Talvolta può essere utile una valutazione quantitativa del rigurgito mitralico in casi di dubbia severità o nella necessità di discriminare con maggiore esattezza un rigurgito di grado moderato. Le misurazioni quantitative comunemente utilizzate sono: il volume rigurgitante (regurgitant volume, RV), la frazione rigurgitante (regurgitant fraction, RF) e l'area effettiva dell'orifizio di rigurgito (effective regurgitant orifice area, EROA). La misurazione più affidabile è l'EROA in quanto non è dipendente dalle condizioni di carico. Il RV può essere utilizzato nelle misurazioni di follow-up, ma è una misurazione poco attendibile della severità del rigurgito in quanto estremamente dipendente dalle condizioni emodinamiche. Il RF correla il VR al volume totale di riempimento ventricolare ed è una misura certamente più affidabile della severità del rigurgito. Esistono 3 metodi di valutazione quantitativa:

- *Doppler Quantitativo*

Tale misurazione si basa sull'assunto che il volume che passa attraverso un orifizio è proporzionale all'integrale della velocità sul tempo (VTI) ed alla

sezione attraversata da flusso. Pertanto utilizzando il VTI dell'afflusso mitralico (VTI_{MA}) e l'area mitralica ($Area_{MA}$) calcolata approssimandola ad un cerchio con diametro pari alla lunghezza dell'anulus mitralico ottenuto nella proiezione 4 camere apicale, si ottiene il volume di riempimento che attraversa in diastole la mitrale. Mediante il VTI all'efflusso aortico (VTI_{LVOT}) e l'area dell'efflusso aortico approssimata ad un cerchio con diametro pari alla lunghezza dell'efflusso in proiezione parasternale asse lungo ($Area_{LVOT}$) si ottiene lo stroke volume (SV). Pertanto il volume di rigurgito (Regurgitated volume) risulta dalla differenza tra il volume di riempimento e lo stroke volume e la frazione di rigurgito dal rapporto tra volume rigurgitante e volume di riempimento. L'EROA risulterà dal rapporto tra il volume rigurgitante e l'integrale velocità-tempo del rigurgito mitralico alla valutazione doppler continua.

- Metodo della convergenza del flusso

Tale misurazione si basa sul presupposto che in prossimità dell'orifizio rigurgitante si formino delle superfici di isovelocità attraversate da un flusso costante. Pertanto le superfici più esterne ad area maggiore avranno una velocità minore delle sfere più interne.

- Metodo della Vena Contracta

La vena contracta rappresenta la porzione più ristretta del jet di rigurgito che si trova appena sotto l'orifizio rigurgitante. In tale zona il flusso tende ad

assumere una conformazione laminare, mentre diventa turbolento subito dopo l'orifizio di rigurgito.

Teoricamente le dimensioni della vena contracta correlano sensibilmente con l'area dell'orifizio rigurgitante. Tuttavia essendo una struttura tridimensionale tale misurazione dovrebbe essere eseguita in asse corto sulla mitrale per ottenere il diametro più ristretto. Tuttavia, tale proiezione è difficilmente ottenibile. E' stato comunque dimostrata una forte associazione tra l'EROA calcolata con le altre metodiche quantitative e la vena contracta misurata in proiezione parasternale asse lungo ed apicale. Una vena contratta $< 0,3$ cm e $> 0,5$ cm discriminano un rigurgito lieve da un rigurgito severo.

Ruolo dell'ecocardiografia nella valutazione del grado di distorsione dell'apparato mitralico e nella predizione di fallimento dell'anuloplastica riparativa

Sulla base del riscontro di una percentuale non trascurabile di ricorrenza di rigurgito mitralico dopo anuloplastica riparativa, si è cercato di individuare dei predittori ecocardiografici. Gli studi disponibili hanno messo in evidenza come in presenza di un apparato mitralico estremamente distorto dal rimodellamento ventricolare post-ischemico l'anuloplastica abbia un elevato rischio di fallimento. Le misurazioni proposte per valutare il grado di distorsione dell'apparato mitralico sono:

La distanza di tethering che corrisponde allo spostamento apicale del punto di coaptazione dal piano mitralico (tethering height, TH), l'area delimitata dal piano mitralico e dai lembi durante la sistole (tethering area, TA), ed il diametro dell'anulus mitralico (mitral annulus diameter, MAD).

E' stato suggerito che:

| | | |
|--------------|--------------------------|-------------|
| TH > 1.5 cm; | TA > 1.6 cm ² | MAD > 37 mm |
|--------------|--------------------------|-------------|

indicano una estrema distorsione dell'apparato mitralico con elevato rischio di fallimento dell'anuloplastica riduttiva ed in tali pazienti propongono sia auspicabile la sostituzione piuttosto che la riparazione.

Quando l'insufficienza mitralica ischemica è da ritenersi

“emodinamicamente significativa”?

La valutazione della entità del rigurgito mitralico funzionale rappresenta un difficoltoso problema metodologico e clinico. L'accuratezza dei convenzionali parametri ECO-Doppler può essere condizionata da numerosi fattori fisiopatologici, quali l'eccentricità e la molteplicità di jet da rigurgito, il basso gradiente di rigurgito conseguente alla disfunzione ventricolare sinistra, la fluttuazione intrabattito del rigurgito (“loitering effect”), la variabilità interstudio relativa a modificazioni della contrazione miocardica (disfunzione ischemia-dipendente, recupero spontaneo di stordimento post-ischemico o indotto da rivascolarizzazione di miocardio, manipolazione farmacologica del carico o dell' inotropismo). Ne deriva la necessità di un approccio poliparametrico ed integrato da una attenta valutazione clinica per definire l'entità ed il significato emodinamico del rigurgito mitralico funzionale nel singolo paziente. La ampiezza della vena contracta > 7 mm o < 3 mm del jet di rigurgito (unico o dominante in caso di Jets multipli), misurata nella prima metà della sistole, rappresenta probabilmente il parametro più affidabile e meno influenzato dal

carico per classificare il rigurgito mitralico rispettivamente di entità severa o lieve. Per valori intermedi di vena contracta 3-7 mm, l'integrazione con altri parametri (ERO, estensione del jet in atrio sinistro, pattern del flusso venoso polmonare, ipertensione polmonare) può condurre ad una accettabile valutazione della entità del rigurgito mitralico. In particolare, la misurazione dell'ERO può essere un parametro ingannevole se misurato nella fase mesosistolica per le caratteristiche fluttuazioni intrabattito. Infatti, valori di ERO > 20 mm² misurata in mesosistole caratterizzano in alcuni studi un profilo prognostico sfavorevole, laddove valori di ERO > 40 mm sono ritenuti indicativi di rigurgito mitralico severo nelle forme non ischemiche. Gli indici morfologici di malapposizione (tented area) e di malcoaptazione (profondità ed estensione longitudinale di coaptazione) rappresentano un valido supporto per la valutazione della severità della compromissione funzionale mitralica indipendentemente dai parametri reologici del jet di rigurgito. La valutazione dinamica mediante stress farmacologico o durante sforzo può aggiungere ulteriori informazioni sul significato emodinamico di un rigurgito mitralico di entità ambigua o apparentemente non rilevante. La valutazione intraoperatoria del rigurgito mitralico può essere difficoltosa in quanto le condizioni non fisiologiche possono mascherare la reale entità della IMI e malcorrelarsi con la valutazione della insufficienza valvolare effettuata al di fuori della sala operatoria. La valutazione intraoperatoria della IM ischemica necessita pertanto di una manipolazione delle condizioni di carico al fine di ripristinare delle condizioni emodinamiche sovrapponibili a quelle fisiologiche. E' stato proposto l'impiego della nor-adrenalina per una più accurata valutazione intraoperatoria della IMI; tuttavia, l'infusione di nor-adrenalina può

comportare una sovrastima del grado di rigurgito per un eccessivo incremento dei valori di pressione arteriosa sistemica. Inoltre, in considerazione di contrastanti effetti della nor-adrenalina sulla funzione ventricolare sinistra, si possono osservare differenti ed, a volte, paradossali variazioni della entità del rigurgito mitralico:

- la potenziale inducibilità di ischemia miocardica può condurre ad una sovrastima del grado di rigurgito,
- il coinvolgimento del muscolo papillare durante l'ischemia indotta, eliminando l'effetto tethering, può paradossalmente ridurre o abolire il rigurgito mitralico,
- l'effetto inotropo positivo incrementando le forze di coaptazione e la contrazione anulare può ridurre l'area di malapposizione dei lembi e la correlata entità del rigurgito mitralico.

L'espansione di volume fino a ottenere un livello fisiologico di pressione atriale sinistra (valutata con misurazione diretta o mediante stima degli indici di riempimento ventricolare sinistro) rappresenta un accettabile metodo per normalizzare le condizioni di carico ventricolare sinistro e valutare, compatibilmente con la riserva diastolica, in maniera più accurata l'entità della IMI.

Elettrocardiografia

Nei pazienti con insufficienza mitralica ischemica, l'elettrocardiogramma generalmente mostra l'evidenza di un precedente infarto del miocardio in più dell'80% dei pazienti ^(25,45,46,48,49). L'incidenza di aritmie varia, ma la fibrillazione atriale è abbastanza comune. Si può notare sempre con la stessa metodica l'ingrandimento atriale: l'anormalità dell'onda P ⁽⁵⁰⁾.

Radiografia del torace

In pazienti senza insufficienza cardiaca e con rigurgito mitralico lieve, le dimensioni del cuore viste alla radiografia del torace sono normali o lievemente aumentate; l'atrio sinistro è raramente ingrandito.

In quelli con insufficienza mitralica moderata o severa e/o grave disfunzione del ventricolo sinistro, il cuore e generalmente anche l'atrio sinistro risultano ingranditi ^(25,51).

Coronarografia

La coronarografia fornisce informazioni che riguardano l'anatomia e la patologia delle arterie coronariche, per cui andrebbe effettuata in tutti i pazienti allo scopo di determinare l'estensione e la gravità della cardiopatia ischemica.

Test di vitalità miocardica: Ecodobutamina e Scintigrafia miocardica

L'ecostress con la dobutamina è ampiamente usata per la valutazione della vitalità e/o ischemia miocardica, singolarmente o in associazione ad una scintigrafia. In ogni modo, l'ecostress non fornisce ulteriori informazioni riguardo all'insufficienza mitralica ischemica. Il volume di rigurgito generalmente diminuisce durante l'infusione di dobutamina dal momento che i volumi del ventricolo sinistro diminuiscono sotto stress farmacologico ⁽²⁶⁾, anche in pazienti nei quali la dobutamina determina una risposta ischemica del miocardio.

Infine, sebbene la valutazione della vitalità miocardica con scintigrafia fornisca un'importante informazione clinica, difficilmente è usata come guida nel trattamento dei pazienti negli studi clinici di maggior rilievo ⁽⁵²⁾.

Risonanza magnetico nucleare

La risonanza magnetica nucleare è un esame diagnostico di imaging che fornisce una precisa definizione dei meccanismi e della gravità dell'insufficienza mitralica, così come della funzione e della vitalità del ventricolo sinistro ⁽⁵⁰⁾.

QUADRI CLINICI NELL'INSUFFICIENZA MITRALICA ISCHEMICA

Insufficienza mitralica acuta

Clinicamente, l'insufficienza mitralica ischemica acuta compare all'improvviso con dolore toracico e/o dispnea. La presentazione è quella di un infarto acuto del miocardio. In realtà solo una minoranza dei pazienti si presenta con i sintomi da insufficienza cardiaca e/o basso output cardiaco ⁽²⁵⁾.

IMF con rottura di muscolo papillare

La rottura può essere totale (si presenta come evento acuto entro 1 settimana) oppure parziale (entro tre mesi). Circa la metà dei pazienti con insufficienza mitralica acuta negli stadi più precoci dell'infarto acuto del miocardio presenta un'effettiva rottura. Un terzo dei pazienti presenta una completa distruzione del muscolo papillare che esita nel movimento scoordinato dei lembi mitralici anteriore e posteriore. Occasionalmente, la rottura del muscolo papillare si associa alla rottura del setto interventricolare ad alla perforazione della parete libera del ventricolo sinistro.

La rottura parziale di un muscolo papillare rimane la più comune lesione nei pazienti con insufficienza mitralica ischemica di tipo II. Attualmente, come suddetto, la rottura del muscolo papillare sta diventando una complicanza meno comune a causa della terapia trombolitica e dell'angioplastica percutanea per l'infarto acuto.

Nel caso di rottura totale la prognosi è peggiore rispetto a quella parziale perché i pazienti sono spesso emodinamicamente instabili ed in shock cardiogeno a causa

della limitata capacità del ventricolo sinistro di adattarsi al sovraccarico acuto di volume ⁽²⁶⁾.

Sintomatologia

Il momento della rottura coincide con il peggioramento delle condizioni cliniche del paziente. Infatti, i pazienti spesso sono in condizioni cliniche scadute con un quadro di scompenso cardiaco congestizio. I sintomi sono legati alla ridotta gittata e sono essenzialmente rappresentati da astenia e dispnea anche per minimi sforzi o a riposo, correlata alla disfunzione ventricolare sinistra o alla scarsa *compliance* dell'atrio sinistro. Spesso esordiscono tumultuosamente o con carattere d'ingravescenza. Questo rapido deterioramento delle condizioni cliniche in pazienti precedentemente stabili suggerisce la diagnosi di una complicanza meccanica dell'infarto del miocardio.

