

61. Buchhorn R., Bartmus D., Siekmeyer W., Hulpke-Wette M., Schulz R., Bursch J. Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right shunting. *Am J Cardiol* 1998;81:1366-1368.
62. Buchhorn R., Hulpke-Wette M., Hilgers R., Bartmus D., Wessel A., Bursch J. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. *Int J Cardiol* 2001;79:167-173.
63. Buchhorn R., Hulpke-Wette M., Ruschewski W., Ross R.D., Fielitz J., Pregla R., Hetzer R., Regitz-Zagrosek V. Effects of therapeutic beta blockade on myocardial function and cardiac remodeling in congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003;13(1):36-43.
64. Calabrò R., Pisacane C., Pacileo G., Russo M.G. Hemodynamic effects of a single oral dose of enalapril among children with asymptomatic chronic mitral regurgitation. *Am Heart J* 1999;138 (5 Pt 1):955-961.
65. Hechter S.J., Fredriksen P.M., Liu P., Veldtman G., Merchant N., Freeman M., Therrien J., Benson L., Siu S., Webb G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol* 2001;87:660-663.
66. Kouatli A.A., Garcia J.A., Zellers T.M., Weinstein E.M., Mahony L. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation* 1997;96:1507-1512.
67. Lester S.J., McElhinney D.B., Vioria E., Reddy G.P., Ryan E., Tworetzky W., Schiller N.B., Foster E. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2001;88:1314-1316.
68. D'Alto M., Vizza C.D., Romeo E., Badagliacca R., Santoro G., Poscia R., Sarubbi B., Mancone M., Argiento P., Ferrante F., Russo M.G., Fedele F., Calabrò R. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical and haemodynamic effect. *Heart* 2007;93:621-625.
69. Janousek J., Vojtovic P., Hucín B., Tláškal T., Gebauer R.A., Gebauer R., Matejka T., Marek J., Reich O. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001;88:145-152.
70. Zimmerman F.J., Starr J.P., Koenig P.R., Smith P., Hijazi Z.M., Bacha E.A. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1775-1780.
71. Thaulow E., Fredriksen P.M. Exercise and training in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004;97 Suppl 1:35-38.
72. Perloff J.K. Cyanotic congenital heart disease is a multisystem systemic disorder. *Exp Clin Cardiol* 1999;4:77-79.
73. Kaemmerer H., Fratz S., Braun S.L., Loelling K., Eiken A., Brodherr-Heberlein S., Pietzik K., Hess J. Erythrocyte indices, iron metabolism, and hyperhomocysteinuria in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:825-828.
74. Lill M.C., Perloff J.K., Child J.C. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:254-258.
75. Jacobson J., Rath C.E., Perloff J.K. Intravascular hemolysis and thrombocytopenia in left ventricular outflow obstruction. *Br Heart J* 1973;35:849-854.
76. Perloff J.K., Rosove M.H., Child J.C., Wright G.B. Adults with cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *Ann Int Med* 1988;109:406-413.
77. Cheung Y.F., Chay G.W., Ma E.S. Ethnic differences in coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2006;27(1):96-101.
78. Chowdhury U.K., Airan B., Kothari S.S., Talwar S., Saxena A., Singh R., Subramaniam G.K., Pradeep K.K., Patel C.D., Venugopal P. Specific issues after extracardiac fontan operation: ventricular function, growth potential, arrhythmia, and thromboembolism. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):665-672.
79. Jahangiri M., Shore D., Kakkar V., Lincoln C., Shinebourne E. Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:989-992.
80. Monagle P., Cochrane A., McCrindle B., Benson L., Williams W., Andrew M. Thromboembolic complications after Fontan procedures: the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:493-498.
81. Shirai L.K., Rosenthal D.N., Reitz B.A., Robbins R.C., Dubin A.M. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:499-505.
82. Walker H.A., Gatzoulis M.A. Prophylactic anticoagulation following the Fontan operation. *Heart* 2005;91(7):854-856.
83. Rosove M.H., Perloff J.K., Hocking W.C., Child J.S., Canobbio M.M., Skorton D.J. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986;2:313-315.
84. Territo M.C., Perloff J.K., Rosove M.H., Moake J.L., Runge A. Acquired von Willebrand factor abnormalities in adults with congenital heart disease. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998;4: 257-261.
85. Travassoli M., Aoika M. Migration of whole megakaryocytes through the marrow-blood barrier. *Br J Haematol* 1981;48:25-29.
86. Andrew S. Mackie, Raluca Ionescu-Iltu, Judith Therrien, Louise Pilote, Michal Abrahamowicz, Ariane J. Marelli. Children and Adults with Congenital Heart Disease Lost to Follow-up. Who and When? *Circulation*. 2009;120:302-309.

CARDIOPATIE CONGENITE A ESORDIO TARDIVO E NELL'ETÀ ADULTA

A. Donti, E.M. Mariucci, R. Formigari

La crescente consapevolezza che alcune delle cardiopatie clinicamente manifeste nell'età adulta possano trovare radici sin nell'età giovanile, in quanto espressione di anomalie genetiche o di quadri malformativi silenti, ha portato il cardiologo a confrontarsi con malattie cardiovascolari differenti dal classico contesto riconducibile alla sindrome metabolica/ipertensiva/ischemica in genere dominante nella pratica clinica quotidiana. D'altra parte, il cardiologo pediatra deve essere preparato ad affrontare la mutevolezza di un quadro clinico che da silente e apparentemente stabile, in età infantile, può trasformarsi in patologia grave e importante con il passare degli anni. Le sindromi aortiche da collagenopatia o la valvola aortica bicuspidale ne sono un tipico esempio e, qualora la diagnosi iniziale venga eseguita in età pediatrica, può accadere che il cardiologo esperto in cardiopatie congenite debba assumerne il carico del follow-up anche durante l'età evolutiva e adulta.

Fra le varie possibilità, si è scelto di illustrare tre condizioni che si ritengono paradigmatiche dei possibili punti di contatto fra la cardiologia delle cardiopatie congenite e le cardiopatie tipiche dell'età adulta e avanzata, ovvero:

- la problematica dell'ictus criptogenico da shunt destro-sinistro a livello della fossa ovale. La diagnosi di forame ovale pervio può essere fonte di confusione e allarmismo che, sempre più spesso, porta genitori e pazienti a chiedere informazioni precise al pediatra curante spesso dopo l'esecuzione di un ecocardiogramma di "routine" nel quale venga segnalata questa condizione;
- la valvola aortica bicuspidale, in quanto classica anomalia diagnosticabile e spesso asintomatica in età infantile, ma che necessita di follow-up continuativo che accompagni il paziente anche oltre la fase infantile e giovanile della vita;

7

- la sindrome del prolasso della valvola mitrale, troppo spesso oggetto di diagnosi imprecisa e frettolosa, soprattutto nel giovane sportivo.

FORAME OVALE PERVIO E RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Il forame ovale è una struttura anatomica normalmente presente durante la vita fetale che svolge la funzione fondamentale di consentire il passaggio dall'atrio destro all'atrio sinistro, e quindi nella circolazione sistemica, del sangue arterioso proveniente dalla placenta attraverso la vena ombelicale.

Dal punto di vista anatomico non si tratta di un foro, bensì di un tunnel delimitato da due strutture settali: il septum primum, più sottile e mobile, sul versante sinistro, e il septum secundum, più spesso in quanto costituito in realtà da un'invaginazione della parete settale riempita di tessuto adiposo (Fig. 7.1), sul versante destro¹. Le caratteristiche anatomiche del tunnel sono estremamente variabili, in particolare per quanto ne concerne la lunghezza e l'ampiezza.

Dopo la nascita, a seguito dell'aumento della pressione atriale sinistra, i due setti si accollano determinando la chiusura dapprima funzionale e poi anatomica del forame ovale. Se la fusione dei due setti non avviene, si realizza il quadro anatomico-funzionale di forame ovale pervio (PFO), condizione questa presente in una percentuale consistente della popolazione generale, dal 25 al 27%, come rilevato sia in casistiche autoptiche che in studi ecocardiografici. Situazioni non raramente associate alla pervietà del forame ovale sono l'aneurisma del setto interatriale (2-3% della popolazione generale) e la presenza di residui delle valvole venose della vena cava inferiore (valvola di Eustachio ridondante o rete di Chiari).

