

Introduzione

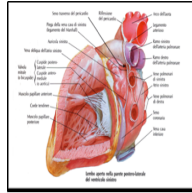
1. Anatomia della valvola mitralica

La valvola mitralica rappresenta un'unità funzionale complessa di cui fanno parte diverse componenti, incluse le strutture sottovalvolari e le porzioni del ventricolo sinistro, che ponendosi in rapporto con la valvola mitralica stessa vengono a costituire un'unica struttura sia dal punto di vista anatomico-funzionale che fisiopatologico, per cui è opportuno parlare di apparato valvolare mitralico.

L'apparato valvolare mitralico è composto da:

- Anulus;
- Lembi (anteriore e posteriore);
- Corde tendinee;
- Muscoli papillari;
- **Ventricolo sinistro.**

Corde tendinee, muscoli papillari e ventricolo sinistro costituiscono l'apparato sottovalvolare (1-2).



L'anello demarca la zona di inserzione dei lembi. Da un punto di vista tridimensionale si presenta con una forma leggermente a sella o più precisamente a paraboloido iperbolico con il punto più alto, cioè il più distante dall'apice del ventricolo sinistro, situato nella parte mediana dell'anulus anteriore. Il punto più basso si trova collocato antero-lateralmente e postero-medialmente in prossimità delle due commessure. L'anulus raggiunge la sua massima dimensione assumendo una forma circolare durante la telediastole; invece durante la sistole assume una forma ellittica con un rapporto fra diametro maggiore e minore di

circa 0,75. Dal punto di vista strutturale l'anulus è formato da tessuto fibroso e muscolare. La parete corrispondente alla regione posteriore ha rapporti diretti con le fibre muscolari della parete libera del ventricolo sinistro e rappresenta il segmento di anulus dilatabile. La parte muscolare dell'anulus corrisponde ai suoi 2/3 posteriori, ed è la porzione sulla quale si ancora il lembo mitralico posteriore. Per via della sua struttura risulta più flessibile e mobile dell'anulus anteriore (costituito da tessuto fibroso), essendo inoltre quest'ultimo ancorato a strutture, quali i trigoni fibrosi, che più difficilmente vanno incontro a dilatazione. Questo fatto è importante sia dal punto di vista fisiologico, in quanto durante la sistole la contrazione del miocardio ventricolare esercita un'azione sfinterica che diminuisce l'area valvolare ed avvicina i lembi assicurando una maggiore coaptazione, che dal punto di vista fisiopatologico perché nella dilatazione patologica dell'anulus questa è maggiormente a carico della porzione posteriore (2-3).

La mitrale presenta due lembi valvolari e contrariamente alle valvole semilunari questi non sono completamente separati tra loro ma consistono in un velo continuo di

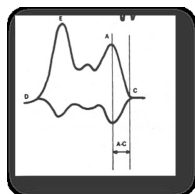
tessuto il cui margine libero mostra numerose incisure, due di queste la commissura anterolaterale e posteromediale permettono la divisione in lembo anteriore e posteriore. Nel lembo anteriore (detto anche aortico, settale, maggiore o anteromediale) la distanza base-margine libero è maggiore che in quello inferiore, mentre la lunghezza della base d'impianto del lembo posteriore è circa doppia (6 cm) rispetto alla base del lembo anteriore (3 cm). Il lembo anteriore ha una forma triangolare e copre circa 1/3 dell'orifizio valvolare e si suddivide in tre porzioni non definite anatomicamente: A1- A2- A3.

Il lembo posteriore (detto anche ventricolare, parietale, minore o posterolaterale) è diviso da due incisure in un settore intermedio (P2), relativamente ampio, e due settori più piccoli, commissurale anterolaterale e commissurale posteromediale (P1 e P3).