Segni obiettivi

Includono edema polmonare (anch'esso correlato alla disfunzione del ventricolo sinistro), ipotensione sistemica, oliguria, acidosi e scarsa perfusione periferica. L'auscultazione è la parte saliente dell'esame obiettivo ed il soffio, come suddetto, è il rilievo più importante. Poiché il reflusso è importante, a causa del riempimento torrenziale del ventricolo sinistro, si può ascoltare un III tono, e/o un tono d'apertura della valvola mitrale, talora con rullio mesodiastolico. Un soffio sistolico intorno a 4/6, ma talora anche più intenso, si apprezza alla punta e verso il cavo ascellare sinistro. È olosistolico. E' frequentemente assente nella rottura totale e generalmente presente in quella parziale. L'entità del rigurgito non è quindi correlata all'intensità

del soffio. C'è un IV tono (o un ritmo di galoppo) e spesso un rinforzo della componente polmonare del secondo tono (secondo l'entità dell'ipertensione polmonare). Nonostante l'instabilità emodinamica, la gran parte dei pazienti subiscono una coronarografia principalmente per la definizione dell'anatomia delle arterie coronarie; comunque, la decisione di prescrivere la cateterizzazione cardiaca per pazienti in shock cardiogeno è altamente discutibile: è poco probabile che migliori le possibilità per il paziente di sopravvivenza immediata ⁽²⁷⁾. Approssimativamente la metà dei pazienti cateterizzati ha una malattia del singolo vaso, molto spesso dell'arteria coronaria destra ^(28,29). Molti dei rimanenti hanno una malattia trivasale ^(28,30-32).

La ventricolografia sinistra può essere indicata nella conferma della diagnosi di insufficienza mitralica (oppure di difetto interventricolare oppure di entrambi) e per definire le aree di contrazione del ventricolo sinistro danneggiate o la formazione di un aneurisma. Spesso mostra un aumento di volume del ventricolo sinistro in entrambe telediastole e telesistole, grave insufficienza mitralica, anomalie segmentali del movimento di parete, e frazione di eiezione variabile fra il 40% ed il 60% ^(28,33,34).

Il catetere introdotto all'interno dell'arteria polmonare (Swan-Ganz) può fornire importanti informazioni, come escludere la presenza di uno shunt sinistro-destro e, spesso dimostra che le pressioni telediastoliche ventricolari sinistre sono aumentate con prominenti onde v atriali ed ipertensione polmonare moderata. Occasionalmente i pazienti hanno un'insufficienza tricuspidalica moderata o lieve. L'output cardiaco generalmente è basso.

A causa della gravità della condizione è indicato il ricovero del paziente in un reparto di terapia intensiva in cui è sottoposto a monitoraggio arteriosa invasiva, catetere vescicale, linea venosa centrale, ECG, terapia farmacologica, contropulsatore aortico, in attesa del trasporto in sala operatoria. Si deve procedere in urgenza, giacché in termini di storia naturale la sopravvivenza media dei pazienti è di 3-4 giorni. La rottura del muscolo papillare è, infatti, una complicazione che mette a rischio la vita del paziente, dal momento che solo il 25% dei pazienti trattati non chirurgicamente sopravvive per più di 24 ore dopo una rottura totale. La sopravvivenza dopo rottura parziale è migliore: più del 70% dei pazienti sopravvive nelle prime 24 ore, e circa il 50% sopravvive per più di un mese. Un' insufficienza mitralica 3 o 4+ ha una mortalità totale del 24% a 30 giorni e del 52% ad un anno.

IMF senza rottura di muscolo papillare

Sintomatologia

La maggior parte dei pazienti con insufficienza mitralica ischemica acuta senza rottura del muscolo papillare si presenta senza segni clinici di scompenso cardiaco, e l'insufficienza mitralica si reperta solo strumentalmente e non è di solito emodinamicamente significativa.

Segni obiettivi

Una tale entità clinica può essere documentata in molti pazienti con l'esame obiettivo, la ventricolografia o l'ecocardiografia.

Quasi tutti gli elettrocardiogrammi sono anormali, ma solo lievemente più della metà sono diagnostici di un infarto acuto del miocardio.

Alcuni dei cambiamenti non diagnostici includono il blocco di branca destro o sinistro e cambiamenti non specifici del tratto ST e dell'onda T nelle regioni anteroseptale, laterale o inferiore ^(28,30-32). Molti pazienti sono in ritmo sinusale.

Quando l'ECG è diagnostico, gli infarti della parete inferiore sono molto più comuni degli infarti della parete anteriore e laterale. Le anomalie di conduzione sono relativamente non comuni e sono trovate più spesso nei pazienti con difetti settali ventricolari postinfartuali ⁽³⁵⁾.

La radiografia del torace mostra quasi sempre i segni di congestione polmonare apicale, edema polmonare interstiziale, ed ingrossamento dei vasi venosi polmonari ⁽²⁸⁾. La cardiomegalia generalmente non è presente, e di solito non ci sono segni di ingrandimento dell'atrio sinistro ⁽³⁰⁾.

La diagnosi differenziale include il difetto settale ventricolare postinfartuale, un massivo infarto acuto del miocardio senza significativa insufficienza mitralica e la rottura delle corde tendinee senza infarto acuto del miocardio.

La cateterizzazione cardiaca dell'atrio destro generalmente mostra un incremento delle pressioni delle arterie polmonari con onde *v* prominenti che raggiungono 40 mm Hg o di più ^(28,29). Le pressioni di incuneamento dell'arteria polmonare sono più alte di 20 mm Hg a meno che l'output cardiaco sia molto basso. Le saturazioni del sangue venoso misto ossigenato sono spesso ben al di sotto del 50% e riflettono un basso output cardiaco, con indici che oscillano dall' 1,0 a 2,9 L/m² per minuto ⁽²⁹⁾. In presenza di un forte soffio sistolico, assenza di un incremento di ossigeno nell'arteria polmonare è forte l'evidenza contraria alla diagnosi di difetto settale ventricolare postinfartuale. L' evidenza elettrocardiografica di infarto acuto del miocardio distingue l'insufficienza mitralica ischemica acuta dalla rottura cordale acuta, ma in

qualche caso le due malattie non possono essere distinte fino a dopo l'operazione o dopo la morte ⁽²⁸⁾.

L'ecocardiografia transtoracica valuta i livelli di insufficienza mitralica, conferma le anomalie del movimento di parete, e può dimostrare il movimento scoordinato dei lembi mitralici.

L'ecocardiografia transesofagea è usata per differenziare la rottura del muscolo papillare dalla disfunzione del ventricolo sinistro. In quest'ultimo caso i risultati mostrano generalmente estese anomalie del movimento di parete, mentre nel caso di rottura la porzione del muscolo papillare può direttamente essere visualizzata come una massa separata attaccata alle corde. Inoltre, l'esame ecocardiografico è utile ai fini di stratificazione della prognosi: un'insufficienza mitralica 3 o 4+ ha una mortalità totale del 24% a 30 giorni e del 52% ad un anno.

L'ecocardiografia transesofagea è la metodica diagnostica di imaging di scelta. Questo esame documenta il grado e le caratteristiche del getto di rigurgito mitralico, associato ad anomalie del movimento di parete, lo stato del muscolo papillare posteriore ^(36,37). L'informazione fornita dall'ecocardiografia transesofagea è vitale nella decisione sulla riparazione piuttosto che la sostituzione della valvola mitralica. Rappresenta un'indagine da eseguire in emergenza nel caso di infarto acuto del miocardio associato a shock cardiogeno o edema polmonare, al fine di evitare un qualche ritardo nel management di tali pazienti ⁽³⁸⁾. Tipicamente, l'atrio sinistro non è ingrandito, ma il ventricolo sinistro mostra i segni del sovraccarico di volume ed anomalie segmentali del movimento di parete. In seguito alla rottura del muscolo papillare il lembo mitralico si verrà a muovere eccessivamente e si proietta all'interno dell'atrio sinistro durante la sistole.

Il monitoraggio della velocità di flusso con il color Doppler documenta la presenza dell'insufficienza mitralica dopo infarto del miocardio e semiquantitativamente la sua gravità ^(39,40). Le frazioni di eiezione variano diffusamente, ma non riflettono l'estensione dell'infarto ventricolare sinistro.

Insufficienza mitralica ischemica cronica

L' insufficienza mitralica ischemica cronica racchiude la maggioranza dei pazienti con insufficienza mitralica ischemica. In alcuni pazienti si manifesta per la prima volta sei settimane dopo l' infarto del miocardio, dopo che l' infartuato ventricolo sinistro si è rimodellato ⁽⁴¹⁾. Fra il 10,9% ed il 19% dei pazienti con cardiopatia ischemica che subiscono la cateterizzazione cardiaca e fra 3,5 ed il 7% dei pazienti che subiscono rivascolarizzazione miocardica ha l'insufficienza mitralica ischemica ⁽⁴²⁻⁴⁷⁾.

Fattori di rischio per l'insufficienza mitralica ischemica post-infartuale includono: età avanzata, sesso femminile, precedente infarto acuto del miocardio, estesa area infartuale, ischemia ricorrente, cardiopatia ischemica multivasale e scompenso cardiaco congestizio.

I pazienti con insufficienza mitralica ischemica cronica, si presentano prevalentemente con due scenari clinici:

- Presenza di sintomi di scompenso cardiaco congestizio (dovuti alla disfunzione ventricolare sinistra secondaria all'ischemia, all'insufficienza mitralica, oppure ad entrambe). La coronarografia preoperatoria mostra una significativa coronaropatia multivasale che non è detto sia stata sintomatica.

- Presenza di sintomi di una cardiopatìa ischemica multivasale: sindromi coronariche acute, o l'angina cronica stabile sono spesso i sintomi predominanti. In aggiunta possono presentare sintomi di dispnea e/o insufficienza cardiaca congestizia.

La maggioranza di questi pazienti ha un rigurgito mitralico 1+ o 2+ senza scompenso cardiaco ed in crescente aumento con il passare del tempo ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾. Mallidi e collaboratori hanno confrontato i pazienti con insufficienza mitralica da lieve a moderata con i pazienti senza insufficienza mitralica. Essi hanno trovato una prevalenza più alta dei sintomi di scompenso cardiaco e diminuita sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con insufficienza mitralica durante il follow-up. In aggiunta, il 30% dei pazienti progrediva verso l'insufficienza mitralica 3+ o 4+ nel corso di un follow up medio di 16 mesi ⁽²⁶⁾.

L'insufficienza mitralica ischemica che rientra nel quadro clinico della cardiopatìa ischemica non è detto si manifesti al livello sintomatico; oppure, si può estrinsecare sotto forma di un'angina post-infartuale stabile, progressiva o instabile. I pazienti sono spesso asintomatici per molti anni, tempo durante il quale la misura del ventricolo sinistro aumenta costantemente, mentre la contrattilità del ventricolo sinistro diminuisce. Alla fine si manifesta sotto forma di intolleranza agli sforzi, e si sviluppano i sintomi di ipertensione polmonare. Nei casi più gravi la ritenzione idrica e l'insufficienza cardiaca cronica, saltuariamente associata a cachessia cardiaca sono caratteristici dello stadio finale della malattia. All'esame obiettivo quando il soffio risale ad un recente infarto del miocardio, si presume un'eziologia ischemica.

Il principale rischio è la mancata diagnosi o la sottovalutazione dell'insufficienza mitralica, in particolare nei pazienti che hanno come presentazione clinica la cardiopatia ischemica con soffio sistolico di bassa intensità. Un soffio olosistolico può non essere sentito dal momento che il livello di insufficienza mitralica è variabile in base al differente stato emodinamico del paziente ⁽²⁶⁾. In pratica, in contrasto con l'insufficienza mitralica di tipo organico, in cui c'è una buona correlazione fra l'intensità del soffio sistolico ed il grado di rigurgito, l'insufficienza mitralica ischemica è spesso silente oppure con una bassa intensità del soffio, in particolare a causa di un basso output cardiaco. Pertanto, soffi di bassa intensità non vanno considerati come insignificanti in pazienti con cardiopatia ischemica, ma dovrebbero portare ad un attento esame ecocardiografico, che è il solo metodo per valutare correttamente il meccanismo ed il volume di rigurgito ⁽⁴¹⁾.

Lo scopo principale degli studi diagnostici è quello di determinare la gravità della cardiopatia ischemica e l'anatomia coronarica, la gravità ed il meccanismo dell'insufficienza mitralica, ed il livello di disfunzione del ventricolo sinistro (la ventricolografia valuta, in selezionati pazienti, anche le anomalie del movimento segmentale di parete)⁽²⁵⁾.

Nell'insufficienza mitralica ischemica cronica, la geometria e la funzione ventricolari riflettono il rimodellamento dipendente sia dall'insufficienza mitralica che dall'infarto; perciò, questi pazienti possono richiedere studi diagnostici e forse procedure operative che sono differenti da quelle per pazienti con cardiopatia ischemica associata all'insufficienza mitralica organica. È anche importante definire la comorbidità di altri sistemi per mezzo di appropriati studi diagnostici dettati dalla storia del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati degli esami di laboratorio.

TERAPIA CHIRURGICA

Lo studio approfondito di questa condizione patologica ha favorito l'affacciarsi di diverse tecniche chirurgiche, sviluppate parallelamente al progressivo delinearsi del meccanismo responsabile dell'IMI, tese a migliorare la continenza della valvola attraverso il ripristino della coaptazione mitralica e la correzione del "tethering" sottovalvolare.

