

L'INSUFFICIENZA MITRALICA IMPORTANTE: È PREFERIBILE L'INTERVENTO RIPARATIVO PRECOCE?

G. Di Pasquale, G.V. Coutsoumbas, L. Riva, S. Zagnoni

**Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Maggiore, Bologna.**

L'Insufficienza Mitralica (IM) rappresenta la valvulopatia con più frequente riscontro nella popolazione generale ¹. Il sovraccarico volumetrico cronico causato dalla IM severa si traduce, dal punto di vista clinico, in una maggiore incidenza di scompenso cardiaco, fibrillazione atriale (FA) e mortalità rispetto alla popolazione generale. L'intervento cardiocirurgico della valvulopatia si propone di modificarne la storia naturale, preservando la funzione ventricolare sinistra e migliorando la prognosi a lungo termine. Quando tecnicamente possibile, l'intervento riparativo risulta sempre preferibile alla sostituzione valvolare, in quanto gravato da minore mortalità a breve e lungo termine ².

Indicazioni delle linee guida sul trattamento dell'IM severa organica

Il meccanismo attraverso il quale la disfunzione valvolare si sviluppa consente la distinzione tra forme "organiche", secondarie ad alterazioni dei lembi valvolari o dell'apparato cordale, e forme "funzionali", che si sviluppano in valvole morfologicamente normali per disfunzione dell'apparato sottovalvolare (ventricolo o muscoli papillari). La causa principale di IM organica è rappresentata dal Prolasso Valvolare Mitralico (PVM), conseguente a degenerazione mixomatosa dei lembi per deficienza del tessuto fibro-elastico, con ispessimento dei lembi, ridondanza e lassità cordale.

Per quanto concerne la IM "organica", le attuali linee guida europee (ESC) ed americane (ACC/AHA) definiscono chiaramente i criteri per selezionare i pazienti da indirizzare alla correzione chirurgica ^{3,4} (tab. I). Il trattamento chirurgico (riparativo o sostitutivo) è raccomandato con certezza (classe I) unicamente in pazienti con IM severa sintomatici oppure asintomatici ma con disfunzione ventricolare sinistra da lieve a moderata (FE <60%) o dilatazione ventricolare sinistra (LVED \geq 45 mm). Tali raccomandazioni scaturiscono da

Tabella I - Indicazioni ad intervento cardiocirurgico in pazienti con insufficienza mitralica severa secondo le linee guida ESC³ e ACC/AHA⁴.

<i>Indicazione ad intervento CCH in pazienti:</i>	<i>LG</i>	<i>LG</i>
	<i>ESC</i>	<i>ACC/AHA</i>
	<i>Livello e classe evidenza</i>	
Pazienti sintomatici con FEVsn >30% e LVESD <55 mm	I B	I B
Pazienti asintomatici con disfunzione Vsn (LVESD ≥45 mm e/o FEVsn <60%)	I C	
Pazienti asintomatici con disfunzione Vsn (LVESD ≥40 mm e/o FEVsn tra 30 e 60%)		I B
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn ma con: - FA di nuova insorgenza e/o - ipertensione polmonare a riposo (PAPs a riposo >50 mmHg)	Ila C	
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn ma con: - FA di nuova insorgenza e/o - ipertensione polmonare a riposo (PAPs a riposo >50 mmHg) - ipertensione polmonare da sforzo (PAPs da sforzo >60 mmHg)		Ila C
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn (LVESD <45 mm e FEVsn >60%) con: - LVESD ≥40 mm e flail valvolare - alta probabilità di riparazione con risultati durevoli - basso rischio operatorio	Ila C	
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn (LVESD <40 mm e FEVsn >60%) indirizzati in centri CCH esperti con probabilità di riparazione efficace e durevole >90%		Ila B
Pazienti fortemente sintomatici (NYHA III-IV) con severa disfunzione Vsn (FEVsn <30% e/o LVESD >55 mm) e disfunzione valvolare "organica" ad alta probabilità di riparazione con risultati durevoli		Ila C
Pazienti con severa disfunzione Vsn (FEVsn <30% e/o LVESD >55 mm) refrattari alla terapia medica con alta probabilità di riparazione con risultati durevoli e basse comorbidità	Ilb C	
Pazienti con severa disfunzione Vsn (FEVsn <30% e/o LVESD >55 mm) fortemente sintomatici (NYHA III-IV) refrattari alla terapia medica compresa CRT		Ilb C
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn, alta probabilità di riparazione, basso rischio operatorio con: - dilatazione Asn (volume ≥60 ml/m ²) in ritmo sinusale - ipertensione polmonare da sforzo (PAPs da sforzo >60 mmHg)	Ilb C	
Pazienti asintomatici senza disfunzione Vsn (FEVsn >60% e/o LVESD 40 mm) nei quali la riparabilità valvolare non sia altamente probabile		III

ampi studi che hanno dimostrato una correlazione tra la presenza di questi fattori ed il peggioramento della prognosi, in termini di morbilità e mortalità, nei pazienti in storia naturale rispetto a quelli operati^{5,6}.

In assenza dei criteri di classe I ("criteri trigger") per la chirurgia in pazienti con IM severa, le linee guida suggeriscono la valutazione di ulteriori elementi che possano far propendere per un intervento precoce, rappresentati principalmente da dati clinici (comparsa di FA, basso rischio operatorio), ecocardiografici (incremento delle pressioni polmonari con PAP sistolica >50 mmHg), anatomia valvolare favorevole ad intervento riparativo e locoregiona-

li (competenza della Cardiocirurgia di riferimento).