Il movimento dei lembi mitralici, ben analizzato nella proiezione ecocardiografica transtoracica parasternale asse lungo, è dato da una combinazione tra i movimenti indipendenti dei due lembi ed il movimento dell'anello

valvolare. Durante la telesistole i lembi collabiscono per un tratto di circa 2-3 mm. In questa fase del ciclo cardiaco il punto di coaptazione è nella sua posizione più vicina al piano dell'anello valvolare, senza comunque raggiungerlo, mentre l'anello stesso si trova nella sua parte più apicale. All'inizio della diastole i lembi si separano e velocemente si avvicinano alle pareti del ventricolo. Dopo aver raggiunto il maggior livello di separazione, la distanza tra l'apice dei lembi eccede il diametro dell'anello ed iniziano a muovere verso il centro del ventricolo avvicinandosi tra loro, posizione che mantengono durante il riempimento lento, mentre a causa dello svuotamento atriale l'anello muove posteriormente. La contrazione atriale determina una nuova separazione dei lembi, seguita, dopo il rilasciamento atriale, dalla chiusura. Durante la sistole ventricolare l'anello si muove verso l'apice e la linea di coaptazione dei lembi si avvicina ad esso progressivamente. All'esame monodimensionale la traccia del movimento del lembo anteriore mostra il caratteristico aspetto ad M. Il tracciato di un ciclo cardiaco viene contrassegnato da alcuni punti di riferimento individuati da lettere e ricordati con l'acronimo

DEFAC. Il punto A corrisponde alla massima escursione anteriore del lembo anteriore durante la sistole atriale; il punto B raramente visibile nel normale corrispondente alla posizione dei lembi all'inizio della sistole ventricolare; il punto C al collabimento dei lembi; il punto D all'inizio della diastole; il punto E alla massima escursione durante la fase di riempimento rapido; il punto F al massimo avvicinamento alla fine del riempimento rapido.



Il terzo distale dei lembi è rugoso mentre i due terzi prossimali sono lisci. L'area rugosa, nella faccia ventricolare, dà inserzione alle corde tendinee.

Le corde tendinee sono interposte fra i lembi valvolari ed i muscoli papillari. Vengono solitamente classificate come di I, II e III ordine a seconda della zona di inserzione sui lembi.

Quelle di I ordine si inseriscono al margine libero, sono le più numerose e più sottili. Sono dette anche corde marginali ed hanno la funzione di impedire, durante la sistole, il prolasso in atrio sinistro del margine libero dei lembi.

Le corde di II ordine si inseriscono sulla faccia ventricolare dei lembi in corrispondenza della zona rugosa. Hanno la funzione di ancorare la valvola; in particolare le corde principali, due per ogni muscolo papillare, hanno la funzione di impedire che i lembi valvolari assumano l'aspetto a cupola.

Le corde di III ordine (dette anche basali o murali) si inseriscono solo sul lembo posteriore nella porzione basale, sono particolarmente corte originando direttamente dalla parete ventricolare o da trabecole. Esse hanno la funzione di contribuire al supporto della parte centrale dei lembi (4).

Le corde del muscolo papillare posteromediale forniscono attacco alla metà mediale di ambedue i lembi, mentre quella del papillare anterolaterale alla metà laterale. Inoltre vengono distinte in relazione alla loro funzione particolari corde come quelle commissurali, le “cleft cords” o le “strut cords” che sono le più robuste e si inseriscono nella porzione intermedia del lembo mitralico anteriore.

I muscoli papillari sono due: l'anteriore (o anterolaterale) ed il posteriore (o posteromediale). Ambedue i muscoli papillari originano dalla parete libera del ventricolo sinistro, alla giunzione tra il terzo medio ed il terzo apicale dell'asse lungo ventricolare. La morfologia dei papillari è molto variabile, di regola il papillare anterolaterale è solitamente più sottile e consiste in un unico capo che protrude maggiormente nella cavità ventricolare. Il papillare posteromediale è più corto e consiste spesso in più capi con ampia base d'impianto alla parete libera del ventricolo. Il papillare posteriore inoltre è irrorato solo da rami della coronaria destra, quello anteriore invece è irrorato sia dall'arteria discendente anteriore che dall'arteria circonflessa.

Dalla descrizione dell'apparato valvolare mitralico si intuisce come l'integrità funzionale della valvola può essere compromessa non solo dalle alterazioni delle componenti suddette ma anche dalla disfunzione del ventricolo sinistro, sia essa globale o regionale, tanto che deve essere considerato una componente essenziale dell'apparato valvolare mitralico (5-6).