Anuloplastica riduttiva

La terapia chirurgica standard è rappresentata dall'anuloplastica mitralica, scopo della quale è il ripristino della regolare apposizione dei lembi mitralici mediante correzione della dilatazione anulare. Alcuni trial clinici hanno dimostrato che tale tecnica, sebbene efficace in fase iniziale, si rivela fallimentare nel 30% dei casi, a pochi mesi di distanza dall'intervento ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. La ragione di ciò è verosimilmente da ricondurre al fatto che, sebbene l'anuloplastica riduca i diametri dell'orifizio mitralico, essa non risolve il TM. È stato infatti dimostrato quanto l'anuloplastica mitralica isolata non sia in grado di arrestare la progressiva dilatazione del VS ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ e quanto il rischio di fallimento di questa tecnica sia direttamente correlato al TH mitralico, stima indiretta del grado di avanzamento del rimodellamento ventricolare ⁽⁵³⁾. Nell'ottica di migliorare i risultati inizialmente deludenti, Bach e Bolling ⁽⁵⁷⁾ hanno postulato l'idea di impiantare anelli protesici sottodimensionati, nella cosiddetta anuloplastica restrittiva, anteriorizzando l'anulus posteriore e migliorando la coaptazione dei lembi. Tuttavia, McGee et al. ⁽⁵⁸⁾ hanno riscontrato una persistenza del 25% di recidiva di insufficienza a 6 mesi di distanza dall'intervento, senza sostanziali apparenti vantaggi relativi all'impianto di anelli protesici

sottodimensionati. Ciò è verosimilmente attribuibile ad un incremento delle forze di “tethering” secondario ad uno spostamento anteriore dell’anulus posteriore mitralico, non assecondato da un analogo spostamento del lembo posteriore che subirebbe una restrizione al movimento ed impedendo quindi la coaptazione ^(55,59). L’esperienza pionieristica di Bolling et al. 38 ha dimostrato iniziali promettenti risultati, sebbene gravati da una mortalità pari al 18% nel primo anno di follow-up. Questa visione ottimistica, tuttavia, non è stata confermata ad un follow-up a medio termine. Recentemente Wu et al. ⁽⁶¹⁾, in una analisi retrospettiva multivariata effettuata su due gruppi di pazienti affetti da IMI e disfunzione ventricolare sinistra grave, non hanno dimostrato un chiaro beneficio, in termini di mortalità, dell’anuloplastica mitralica isolata, se confrontata con la sola terapia medica. Nell’intento di personalizzare il trattamento chirurgico, alcuni autori hanno proposto quali tecniche alternative l’uso di anelli asimmetrici, sia per contrastare la dislocazione prevalente del MP posteriore e la consensuale dilatazione della commissura postero-mediale ⁽⁶²⁾, che per favorire la dislocazione apicale dell’anulus mediale, nell’ottica di ripristinare la normale morfologia tridimensionale, a sella, dell’anulus mitralico ^(13,61). Timek e collaboratori ⁽⁶³⁾ hanno osservato sperimentalmente che la riduzione isolata del diametro antero-posteriore dell’anulus mitralico è in grado di abolire l’insufficienza mitralica acuta su base ischemica mantenendo quasi inalterata la dinamica dell’anulus mitralico e del lembo mitralico posteriore. Ciò ha favorito la progettazione di un nuovo modello di anello protesico, in grado di ridurre elettivamente la dimensione setto-laterale dell’anulus mitralico e un’anteriorizzazione estrema del lembo posteriore ⁽⁶⁴⁾. Questo anello ha dimostrato sperimentalmente una maggior efficacia, rispetto alle protesi convenzionali, nel

ridurre il TM nell'IMF. La possibilità di effettuare l'anuloplastica mitralica per via percutanea, mediante inserimento di strutture protesiche flessibili all'interno del seno coronarico, è attualmente in corso di sperimentazione. Daimon e collaboratori ⁽⁶⁵⁾ hanno dimostrato, in modelli ovini con induzione di IMF da infarto miocardico inferiore, una riduzione del rigurgito mitralico attraverso la riduzione del diametro antero-posteriore mitralico e una riduzione della della TA. Ciò suggerisce la potenziale applicazione clinica di una tecnica invasiva non chirurgica per la correzione dell'IMF. Problematiche relative all'impiego di questa tecnica sono tuttavia da riferire all'estrema variabilità della posizione del seno coronarico rispetto all'anulus mitralico e rispetto all'arteria circonflessa.

Resezione di corde tendinee

In tempi recenti sono state introdotte, come procedura sperimentale, tecniche chirurgiche tese a modificare l'azione delle corde tendinee. Il TM, infatti, determina un incremento di tensione delle corde tendinee di secondo ordine afferenti alla porzione basale del lembo anteriore mitralico. La deformazione che ne consegue è responsabile di una riduzione della superficie di coaptazione dei lembi, che normalmente "sigillano" l'orifizio mitralico. Tali osservazioni hanno suggerito a Messas e collaboratori ⁽⁶⁶⁾ l'idea che la resezione di alcune delle corde basali del lembo anteriore potesse ridurre l'IMF, attraverso l'annullamento della patologica concavità del lembo anteriore, favorendo quindi il ripristino della coaptazione mitralica. La resezione limitata (generalmente 2 corde) delle corde tendinee basali del lembo anteriore mitralico non compromette né la contrattilità né i parametri

precarico-dipendenti in grado di influenzare la meccanica del VS ⁽⁶⁷⁾ e rende questa tecnica un'opzione aggiuntiva all'anuloplastica mitralica.

Anuloplastica riduttiva versus sostituzione mitralica

L'impiego di una tecnica conservativa rispetto alla sostituzione valvolare è argomento di discussione da alcuni anni e al quale ancor oggi è difficile fornire una risposta dirimente. L'evidenza clinica che la ricostruzione valvolare mitralica garantisca un miglior decorso postoperatorio, rispetto alla sostituzione, nell'insufficienza mitralica degenerativa ⁽⁶⁸⁾, non trova conferma certa se trasferita ai pazienti affetti da IMI. Ciò è verosimilmente da ricondurre all'eterogeneità delle casistiche considerate, soprattutto se correlate al meccanismo fisiopatologico relativo alle diverse forme di IMI. Le casistiche più recentemente riportate sono in forte disaccordo in merito ai risultati dell'una o dell'altra tecnica in questo tipo di patologia. Sicuramente significativa, tuttavia, è l'esperienza di Grossi e collaboratori ⁽⁶⁹⁾, i quali, in un'analisi retrospettiva effettuata su 223 pazienti affetti da insufficienza mitralica ischemica e sottoposti a plastica o sostituzione valvolare mitralica, riportano una mortalità ospedaliera simile tra i due gruppi, sebbene evidenzino una ridotta incidenza di complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a riparazione mitralica. Gli autori sottolineano, inoltre, quanto il decorso postoperatorio sfavorevole sia maggiormente influenzato dalle condizioni cliniche preoperatorie e dai fattori di rischio associati che alla tecnica chirurgica utilizzata ⁽⁶⁹⁾. Una delle esperienze più importanti, riportate in letteratura, è da attribuire al gruppo di Cleveland e pubblicata da Gillinov e collaboratori ⁽⁷⁰⁾. In questo lavoro, gli autori

non evidenziano differenze significative tra plastica e sostituzione valvolare mitralica, in termini di mortalità a breve e medio termine, in pazienti con IMF ischemica. Essi identificano, tuttavia, una riduzione di efficacia della chirurgia ricostruttiva nel caso di anomalie di cinetica della parete laterale del VS e presenza di jet di rigurgito complesso, intendendo che, alla base del fallimento della chirurgia ricostruttiva mitralica, vi sia un'alterazione più complessa della geometria e della cinetica contrattile del VS. Le casistiche sopra riportate confermerebbero quanto la possibilità di successo della chirurgia riparativa mitralica sia proporzionale al grado di rimodellamento ventricolare sinistro. Tale affermazione trova conferma anche nelle esperienze riportate da Calafiore ⁽⁵³⁾ e dal gruppo di De Bonis ⁽⁴⁵⁾, i quali identificano, come fattore indipendente di recidiva di insufficienza mitralica in pazienti trattati con anuloplastica isolata per IMF, un TH >1 cm, parametro indiretto del processo di rimodellamento ventricolare. Al-Radii e collaboratori ⁽⁷²⁾, infine, non evidenziano un beneficio a lungo termine della plastica mitralica rispetto alla sostituzione valvolare, in pazienti con insufficienza mitralica ischemica. Ciò pone l'accento sulla necessità di un preciso inquadramento diagnostico preoperatorio ai fini di un corretto trattamento chirurgico o, più verosimilmente, della necessità di trial prospettici randomizzati.

Il rimodellamento chirurgico del ventricolo sinistro

La correzione dell'insufficienza mitralica attraverso un rimodellamento chirurgico del VS è stata riportata da diversi autori e riferita ad esperienze sia di tipo sperimentale sia di tipo clinico. Liel-Cohen e collaboratori ⁽⁷³⁾ hanno dimostrato, in uno studio sperimentale condotto sulle pecore, che la plicatura isolata dell'area infartuale del VS annulla o riduce significativamente l'insufficienza mitralica

prodotta artificialmente mediante legatura dell'arteria circonflessa. Tale effetto sarebbe dovuto alla riduzione della distanza interpapillare, patologicamente incrementata in seguito al rimodellamento postischemico del VS ⁽⁷⁵⁾. Tali osservazioni sono state confermate anche dallo STICH trial (Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure) in cui la riduzione della sfericità del VS, con ripristino della normale morfologia ellissoidale, migliora la contrattilità ventricolare e riduce l'entità del rigurgito mitralico. Un diverso approccio chirurgico, teso comunque a ripristinare i rapporti tridimensionali della VM, è stato proposto da Kron ⁽⁷⁵⁾, in una recente esperienza clinica. Essi hanno dimostrato che l'avvicinamento del MP all'anulus mitralico posteriore migliorerebbe la coaptazione dei lembi mitralici, contrastando la tendenza alla dilatazione e dislocazione posteriore della parete ventricolare, diminuendo la distanza di "tethering".

Ruolo della rivascolarizzazione miocardica sulla regressione del rigurgito mitralico nell'insufficienza mitralica ischemica

L'influenza della rivascolarizzazione miocardica sulla regressione dell'insufficienza mitralica varia a seconda che questa venga effettuata durante la fase acuta dell'infarto o a distanza dall'evento ischemico. Infatti, sebbene alcuni lavori dimostrino una regressione dell'insufficienza mitralica acuta postinfartuale in seguito a trombolisi precoce ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾, nei casi di IMF da coronaropatia cronica, è stato dimostrato che, a 6 mesi di followup, il rigurgito mitralico persiste nel 50% dei casi, indipendentemente dalla rivascolarizzazione miocardica ⁽⁷⁸⁾. Inoltre, anche nei casi in cui venga dimostrata una vitalità dei segmenti ventricolari interessati dall'evento infartuale, la rivascolarizzazione miocardica isolata senza la correzione

dell'insufficienza mitralica non si è dimostrata efficace nella regressione dell'entità del rigurgito mitralico ⁽⁷⁹⁾. In questo studio, Aklog e collaboratori ⁽⁷⁹⁾ hanno osservato una persistenza postoperatoria del rigurgito mitralico, da moderato a severo, nel 77% dei pazienti trattati con la sola rivascolarizzazione. È probabile, anche se ancora non dimostrato, che un eventuale beneficio della rivascolarizzazione miocardica, sulla regressione dell'insufficienza mitralica ischemica, possa essere previsto nei pazienti con recupero contrattile evidenziato durante esercizio fisico ⁽²¹⁾. Non è ancora del tutto chiarito, tuttavia, quale sia il reale beneficio, in termini di prognosi, dell'anuloplastica mitralica associata alla rivascolarizzazione miocardica, nei pazienti affetti da insufficienza mitralica ischemica. I risultati sono estremamente variabili in quanto, anche in questo caso, mancano delle valutazioni prospettiche riferite a trial randomizzati. Un recente studio pubblicato da Bax ⁽⁸⁰⁾ ha dimostrato che, in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra su base ischemica e IMF severa, l'uso combinato della rivascolarizzazione miocardica e dell'anuloplastica mitralica restrittiva è in grado di ridurre significativamente le dimensioni dell'atrio sinistro, favorendo una regressione del rimodellamento del VS, senza recidiva di insufficienza mitralica, a 2 anni di follow-up. Altri studi sull'argomento hanno recentemente dimostrato un beneficio dell'anuloplastica mitralica, in associazione alla rivascolarizzazione miocardica, in termini di libertà da recidiva dell'insufficienza mitralica a medio termine, in pazienti con insufficienza mitralica ischemica moderata ⁽⁸¹⁻⁸²⁾. Analogamente ai pazienti affetti da insufficienza mitralica organica ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾, tali risultati non farebbero altro che confermare il ruolo dell'insufficienza mitralica sul processo di rimodellamento del VS, sottolineando l'importanza di un "timing" chirurgico precoce. Particolare rilevanza e interesse

sarebbe da riferire alla disfunzione ventricolare sinistra da miocardio ibernato. Tuttavia, non esistono, allo stato attuale e per nostra conoscenza, dati pubblicati in letteratura che evidenzino una regressione dell'insufficienza mitralica, da "reverse remodeling", successiva alla rivascolarizzazione miocardica, in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra secondaria ad ibernazione miocardica.

ANULOPLASTICA RIDUTTIVE PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA ISCHEMICA. TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Obiettivo dello studio: obiettivo del presente studio è analizzare i risultati dell'anuloplastica riduttiva nel trattamento dell'insufficienza mitralica ischemica cronica, in termini di mortalità a breve e medio termine, ed i risultati ecocardiografici della correzione chirurgica in termini di assenza di rigurgito mitralico residuo e di rimodellamento ventricolare inverso.