L'approccio delle linee guida è pertanto quello di una "trigger-driven strategy" dove i trigger per la chirurgia sono costituiti dalla comparsa di sintomi anche lievi oppure dal raggiungimento di determinati cutoff di FE o dimensioni ventricolari sinistre o infine (trigger più debole) dall'insorgenza di FA o sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare.

Oggi, questo approccio tradizionale del "watchful waiting" delle linee guida è tuttavia oggetto di controversia tra i sostenitori della riparazione chirurgica precoce (approccio "early surgery" contrapposto alla "rescue surgery")^{7,8}.

Limiti delle classiche indicazioni di classe I all'intervento per IM severa

Uno studio osservazionale condotto in pazienti con IM severa sintomatici, ha osservato come l'intervento chirurgico, pur migliorando la prognosi rispetto alla storia naturale, non sia in grado di riportare le curve di sopravvivenza dei pazienti operati ai livelli della popolazione generale, mentre questo si verifica nei pazienti asintomatici o paucisintomatici (fig. 1)⁶. Analogamente nei pazienti con IM severa e FE ventricolare sinistra depressa, la prognosi post-operatoria appare nettamente peggiore rispetto ai pazienti operati con FE normale (fig. 2)⁹. È stato inoltre dimostrato che la presenza di IM severa anche in assenza dei classici "criteri trigger" si associ ad una maggiore incidenza di FA, scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare, complessivamente con un rischio stimato pari al 10% annuo¹⁰. Da questi dati si evince come i pazienti con IM severa e assenza dei classici "criteri trigger" (sintomi, disfunzione/dilatazione ventricolare sinistra) vadano comunque incontro ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e che la comparsa dei criteri guida di classe I

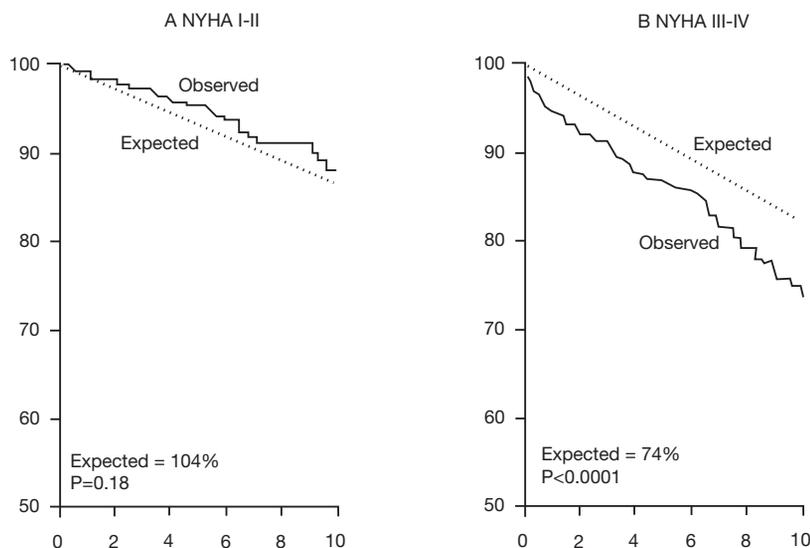


Fig. 1. Sopravvivenza post-operatoria a seconda della classe NYHA pre-operatoria vs popolazione generale in pazienti con IM severa⁸.

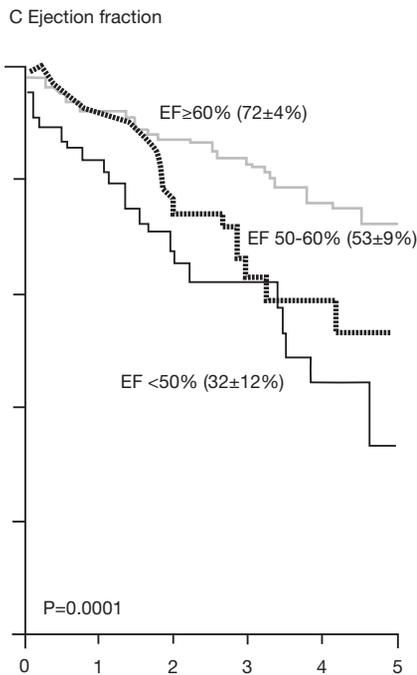


Fig. 2. Frazione di eiezione ventricolare sinistra pre-operatoria e sopravvivenza post-operatoria in pazienti con IM severa⁵.

si correli ad un netto peggioramento della prognosi, solo in parte modificata da un eventuale intervento chirurgico tardivo.

Se per queste condizioni sono chiare le indicazioni chirurgiche, è invece necessario raffinare la selezione dei pazienti con IM severa asintomatica e senza dilatazione/disfunzione Vsn per individuare quelli a maggior rischio di sviluppare eventi sfavorevoli nel successivo follow-up. A tale scopo, si sono sviluppate parallelamente due fondamentali linee di ricerca, tra loro concatenate:

- 1) ricerca di nuovi marker di rischio per selezionare pazienti privi dei classici “criteri trigger” maggiori da indirizzare precocemente alla cardiochirurgia;
- 2) confronto generale sugli esiti tra uno stretto follow-up clinico (“vigile attesa”) e la chirurgia precoce.

Nuovi markers di rischio nella IM severa senza fattori “trigger”

Allo scopo di migliorare la capacità di riconoscere i pazienti con IM severa che, pur essendo privi dei classici fattori trigger maggiori per la chirurgia, andranno tuttavia incontro ad eventi cardiovascolari nel successivo follow-up, se trattati con la sola terapia medica, la ricerca ha tentato di individuare nuovi marker di rischio.