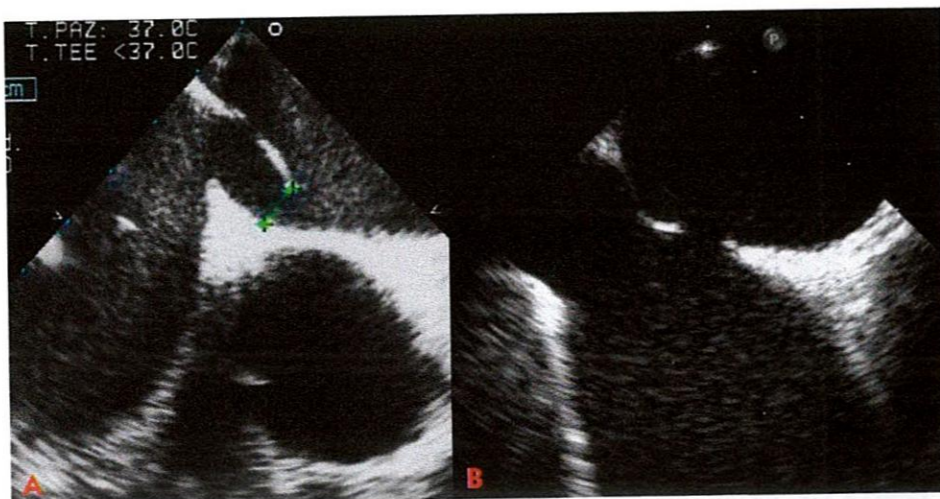


Figura 7.1 Scansione transesofagea del setto interatriale: A) ampia pervietà del forame ovale con sovrapposizione dei setti primum e secundum a delineare un tunnel; B) piccolo difetto interatriale, la cui anatomia è chiaramente differente da quella del forame ovale pervio.

La diagnosi di PFO si basa sulla dimostrazione di uno shunt destro-sinistro nella sede della fossa ovale. Le indagini di screening normalmente utilizzate sono l'ecocardiografia transtoracica e il Doppler transcranico, entrambi eseguiti con iniezione di mezzo di contrasto (soluzione fisiologica agitata) in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva. La comparsa di micro-bolle in atrio sinistro entro 3-5 cicli cardiaci dall'iniezione del contrasto, nel caso dell'ecocardiografia, e/o la registrazione di più di dieci segnali ad alta intensità (HITS) in arteria cerebrale media al Doppler transcranico testimoniano la presenza di un shunt destro-sinistro, la cui sede deve essere definita mediante l'integrazione diagnostica con un ecocardiogramma transesofageo (TEE). Questo deve chiaramente dimostrare la presenza della pervietà settale, escludendo tutte le altre sedi di shunt, anche extracardiaco, come ad esempio le fistole artero-venose polmonari. Il TEE consente, inoltre, di studiare accuratamente l'anatomia del forame ovale², l'eventuale presenza di anomalie associate (aneurisma del setto, valvole venose), la possibile presenza di altre fonti cardioemboliche, nonché l'anatomia e morfologia parietale dell'aorta ascendente e dell'arco aortico. I quadri clinici associati al PFO clinicamente rilevante sono la sindrome platipnea/ortodeoxia, la sindrome delle apnee ostruttive, l'occorrenza di eventi ischemici cerebrali o sistemici su base criptogenetica, l'emigrania con aura e la malattia da decompressione del subacqueo. In queste situazioni la prevalenza di PFO è superiore rispetto a quella riscontrabile nella popolazione generale, sebbene questa associazione non comporti automaticamente un rapporto di causa/effetto fra PFO ed evento clinico. L'associazione con eventi ischemici cerebrali/sistemici criptogenetici è

la più nota fra le patologie potenzialmente associate a un PFO. L'evento ischemico cerebrale o sistemico viene definito criptogenetico quando la causa non sia identificabile al termine di un iter diagnostico completo e rappresenta circa il 25% di tutti gli ictus e fino al 50% dei casi nel paziente giovane.

Una metanalisi relativa a 566 pazienti e 458 controlli ha confermato che questa associazione è particolarmente evidente in pazienti di età inferiore ai 55 anni (probabilità di avere un PFO tre volte superiore rispetto a controlli normali e sei volte superiore rispetto a pazienti con ictus da causa nota), mentre in pazienti di età superiore o uguale a 55 anni il legame appare meno significativo³. Il meccanismo patogenetico maggiormente accreditato è quello dell'embolia paradossa a partenza da una trombosi venosa profonda e a favore di tale ipotesi vi sono almeno due dati: una serie di segnalazioni che evidenziano chiaramente la presenza di un trombo impegnato nel tunnel del forame ovale e la dimostrazione che il tromboembolismo venoso si può associare a un contemporaneo evento ischemico cerebrale, nonché alla comparsa di lesioni ischemiche acute silenti⁴ dimostrabili alla risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale. Meccanismi alternativi alla base di eventi ischemici in presenza di un PFO potrebbero essere rappresentati da una trombosi *in situ* nel tunnel del forame ovale o dall'associazione con aritmie atriali come suggerito dalla dimostrazione di una significativa incidenza di fibrillazione atriale (8-10%) in pazienti con PFO e ictus criptogenetico^{5,6}, nonché dalle caratteristiche di maggiore vulnerabilità atriale dimostrate nello stesso tipo di pazienti.

Complessivamente, l'esistenza di un rapporto di causa/effetto fra PFO ed evento ischemico non al-

trimenti spiegabile sembra plausibile, ma raramente dimostrabile nel singolo caso, salvo rare eccezioni (contemporaneità di tromboembolismo venoso ed evento ischemico sistemico). La probabilità che l'evento sia legato al PFO da un rapporto causale può essere stimata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente (età, presenza di fattori di rischio cardiovascolare), del tipo di evento o di lesione ischemica alla diagnostica neuroradiologica (suggestiva di esiti cardioembolici) e delle caratteristiche anatomiche del forame ovale.

Fra queste sono state poste in particolare rilievo l'associazione con un aneurisma del setto interatriale, la maggior ampiezza e lunghezza del tunnel del forame ovale, la presenza di uno shunt importante (soprattutto se in condizioni basali) e l'associazione con una valvola di Eustachio ridondante. Tuttavia, la reale importanza di questi dati come fattori di rischio non è stata confermata in modo unanime e pertanto, allo stato attuale, non possono avere singolarmente un ruolo decisivo nell'iter decisionale relativo al trattamento del paziente. Il riscontro occasionale di PFO con shunt destro-sinistro, associato o meno ad aneurisma del setto interatriale, non configura di per sé una situazione di maggior rischio per un primo evento ischemico. Due studi di popolazione hanno infatti dimostrato che l'incidenza di primo evento ischemico cerebrale nel follow-up è sovrapponibile in soggetti con o senza PFO⁷; ne consegue che il semplice dato di una pervietà del forame ovale in soggetto asintomatico non richiede nessun tipo di provvedimento e tantomeno la necessità di intraprendere un follow-up clinico e strumentale.

Diverso è il caso del paziente con PFO che abbia avuto un primo evento ischemico cerebrale o sistemico su base criptogenetica. In questi pazienti, infatti, il rischio di recidiva sembra essere piuttosto basso (circa il 3-4% a due anni dal primo evento o l'1-2% annuo), quando trattati con terapia medica. I dati disponibili non dimostrano, inoltre, una superiorità statisticamente significativa della terapia anticoagulante rispetto al trattamento antiaggregante, anche se vi è un trend a favore dell'anticoagulazione, come sarebbe lecito aspettarsi sulla base dei meccanismi patogenetici ipotizzati⁸.

Da alcuni anni, la chiusura transcateretere del forame ovale si è affermata come possibile trattamento alternativo alla terapia medica. Si tratta di una metodica efficace in termini di abolizione dello shunt il 93% circa dei pazienti trattati non ha shunt residuo significativo a un anno circa dalla procedura)

e complessivamente sicura (complicanze maggiori inferiori all'1%) se eseguita in centri con buona esperienza.