Metodi: Sono stati analizzati complessivamente 156 pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione miocardica combinata con anuloplastica mitralica riduttiva per insufficienza mitralica ischemica presso il centro di Cardiocirurgia dell'European Hospital di Roma e presso il centro di Cardiocirurgia dell'Ospedale S. Andrea - università Sapienza di Roma dal 2006-2012.

La valutazione del rischio individuale è stata effettuata mediante il calcolo dell'EuroSCORE.**Appendice A**

Tutti i pazienti hanno effettuato uno studio ecocardiografico preoperatorio per la valutazione dei seguenti parametri: entità del rigurgito mitralico (IMR grade), diametro telediastico del Vsx (DTD), diametro telesistolico del Vsx (DTS), frazione di eiezione del Ventricolo sx (VsxFE), Area dell'atrio sinistro (ArAsx).

Il follow-up clinico è stato eseguito mediante contatto telefonico in un totale di 113 pazienti. Un totale di 72 pazienti ha eseguito un ecocardiogramma di controllo per la rivalutazione del rigurgito mitralico residuo e dei parametri ecocardiografici.

Definizione

La mortalità operatoria è stata definita il decesso entro i 30 giorni dall'intervento per ogni causa.

La ricorrenza di rigurgito mitralico residuo è stata definita la presenza di un rigurgito mitralico all'ecocardiogramma di controllo di grado pari o superiore a 2+.

Risultati

Caratteristiche demografiche.

Sono stati analizzati complessivamente 156 pazienti con età media di 68 ± 8 . Il 79% era di sesso maschile.

Dati ecocardiografici pre-operatori.

All'esame ecocardiografico pre-operatorio i valori medi del diametro telediastolico (DTD) e telesistolico (DTS) sono stati di 57 ± 8 e 42 ± 10 rispettivamente. Il valore medio della V_{sxFE} è stato di 65 ± 2 sebbene il 21% dei pazienti presentava una grave disfunzione ventricolare con $V_{sxFE} < 30\%$. Il grado medio di rigurgito mitralico è stato di 3.2 ± 0.8 . Il valore medio di pressione polmonare preoperatorio è risultato di 34 ± 16 mmHg.

Dati intraoperatori.

In tutti i casi è stato eseguito un concomitante intervento di bypass aorto-coronarico con un numero medio di graft/paziente pari a 2.4 ± 1.1 . Il tempo medio di circolazione extracorporea è stato di 120 ± 49 min e il tempo di clampaggio aortico di 90 ± 37 min. In 15/156 pazienti (7%) è stata usata la contro pulsazione aortica peri-operatoria. Il numero mediano di taglia dell'anello mitralico è stato di 30mm. In 132 casi è stato utilizzato un anello Future Band (Medtronic). Nei restanti casi è stato utilizzato un anello ETlogix (Edwards).

Mortalità a 30 giorni

La mortalità operatoria complessiva (entro 30 giorni dall'intervento) è stata dell'1.9%. Per l'esiguo numero di eventi non è stato possibile determinare i fattori di rischio associati alla mortalità operatoria. Tuttavia è stato riscontrato un trend verso una maggior rischio perioperatorio in pazienti che presentavano una $V_{sxFE} < 30\%$ (33% vs 21%, Figura 1) e una classe funzionale NYHA aumentata (3 ± 0.8 vs 2.4 ± 1 ; Figura 2); che hanno necessitato di contropulsazione aortica (66% vs 6%) e di inotropi endovena oltre le 24 ore dopo l'intervento (50% vs 31%); un aumento dei tempi di circolazione extracorporea (169 ± 60 vs 118 ± 47 min) e di clampaggio aortico (127 ± 47 vs 88 ± 35 min).

Mortalità a distanza

La sopravvivenza complessiva a distanza è stata a 1, a 3 e a 5 anni del $83\% \pm 4\%$; del $75\% \pm 5\%$ e del $70\% \pm 6\%$ (Figura 3). Predittori di mortalità a distanza sono risultati: l'età (HR 1.10; 95%CI 1.03 – 1.17); una V_{sxFE} preoperatoria $< 35\%$ (HR 2.2;

95%CI 1.01 – 5.2; Figura 4); lo scompenso cardiaco congestizio perioperatorio (HR 1.4; 95%CI 1.01 – 2.3) ed un valore di EuroSCORE superiore a 23 (HR 8.8; 95%CI 3.4 – 22).

Nei pazienti sopravvissuti si è registrato un netto miglioramento della classe funzionale ($P<0.001$) sebbene il 22% dei pazienti presentava ancora una classe funzionale avanzata (≥ 3) dopo un follow-up medio di 4 ± 2 anni (Figura 5).

Ricorrenza di rigurgito mitralico residuo

La sopravvivenza libera da rigurgito mitralico residuo è stata a 1, a 3 e a 5 anni del $80\%\pm 6\%$; del $70\%\pm 8\%$ e del $60\%\pm 9\%$ (Figura 6). Predittori di rigurgito mitralico residuo a distanza sono risultati: l'ingrandimento atriale sinistro preoperatorio (HR 2.3; 95%CI 1.01 – 9.5; Figura 7); una VsxFE preoperatoria $<40\%$ (HR 3.2; 95%CI 1.01 – 15.2; Figura 8); il VsxDTS preoperatorio (HR 1.01; 95%CI 1.00 – 1.2).

L'entità del rigurgito preoperatorio non è risultata associata al rigurgito mitralico residuo ($r=0.07$; $P=0.55$)

La presenza di rigurgito mitralico residuo non è risultata essere un fattore di rischio significativo per mortalità a distanza ($P=0.6$; Figura 9) sebbene la comparsa di rigurgito mitralico residuo è associata ad un trend di classe funzionale NYHA ($r=0.22$; $P=0.1$; Figura 10).

Reverse remodelling e rigurgito mitralico residuo

Dopo un follow-up medio di 2.1 ± 1.4 anni si è assistito ad un reverse remodelling significativo con una riduzione significativa del VsxDTD (da 60 [53-67] mm a 53[47-58]mm; $P<0.001$; Figura 11); del Vsx DTS (da 45 [36-53] mm a 38 [35-

41]mm; $P<001$) con miglioramento netto dell'entità del rigurgito mitralico (da 3+ [3-4] mm a 1+[1-1]; $P<0.001$). Tuttavia non si è assistito ad un aumento significativo VsxFE (da 44% [35-55] mm a 47% [37-56]; $P=0.8$).

I pazienti con ricorrenza di rigurgito mitralico residuo hanno presentato un mancato reverse remodelling, con aumento al follow-up rispetto ai soggetti senza rigurgito residuo delle dimensioni di VsxDTD ($P=0,01$; Figure 12), il VsxDTS ($P=0,004$; Figure 13) ed una riduzione della funzione sistolica globale ($P=0,003$; Figure 14).

Discussione

Nella presente casistica l'anuloplastica riduttiva è risultata efficace e sicura nel trattamento dell'insufficienza mitralica ischemica, con una mortalità operatoria bassa ed una percentuale di recidiva di rigurgito a 3 anni del 25% in linea con i dati della letteratura internazionale.

L'insorgenza di rigurgito mitralico residuo è associato ad un peggioramento della classe funzionale ma non sembra avere alcun effetto sulla mortalità a distanza che invece appare significativamente correlata con il profilo di rischio del paziente e con la severità della disfunzione ventricolare preoperatoria.

In aggiunta, il rigurgito mitralico residuo è più frequente in pazienti con un più marcato rimodellamento ventricolare preoperatorio e ad un mancato reverse remodelling post-operatorio.

La mortalità operatoria di tale procedura è bassa, dato in linea con la letteratura corrente che ha dimostrato rispetto alle casistiche più datate un miglioramento dei risultati operatori grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche.

La presenza dell'IMI è stata definitivamente associata ad una sopravvivenza ridotta nei pazienti con infarto miocardico acuto compresi quelli sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico.

Da questa osservazione, l'interesse della comunità scientifica si è rivolto sulle tecniche di correzione del difetto valvolare, come l'anuloplastica riduttiva e sul valore prognostico che tale correzione potesse garantire rispetto alla rivascolarizzazione isolata.

Tuttavia recenti studi su larghe casistiche hanno sollevato dubbi sulla reale capacità dell'anuloplastica riduttiva di migliorare la prognosi dei pazienti con IMI. Bolling et al infatti, hanno dimostrato nel loro studio condotto su 126 pazienti con rigurgito mitralico (MR) e con disfunzione sistolica del Vsx sottoposti ad intervento di anuloplastica riduttiva (MVA) che sebbene ci siano miglioramenti dell'emodinamica e della sintomatologia non ci sono tuttavia vantaggi sulla sopravvivenza a lungo termine rispetto alla terapia medica ⁽⁸⁵⁾. Nello studio condotto dalla Cleveland Clinic sono stati analizzati i risultati dell'anuloplastica riduttiva in associazione a procedure di rivascolarizzazione miocardica su 585 pazienti affetti da IMI. Durante i primi sei mesi dall'intervento di riparazione della valvola mitralica la percentuale di pazienti con rigurgito mitralico di grado 0 o 1+ è diminuita dal 71% al 41%, mentre la percentuale di pazienti con grado di rigurgito 3+ o 4+ è aumentata dal 13% al 28%. Tale risultato è stato attribuito al fatto che la sopravvivenza di questi pazienti non è dettata dalla correzione del rigurgito mitralico, ma dal grado di compromissione del ventricolo sinistro e dal grado di reverse remodelling del ventricolo sinistro dopo rivascolarizzazione miocardica.

In questa ottica, il rigurgito mitralico ischemico non sarebbe un fattore deleterio di per se sulla funzione ventricolare, ma sarebbe semplicemente il segno di un grado di rimodellamento ventricolare avanzato.

Tuttavia, una recente sottoanalisi dello STICH trial ha dimostrato il beneficio prognostico dell'anuloplastica riduttiva in presenza di IMI rispetto alla rivascolarizzazione isolata ed alla terapia medica. Tuttavia i pazienti sottoposti ad intervento di riparazione della valvola mitrale (MVRep) in aggiunta al bypass aortocoronarico (CABG) hanno avuto durata della permanenza in terapia intensiva

aumentata ed è stato riscontrato un maggiore utilizzo della contropulsazione aortica (IABP) e di inotropi. Complessivamente, tra i sette decessi perioperatori verificatisi, 6 si sono presentati nel gruppo di pazienti trattati con CABG isolato⁽⁸⁷⁾.

Un ulteriore aspetto che può in parte giustificare il mancato valore prognostico dell'anuloplastica riduttiva è rappresentato dalla significativa incidenza di rigurgito mitralico residuo al follow-up.

Dalla casistica della Cleaveland Clinic, sono stati analizzati 678 ecocardiogrammi post-operatori ottenuti fin dopo 8 anni dall'intervento per esaminare il corso del rigurgito mitralico dopo l'anuloplastica. La maggior parte degli ecocardiogrammi sono stati ottenuti entro 1 anno dall'intervento quando il valore del grado di rigurgito mitralico era più affidabile. Il rigurgito mitralico residuo ha mostrato un andamento dinamico nei primi 6 mesi dall'intervento per poi divenire relativamente stabile. L'incidenza di MR residuo era del 25% a 5 anni per il grado 2+, 20% a 5 anni per il grado 3+ e 10% a 5 anni per il grado 4+⁽⁸⁸⁾. Tale risultato come detto è attribuito dagli autori ad una progressiva dilatazione del ventricolo sinistro come conseguenza di un processo di rimodellamento irreversibile.

In un elegante lavoro De Bonis e coll hanno analizzato 111 pazienti sottoposti ad intervento di riparazione della valvola mitrale (MVrep) con grado di rigurgito mitralico preoperatorio di valore 3+ o 4+. Dopo un follow-up medio di 2 anni, la presenza di reverse remodelling è stata descritta in 41 pazienti (51.8%) mentre in 38 pazienti (48.1%) le dimensioni del ventricolo sono rimaste invariate o aumentate rispetto ai valori pre-operatori. La persistenza o progressione del rimodellamento del ventricolo sinistro è sta parallela alla presenza di rigurgito mitralico residuo e al peggioramento dei sintomi. Durante l'ultimo follow-up ecocardiografico, il grado

medio di rigurgito mitralico è stato significativamente più alto nei pazienti che non hanno mostrato segni di reverse remodelling (1.5 ± 1.0 versus 0.8 ± 0.6). La ricorrenza di rigurgito mitralico (MR) di grado 3+ o 4+ è stata pari allo 0% nel gruppo di pazienti con reverse remodelling e del 18.4% nel gruppo di pazienti con rimodellamento ventricolare. Inoltre, a 3 anni dall'intervento, la libertà dalla presenza di rigurgito mitralico residuo di grado $\geq 2+$ è stata rispettivamente $74\%\pm 11.7\%$ e $62\%\pm 9.2\%$ ⁽⁸⁹⁾. Yung et al in un recente lavoro ha mostrato come la ricorrenza di rigurgito mitralico dopo l'esecuzione dell'anuloplastica mitralica sia associata con il continuo rimodellamento del ventricolo sinistro, indicato dall'incremento del volume e della sfericità del ventricolo stesso parallelamente all'aumento del MR. E' stato pertanto stabilito che sebbene, l'anuloplastica mitralica riesca in un primo momento a migliorare il quadro clinico essa non è in grado di prevenire la presenza di rigurgito mitralico residuo, specialmente in caso di un ulteriore rimodellamento ventricolare ⁽⁵⁵⁾. In accordo con i lavori di De Bonis e Yung, nella nostra casistica l'incidenza di rigurgito mitralico residuo è risultata correlata ad una maggiore compromissione del ventricolo sx, in termini di diametro tele diastolico e tele sistolico e di funzione ventricolare, e ad un mancato reverse remodelling del ventricolo sinistro al follow-up.