Fibrillazione atriale di nuova insorgenza

Nella storia naturale della IM severa un evento clinico frequente è rap-

presentato dalla comparsa di FA, secondaria alla progressiva dilatazione dell'atrio sinistro per il sovraccarico emodinamico cronico. Uno studio osservazionale eseguito in 360 pazienti con IM severa e flail valvolare ha mostrato in questa popolazione un'incidenza di FA pari al 5% annuo (circa 48% a 10 anni). Questa evenienza non appare tuttavia priva di conseguenze sul piano clinico poiché si associa ad un eccesso di mortalità cardiaca e scompenso cardiaco nel successivo follow-up clinico rispetto ai pazienti che si mantengono in ritmo sinusale (rischio relativo = 2.23), rappresentando un marker di rischio prognostico sfavorevole in caso di trattamento medico (fig. 3) ¹¹.

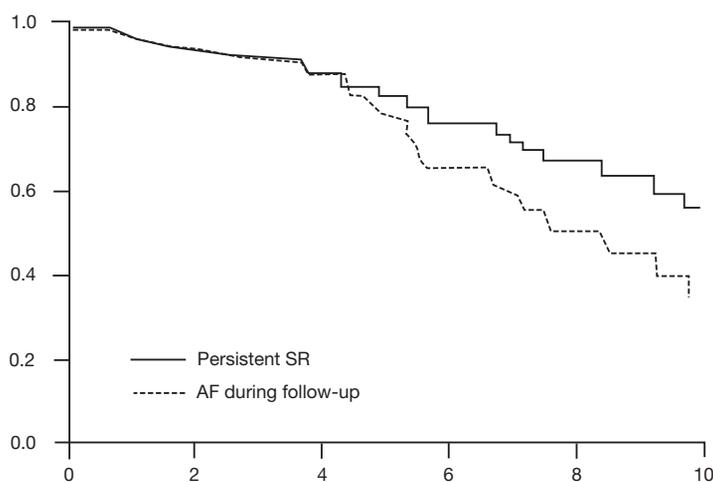


Fig. 3. Ritmo cardiaco e sopravvivenza in pazienti con IM severa: confronto tra pazienti in ritmo sinusale persistente o FA di nuova comparsa ¹¹.

Misura quantitativa della severità della IM

La severità della IM può essere stimata in modo più preciso delle semplici misure in 2D dell'area del jet, attraverso le misure quantitative del volume rigurgitante e dell'Effettivo Orifizio Rigurgitante (ERO). Per valutare il significato prognostico di tali parametri ecografici, uno studio osservazionale prospettico, condotto alla Mayo Clinic, ha arruolato 456 pazienti con IM asintomatica e normale FEV_{sn}, eseguendo in ciascuno la misura di volume rigurgitante e ERO. Il rilievo di ERO $\geq 40\text{mm}^2$ si è associato ad una mortalità circa doppia (rischio relativo aggiustato = 2.90) ed un rischio quadruplo di eventi cardiaci (rischio relativo aggiustato = 5.66) rispetto ai pazienti con ERO $< 20\text{mm}^2$ nel follow-up quinquennale dello studio, dimostrando come una misura quantitativa del grado di IM sia associata ad un significativo valore predittivo prognostico (fig. 4) ⁹.

Dosaggio del B-Peptide Natriuretico (BNP)

La disfunzione valvolare mitralica determina un progressivo sovraccarico e dilatazione delle sezioni cardiache sinistre, cui consegue una condizione di iper-attivazione ormonale con elevazione dei peptidi natriuretici atriali. Uno

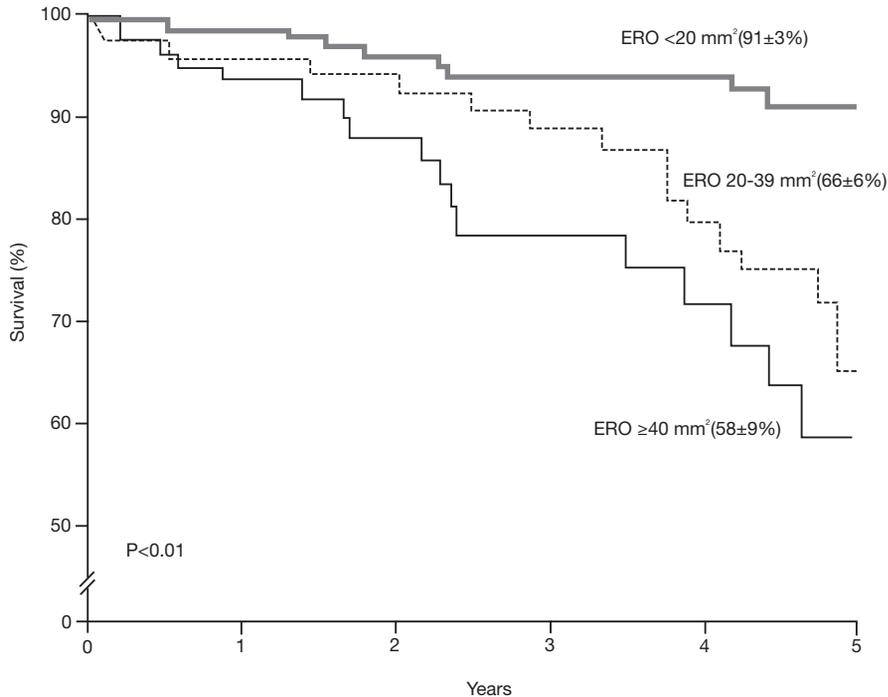


Fig. 4. Sopravvivenza in pazienti con IM asintomatica in trattamento medico a seconda della misura di ERO⁹.

studio osservazionale prospettico ha ricercato l'esistenza di correlazione tra i valori di BNP e la prognosi cardiovascolare in 124 pazienti con IM organica¹². A 5 anni i pazienti con alti valori di BNP (BNP ≥ 31 pg/ml) hanno mostrato minore sopravvivenza (72% vs 95%) e maggiore combinazione di morte e scompenso cardiaco (42% vs 16%) rispetto ai pazienti con bassi valori di BNP (BNP <31 pg/ml), dimostrando il valore prognostico negativo di questa variabile nei pazienti con IM organica trattati con terapia medica (fig. 5).