2. Insufficienza Mitralica

Per insufficienza mitralica s'intende l'anomalo e retrogrado passaggio di sangue dal ventricolo sinistro in atrio sinistro, a causa del cattivo funzionamento, primitivo o secondario, dell'apparato valvolare mitralico. Le cause più frequenti di insufficienza sufficientemente: il prolasso, la cardiopatia reumatica; l'endocardite; la valvulopatia ischemica ed i difetti congeniti (4). Ognuna di questa patologie coinvolge più di una delle quattro componenti principali della valvola la cui integrità è necessaria per il corretto funzionamento e quindi per la continenza della valvola stessa.

Nell'insufficienza mitralica si ha un coinvolgimento tanto della camera a valle quanto di quella a monte della valvola lesa e questa costituisce la differenza sostanziale rispetto alla stenosi mitralica. A livello del ventricolo sinistro si crea un sovraccarico di volume, infatti a d ogni diastole ritorna al ventricolo sinistro anche la quota di sangue rigurgitato dal ventricolo all'atrio sinistro nella sistole precedente. Il ventricolo di conseguenza si adatterà dilatandosi ed

ipertrofizzandosi, pur mantenendo un rapporto tra spessore della parete e raggio della cavità abbastanza normale. La quantità di sangue espulso in aorta (gittata cardiaca efficace) tende a ridursi e quindi alla fine si assisterà ad una riduzione della portata cardiaca . A livello dell'atrio sinistro il rigurgito mitralico può causare fenomeni diversi in rapporto alla sua entità ma soprattutto in rapporto alla modalità d'insorgenza: acuta o cronica. Nell'insufficienza cronica si assiste ad un progressivo adattamento dell'atrio che tende a dilatarsi, raggiungendo a volte dimensioni enormi. Il disturbo emodinamico principale in questi pazienti è una riduzione della portata cardiaca, mentre sono meno importanti i segni della stasi polmonare e quindi la dispnea è modesta o assente. Con il passare del tempo però il ventricolo sinistro può andare incontro ad un deficit contrattile per il sovraccarico di volume con aumento della pressione telediastolica ed inoltre la dilatazione ventricolare sinistra può determinare un dilatazione dell'anulus mitralico e quindi un aumento secondario del rigurgito instaurando un circolo vizioso che condurrà allo scompenso cardiaco.

Diversa è la situazione che si crea in presenza di un'insufficienza mitralica acuta, per esempio nel caso di rottura di corde tendinee in corso di endocardite infettiva o rottura di un muscolo papillare in corso di infarto miocardico. In questi casi l'associazione di rigurgito massivo e di insorgenza brusca non consentono l'adattamento progressivo dell'atrio sinistro, il quale non si dilata. Si assiste ad una rapida ascesa della pressione atriale sinistra e conseguentemente delle pressioni venose polmonari. L'evoluzione è rapidamente peggiorativa verso l'edema polmonare acuto.

Mentre per la stenosi mitralica esistono e vanno analizzate le caratteristiche alterazioni anatomopatologiche riferibili ad una singola patologia, la valutazione di un'insufficienza mitralica, a causa della complessità e varietà dei meccanismi fisiopatologici, dovrà basarsi su un approccio prevalentemente funzionale.

L'analisi del meccanismo dell'insufficienza mitralica, anche nel caso di quella ischemica, si basa sulla classificazione di Carpentier:

tipo 1: corrisponde all'insufficienza mitralica senza anomalie dei movimenti valvolari (es. dilatazione dell'anulus).

tipo 2: corrisponde ad un'insufficienza mitralica con eccessivo movimento dei lembi valvolari (es. prolasso valvolare).;

tipo 3 : insufficienza mitralica con limitato movimento dei lembi valvolari (7). All'interno di questa categoria possono essere identificati due sottogruppi:

3.a tipo: movimento limitato dei lembi durante la sistole e la diastole (es m. reumatica).

3.b tipo: movimento limitato dei lembi durante la sistole (es. cardiopatia ischemica) (8).