Pertanto, ancora non è stato chiarito definitivamente se la chiusura transcateretere del forame ovale sia in grado di ridurre il rischio di recidiva rispetto alla terapia medica, soprattutto nel lungo termine. Nonostante studi di metanalisi che hanno incluso trial a singolo braccio (terapia medica o chiusura transcateretere) e studi di confronto non randomizzato⁸ abbiano dato generalmente sostegno all'ipotesi di un favorevole effetto della chiusura del PFO, è necessario sottolineare che la natura di tali indagini non consente di prendere una posizione precisa, soprattutto a causa dell'estrema eterogeneità degli studi inclusi.

Tre sono, invece, gli studi di confronto randomizzato fra terapia medica e chiusura transcateretere, attualmente completati: il CLOSURE ONE, il PC Trial e il RESPECT Trial⁹⁻¹¹. I primi due trial non sono riusciti a dimostrare una superiorità significativa della procedura di chiusura transcateretere del PFO, ma è necessario sottolineare che entrambi sono gravati da importanti limiti riguardanti principalmente la costruzione dello studio, il tipo di pazienti arruolati, la breve durata del follow-up e, relativamente al CLOSURE ONE, il tipo di dispositivo utilizzato per la chiusura del forame ovale, oggi abbandonato per evidenti limiti di efficacia e sicurezza.

Il RESPECT Trial è attualmente lo studio più accreditato soprattutto per le modalità molto ben delineate e rigide di arruolamento dei pazienti, l'affidabilità del tipo di dispositivo utilizzato nel braccio chiusura transcateretere e la durata del follow-up (sei anni con programma di estensione ulteriore). L'analisi "intention to treat" ha mostrato un trend statisticamente non significativo a favore della chiusura transcateretere, ma è risultata non giudicabile per una sostanziale differenza nel numero di fuoriuscita dei pazienti dai due gruppi. L'analisi "per-treatment" e "as-treated" ha mostrato, invece, una riduzione statisticamente significativa delle recidive ischemiche nel gruppo chiusura transcateretere che ha avuto una minore incidenza di recidive, soprattutto nel lungo termine (event-rate a cinque anni il 2,2% contro il 6,4%). Il numero complessivo di eventi nel follow-up è stato comunque molto basso (25 recidive complessivamente) e questo aspetto, insieme alla negatività dell'analisi "intention to treat", impedisce di trarre conclusioni definitive dal punto di vista strettamente statistico. L'analisi dei sottogruppi confermerebbe, inoltre, una maggior efficacia della chiusura del PFO

in pazienti con aneurisma del setto interatriale e con shunt importante. Il trial, infine, non ha mostrato una diversa incidenza di eventi avversi nei due gruppi, evidenziando quindi la sicurezza del trattamento percutaneo, quando eseguito in centri esperti con i dispositivi attualmente disponibili.

In definitiva, allo stato attuale, non abbiamo ancora una dimostrazione inequivocabile di superiorità del trattamento interventistico rispetto alla terapia medica. Le principali linee guida cardiologiche e neurologiche non hanno ancora incorporato i risultati degli studi randomizzati e prendono in considerazione la possibilità di chiusura del PFO solo in caso di recidiva ischemica in terapia medica. La chiusura percutanea del PFO sembra però poter avere un ruolo importante in pazienti accuratamente selezionati sulla base delle caratteristiche anamnestiche, cliniche e anatomiche.

La *sindrome platipnea/ortodeoxia* è caratterizzata dall'associazione di tachipnea e desaturazione arteriosa particolarmente evidenti nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo¹². Questa condizione si può verificare anche in assenza di una pervietà del forame ovale come conseguenza di shunt destro-sinistro a livello intrapolmonare (fistole artero-venose polmonari o alterato rapporto ventilazione/perfusione). In pazienti con PFO la causa principale della desaturazione sistemica può essere invece uno shunt destro-sinistro intracardiaco che si realizza in presenza di pressioni polmonari anche normali, ma reso più facile da una particolare situazione anatomica che modifica i normali rapporti spaziali fra setto interatriale e flusso ematico proveniente dalla vena cava inferiore. Alcune particolari condizioni, come il sollevamento dell'emidiaframma destro, una pregressa pneumonectomia o toracotomia, la cifoscoliosi o la dilatazione dell'aorta ascendente tendono a rendere più orizzontale la posizione del setto interatriale nel torace e, soprattutto se associate alla persistenza di una valvola di Eustachio particolarmente ridondante, indirizzano il flusso cavale inferiore direttamente verso il forame ovale e la circolazione sistemica.

Dal punto di vista terapeutico, qualora le condizioni anatomiche extracardiache favorevoli lo shunt non siano rimovibili, la chiusura transcateretere del forame ovale si è dimostrata estremamente efficace nel migliorare l'ossigenazione sistemica riducendo i sintomi e migliorando la qualità di vita e costituisce oggi il trattamento di prima scelta¹³.

La *malattia da decompressione nel subacqueo* è conseguente alla formazione di bolle gassose di

azoto che, generate prevalentemente a livello delle articolazioni, della colonna vertebrale e delle ghiandole sudoripare, possono causare sintomi locali o raggiungere la circolazione venosa ed eventualmente quella arteriosa qualora riescano a superare il filtro polmonare. La presenza di un PFO può favorire l'accesso alla circolazione sistemica ed è stata effettivamente correlata a un maggior rischio di malattia da decompressione. In particolare, il rischio di malattia da decompressione maggiore, che normalmente è di circa 1 caso su 10.000 immersioni, sembra aumentare nel paziente con PFO di circa 2,5 volte; l'aumento del rischio è correlato all'entità dello shunt e arriva a circa 6,6 volte in caso di shunt severo¹⁴. Anche il numero di piccole lesioni cerebrali asintomatiche riscontrabili alla RMN in subacquei con PFO sembra essere superiore rispetto a quello identificabile in assenza di PFO¹⁴. La chiusura transcateretere del PFO in questo contesto non è comunque contemplata, se non in casi estremamente selezionati (attività subacquea a carattere lavorativo) e la presenza di un PFO, soprattutto se associato a shunt di lieve entità, non rappresenta una controindicazione assoluta all'attività subacquea.

Numerosi sono gli studi caso-controllo che hanno mostrato un'associazione fra PFO ed *emicrania con aura*. In pazienti emicranici la prevalenza del PFO sembra essere 2-3 volte superiore rispetto ai controlli e, viceversa, la prevalenza di emicrania in soggetti con PFO sembra essere 2-5 volte superiore rispetto ai controlli senza PFO. Il meccanismo patogenetico più accreditato per giustificare questa associazione riguarda la possibilità che un PFO consenta l'accesso alla circolazione sistemica di mediatori chimici presenti nel circolo venoso e in grado di scatenare una crisi di emicrania se non inattivati a livello polmonare. Il PFO funzionerebbe quindi da trigger della crisi al pari di altri fattori noti come scatenanti l'emicrania (alimentazione, ormoni, stress ecc.).

Numerosi studi osservazionali avrebbero evidenziato un effetto estremamente positivo della chiusura transcateretere del PFO sull'andamento dell'emicrania. Tali dati, peraltro, devono essere considerati con estrema cautela per i grossi limiti degli studi da cui scaturiscono e per l'andamento normalmente oscillante dell'emicrania che rende impossibile giudicare il reale effetto della chiusura PFO, soprattutto nell'ambito di follow-up di breve durata. L'unico studio randomizzato attualmente disponibile sull'argomento, il MIST Trial¹⁵, non ha in effetti confermato i dati degli studi osservazionali e attualmente nessuna

linea guida, neurologica o cardiologica prevede il ricorso alla chiusura del PFO in pazienti, il cui unico problema clinico sia l'emicrania, anche se severa.

In conclusione, la diagnosi di pervietà del forame ovale non è, di per sé, sinonimo di cardiopatia e qualora sia presente in assenza di chiari eventi che ne suggeriscano un ruolo come tramite cardioembolico sistemico deve essere sempre considerata come una variante dell'anatomia normale. Non sono, quindi, ovviamente giustificati controlli seriati ed è assolutamente da proscrivere qualsiasi ipotesi di profilassi farmacologica antiaggregante, qualora non vi sia la concomitanza di una patologia tromboembolica sistemica, peraltro in assenza di altri fattori di rischio maggiori. La pianificazione di un'eventuale procedura interventistica è, infine, appannaggio del giudizio di centri esperti che condividano le competenze cardiologiche e neurologiche necessarie.

VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

La bicuspidia valvolare aortica costituisce la cardiopatia congenita più frequente ed è stata descritta per la prima volta da Leonardo da Vinci che disegnò valvole aortiche con due, tre e quattro cuspidi. Nel 1800, Paget e Peacock segnalavano la predisposizione di queste valvole a sviluppare nel corso degli anni stenosi e insufficienza e, infine, nel 1886 Osler descrisse dei casi di endocardite infettiva su valvola bicuspidia¹⁶. *L'epidemiologia della valvola aortica bicuspidia (VAB)* mostra che si tratta della cardiopatia congenita più frequente, con una prevalenza pari allo 0,5-2% e un rapporto maschi/femmine di circa 3:1¹⁷.

I primi dati epidemiologici sono stati ottenuti da casistiche autoptiche che hanno riportato una prevalenza dello 0,5-1,4%¹⁶⁻¹⁸, mentre la prevalenza calcolata sulla base di screening ecocardiografici condotti in soggetti sani è stata dello 0,13-1,2% in età pediatrica e dello 0,9-1,26% in popolazioni di giovani adulti^{19, 20}. Infine, è frequente il rilievo di una VAB nei casi di disfunzione valvolare aortica esordita in età non avanzata e non raro in caso di sindrome aortica acuta: Roberts riporta che circa il 54% dei soggetti sottoposti a intervento di sostituzione valvolare aortica presenta una valvola bicuspidia e, dai dati del registro IRAD, appare che il 9% dei soggetti con dissezione aortica ed età inferiore ai 40 anni presenta una VAB^{21, 23}. Dal punto di vista *anatomico* si distinguono diverse varianti morfologiche in base alla presenza o meno del rafe, all'orientamento e alla simmetria delle cuspidi, al numero

dei seni di Valsalva e dei triangoli fibrosi sottovalvolari²⁴.

Nella maggior parte dei casi, le cuspidi sono asimmetriche e quella di maggiore ampiezza presenta nella sua porzione centrale un rafe, ossia una struttura fibrosa che non si estende fino all'altezza delle commissure. In casistiche autoptiche²⁴, inoltre, le valvole bicuspidi presentano un rafe nell'84% dei casi e sono caratterizzate da una disposizione anteroposteriore delle cuspidi nel 64% dei casi (di queste l'85% ha un rafe anteriore) e latero-laterale nei restanti casi (con rafe a destra nel 74%). Infine nell'11% dei casi le valvole presentano due soli seni di Valsalva e vengono chiamate "bicommissurali" o "bicuspidi vere".

Sievers *et al.*²⁵ hanno formulato una classificazione anatomica delle VAB basata su tre caratteristiche (numero dei rafe, posizione spaziale delle cuspidi e dei rafe e stato funzionale della valvola), mediante le quali vengono identificate tre categorie di valvole bicuspidi. La categoria principale è rappresentata dal numero dei rafe: tipo 0, ossia valvole senza rafe; tipo 1, valvole con un rafe; tipo 2, valvole con due rafe. La prima sottocategoria consiste nell'orientamento dei margini liberi delle cuspidi per il tipo 0, ossia anteroposteriore o latero-laterale; mentre per i tipi 1 e 2 nella posizione del rafe rispetto ai seni. La seconda sottocategoria prende in considerazione lo stato funzionale della valvola: prevalente insufficienza (I), prevalente stenosi (S), co-esistente stenosi e insufficienza (B), e assenza di insufficienza e di stenosi (No).

Nello studio ecocardiografico di Brandenburg *et al.*²⁶ il pattern morfologico più frequente è quello con fusione delle cuspidi coronarica destra e sinistra (46%) e delle cuspidi destra e non coronarica (32%), infine più raro (14%) quello con valvola bicommissurale, ossia con cuspidi di pari ampiezza.

Fernandes *et al.*²⁷ in una casistica pediatrica di 1135 pazienti hanno confermato che il pattern morfologico più frequente è quello con fusione delle cuspidi coronariche (70%), seguito da quello con fusione della cuspidi coronarica destra e non coronarica, quest'ultimo più frequentemente associato a disfunzione valvolare.

Generalmente, le coronarie originano dalla cuspidi di maggiore ampiezza e con il rafe. Inoltre, è frequente la presenza di un tronco comune breve e di una dominanza sinistra del circolo coronarico.

Nel 50-70% dei casi la VAB non è un'anomalia isolata, ma è associata ad altre cardiopatie congenite o sindromi genetiche: la coartazione aortica (il

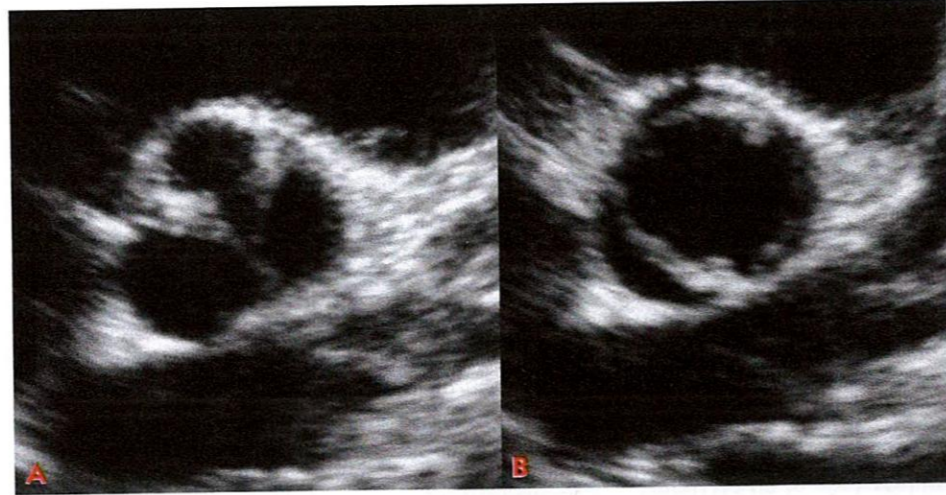


Figura 7.2 Scansione parasternale asse corto di valvola aortica bicuspidale: A) in diastole, risulta difficile la diagnosi differenziale con una valvola tricuspidale ispessita; B) in sistole, l'orifizio di apertura è ellittico e non triangolare.

50-75% dei pazienti con coartazione presenta anche valvola aortica bicuspidale, l'interruzione dell'arco aortico (25%), la sindrome di Shone (60%), l'ipoplasia del cuore sinistro, il difetto interventricolare (30%), la sindrome di Turner (30%), la sindrome di Williams (30%) e la sindrome di Holt-Oram. È interessante notare, inoltre, che nella sindrome di Turner è prevalente uno specifico tipo di VAB caratterizzato da fusione del lembo coronarico sinistro con il destro. Le ricerche genetiche ed embriologiche hanno dimostrato la presenza di una familiarità della VAB. Huntington *et al.*²⁸ hanno valutato l'incidenza di familiarità di valvola aortica bicuspidale mediante uno screening ecocardiografico sui familiari di primo grado di 39 pazienti, osservando un'incidenza di VAB del 9%, significativamente maggiore rispetto all'1% descritto nella popolazione generale. In considerazione del raggruppamento ("clustering") asimmetrico osservato in alcune famiglie, la modalità di trasmissione ereditaria è stata interpretata come di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta.

Studi recenti hanno dimostrato che lo sviluppo di VAB può essere associato a mutazioni di geni diversi con differenti modalità di trasmissione, quali il NOTCH1 (locus 9q34.3)²⁹ o le regioni 18q, 5q e 13q che determinano lo sviluppo di VAB con le relative cardiopatie congenite associate³⁰. Infine, mutazioni del gene ACTA2, nella regione 10q, sono associate a VAB e aneurismi familiari dell'aorta toracica³¹.

Mentre in passato si riteneva che lo sviluppo di VAB potesse essere dovuto a un ridotto flusso di sangue attraverso la valvola durante la vita fetale, dalle teorie più recenti si evince un'eziologia multi-

fattoriale per l'interazione di suscettibilità genetica, processi di migrazione cellulare e segnali cellulari. Alcuni autori hanno, inoltre, sottolineato l'importanza di un'alterata migrazione delle cellule della cresta neurale nella patogenesi dell'anomalia valvolare, anche in seguito all'osservazione che alla VAB si associa un'aumentata incidenza di aneurismi aortici e delle arterie del distretto cervicale e intracranico, arterie che condividono con la valvola aortica la medesima origine dalla cresta neurale³²⁻³⁴.