Valutazione della capacità funzionale tramite Consumo di Ossigeno (VO₂ max)

La determinazione strumentale della capacità funzionale in pazienti con IM severa può consentire di identificare quei soggetti che non hanno sintomi nella vita quotidiana per una progressiva auto-riduzione dell'attività fisica. Un'analisi osservazionale eseguita in 134 pazienti asintomatici con IM severa organica sottoposti a test da sforzo cardiopolmonare ha documentato nel 20% dei casi una significativa riduzione del picco di consumo di ossigeno (VO₂ peak $\leq 85\%$ del predetto). Il successivo follow-up in questi soggetti ha rilevato una maggiore incidenza di morte, scompenso cardiaco e fibrillazione atriale rispetto ai pazienti con capacità funzionale conservata (36% vs 13% a 3 anni). Questa differenza nella prognosi appare ancora più accentuata se si considera anche l'intervento chirurgico (66% vs 29%) (fig. 6)¹³.

Appare quindi evidente come la comparsa di uno di questi fattori nella

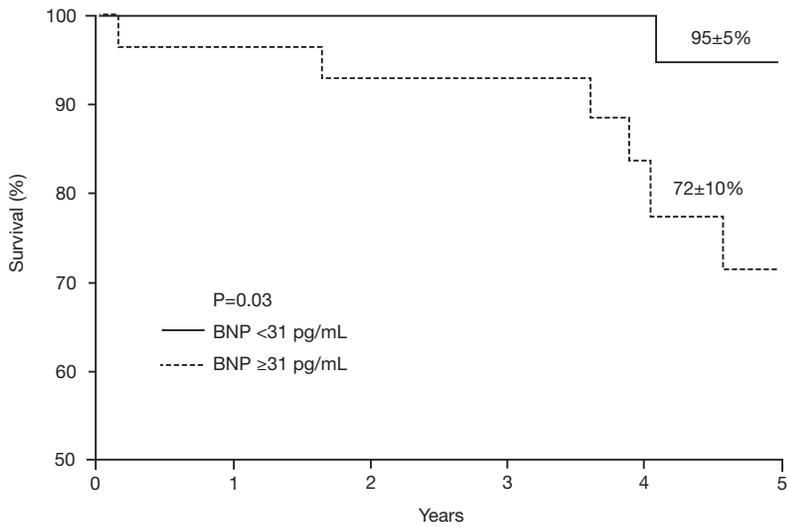


Fig. 5. Sopravvivenza in pazienti con IM asintomatica in trattamento medico a seconda del dosaggio di BNP¹².

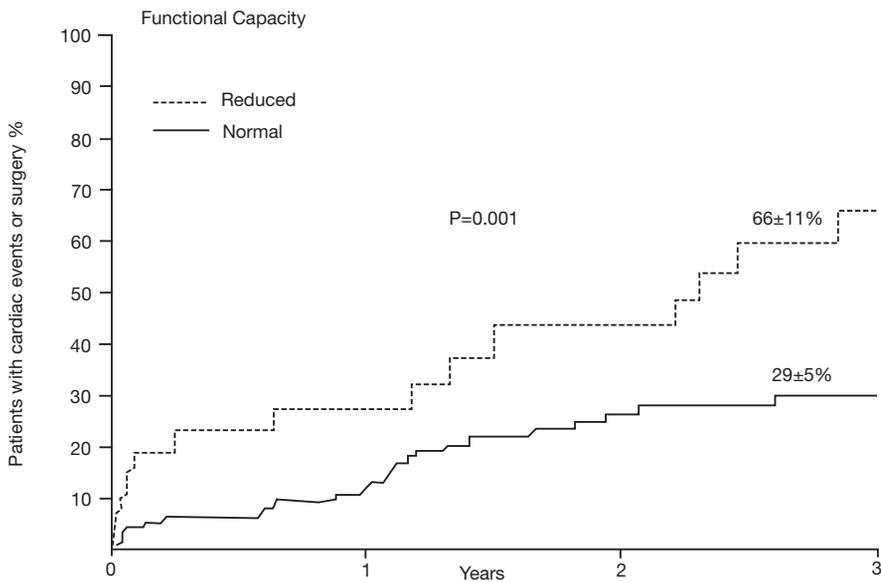


Fig. 6. Capacità funzionale in pazienti con IM severa ed incidenza di eventi cardiaci o intervento cardiocirurgico¹³.

storia naturale della IM asintomatica e priva di dilatazione/disfunzione ventricolare sinistra, correlandosi ad un peggioramento prognostico, possa spingere la bilancia decisionale a favore di un precoce intervento chirurgico riparativo. Per altri indici quali la pressione polmonare e la dilatazione atriale sinistra, non esistono ancora robuste evidenze del loro valore prognostico⁷.