L'insufficienza mitralica ischemica rappresenta una delle complicanze meccaniche dell'infarto miocardico acuto insieme alla rottura di cuore. L'infarto miocardico può determinare insufficienza mitralica attraverso diversi meccanismi: rottura di papillare completa o parziale, oppure

disfunzione del muscolo papillare ischemico/necrotico con eventuale prolasso dei lembi mitralici; rimodellamento globale del ventricolo sinistro con conseguente alterazione spaziale dei muscoli papillari (es. aneurisma del segmento basale della parete inferiore) e alterazione della geometria dell'anello mitralico.

La restrizione del movimento dei lembi mitralici dunque, secondaria alla dislocazione del punto di coaptazione mitralico è responsabile dell'incompleta chiusura della valvola mitrale in sistole (9-10-11). A differenza delle valvulopatie organiche, la disfunzione ventricolare sinistra non è quindi la conseguenza ma la causa dell' insufficienza valvolare mitralica (12).

Oury e coll. Hanno classificato l'insufficienza mitralica in presenza di cardiopatia ischemica in tre classi (13):

1. Associata: non determinata dall'ischemia ma da altre cause.
2. Organica: in presenza di un danno anatomico direttamente causato dall'insulto ischemico.

3. Funzionale: in presenza di un disturbo contrattile, direttamente causato dall'ischemia.

Per l'insufficienza mitralica definita funzionale il rimodellamento globale e la disfunzione del ventricolo sinistro sono più evidenti nell'infarto anteriore rispetto a quello inferiore, ma l'incidenza dell'insufficienza mitralica è maggiore nell'infarto inferiore, per coinvolgimento anatomico e funzionale del segmento basale della parete infero-posteriore adiacente al muscolo papillare posteriore.

Quale sia il meccanismo/meccanismi che stanno alla base dell'insufficienza mitralica funzionale nella cardiopatia ischemica non è ancora completamente chiarito, molto probabilmente si tratta di una serie di meccanismi che possono interagire determinando significative modificazioni della geometria tridimensionale del complesso ventricolo-apparato mitralico, come conseguenza delle forze di stiramento (per modificazioni cicatriziali), di una riduzione delle forze che determinano la chiusura dei lembi (per disfunzione del ventricolo sinistro), dell'interazione fra pressione intraventricolare, pressione transvalvolare,

frequenza cardiaca etc.. Lo stiramento e la deformazione dell'apparato mitralico è quindi la via finale comune di un meccanismo molto più complesso, difficile da analizzare in modo completo (14). Per cercare di definire questi meccanismi sono stati formulati alcuni concetti: il *tenting*, che corrisponde all'area sottesa tra i lembi valvolari mitralici sospesi nella cavità ventricolare ed il piano valvolare, che in condizioni di normalità si approssima allo zero; il *tethering* cioè l'insieme delle forze di trazione e di contrazione generate dalla camera ventricolare sinistra, responsabili del normale e simmetrico allungamento (apposizione) e della successiva coaptazione dei lembi e commissure lungo il piano dell'anello (15).

Nell'infarto anteriore si verifica generalmente un rimodellamento maggiore del ventricolo sinistro a fronte di una insufficienza mitralica di minor entità rispetto all'infarto inferiore. Secondo Kumanohoso (16), non è tanto il rimodellamento in toto a causare l'insufficienza mitralica quanto il rimodellamento localizzato e segmentario che comporta una deformazione geometrica del sistema valvolare. Naturalmente lo sviluppo dell'insufficienza