Altri hanno, invece, ribadito l'importanza delle proteine della matrice extracellulare, osservando in topi knockout per il gene codificante l'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) un'elevata incidenza di VAB e di anomalie scheletriche simili alla sindrome di Holt-Oram³⁵.

La diagnosi di VAB è ecocardiografica e si basa sul riconoscimento della presenza di due sole cuspidi valvolari aortiche nella proiezione parasternale asse corto. In sistole l'orifizio valvolare appare ellittico anziché triangolare. È molto importante osservare la valvola in sistole, perché in fase di chiusura il rafe può simulare una commissura e fare erroneamente pensare a una valvola tricuspidale (Fig. 7.2). Altri segni indiretti osservabili in proiezione parasternale asse lungo sono la presenza di una rima di chiusura eccentrica delle cuspidi e la presenza di doming, dei lembi in sistole (ovvero di un aspetto a "cupola" dei lembi).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con VAB sono completamente asintomatici e il sospetto diagnostico viene formulato sulla base del rilievo all'ascoltazione di un click sistolico, talvolta associato a un soffio sistolico da eiezione, sul focolaio aortico. In presenza di stenosi e/o insufficienza val-

volare, invece, i rilievi ascoltatori sono sovrapponibili a quelli di valvole tricuspidali malfunzionanti.

La storia naturale prevede che, sebbene la diagnosi venga posta generalmente in età giovane/adulta, l'esordio delle manifestazioni cliniche sia estremamente variabile, dalla stenosi aortica critica neonatale alla stenosi aortica severa in età avanzata. Questi pazienti possono presentare, nel corso della vita, disfunzione valvolare (stenosi e/o insufficienza valvolare aortica), patologia dell'aorta toracica (dilatazione, dissezione, rottura aortica) ed endocardite infettiva. La stima della prevalenza di queste complicanze è molto variabile in base alla data di pubblicazione degli studi e alla composizione delle casistiche. In base ai dati derivanti dai due studi più recenti^{36, 37}, l'incidenza di complicanze cardiache (mediche e chirurgiche) è pari al 25% a un'età media di 44 anni nello studio di Toronto e al 40% a un'età media di 52 anni nello studio condotto presso la Olmsted County. La percentuale dei pazienti con VAB inizialmente normofunzionanti che sono stati sottoposti a intervento cardiocirurgico per disfunzione valvolare o dilatazione dell'aorta ascendente a vent'anni di follow-up varia dal 22 al 27%, con la chiara indicazione che l'età costituisce il principale fattore predittivo per la comparsa di complicanze.

La stenosi valvolare aortica costituisce un problema dell'età sia neonatale-infantile che adulta-anziana. Nel Joint Study of the Natural History of Congenital Heart Defects, tutti i pazienti con stenosi valvolare aortica di gravità variabile hanno presentato una progressione della valvulopatia negli anni e circa un terzo di essi un incremento del gradiente di picco in 4-8 anni³⁸. Inoltre, pazienti con gradiente superiore o uguale a 50 mmHg hanno presentato un'incidenza di eventi (ovvero complicanze o necessità di procedura) pari all'1,2% all'anno, mentre circa il 20% dei bambini con gradiente iniziale inferiore a 25 mmHg è stato sottoposto a procedura interventistica o intervento chirurgico durante l'intero follow-up³⁹. Circa l'80% delle stenosi valvolari aortiche neonatali si verifica su VAB a seguito dell'anomalia morfologica tipica della valvola, mentre nell'adulto la comparsa di stenosi valvolare aortica è generalmente secondaria a calcificazione dei lembi, un processo attivo iniziato dalla disfunzione endoteliale che provoca infiammazione, deposizione di lipoproteine e calcio e ossificazione delle cuspidi⁴⁰.

Alcuni autori hanno identificato come possibile fattore influente sulla progressione della stenosi la

conformazione dei lembi e del rafe, più rapida nei pazienti adulti con disposizione antero-posteriore delle cuspidi⁴¹, rispetto alla fusione delle cuspidi coronarica destra e non coronarica nel bambino⁴². Tuttavia, le voluminose casistiche di Toronto e della Olmsted County non sembrano poter convalidare tali osservazioni^{36, 37}.

L'insufficienza valvolare aortica presenta un'incidenza variabile dal 21 al 66%, a seconda delle casistiche. Generalmente compare in età giovane-adulta ed è progressiva. I meccanismi sono estremamente variabili: ipomobilità e asimmetria delle cuspidi (il più frequente), prollasso, dilatazione della radice aortica, esiti di endocardite infettiva o di valvuloplastica aortica. Comune è, inoltre, il rilievo di due piccoli jet commissurali, mentre il prollasso di una cuspidale si osserva nei casi di valvole bicommissurali nelle quali è presente spesso un'estrema ridondanza di tessuto. Un altro meccanismo è la dilatazione della radice aortica che comporta un deficit di coaptazione centrale. Infine, l'endocardite infettiva è un'ulteriore causa di insufficienza valvolare aortica a esordio acuto/sub-acuto, il che non raramente comporta un danno grave alla valvola dalle conseguenze emodinamiche significative.

La patologia dell'aorta toracica è frequentemente associata alla VAB e nel corso della vita è quasi costantemente caratterizzata da dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, con un'incidenza del 50-75%⁴³⁻⁴⁵. Nello studio di Michelena⁴⁶, il 15% dei pazienti presentava alla prima valutazione una dilatazione della radice aortica-aorta ascendente superiore ai 40 mm, ma al follow-up la prevalenza saliva al 39%.

Studi che hanno valutato le caratteristiche istologiche delle pareti aortiche sostituite per aneurisma isolato o associato a disfunzione valvolare hanno confermato la presenza di medionecrosi cistica di gravità maggiore di quella osservata nelle pareti di soggetti con valvola aortica non bicuspidale e pari dimensioni aortiche³⁶. LeMaire *et al.*⁴⁷ hanno osservato un'aumentata attività delle metalloproteinasi tipo 2 (MMP-2) in sezioni di aorta ascendente di soggetti con VAB e aorta ascendente dilatata rispetto a soggetti con valvola aortica tricuspidale e pari dimensioni aortiche. L'aumentata attività di questi enzimi proteolitici sarebbe alla base della frammentazione delle fibre elastiche e della deposizione di collagene nella tunica media arteriosa dell'aorta con apoptosi delle fibrocellule muscolari lisce, reclutamento di ulteriori macrofagi e conseguente progressivo danno della parete aortica che, resa meno elastica, inizierebbe a

dilatarsi nel tempo⁴⁸. Tale dilatazione appare del tutto indipendente dalla disfunzione valvolare: lo studio di Robicsek⁴⁹ dimostra in effetti che la morfologia ellittica dell'orifizio valvolare aortico delle valvole bicuspidi è responsabile di una direzione anomala della gittata sistolica per cui l'urto del sangue sulla parete aortica non sarebbe più contenuto all'interno dei seni di Valsalva, ma in parte diretto verso la giunzione sinotubulare e l'aorta ascendente. Questo traumatismo cronico su questi segmenti aortici condurrebbe quindi alla dilatazione.

Infine, DeSa *et al.*⁵⁰ hanno descritto una grave degenerazione nelle pareti di aorta ascendente e tronco polmonare nella maggior parte dei pazienti con VAB (il 75% dei pazienti con VAB contro il 14% dei pazienti con valvola tricuspidale). Inoltre i soggetti con dissezione aortica e valvola aortica bicuspidale sarebbero stati più giovani rispetto a quelli con valvola tricuspidale, come osservato nell'International Registry of Aortic Dissection (IRAD), soprattutto sotto i 40 anni di età²³.

Nello studio retrospettivo di Michelena⁴⁶, l'incidenza di dissezione aortica a un follow-up medio di sedici anni è risultata bassa, sebbene sempre più elevata rispetto alla popolazione generale, con un'incidenza pari a 3,1 casi per 10.000 pazienti/anno e un rischio relativo corretto per età di 8,4 rispetto alla popolazione generale. Infine, in tale studio, l'incidenza di intervento di sostituzione della radice aortica e/o aorta ascendente è risultata del 25% a 25 anni.