Confronto tra chirurgia precoce e stretto follow-up clinico in IM severa

La chirurgia riparativa precoce della IM severa in pazienti asintomatici e privi di dilatazione/disfunzione ventricolare sinistra, non essendo finalizzata al miglioramento dei sintomi, poiché non ve ne sono, deve assicurare con buona probabilità migliori esiti sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista chirurgico, rispetto alla classica strategia di stretto follow-up clinico finalizzato al riconoscimento precoce dei classici criteri trigger per l'intervento cardiocirurgico.

Non esistono studi randomizzati di confronto tra le due strategie, pertanto i dati disponibili derivano unicamente da studi osservazionali retrospettivi o prospettici, con i ben noti problemi di bias di selezione che ne possono conseguire.

Uno studio osservazionale prospettico pubblicato da Rosenhek et al.¹⁴ ha indagato gli effetti sull'outcome di una strategia di vigile attesa ("watchful waiting"), consistente in controlli clinici ed ecocardiografici seriati e indicazione all'intervento cardiocirurgico alla comparsa di un criterio di classe I. A tal fine sono stati analizzati gli eventi clinici occorsi a 132 pazienti consecutivi (età media 55 anni) con IM severa degenerativa, seguiti per oltre 5 anni. La mortalità totale in questi pazienti è risultata non differente da quella attesa (fig. 7), mentre la libertà da ogni indicazione all'intervento cardiocirurgico è risultata essere $92\pm 2\%$ a 2 anni, $78\pm 4\%$ a 4 anni, $65\pm 5\%$ a 6 anni e $55\pm 6\%$ a 8 anni.

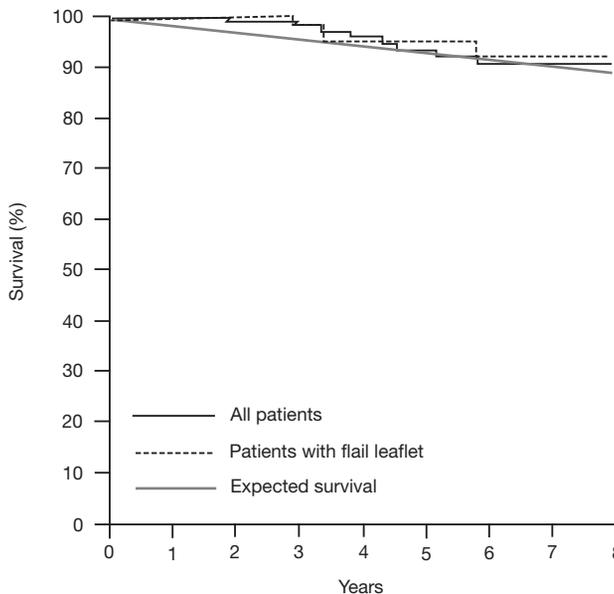


Fig. 7. Curve di sopravvivenza dei pazienti con IM severa asintomatici (linea continua) e con IM severa con flail asintomatici (linea tratteggiata) e privi di dilatazione/disfunzione ventricolare sinistra trattati con strategia di "watchful waiting" confrontati con la curva di sopravvivenza della popolazione generale (linea grigia: Expected survival)¹⁴.

Questa condotta clinica è risultata favorevole anche nei soggetti operati in quanto non vi sono stati morti nel perioperatorio e le condizioni cliniche ed ecocardiografiche nel post-operatorio sono risultate soddisfacenti. I risultati di questo studio favorevoli ad una strategia di vigile attesa sono chiaramente subordinati all'esecuzione di uno stretto follow-up clinico-strumentale, non sempre realmente seguito nella pratica clinica.

Da parte dello stesso gruppo della Mayo Clinic, che ha dimostrato una stretta associazione tra severità della IM ed outcome nei pazienti trattati in via medica, erano stati pubblicati studi a supporto della chirurgia profilattica. Ling et al.¹⁵ hanno valutato l'outcome in 221 pazienti con IM severa da "flail valve" osservati nel periodo 1980-1989 riscontrando una sopravvivenza a 10 anni migliore in quelli sottoposti a chirurgia precoce (63 pazienti), in confronto a quelli (158 pazienti) inizialmente trattati in via medica ($79\pm 8\%$ vs $65\pm 5\%$). Sulla base di questo studio non è tuttavia possibile un confronto tra "early surgery" e "watchful waiting", dal momento che non è noto quanti fossero i pazienti asintomatici e senza trigger nei due gruppi di trattamento.

Più recentemente, Grigioni et al.¹⁶ hanno riportato l'outcome in uno studio osservazionale di 394 pazienti con IM severa da "flail valve" appartenenti a 4 centri europei del registro MIDA. Anche in questo studio la decisione chirurgica era a discrezione del cardiologo referente. In 102 pazienti asintomatici e con normale funzione ventricolare sinistra, l'incidenza combinata di FA, scompenso cardiaco e morte cardiovascolare a 5 anni è stata $42\pm 8\%$ (FA 40% /anno; scompenso cardiaco 5.7% /anno; morte cardiovascolare 0.4%). Nel 69% di questi pazienti è stata comunque eseguita la chirurgia mitralica (riparazione nell' 82%) verosimilmente in prevalenza per l'esordio dei sintomi. Sulla base di questi risultati, gli Autori sostengono la superiorità della chirurgia precoce. Sebbene questo studio non consenta un confronto tra chirurgia precoce profilattica e "watchful waiting", la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti inizialmente indirizzati alla terapia medica conservativa non è stata significativamente diversa da quella dei pazienti sottoposti a chirurgia entro 12 mesi ($96\pm 3\%$ vs 100%).