Proprio alla luce del riscontro di rigurgito mitralico residuo in un numero significativo di casi dopo anuloplastica riduttiva, nell'ultimo decennio ha riguadagnato popolarità la sostituzione valvolare mitralica nel trattamento dell'IMI, anche alla luce delle nuove tecniche di preservazione dell'apparato sottovalvolare che hanno permesso di ottenere una significativa riduzione della mortalità operatoria rispetto alle prime esperienze. In un autorevole studio condotto da Lorusso et al sono

state messe a confronto la riparazione della valvola mitralica (MVP) e la sostituzione della stessa (MVR). Sono stati selezionati 1006 pazienti operati in 13 istituzioni Italiane nel periodo compreso tra il 1996 e il 2011. 298 (29.6%) sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione della valvola mitralica, 708 (70.4%) hanno ricevuto un intervento di riparazione. La libertà da reintervento correlato alla patologia valvolare è stata del $71.3\pm 3.5\%$ versus $85.5\pm 3.9\%$ nella MVP e nella MVR rispettivamente. La sopravvivenza a 8 anni è stata del $81.6\pm 2.8\%$ versus $79.6\pm 4.8\%$ nella MVP e nella MVR rispettivamente. Questo studio ha mostrato che in pazienti affetti da insufficienza mitralica funzionale cronica e disfunzione del ventricolo sinistro, la MVP e la MVR sono associate ad una sopravvivenza sia a breve che a lungo termine simile. Di contro, i pazienti che sono stati sottoposti a riparazione della valvola mitralica hanno mostrato una maggiore incidenza di rigurgito mitralico residuo rispetto ai pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare. Infine, MVP è risultato essere un forte predittore di reintervento per patologia valvolare ⁽⁹⁰⁾. Di contro, in un recente lavoro, De Bonis e coll. hanno analizzato i risultati operatori di 132 pazienti con severa IMI. Di questi, 85 (64.4%) hanno ricevuto un intervento di riparazione della valvola mitralica e 47 (35.6%) hanno ricevuto un intervento di sostituzione valvolare. La mortalità ospedaliera è stata rispettivamente del 2.3% versus 12.5% mentre la sopravvivenza a 2.5 anni è stata rispettivamente $92\pm 3.2\%$ versus $73\pm 7.9\%$. Inoltre al follow-up della durata media di 2.3 anni, nel gruppo di pazienti sottoposti ad intervento di riparazione è stato riscontrato un aumento significativo della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVFE), (da 0.308 ± 0.077 a 0.382 ± 0.095) e una riduzione significativa delle dimensioni del ventricolo stesso. Di contro, nel gruppo di pazienti

sottoposti ad intervento di sostituzione della valvola mitralica non ci sono state variazioni significative. Il risultato principale di questo studio è che l'intervento di riparazione valvolare fornisce migliori risultati sulla sopravvivenza sia a breve che a medio termine rispetto all'intervento di sostituzione valvolare. Inoltre è stato osservato che MVRep è associata ad una riduzione della mortalità operatoria, migliore sopravvivenza a lungo termine e ad un più alto tasso di reverse remodelling del ventricolo sinistro ⁽⁸⁹⁾. In una recente Meta-analisi si evince che una strategia ottimale per il trattamento chirurgico dell'insufficienza mitralica ischemica è ancora ampiamente dibattuta. Sebbene sia stato riscontrato un miglioramento della mortalità sia a breve che a lungo termine per l'intervento di sostituzione valvolare, la sopravvivenza a breve e a lungo termine è risultata migliore con l'intervento di riparazione valvolare. Questo dato dimostra che bisogna selezionare il tipo di intervento in maniera individuale ⁽⁹¹⁾.

In accordo con la letteratura internazionale, la sopravvivenza a distanza è risultata correlata con due indici di funzione globale del ventricolo sinistro quale il diametro tele sistolico preoperatorio e la frazione di eiezione.

Tale osservazione, indica chiaramente che nei pazienti con IMI e grave compromissione della funzione ventricolare, la chirurgia correttiva può offrire risultati non soddisfacenti.

Per questa categoria di pazienti, sono state suggerite delle metodiche di valutazione preoperatoria della vitalità miocardica, in grado di prevedere l'entità del recupero della funzione ventricolare a seguito della rivascolarizzazione e dell'anuloplastica riduttiva. Min Pu ha dimostrato come la sopravvivenza a 6 mesi dall'intervento sia più alta nei pazienti che presentano una quantità di miocardio vitale maggiore (≥ 5

segmenti) rispetto ai pazienti che presentano una quantità di miocardio vitale minore. Questo suggerisce che una severa disfunzione del ventricolo sinistro non rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da IMI purchè venga evidenziata la presenza di una grande quantità di miocardio vitale prima dell'intervento ⁽⁹²⁾. Allo stesso modo Martin Penicka e coll. in uno studio di 135 pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed IMI di grado moderato ha identificato i predittori di miglioramento post-operatorio nei pazienti affetti da IMI con cardiopatia ischemica sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico (CABG) isolato. I risultati hanno dimostrato che un miglioramento del IMI tramite CABG isolato si è osservato solo nei pazienti con presenza di miocardio vitale e assenza di desincronizzazione dei muscoli papillari ⁽⁹³⁾.

Pertanto, per i pazienti con disfunzione ventricolare severa ed IMI, e senza segni di vitalità miocardica, andranno considerate trattamenti alternativi, quali la ri-sincronizzazione cardiaca (CRT), il bypass aorto-coronarico isolato, e nei pazienti eleggibili il trapianto cardiaco.

Si sottolinea infatti, che il trattamento definitivo nella grave disfunzione ventricolare nei pazienti eleggibili è rappresentato dal trapianto cardiaco che è in grado di offrire i migliori risultati sia in termini di miglioramento della classe funzionale sia in termini di sopravvivenza a distanza. Secondo i dati dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), infatti, i risultati del trapianto sono migliorati nel corso degli anni: la sopravvivenza a 1 anno è passata dal 79.7% dei trapianti eseguiti nel periodo 1982-1991 all'86.8% di quelli eseguiti nel periodo 2002- 2005, la sopravvivenza a 3 anni dal 71.3% al 79.9% per gli stessi periodi. Il miglioramento della sopravvivenza post-trapianto negli anni recenti è dovuto soprattutto a una

riduzione della mortalità nei primi mesi post-trapianto, mentre dopo il primo anno la pendenza della curva è rimasta sostanzialmente invariata ⁽⁹⁴⁾.

Conclusioni

L'anuloplastica riduttiva in combinazione con la rivascolarizzazione chirurgica rappresenta un trattamento efficace per la correzione dell'insufficienza mitralica ischemica.

Tuttavia tale trattamento risulta gravato da una incidenza di rigurgito residuo in circa un terzo dei pazienti. Tale risultato non sembra correlato con un limite della tecnica operatoria ma con la mancanza di un reverse remodelling del ventricolo sinistro che ostacola la normale chiusura della valvola nativa.

Al momento mancano studi prospettici e randomizzati circa la superiorità dell'anuloplastica riduttiva rispetto alla sostituzione valvolare con protesi nel trattamento del rigurgito mitralico ischemico ed i dati ad oggi presenti in letteratura sono discordanti.

Infine, va ancora determinato quale è il trattamento migliore per i pazienti con rigurgito mitralico post-ischemico e grave disfunzione ventricolare per i quali è attesa uno scarso o nullo recupero della funzione ventricolare.

La mortalità operatoria entro 30 giorni dall'intervento è estremamente bassa grazie allo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più sicure. La mortalità operatoria inoltre, è stata correlata nella maggioranza dei casi ad una sindrome da bassa gittata post-operatoria. Tuttavia un recente confronto della mortalità operatoria in pazienti con cardiomiopatia ischemica non ha mostrato significative differenze tra il bypass coronarico isolato e la chirurgia mitralica associata (9.1% versus 8.2%), confermando il ruolo fondamentale sul rischio operatorio della patologia sottostante rispetto al tipo di procedura adottata.

La nostra analisi ha permesso di dimostrare un reverse remodelling con riduzione sia di V_{sxD}TD che V_{sxD}T_S e conseguente miglioramento del grado di rigurgito mitralico nella maggiorparte dei pazienti. Tuttavia, i pazienti che invece hanno mostrato un ricorrente rigurgito mitralico residuo presentano una progressione del rimodellamento ventricolare in senso dilatativo, con aumento dei V_{sxD}TD e V_{sxD}T_S e una riduzione della funzione sistolica globale confermando il ruolo secondario del rigurgito mitralico ischemico nella dilatazione ventricolare post-ischemica.

Risulta tutt'ora da stabilire se l'anuloplastica riduttiva della valvola mitrale post-ischemica durante bypass aortocoronarico sia in grado di migliorare la sopravvivenza in pazienti che presentano rigurgito mitralico ischemico.

Bibliografia

1. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation: an experimental evaluation. *Circulation* 1991; 84: 2167-80.
2. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1594-8
3. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999-2008.
4. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Conti VR, Uretsky BF. Mitral regurgitation following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 337-44.
5. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation* 2000; 102: 1400-6.
6. Dagum P, Timek TA, Randall Green G, et al. Coordinate-free analysis of mitral valve dynamics in normal and ischemic hearts. (abstr) *Circulation* 2000; 102: III-62.
7. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1651-6.

8. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 326-34.
9. Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation* 2003; 107: 1135- 40.
10. Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 641-8.
11. Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 62-4.
12. Grande-Allen KJ, Barber JE, Klatka KM, et al. Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 783-90.
13. Gorman JH, Jackson BM, Enomoto Y, Gorman RC. The effect of regional ischemia on mitral valve annular saddle shape. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 544-8.
14. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 763-9.

15. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, et al. Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction. A real-time three-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2005; 112 (Suppl I): I458-I462.
16. Timek TA, Dagum P, Lai DT, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in the ovine heart: mitral annular dynamic three-dimensional geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 315-24.
17. Timek TA, Lai DT, Tibayan F, et al. Atrial contraction and mitral annular dynamics during acute atrial and ventricular ischemia in sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1929-H1935.
18. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997; 96: 1826-34.
19. Sheikh KH, Bengtson JR, Rankin JS, de Bruijn NP, Kisslo J. Intraoperative transesophageal Doppler color flow imaging used to guide patient selection and operative treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1991; 84: 594- 604.
20. Bach DS, Deeb GM, Bolling SF. Accuracy of intraoperative transesophageal echocardiography for estimating the severity of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1995; 76: 508-12.
21. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1921-8.

22. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004; 351: 1627-34.
23. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al: Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction: Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997; 96:827.
24. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr KJ., Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
25. Filsoufi F, Salzberg SP, Adams DH: Current management of ischemic mitral regurgitation. *Mt Sinai J Med* 2005; 72:105.
26. David, Murphy et al.: Early Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation Reverses Left Ventricular Remodelling: A Functional and Molecular Study. *Circulation* 2007; 116; I-288-I-293.
27. Bates ER, Califf RM, Stack RS, et al: Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI-1) trial: Influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:12.
28. Loisanse DY, Deleuze P, Hillion ML, Cachera JP: Are there indications for reconstructive surgery in severe mitral regurgitation after acute myocardial infarction? *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4:394.
29. Tepe NA, Edmunds LH Jr: Operation for acute postinfarction mitral insufficiency and cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:525.

30. Wei JY, Hutchins GM, Bulkley BH: Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: A potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1979; 90:149.
31. Barbour DJ, Roberts WC: Rupture of a left ventricular papillary muscle during acute myocardial infarction: Analysis of 22 necropsy patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:558.
32. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, et al: Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: Analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:373.
33. Swanson JS, Starr A: Surgical results with severe ischemic mitral regurgitation, in Vetter HO, Hetzer H, Schmutzler H (eds): *Ischemic Mitral Incompetence*. New York, Springer-Verlag, 1991; p 187.
34. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, et al: Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: Analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:373.
35. Sanders RJ, Neuburger KT, Ravin A: Rupture of papillary muscles: Occurrence of rupture of the posterior muscle in posterior myocardial infarction. *Dis Chest* 1957; 31:316.
36. Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE, et al: Intraoperative Doppler color flow mapping for decision making in valve repair for mitral regurgitation: Technique and results in 100 patients. *Circulation* 1990; 81:556.
37. Maurer G, Siegel RJ, Czer LS: The use of color flow mapping for intraoperative assessment of valve repair. *Circulation* 1991; 84:I-250.

38. Bernard Lung : Management of Ischaemic mitral regurgitation. *Heart* 2003 ; 89 : 459-464
39. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al: Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction: Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997; 96:827.
40. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, et al: A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991; 84:1481.
41. Bernard Lung : Management of Ischaemic mitral regurgitation. *Heart* 2003 ; 89 : 459-464.
42. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al: Current prognosis of ischemic mitral regurgitation: Implications for future management. *Circulation* 1988; 78:I-51.
43. Frantz E, Weininger F, Oswald H, Fleck E: Predictors for mitral regurgitation in coronary artery disease, in Vetter HO, Hetzer R, Schmutzler H (eds): *Ischemic Mitral Incompetence*. New York, Springer-Verlag, 1991; p 57.
44. Balu V, Hershowitz S, Zaki Masud AR, et al: Mitral regurgitation in coronary artery disease. *Chest* 1982; 81:550.
45. Pinson CW, Cobanoglu A, Metzdorff MT, et al: Late surgical results for ischemic mitral regurgitation: Role of wall motion score and severity of regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:663.
46. Connolly MW, Gelbfish JS, Jacobowitz IJ, et al: Surgical results for mitral regurgitation from coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:379.