Altro importante fattore di morbilità è l'endocardite infettiva. Roberts *et al.*⁵¹ hanno osservato su una casistica autoptica di 218 pazienti con VAB un'incidenza di endocardite infettiva pari al 14%. Il 65% dei pazienti colpiti da endocardite presentava una valvola ben funzionante, mentre il restante 35% aveva una valvola stenotica. Tzemos ha, invece, riportato nella sua casistica un'incidenza di endocardite nei soggetti con VAB dello 0,3%³⁷.

L'endocardite nei pazienti con VAB si associa spesso alla negatività colturale⁵², data la frequente occorrenza di terapie antibiotiche somministrate prima dell'ospedalizzazione, mentre nei pazienti con emocolture positive il germe più frequentemente isolato è lo streptococco. La mortalità intraospedaliera a cinque anni non è differente dai soggetti con endocardite su valvola aortica tricuspidale, ma la necessità di ricorrere alla chirurgia valvolare è frequente⁵³. Il trattamento della valvulopatia non differisce da quello riservato ai pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica su valvola tricuspidale.

In merito alla chirurgia riparativa della VAB, le moderne tecniche ricostruttive permettono risultati eccellenti, con libertà da recidiva di insufficienza valvolare aortica di grado da moderato a severo pari al 94% a cinque anni e da reintervento sulla valvola aortica dell'87% a otto anni⁵³. La dilatazione aortica in questi pazienti viene di solito seguita con l'ecocardiogramma in quanto generalmente, in maniera analoga ai pazienti affetti da sindrome di Marfan, interessa la radice aortica e/o l'aorta ascendente. Negli adulti e nei soggetti adolescenti collaboranti la dilatazione può essere stimata in maniera accurata con l'angio-RM/angio-TC dell'aorta. La presenza e la severità della dilatazione vengono generalmente espresse come deviazione dallo standard ("z-score") in età pediatrica, mentre in età adulta si esegue una normalizzazione per la superficie corporea⁵⁴.

Il timing della chirurgia profilattica degli aneurismi della radice aortica e/o aorta ascendente nei pazienti con VAB è tutt'ora una questione complessa e motivo di acceso dibattito in letteratura^{55,56}. Le linee guida ESC 2014 raccomandano⁵⁵ di procedere alla sostituzione della radice aortica e aorta ascendente nei pazienti con VAB e diametro della radice aortica o aorta ascendente superiore a 55 mm (raccomandazione IC); oppure nei pazienti con diametro della radice aortica o aorta ascendente superiore a 50 mm e coesistenza di altri fattori di rischio, quali coartazione aortica, ipertensione arteriosa sistemica, familiarità per dissezione aortica oppure un incremento del diametro aortico superiore a 3 mm/anno, valutato con la stessa metodica di imaging ed eseguendo la misura allo stesso livello (raccomandazione IC). Infine, la sostituzione della radice aortica e aorta ascendente è indicata con VAB e diametro della radice aortica o aorta ascendente maggiore di 45 mm, qualora il paziente sia candidato a sostituzione della valvola aortica (raccomandazione IC).

Un altro indice numerico cui si fa generalmente riferimento per l'indicazione alla chirurgia profilattica è l'aortic size index (ASI) proposto da Davies ed Elefteriades⁵⁸, nel quale si raccomanda l'intervento nei soggetti per valori di diametro aortico indicizzato per superficie corporea superiori a 27,5 mm/m².

Infine, anche in merito alla terapia medica le raccomandazioni diffuse in letteratura si basano sull'opinione di esperti e non su dati prospettici ottenuti da casistiche di pazienti con VAB. Le linee guida^{55,56,59} consigliano l'uso di beta-bloccanti nei pazienti con VAB e dilatazione aortica in assenza

di insufficienza valvolare aortica di grado almeno moderato (raccomandazione di classe IIA, livello di evidenza C), eventualmente considerando anche gli ACE-inibitori o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

PROLASSO VALVOLARE MITRALICO

Il prollasso valvolare mitralico (PVM) è la causa più frequente di insufficienza mitralica nei Paesi occidentali e ha una prevalenza del 2-3%^{60,61}. Consiste nella degenerazione mixomatosa della valvola mitrale che, nella sua forma più severa è nota come malattia di Barlow, mentre nella sua forma più lieve è denominata degenerazione fibroelastica⁶¹.

Si definisce PVM una dislocazione sistolica in atrio sinistro del margine libero dei lembi mitralici, invece il "billowing" consiste in un'escursione sistolica in atrio sinistro del corpo del lembo valvolare, mentre il margine libero resta sotto il piano dell'anulus mitralico (Fig. 7.3)⁶². Mentre il prollasso si associa frequentemente alla comparsa di insufficienza mitralica e può comportare un rischio aumentato di endocardite infettiva, morte cardiaca improvvisa e stroke, nei soggetti con billowing queste complicanze sono raramente osservate a lungo termine⁶³⁻⁶⁵.

La diagnosi di PVM si esegue documentando all'ecocardiogramma transtoracico una dislocazione sistolica dei lembi mitralici di almeno 2 mm ol-

tre il piano dell'anulus mitralico in proiezione parasternale asse lungo⁶⁰. Tuttavia in questa proiezione si visualizzano esclusivamente le porzioni centrali di entrambi i lembi ("scallop" A2-P2), mentre risulta difficile riconoscere il prollasso delle restanti porzioni. Per questo motivo è raccomandata l'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo, metodica più accurata per una precisa definizione dell'anatomia valvolare⁶⁶. La recente introduzione dell'ecocardiogramma transesofageo tridimensionale (3D) consente una valutazione molto più accurata dell'anatomia della valvola mitrale. Essa infatti permette di ottenere una visione "en-face" dall'atrio sinistro della valvola che riproduce la visione chirurgica, di definire con precisione gli scallop interessati dal prollasso e di visualizzare la presenza di cleft e fessurazioni valvolari⁶¹.

La degenerazione mixomatosa della valvola mitrale è definita malattia di Barlow quando si verifica un accumulo di mucopolisaccaridi a livello dell'intero apparato valvolare, per cui i lembi risultano ispessiti e ridondanti e le corde ispessite e allungate. Entrambi i lembi sono interessati e tipicamente la diagnosi di prollasso viene posta in età giovanile, prima dei 40 anni. La deficienza fibroelastica invece è dovuta a una circoscritta perdita dell'integrità dei lembi valvolari a causa di una ridotta produzione di tessuto connettivo. In questo caso si ha generalmente l'interessamento di una sola scallop di uno dei due lembi valvolari: il segmento interessato

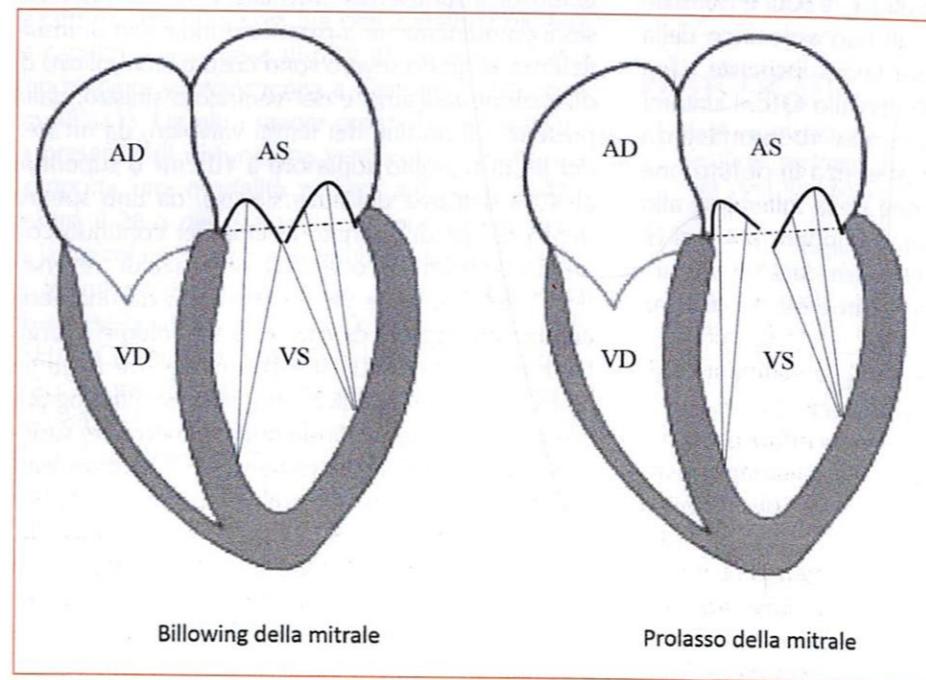


Figura 7.3 Rappresentazione schematica del "billowing" e del prollasso mitralico.

appare ispessito, mentre i restanti segmenti sono assottigliati, le corde appaiono allungate e può essere presente una rottura di corde. Tipicamente l'esordio è in età avanzata, dopo i 60 anni, con insufficienza mitralica da prolasso e/o flail dei lembi. Mentre il PVM da malattia di Barlow è sempre complesso da riparare a causa dell'interessamento multisegmentale, il prolasso da deficienza fibroelastica è una lesione circoscritta per cui può essere corretta con una resezione semplice⁶¹.