Kang et al.¹⁷ hanno fornito un'analisi prospettica in 447 pazienti (età media 50 anni) con IM severa asintomatici con FE conservata, dei quali 161 sottoposti precocemente ad intervento chirurgico e 286 seguiti con follow-up clinico e operati al momento della comparsa di sintomi, FA o trigger ecocardiografici. La strategia chirurgica precoce è risultata premiante, con una minore mortalità cardiaca nel follow-up (a 7 anni mortalità cardiaca 0% vs 5% , $p=0.008$) ed una maggiore libertà da eventi (mortalità totale, mortalità cardiaca, necessità di reintervento, ricovero per scompenso cardiaco a 7 anni $99\pm 1\%$ vs $85\pm 4\%$, $p=0.007$) (fig. 8). Occorre tuttavia sottolineare che, nel gruppo assegnato alla strategia di follow-up, 6 delle 12 morti si sono verificate in pazienti che, pur avendo sviluppato dei trigger, non erano stati operati. Inoltre, tutti i 17 pazienti persi al follow-up appartenevano al gruppo della strategia chirurgica profilattica.

Recentemente, è stato pubblicato da Suri et al.¹⁸ un ampio studio osservazionale retrospettivo di confronto tra chirurgia precoce ed iniziale strategia osservazionale. Questo studio multicentrico, eseguito in centri terziari, ha valutato la prognosi di 2.097 pazienti (età media 65 ± 13 anni) con insufficienza mitralica severa ed evidenza di flail, privi di indicazione cardiocirurgica di classe I.

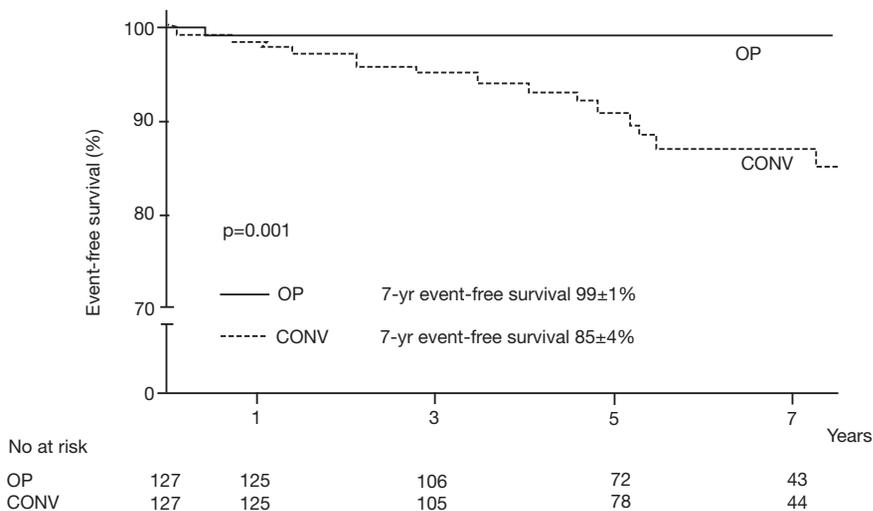


Fig. 8. Confronto tra strategia chirurgica precoce vs iniziale follow-up clinico¹⁷.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- 446 pazienti sottoposti a cardiocirurgia entro 3 mesi dalla diagnosi (mediana 14 giorni), esitata in intervento riparativo nella quasi totalità dei casi (93%).
- 575 pazienti inizialmente trattati con strategia conservativa di “vigile attesa” non operati per i primi 3 mesi. 339 di questi pazienti sono andati incontro ad intervento chirurgico nel successivo follow-up (in media a 1.65 anni dalla diagnosi), esitato in intervento riparativo nell’87% dei casi.

A 3 mesi non si sono osservate differenze in termini di mortalità (1.1% vs 0.5%, $p=0.28$) o scompenso cardiaco (0.9% vs 0.9%), mentre la strategia chirurgica precoce è risultata correlata ad una maggiore incidenza di episodi di fibrillazione atriale (6.2% vs 1.2%, $p<0.001$), come è scontato attendersi nel post-operatorio di intervento cardiocirurgico.

Nel successivo follow-up la strategia chirurgica precoce è premiata da una maggiore sopravvivenza (86% vs 69% a 10 anni) (fig. 9) e minore incidenza di scompenso cardiaco (7% vs 23% a 10 anni). Tali differenze si mantengono significative anche dopo aggiustamenti per età e comorbidità. A differenza di quanto osservato nel breve periodo, a lungo termine non si sono osservate differenze significative per quanto concerne la comparsa di FA. Dall’analisi dei sottogruppi, il vantaggio in termini prognostici della chirurgia precoce è apparso ancora più evidente nel sottogruppo di pazienti con indicazione cardiocirurgica di classe II o sintomi lievi.

Gli Autori concludono sottolineando che tali risultati favorevoli sono ottenibili unicamente in Centri con elevata percentuale di riparazione valvolare (>90%) e mortalità operatoria molto bassa.