47. Karp RB, Mills N, Edmunds LH Jr: Coronary artery bypass grafting in the presence of valvular disease. *Circulation* 1989; 79:I-182.
48. Arcidi JM Jr, Hebel RF, Craver JM, et al: Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:951.
49. Czer LS, Maurer G, Trento A, et al: Comparative efficacy of ring and suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1992; 86:II-46.
50. Kono T, Sabbah HN, Stein PD, et al: Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68:355.
51. De Busk RF, Harrison DC: The clinical spectrum of papillary-muscle disease. *N Engl J Med* 1969; 281:1458.
52. Mihaljevic, MD, Marc Gillinov, MD, Blackstone: Impact of Mitral Valve Annuloplasty Combined With Revascularization in Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; n° 22.
53. Calafiore AM, Gallina S, Di Mauro M, et al. Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1146-53.
54. Tahta SA, Oury JH, Maxwell JM, Hiro SP, Duran CM. Outcome after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 11-9.

55. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued left ventricular remodeling as a moving target. *Circulation* 2004; 110 (Suppl II): II85-II90.
56. Qin JX, Shiota T, McCarthy PM, et al. Importance of mitral valve repair associated with left ventricular reconstruction for patients with ischemic cardiomyopathy: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2003; 108 (Suppl I): II241-II246.
57. Bach DS, Bolling SF. Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 1165-70.
58. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 916-24.
59. Green GR, Dagum P, Glasson JR, et al. Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2100-6. 38.
Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 381-8.
60. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS: Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:381; discussion
61. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral

- regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 381-7.
62. David TE. Techniques and results of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Card Surg* 1994; 9: 274-7.
63. Timek TA, Lai DT, Tibayan F, et al: Septal-lateral annular cinching abolishes acute ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:881.
64. Maisano F, Redaelli A, Soncini M, Votta E, Arcobasso L, Alfieri O. An annular prosthesis for the treatment of functional mitral regurgitation: finite element model analysis of a dog bone-shaped ring prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1268-75.
65. Daimon M, Shiota T, Gillinov AM, et al: Percutaneous mitral valve repair for chronic ischemic mitral regurgitation: A real-time three-dimensional echocardiographic study in an ovine model. *Circulation* 2005; 111:2183.
66. Messas E, Pouzet B, Touchot B, et al: Efficacy of chordal cutting to relieve chronic persistent ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 108:II-111.
67. Nielsen SL, Timek TA, Green GR, et al: Influence of anterior mitral leaflet second-order chordae tendineae on left ventricular systolic function. *Circulation* 2003; 108:486.
68. Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C. Quantitation of mitral regurgitation: rationale, approach, and interpretation in clinical practice. *Heart* 2002; 88 (Suppl 4): IV1-IV3.

69. Grossi EA, Goldberg JD, La Pietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of longterm survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1107-24.
70. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1125-41
71. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: role of the “edge-to-edge” technique. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): I402-I408.
72. Al-Radii OO, Austin PC, Tu JV, David TE, Yau TM. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1260-7.
73. Liel-Cohen N, Guerrero JL, Otsuji Y, et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from three-dimensional echocardiography. *Circulation* 2000; 101: 2756-63.
74. Stanley AW, Athanasuleas CL, Buckberg GD, for the RESTORE Group. Left ventricular remodeling and functional mitral regurgitation: mechanisms and therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 486-95.
75. Kron IL, Green GR, Cope JT: Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:600.

76. Leor J, Feinberg MS, Vered Z, et al. Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation in patients with a first inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1661-6.
77. Tenenbaum A, Leor J, Motro M, et al. Improved posterobasal segment function after thrombolysis is associated with decreased incidence of significant mitral regurgitation in a first inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1558-63.
78. Tcheng JE, Jackman JD Jr, Nelson CL, et al: Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992; 117:18.
79. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, et al: Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001; 104:I-68.
80. Bax JJ, Braun J, Somer ST, et al: Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004; 110:II-103.
81. Vaskelyte J, Stoskute N, Ereminiene E, Zaliunas R, Benetis R, Sirvinskas E. The impact of unrepaired versus repaired mitral regurgitation on functional status of patients with ischemic cardiomyopathy at one year after coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 747-54.
82. Duk-Hyun K, Mi-Jeong K, Soo-Jin K, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 114 (Suppl I): I499-I503.

83. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation* 1997; 96: 1819-25.
84. Borer JS, Kupfer K. Mitral regurgitation: current treatment options and their selection. *Curr Treat Options CardiovascMed* 2004; 6: 509-17.
85. Audrey H. Wu, MDAudrey H. Wu, MD, MPH, Keith D. Aaronson, MD, MS, Steven F. Bolling, MD et al. Impact of Mitral Valve Annuloplasty on Mortality Risk in Patients With Mitral Regurgitation and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005; 45: 381-87.
86. McGee E., Gillinov M., Blackstone E. et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004; 6: 916-24.
87. Deja M., Grayburn P. et al. Influence of Mitral Regurgitation Repair on Survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial. *Circulation*, 2012; 125: 2639-48.
88. Mihaljevic T., Buu-Khanh Lam et al. Impact of Mitral Valve Annuloplasty Combined With Revascularization in Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 49: 2191-201.
89. De Bonis M., Ferrara D., Taramasso M. et al. Mitral Replacement or Repair for Functional Mitral Regurgitation in Dilated and Ischemic Cardiomyopathy: Is it Really the Same? *The Society of Thoracic Surgeons* 2012; 94: 44-51.

90. Lorusso R., Gelsomino S., Vizzardi E. et al. Mitral valve repair or replacement for ischemic mitral regurgitation? The Italian Study on the Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation (ISTIMIR). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012.
91. Vassileva C., Boley T., Markwell S., Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011; 39: 295-303.
92. Pu M., Thomas J., Gillinov M. et al. Importance of Ischemic and Viable Myocardium for Patients With Chronic Ischemic Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92: 862-64.
93. Penicka M., Linkova H., Lang O. et al., Predictors of Improvement of Unrepaired Moderate Ischemic Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Elective Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2009; 120: 1474-481.
94. Frigerio M., Oliva F., Turazza F. et al., Come sono cambiate la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente trapiantato? *Giornale di Cardiologia* 2008; 9: 461-71.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, ecografiche e intraoperatorie della popolazione di studio

| | |
|--------------------------|------------|
| | |
| Età | 68±8 |
| Sesso Maschile | 79% |
| Frazione Eiezione | 65%±2% |
| Frazione Eiezione <30% | 21% |
| Diametro tele diastolico | 57±8 |
| Diametro tele sistolico | 42±10 |
| PAPs | 34±16 mmHg |
| IM grade | 3+ |
| EuroScore | 13%±14% |
| Dati intra-operatori | |
| N by-pass eseguiti | 2±1 |
| Tempo CEC | 120±49min |
| Tempo x | 90±37min |
| Uso IABP | 7% |
| Size anello/protesi | 30±3mm |

Figura 1. Mortalità operatoria in accordo con la classe funzionale NYHA preoperatoria

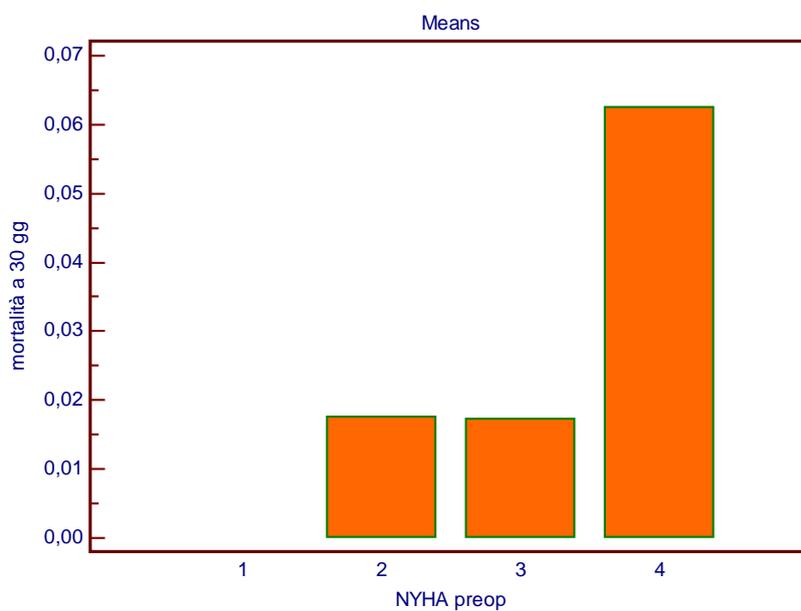


Figura 2. Mortalità operatoria in accordo con la prevalenza di severa disfunzione ventricolare preoperatoria (FE<30%)

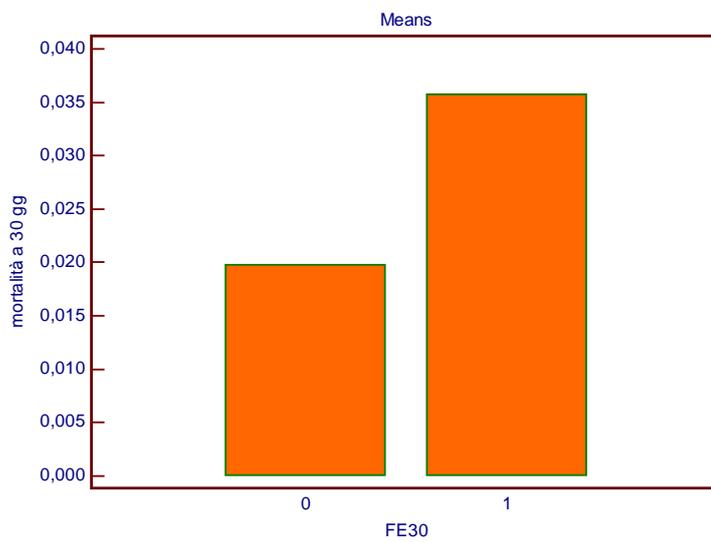


Figura 3. Curva di sopravvivenza dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva

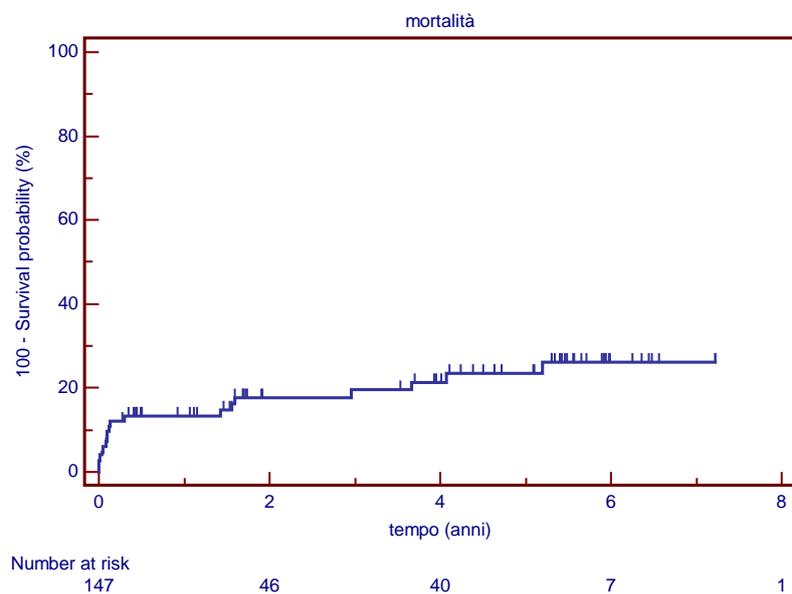
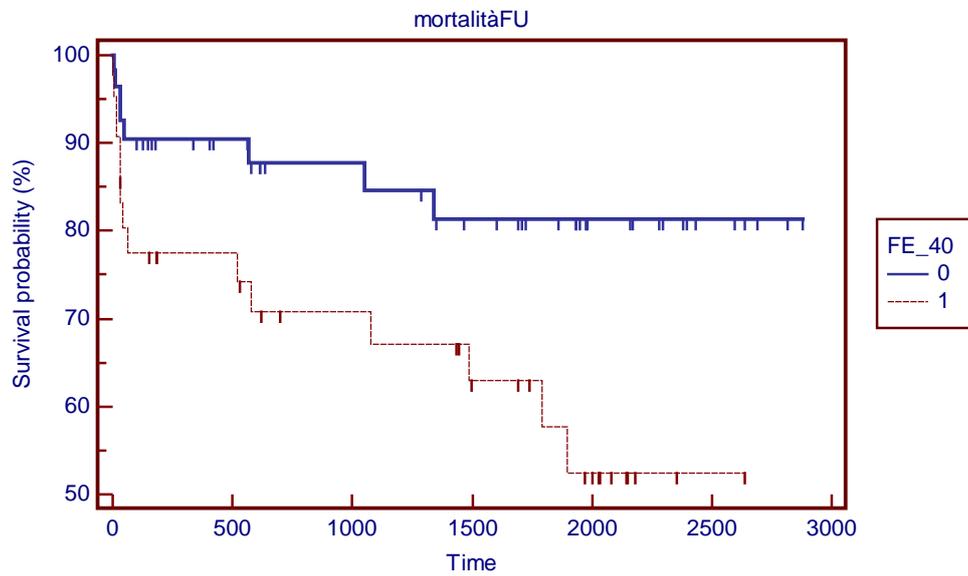


Figura 4. Curva di sopravvivenza dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva in accordo con la presenza di disfunzione ventricolare (FE<40%)