Dal punto di vista epidemiologico è stata osservata un'aumentata incidenza di prolasso valvolare mitralico in alcune patologie come la sindrome di Marfan⁶⁷ e altre malattie connettivali⁶⁸⁻⁷⁰, la malattia di von Willebrand, e alcune patologie scheletriche come il pectus excavatum e la sindrome della schiena dritta⁶⁷. È stata, infine, descritta anche una forma familiare di prolasso mitralico trasmessa secondo una modalità di tipo autosomico dominante e associata a vari loci: 16p11.2-p12.1, 11p15.4 e cromosoma 13⁷¹⁻⁷⁴.

La prima descrizione del PVM è stata quella di una sindrome caratterizzata da dolori toracici atipici e cardiopalmo, associazione tuttavia non confermata in numerosi studi di caso-controllo⁷⁵⁻⁸¹. I sintomi sono spesso assenti o ridotti anche in presenza di insufficienza mitralica severa e nella maggior parte dei casi la diagnosi fa seguito al rilievo occasionale di un click meso- o telesistolico all'ascoltazione cardiaca. Spesso i pazienti riferiscono cardiopalmo, molto frequentemente dovuto a extrasistoli frequenti e ripetitive. L'ECG è normale o può mostrare alterazioni di tipo aspecifico della ripolarizzazione ventricolare talora associate a un minimo allungamento dell'intervallo QTc. I sintomi compaiono generalmente nei casi di insufficienza mitralica cronica severa in presenza di disfunzione ventricolare sinistra (riduzione della tolleranza allo sforzo, dispnea e cardiopalmo), oppure nei casi di insufficienza mitralica acuta o subacuta per rottura di corde (fibrillazione atriale parossistica o edema polmonare acuto).

La storia naturale del PVM è estremamente eterogenea e, nella maggior parte dei casi, è a prognosi benigna con una normale aspettativa di vita. Più raramente, invece, la prognosi è sfavorevole e caratterizzata da una significativa morbilità e mortalità⁸⁰⁻⁸², i cui principali fattori predittivi sono costituiti dalla presenza di rigurgito valvolare emodinamicamente significativo, una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 50% e la presenza di un ispessimento dei lembi mitra-

lici superiore a 5 mm all'ecocardiogramma⁸¹⁻⁸³. La progressione dell'insufficienza mitralica nei pazienti con PVM comporta la progressiva dilatazione dell'atrio e del ventricolo sinistro fino alla comparsa di disfunzione ventricolare sinistra, di fibrillazione atriale e ipertensione arteriosa polmonare postcapillare. Un'altra possibile complicanza è l'endocardite infettiva per la quale, considerata l'incidenza relativamente bassa osservata nei pazienti con PVM, le ultime linee guida ACC/AHA ed ESC non raccomandano più l'esecuzione della profilassi antibatterica in occasione di interventi chirurgici, cure odontoiatriche o altre procedure a rischio⁸⁴⁻⁸⁶. Tuttavia, la recente osservazione che, nel Regno Unito, dalla data di pubblicazione delle nuove linee guida a oggi l'incidenza di endocardite infettiva appaia nuovamente in aumento⁸⁵ ha spinto il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a considerare un aggiornamento delle indicazioni, attualmente in corso d'opera e atteso entro il 2015.

Nei pazienti con PVM è stata, inoltre, descritta la possibilità di episodi di amaurosi secondari a embolia di piccoli depositi di fibrina a livello dei lembi valvolari nel distretto dell'arteria oftalmica e cerebrale posteriore^{87, 88}.

Il rischio di morte improvvisa, ritenuto importante in alcuni studi del passato, allo stato attuale è stimato inferiore allo 0,2% all'anno⁸⁹. La valutazione ecocardiografica è la metodica principale per la diagnosi, consentendo anche la definizione del grado di insufficienza valvolare e le sue ripercussioni emodinamiche. I parametri indicativi di insufficienza di grado severo sono costituiti dal rilievo di dilatazione dell'atrio e del ventricolo sinistro, dalla presenza di un flail dei lembi valvolari, da un'area del jet di rigurgito superiore a 10 cm² o superiore al 40% dell'area dell'atrio sinistro, da uno spettro denso del jet di rigurgito al Doppler continuo con un picco molto precoce, dalla presenza di "reverse-flow" sistolico nelle vene polmonari, da una vena contracta maggiore di 7 mm, da un volume rigurgitante maggiore di 60 ml e da un'Effective Regurgitant Orifice Area (EROA, un indice ecocardiografico di valutazione dell'insufficienza valvolare) superiore a 0,4 cm²^{90, 91}. La presenza di flail di un lembo mitralico, di un rigurgito severo con un EROA superiore a 0,4 cm², di una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 60%, quella di un diametro telesistolico superiore a 40 mm e quella di un diametro dell'atrio sinistro superiore a 50 mm sono, inoltre, importanti indici prognostici in ter-

mini di morbilità e mortalità cardiovascolare^{92, 93}. L'ecocardiogramma transesofageo, in particolare se con tecnica 3D, consente un'accurata definizione dell'anatomia della valvola e risulta utile per fornire tutti i dati necessari alla chirurgia riparativa e per la verifica intraoperatoria. I pazienti con insufficienza mitralica lieve possono essere valutati ogni 3-5 anni, quelli con insufficienza valvolare moderata dovrebbero essere seguiti una volta l'anno o ogni due anni, quelli con insufficienza mitralica severa ogni 6-12 mesi⁹⁴. Nei casi di insufficienza mitralica severa cronica non c'è nessuna evidenza di un beneficio clinico della terapia medica con vasodilatatori o ACE-inibitori, il cui uso è invece indicato in caso di coesistente ipertensione arteriosa sistemica o disfunzione ventricolare sinistra. Nei casi di disfunzione ventricolare sinistra è indicata una terapia medica con beta-bloccanti, ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, e antialdosteronici. La terapia medica è indicata in caso di comparsa di fibrillazione atriale o di insufficienza mitralica severa acuta per stabilizzare le condizioni cliniche ed emodinamiche in previsione dell'intervento chirurgico. In caso di comparsa di sintomi, l'intervento chirurgico costituisce la terapia più appropriata⁹⁴.

Vari studi osservazionali hanno identificato degli indicatori clinico-strumentali predittivi di una prognosi sfavorevole nel paziente con PVM. La presenza di sintomi conclamati dell'insufficienza mitralica severa costituisce un fattore prognostico negativo, così come la classe funzionale NYHA I o II, alla quale corrisponde una mortalità perioperatoria più bassa rispetto a una classe III o IV (0,5% contro 5,4%), con migliore sopravvivenza a dieci anni (76% contro 48%)⁹⁵. Un altro fattore prognostico negativo è la presenza di disfunzione ventricolare sinistra che comporta una mortalità a dieci anni pari al 47% contro il 28% dei pazienti con normale contrattilità ventricolare⁹⁶. Secondo le ultime linee guida sulle valvulopatie pubblicate nel 2014 dall'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)⁹⁴, l'intervento chirurgico è indicato in caso di insufficienza mitralica severa sintomatica (raccomandazione di classe I se la frazione di eiezione è superiore al 30% e IIb nei casi con frazione di eiezione inferiore o uguale al 30%). Nel paziente con insufficienza mitralica severa asintomatica l'intervento è indicato in caso di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione superiore al 60%), e/o diametro telesistolico del ventricolo sinistro pari o superiore a 40 mm (raccomandazione di classe I).