In conclusione, in assenza di trial prospettici randomizzati e con la disponibilità di un unico studio prospettico nel quale è stata valutata una strategia “trigger-driven” chiaramente definita, è molto difficile sostenere la superiorità di una strategia di “early surgery” nei confronti di una strategia di “watchful

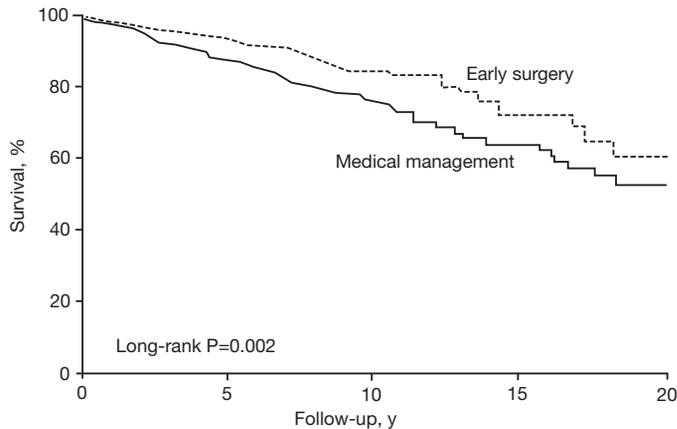


Fig. 9. Sopravvivenza dopo diagnosi di insufficienza mitralica severa dovuta a flail a seconda della iniziale strategia di trattamento (dati corretti attraverso propensity-score)¹⁸.

waiting”. In aggiunta ai problemi di bias e di selezione per gli studi osservazionali retrospettivi di confronto tra chirurgia precoce e stretto follow-up clinico esiste sempre il sospetto che la sorveglianza clinica possa non essere stata sempre puntuale nel riconoscere precocemente la comparsa dei fattori trigger, generando un ritardo anche di mesi nel riferimento dei pazienti alla Cardiocirurgia, con sfavorevoli ripercussioni dal punto di vista prognostico. Gli esiti cardiocirurgici, inoltre, non sempre possono essere correttamente giudicati nel follow-up, in quanto una semplice valutazione clinica o, peggio, telefonica può non rilevare o sottostimare la ricomparsa di IM.

Limiti della chirurgia precoce nella IM severa

Nella valutazione del bilancio tra vantaggi e svantaggi di una chirurgia riparativa precoce della IM severa in pazienti asintomatici, senza dilatazione/difunzione ventricolare sinistra, è necessario considerare anche i limiti dell'intervento cardiocirurgico.

Effettiva riparabilità della valvola

L'intervento cardiocirurgico porta con sé, oltre al rischio operatorio, anche l'incognita dell'effettiva riparabilità della valvola mitrale, con il rischio ipotetico di andare incontro ad una sostituzione valvolare con protesi meccanica (con necessità di terapia anticoagulante a vita) o bioprotesi (con i limiti di durata ed il rischio di necessità di reintervento nel follow-up). L'ecocardiogramma trans-esofageo dovrebbe individuare le valvole con caratteristiche favorevoli alla riparazione, ma può risultare ingannevole in mani non esperte. Uno studio osservazionale europeo ha rilevato come la mancanza di esperienza locale nella riparazione valvolare mitralica sia stata causa di sostituzione

valvolare mitralica, invece della chirurgia riparativa, nel 32.5% dei casi¹⁹. Anche in Centri con Cardiocirurgia di alto livello, tuttavia, la riparazione non è certa, attestandosi in percentuali variabili tra 80% e 94%^{20,17}.

Morbilità e mortalità operatoria

Nella valutazione dell'opportunità di un intervento chirurgico precoce deve essere considerata anche l'esposizione ad ipotetiche complicanze nel peroperatorio di pazienti che altrimenti potrebbero non essere operati nei successivi 5-10 anni. In Centri esperti la riparazione della IM ha mortalità molto bassa (0-1%), che tuttavia sale in maniera significativa in caso di sostituzione valvolare (3.8%)²¹. Il rischio di stroke nella prima fase post-operatoria appare non trascurabile anche nella chirurgia riparativa della IM (1.5% nei primi 30 giorni e 2.1% nei primi 3 mesi)²².

Probabilità di recidiva di IM dopo chirurgia riparativa

I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico riparativo della IM nel tempo possono andare incontro a recidiva di insufficienza valvolare, vanificando gli effetti favorevoli sulla prognosi dell'intervento stesso. L'incidenza del fallimento chirurgico tardivo può essere ampiamente sottostimata se si valuta nel follow-up unicamente la libertà da reintervento, mentre risulta più veritiera la ricerca ecocardiografica della ricomparsa di significativa insufficienza valvolare. Flameng et al.²³ hanno valutato gli eventi occorsi nei 10 anni dopo intervento riparativo di IM in 348 pazienti. In questa serie, la libertà da reintervento è stata elevata, attestandosi a 94.4% a 10 anni, mentre la libertà da recidiva di IM significativa (3+ o 4+) è risultata essere 82.2% a 5 anni e 64.9% a 10 anni, con un rischio stimato di ricorrenza del 3.2% annuale. Analogamente, David et al.²⁴ in una serie di 701 pazienti sottoposti a chirurgia riparativa di IM severa da PVM, dal 1981 al 2001, hanno riscontrato un'elevata libertà da reintervento a 12 anni (92% per PVM del lembo posteriore, 88% per PVM del lembo anteriore e 94% per PVM di entrambi i lembi), mentre la libertà da ricorrenza di IM significativa (da 3 a 4+) è risultata nettamente inferiore (80% per PVM lembo posteriore, 65% per PVM del lembo anteriore e 67% per PVM di entrambi i lembi). Risultati migliori della chirurgia riparativa sono stati ottenuti da Okada et al.²⁵ in 191 pazienti con PVM di entrambi i lembi e 323 pazienti con PVM del lembo posteriore, riportando una libertà da reintervento del 97% a 10 anni in entrambi i gruppi e una libertà da recidiva di IM significativa rispettivamente dell'89% e 90% a 10 anni.

Da queste evidenze appare chiaro che, nella valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'intervento chirurgico precoce in pazienti con IM asintomatica e senza disfunzione/dilatazione del ventricolo sinistro, non bisogna dimenticare la possibilità di una perdita del risultato chirurgico nel follow-up con recidiva di IM significativa, che può annullare il vantaggio prognostico legato all'intervento stesso.