Number at risk

| Time | 0 | 500 | 1000 | 1500 | 2000 | 2500 | 3000 |
|----------|----|-----|------|------|------|------|------|
| Group: 0 | 57 | 34 | 28 | 23 | 12 | 5 | 1 |
| Group: 1 | 43 | 24 | 19 | 14 | 9 | 1 | 0 |

Figura 5. Frequenza nelle differenti classi funzionali NYHA prima dell'intervento di anuloplastica riduttiva ed al follow-up

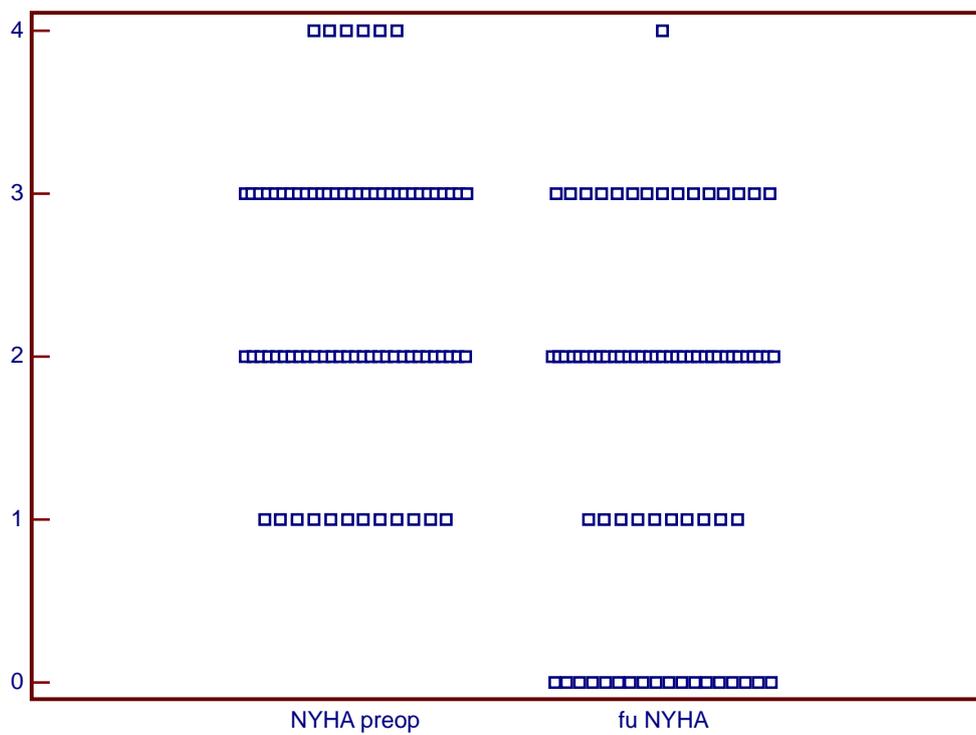


Figura 6. Curva di sopravvivenza libera da rigurgito residuo dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva

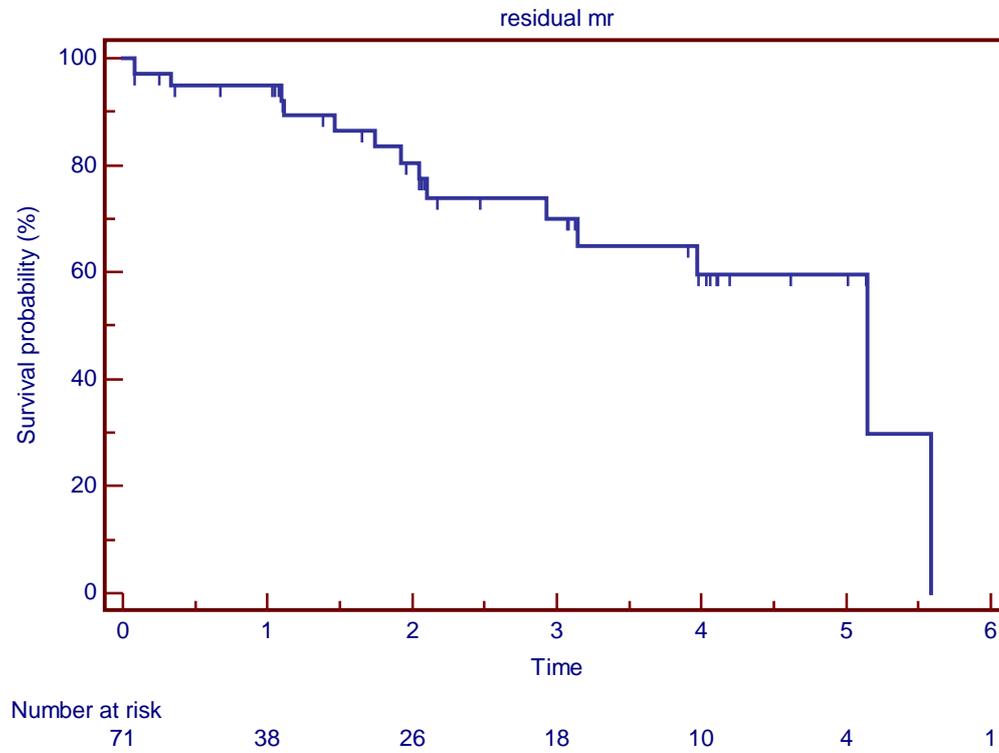


Figura 7. Curva di sopravvivenza libera da rigurgito residuo dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva in accordo con le dimensioni dell'atrio sx

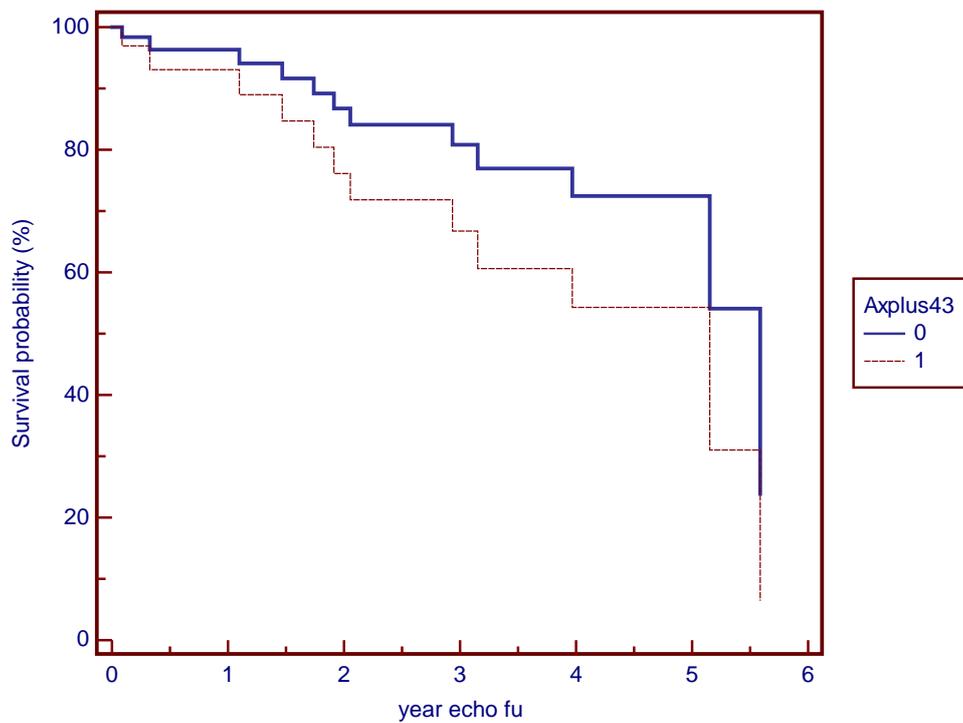


Figura 8. Curva di sopravvivenza libera da rigurgito residuo dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva in accordo con le presenza di disfunzione ventricolare

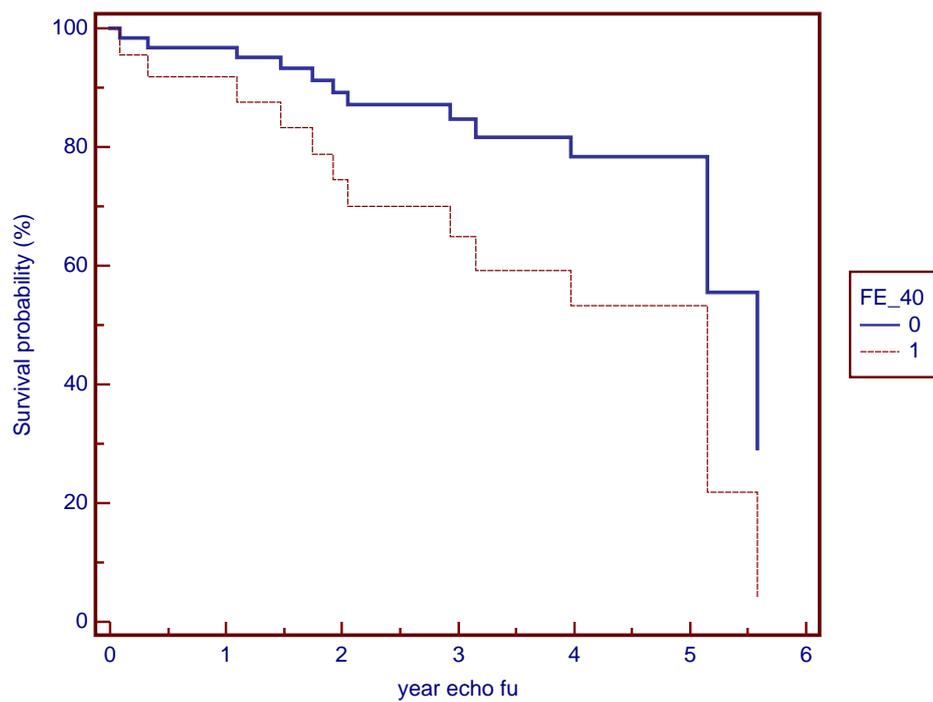


Figura 9. Curva di sopravvivenza dopo intervento di anuloplastica mitralica riduttiva in accordo con la presenza di rigurgito mitralico residuo

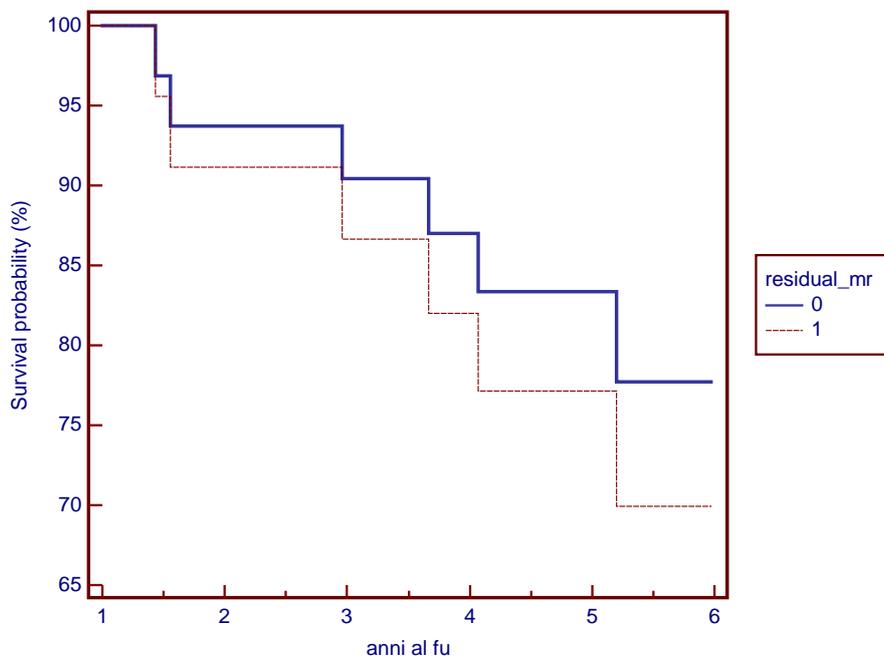


Figura 10. Classe funzionale NYHA postoperatoria in accordo con la presenza di rigurgito mitralico residuo

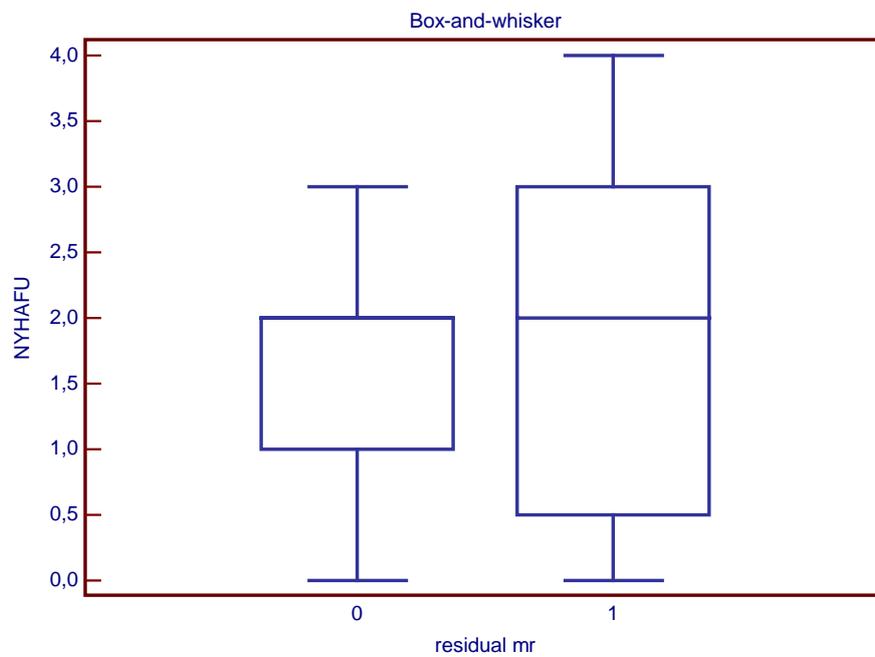


Figura 11. Modificazione individuale del diametro telediastolico tra la misurazione ecografica preoperatoria e al follow-up