Nei pazienti con insufficienza mitralica severa asintomatica senza disfunzione ventricolare sinistra, anche qualora sia presente fibrillazione atriale di recente insorgenza o ipertensione polmonare, l'intervento è indicato solo qualora la probabilità di riparazione della valvola sia superiore al 95% e la mortalità perioperatoria stimata sia inferiore all'1% (raccomandazione di classe IIa).

Per molti anni, la sostituzione valvolare mitralica con protesi meccanica o biologica ha rappresentato il trattamento standard dell'insufficienza mitralica fino a quando non si sono sviluppate adeguate tecniche chirurgiche riparative. È stato osservato che, in mani esperte, è possibile una riparazione della valvola nell'80-90% dei casi, con un tasso di recidiva di insufficienza mitralica di grado almeno moderato del 2-4% all'anno e un tasso di reintervento dello 0,5-1,5% all'anno⁹⁷. Adottando una strategia riparativa, sono stati riportati una minore incidenza di ictus a dieci anni dall'intervento, pari al 10% contro il 12% osservato dopo sostituzione con protesi biologica e il 23% dopo sostituzione con protesi meccanica. Anche il rischio di endocardite infettiva sarebbe più basso, pari all'1,5% a quindici anni dopo riparazione contro lo 0,3-1,2% all'anno dopo sostituzione con protesi biologica o meccanica^{98, 99}. Pertanto le recenti linee guida ACC/AHA 2014 raccomandano che la riparazione della valvola mitrale venga sempre preferita alla sostituzione in tutti i centri cardiocirurgici esperti quando la probabilità di successo della plastica sia superiore al 90%.

BIBLIOGRAFIA

1. Ho SY, McCarthy KP, Rigby ML. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol.* 2003 Feb;16(1):33-8.
2. Rana BS, Shapiro LM, McCarthy KP, Ho SY. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Dec;11(10):i19-25.
3. Overell JR, Leeks KR, Bone I. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
4. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F, Hamon M. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and patent foramen ovale. A prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009;40:3758-3762.
5. Bonvini RF, Sztajzel R, Dorsaz PA, Righini M, Bonvini C, Alibegovic J, et al. Incidence of atrial fibrillation after percutaneous closure of patent foramen

- ovale and small atrial septal defects in patients presenting with cryptogenic stroke. *Int J Stroke*. 2010 Feb;5(1):4-9.
6. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478-86.
 7. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Patent foramen ovale and stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
 8. Agarwai S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:777-89.
 9. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):991-9.
 10. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1083-91.
 11. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100.
 12. Rodrigues P, Palma P, Sousa-Pereira L. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in review: defining a new disease? *Cardiology* 2012;123(1):15-23.
 13. Guérin P, Lambert V, Godart F, Legendre A, Petit J, Bourlon F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005 Mar-Apr;28(2):164-8.
 14. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(12):1014-20.
 15. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1397-404.
 16. Osler W. The bicuspid condition of the aortic valve. *Trans Assoc Am Physicians* 1886;2:185-92.
 17. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
 18. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-55.
 19. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
 20. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-3.
 21. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.
 22. Roberts WC, Ko JM, Hamilton C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3919-29.
 23. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, et al. International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):665-9.
 24. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:362-7.
 25. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33.
 26. Brandenburg RO Jr, Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2 dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1469-73.
 27. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
 28. Huntington K, Hunter A, Chan K. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenitally bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1809-12.
 29. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
 30. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121:275-84.
 31. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488-93.
 32. Sans-Coma V, Fernández B, Durán AC, Thiene G, Arqué JM, Muñoz-Chápuli R, et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenitally bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1996;244:490-8.
 33. Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26:1935-40.
 34. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Gittenberger-de Groot AC. Intracranial aneurysms and cervicocephalic arterial dissections associated with congenital heart disease. *Neurosurgery* 1996;39:685-9, discussion 689-90.
 35. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101:2345-8.
 36. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776-84.
 37. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317-25.
 38. Keane J, Driscoll D, Gersony W. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvular stenosis. *Circulation* 1993;87:16-27.
 39. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol* 1993;42:217-23.
 40. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.
 41. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71:322-7.
 42. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211-4.
 43. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 1991 Apr 1;67(8):781-2.
 44. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1496-500. Epub 2006 Mar 17.
 45. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:537-43.
 46. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011 Sep 14;306(10):1104-12.
 47. LeMaire SA, Wang X, Wilks JA, Carter SA, Wen S, Won T, et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res*. 2005 Jan;123(1):40-8.
 48. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):712-6.
 49. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. 2004 Jan;77(1):177-85.
 50. De Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Oct;118(4):588-94.
 51. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM. Natural history of adults with congenitally malformed aortic valves (unicuspid or bicuspid). *Medicine (Baltimore)* 2012 Nov; 91(6):287-308.
 52. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369-413.
 53. Boodhwani M, El Khoury G. Principles of aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6 Suppl):S20-2; discussion S45-51.
 54. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989 Sep 1;64(8):507-12.
 55. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):e266-369. Epub 2010 Mar 16.
 56. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.
57. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506-513.
 58. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81(1):169-77.
 59. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006 Jan;92(1):137-42.
 60. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):1-7.
 61. Tsang WM, Freed BH, Lang RM. The role of 3-dimensional echocardiography in the diagnosis and management of mitral valve disease myxomatous valve disease. *Cardiol Clin* 31 (2013) 203-215.
 62. Carpentier A, Adams DH, Filsoofi F. Pathophysiology, preoperative valve analysis, and surgical indications. In: Carpentier A, Adams DH, Filsoofi D. *Reconstructive valve surgery: from valve analysis to valve reconstruction*. Maryland Heights, MO: Saunders Elsevier; 2010:43-53.
 63. Fray CJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Roberts RB, Ruchlin HS. Clinical and health care cost consequences of infective endocarditis in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1994 Feb 1;73(4):263-7.
 64. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 1991 May;16(5):309-75.
 65. Barlow JB. Mitral valve billowing and prolapse--an overview. *Aust N Z J Med*. 1992 Oct;22(5 Suppl):541-9.
 66. Addetia K, Mor-Avi V, Weinert L, Salgo IS, Lang RM. A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:8-16.
 67. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
 68. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann Intern Med* 1980;92:171-8.
 69. Schwarz T, Gotsman MS. Mitral valve prolapse in osteogenesis imperfecta. *Isr J Med Sci* 1981;17:1087-8.
 70. Lebowitz MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R. Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:228-3.
 71. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med* 1982;97:826-32.
 72. Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot AM, Le Heuzey JY, Diebold B, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*. 1999 Nov;65(5):1242-51.
 73. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet*. 2003 Jun;72(6):1551-9.
 74. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2022-30.
 75. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):1-7.
 76. Devereux RB, Jones EC, Roman MJ, Howard BV, Fabsitz RR, Liu JE, et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med*. 2001 Dec 5;111(9):679-85.
 77. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002 Sep 10;106(11):1355-61.
 78. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028-32.
 79. Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, Shear MK, Hartman N, Kligfield P, et al. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Oct;8(4):763-72.
 80. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-9.
 81. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031-6.
 82. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC, Charniot JC, Delhomme C, Fauchier L, et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 Jun;17(6):1090-9.
 83. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, Barchielli A, Corti G, Montereggi A, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J*. 1994 Nov;128(5):919-27.
 84. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BL, O'Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008 Vol. 52, 8:676-85.
 85. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
 86. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1219-28.
 87. Wilson LA, Keeling PW, Malcolm AD, Russel RW, Webb-Peploe MM. Visual complications of mitral leaflet prolapse. *Br Med J* 1977;2:86-8.
 88. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980;302:139-44.
 89. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*: 2006, 48:e247-e346.
 90. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.
 91. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):875-83.
 92. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996 Nov 7;335(19):1417-23.
 93. 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.
 94. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014, Jun 10; 63(22):2438-88.
 95. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999 Jan 26;99(3):400-5.
 96. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1961-8.
 97. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I8-11.
 98. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:267-75.
 99. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, et al. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 25;51(12):1203-11.