Limiti della diagnosi ecocardiografica di IM severa

Nei pazienti asintomatici nei quali non si è ancora sviluppata una chiara dilatazione o disfunzione ventricolare sinistra, l'intera responsabilità di una

eventuale indicazione all'intervento riparativo valvolare preventivo grava esclusivamente sulla capacità dell'ecocardiografista di quantificare correttamente il grado di insufficienza valvolare. In pazienti con IM significativa dovrebbe pertanto essere eseguito un ecocardiogramma approfondito che preveda una valutazione multiparametrica del grado di insufficienza valvolare²⁶. Una conferma dei limiti di una valutazione ecocardiografica superficiale del grado di IM si ha dai dati dello studio ACORN, nel quale il 41% dei pazienti indirizzati all'intervento chirurgico di IM alla valutazione ecocardiografica presso il Laboratorio Centrale risultava avere un'insufficienza valvolare meno che moderata²⁷. Oltre alla semplice misura dell'area del jet, a rischio di sovrastimare IM non olosistoliche, è necessario infatti fornire un'ampia serie di misurazioni, tra cui i valori dei volumi ventricolari e atriali, la vena contracta, l'effettivo orifizio rigurgitante (ERO), la frazione rigurgitata calcolata con PISA e con equazione di continuità, il pattern Doppler diastolico transmitralico ed il flusso nelle vene polmonari. Dalla valutazione complessiva di tutti questi parametri scaturisce una più precisa definizione del grado di insufficienza valvolare.

Conclusioni

La IM severa asintomatica e senza dilatazione/disfunzione ventricolare sinistra non è scevra di ripercussioni prognostiche nella storia naturale dei pazienti. L'intervento chirurgico, d'altra parte, non appare essere una soluzione priva di potenziali effetti collaterali, portando con sé sia i rischi legati all'intervento stesso, sia quelli di un'eventuale necessità di sostituzione valvolare, sia infine del possibile fallimento a distanza del risultato operatorio, con recidiva di insufficienza valvolare.

In ogni caso, è necessario indagare correttamente la reale asintomaticità della valvulopatia, data la frequente tendenza dei pazienti ad autolimitarsi per evitare i sintomi, ed eseguire un esame ecocardiografico multiparametrico per definire con elevata certezza il grado di insufficienza valvolare.

Nel caso in cui si propenda per una chirurgia precoce, tale decisione può essere ulteriormente suffragata dalla ricerca di fattori di rischio aggiuntivi, quali la comparsa di FA o l'incremento delle pressioni polmonari. Qualora si propenda invece per una strategia di vigile attesa, il follow-up deve essere veramente stretto, comprendendo un controllo almeno annuale con visita cardiologica ed ecocardiogramma, intervallo che deve essere necessariamente più breve in occasione delle prime osservazioni, per valutare la velocità di progressione della valvulopatia, o in caso di misure ecocardiografiche prossime ai valori di cut-off.

Nella scelta decisionale tra chirurgia riparativa precoce (early surgery) e vigile attesa (watchful waiting) della IM severa asintomatica devono essere infine considerati il livello della cardiocirurgia di riferimento e la motivazione del paziente. La probabilità di una riparazione valvolare in alternativa alla sostituzione protesica è molto variabile in funzione della expertise operatoria dei centri cardiocirurgici. In assenza di chiare indicazioni provenienti dalle linee guida, è fondamentale il coinvolgimento del paziente adeguatamente informato dei rischi e dei benefici delle scelte terapeutiche. Il paziente deve sapere che, in caso di mancata possibilità di una riparazione, la sostituzione valvolare può comportare la necessità di una terapia anticoagulante orale a vita e che,

in particolare per la riparazione mitralica, esiste un rischio non trascurabile di recidiva di rigurgito valvolare, con probabilità di eventuale reintervento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11
- 2) *Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL.* Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 1995; 91:1022-28
- 3) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 4) *Bonow RO, Blase A et al.* 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118:e523-e661
- 5) *Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL.* Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994; 90:830-7
- 6) *Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al.* Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999; 99:400-5
- 7) *Enriquez-Sarano M, Sundt TM.* Is early surgery recommended for mitral regurgitation? Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 121:804-12
- 8) *Gillam MD, Schwartz A.* Is early surgery recommended for mitral regurgitation? Primum non nocere: the case for watchful waiting in asymptomatic "severe" degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 121:813-21
- 9) *Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352:875-83
- 10) *Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ III, et al.* Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106:1355-61
- 11) *Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al.* Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:84-92
- 12) *Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al.* B-Type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111:2391-7
- 13) *Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, et al.* Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2521-7
- 14) *Rosenhek R, Rader F, Klaat U, et al.* Outcome of watchful waiting in asymptomatic

- matic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113:2238-44
- 15) *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
 - 16) *Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al.* Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:133-41
 - 17) *Kang DH, Kim JH, Rim JH et al.* Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009; 119:797-804
 - 18) *Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F et al.* Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013; 310:609-16
 - 19) *Lung B, Baron G, Butchart EG, et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the EuroHeart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43
 - 20) *Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al, for the MIDA Investigators.* Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:133-41
 - 21) *Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al.* Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1431-9
 - 22) *Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, et al.* Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1203-11
 - 23) *Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC.* Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:274-82
 - 24) *David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H.* A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:242-9
 - 25) *Okada Y, Nasu M, Koyama T, et al.* Outcomes of mitral valve repair for bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:S21-3
 - 26) *Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:777-802
 - 27) *Acker MA, Bolling S, Shemin R, et al.* Mitral valve surgery in heart failure: insights from the ACORN Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:568-77