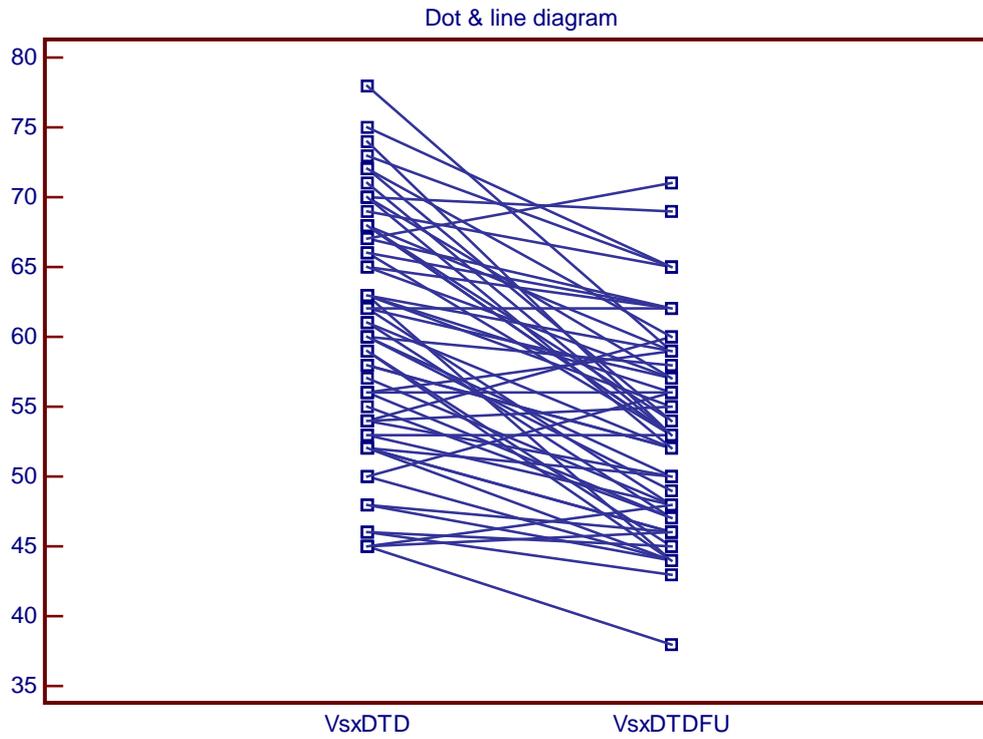


Figura 12. Diametro telesistolico al follow-up in accordo con la presenza di rigurgito mitralico residuo.

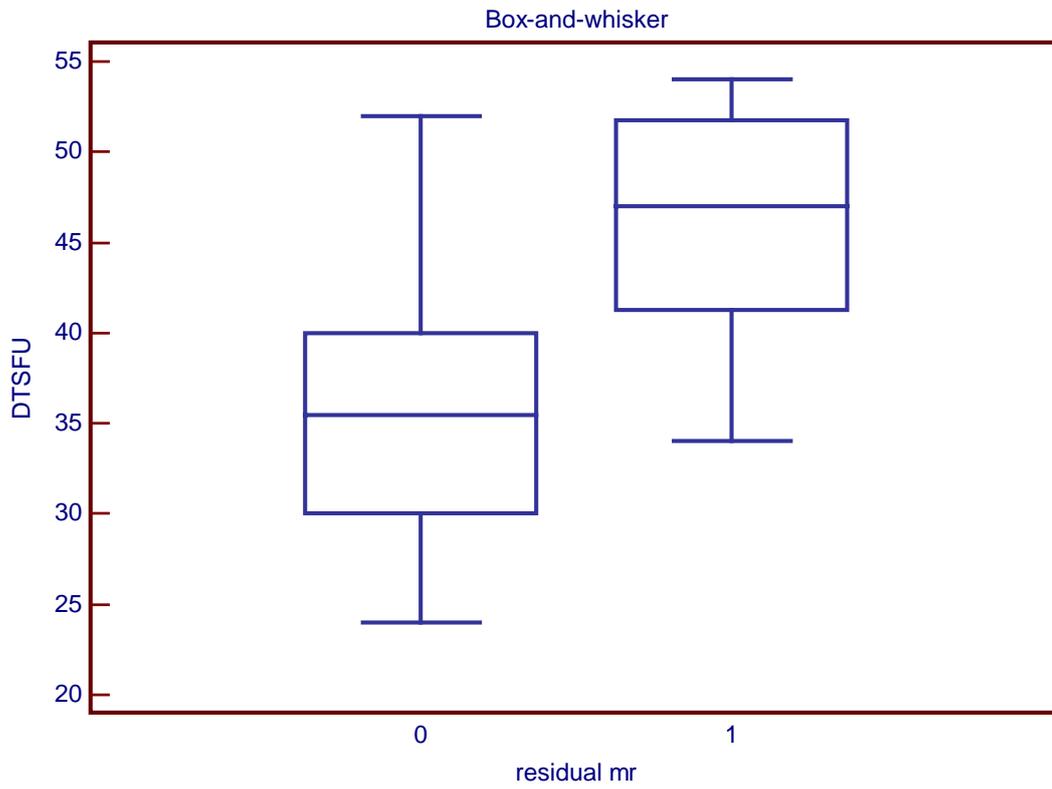


Figura 13. Diametro telediastolico al follow-up in accordo con la presenza di rigurgito mitralico residuo.

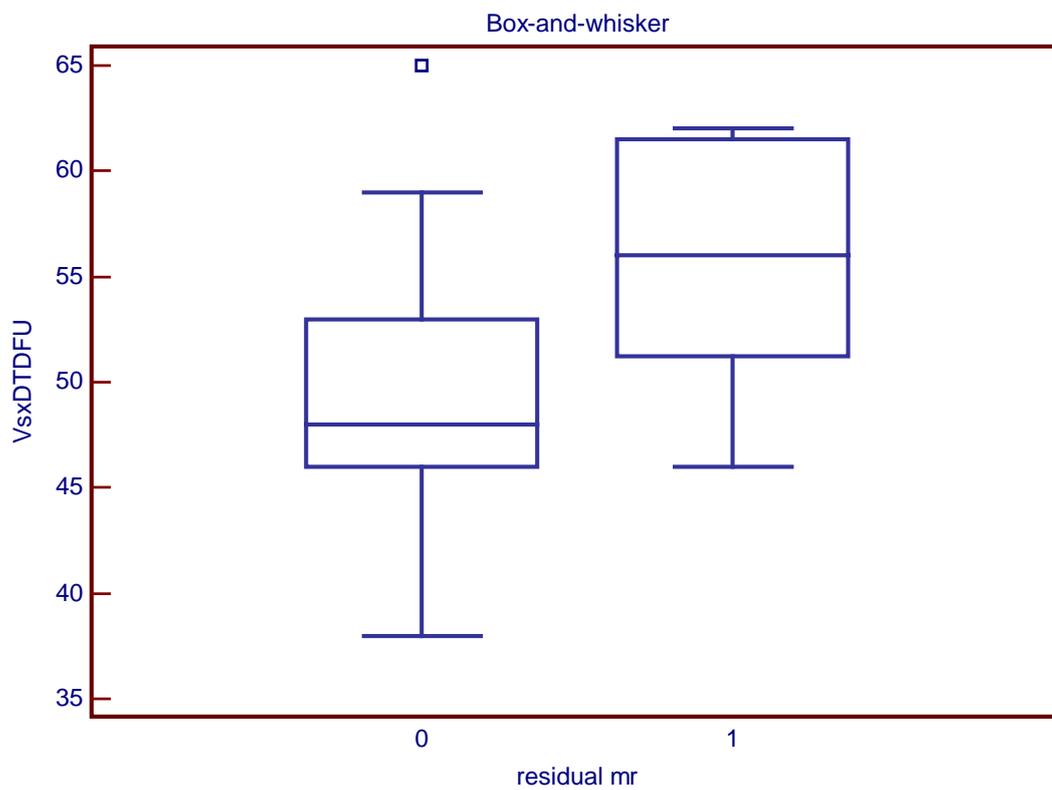
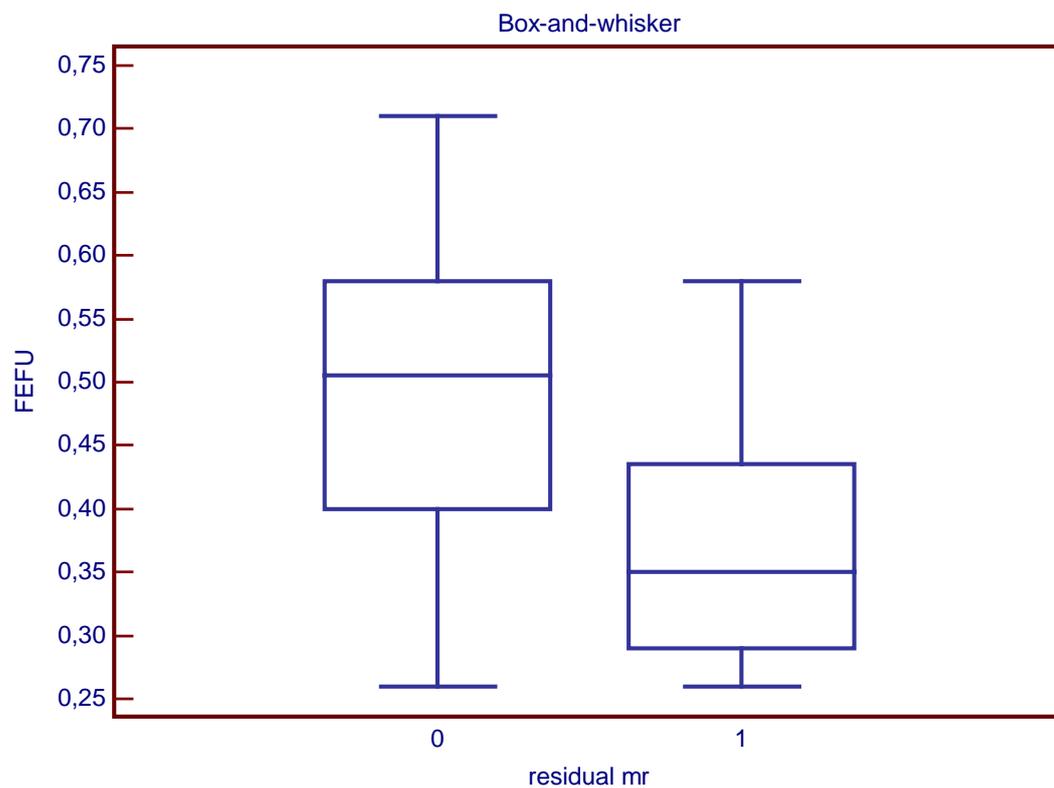


Figura 14. Frazione di eiezione al follow-up in accordo con la presenza di rigurgito mitralico residuo.



Appendice A. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score

(EuroSCORE) con relativo coefficiente *Beta* per il calcolo del valore logistico.

Mortalità attesa = $e^{(\beta_0 + \sum_i \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum_i \beta_i X_i)}$ con $e=2.718281828\dots$

| <i>Patient-related factors</i> | | <i>Score</i> | <i>Beta</i> |
|---|---|--------------|-----------------|
| Age | (per 5 years or part thereof over 60 years) | 1 | 0.066635 |
| Sex | Female | 1 | 0.330405 |
| Chronic pulmonary disease | longterm use of bronchodilators or steroids for lung disease | 1 | 0.493341 |
| Extracardiac arteriopathy | any one or more of the following: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids | 2 | 0.655891 |
| Neurological dysfunction disease | severely affecting ambulation or day-to-day functioning | 2 | 0.841626 |
| Previous cardiac surgery | requiring opening of the pericardium | 3 | 1.002625 |
| Serum creatinine | >200m micromol/L preoperatively | 2 | 0.652165 |
| Active endocarditis | patient still under antibiotic treatment for endocarditis at the time of surgery | 3 | 1.101265 |
| Critical preoperative state | any one or more of the following: ventricular tachycardia or fibrillation or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before arrival in the anaesthetic room, preoperative inotropic support, intraaortic balloon counterpulsation or preoperative acute renal failure (anuria or oliguria <10 ml/hour) | 3 | 0.905813 |
| <i>Cardiac-related factors</i> | | <i>Score</i> | <i>Beta</i> |
| Unstable angina | Rest angina requiring iv nitrates until arrival in the anaesthetic room | 2 | 0.567707 |
| LV dysfunction | moderate or LVEF 30-50% | 1 | 0.419164 |
| | poor or LVEF <30 | 3 | 1.094443 |
| Recent myocardial infarct | (<90 days) | 2 | 0.546021 |
| Pulmonary hypertension | Systolic PA pressure >60 mmHg | 2 | 0.767692 |
| <i>Operation-related factors</i> | | <i>Score</i> | <i>Beta</i> |
| Emergency | carried out on referral before the beginning of the next working day | 2 | 0.71279 |

| | | | |
|-----------------------------------|---|----------|----------------|
| Other than isolated CABG | major cardiac procedure other than or in addition to CABG | 2 | 0.5420 |
| Surgery on thoracic aorta | for disorder of ascending, arch or descending aorta | 3 | 1.15978 |
| Postinfarct septal rupture | | 4 | 1.462 |