mitralica è correlato a modificazioni della geometria tridimensionale dell'apparato mitralico, tale concetto è stato elaborato con il postulato della "J shape complex" da Komeda (17). Gli Autori hanno studiato il movimento dei muscoli papillari (punta, base e lunghezza) rispetto all'asse longitudinale del ventricolo sinistro e rispetto all'anello mitralico in diverse condizioni ed hanno dimostrato che durante il ciclo cardiaco, la distanza tra testa dei papillari e l'anello mitralico è costante mentre si modifica significativamente la posizione della base dei papillari e la loro lunghezza. Questo perché il complesso parete del ventricolo sinistro-corpo dei papillari ha una morfologia che in toto ricorda una J. Il braccio corto della J è rappresentato dai muscoli papillari che sono quasi rettilinei mentre il braccio lungo della J è rappresentato dalla parete del ventricolo sinistro che è curva e durante la sistole si incurva ulteriormente e si ispessisce. In questo modo l'accorciamento del braccio lungo della J non si ripercuote proporzionalmente allo spostamento della testa del papillare. Quindi si deduce come il complesso parete ventricolo-sinistro-papillare deve lavorare in modo

bilanciato ed armonico, per mantenere una distanza stabile fra apice dei papillari ed anulus: se una delle componenti viene alterata, il sistema si modifica. Si tratta di un meccanismo dinamico in senso spaziale e temporale, cui bastano piccole modificazioni per innescare reazioni a catena. Nell'infarto posteriore il muscolo papillare posteriore è spostato più posteriormente che verticalmente, con conseguente modificazione della direzione della tensione (non più assiale) e lo stiramento asimmetrico del lembo/lembi, determinando quindi un tenting asimmetrico, mentre nell'infarto anteriore è presente anche uno spostamento verso l'apice che porta ad un tenting simmetrico (18-16). La dislocazione dei muscoli papillari verso l'apice del ventricolo sinistro e verso l'esterno aumenta la forza di tethering che si oppone alla chiusura dei lembi valvolari in sistole. In alcuni casi la disfunzione dei muscoli papillari potrebbe paradossalmente anche attenuare l'insufficienza mitralica, infatti un buon funzionamento del muscolo papillare può aumentare il grado di tethering mentre una sua disfunzione potrebbe ridurlo con attenuazione dell'insufficienza mitralica (19).

Per quanto concerne il ruolo dell'anulus, possiamo affermare che nei pazienti con insufficienza mitralica ischemica esso si appiattisce con tenting dei lembi valvolari verso l'apice, assumendo un aspetto "a montagna". Il punto in cui il tenting è maggiore è in corrispondenza della parte anteriore del lembo mitralico anteriore. Il ruolo dell'anello mitralico nell'insufficienza mitralica ischemica è oggetto di studi prevalentemente di tipo sperimentale; in uno di questi, condotto su animali, Tibayan et al (20) hanno valutato le modificazioni tridimensionali dell'anello mitralico e dei muscoli papillari prima e dopo l'infarto; secondo questi Autori l'insufficienza mitralica nel post-infarto dipende da un significativo aumento del diametro latero-laterale dell'anulus, per la dislocazione del muscolo papillare posteriore. Sempre in uno studio sperimentale è stato dimostrato anche un distanziamento degli scallop del lembo posteriore della valvola mitralica con conseguente malcoaptazione tra gli scallop (21).

L'insufficienza mitralica ischemica può avere andamento bifasico, dipendente dal tethering dei lembi valvolari e della pressione trans mitralica. Le forze di tethering tendono a

rallentare il tempo di coaptazione, almeno fino a quando la forza sviluppata dal ventricolo sinistro, che è massima in mesosistole, non determina un aumento di pressione intracavitaria sufficiente a chiudere i lembi valvolari (effetto loitering); nei soggetti normali la chiusura dei lembi è repentina. Il ritardo di chiusura e la precoce apertura dei lembi valvolari con riduzione del tempo di coaptazione riflette anche la disfunzione del ventricolo sinistro (22-23). L'anulus in protosistole si modifica di poco, in tele sistole invece si sposta superiormente, aumenta quindi la distanza fra apice papillare ed anulus, aumenta il tethering del lembo posteriore con conseguente aumento dell'insufficienza mitralica. Nell'insufficienza mitralica ischemica, il massimo rigurgito viene raggiunto in proto e telesistole e paradossalmente si riduce in mesosistole, quando la pressione intracavitaria del ventricolo sinistro determina la massima chiusura dei lembi mitralici.

3. Valutazione Ecocardiografica

Per la diagnosi d'insufficienza mitralica l'ecocardiografia trans-toracica è una metodica importante. La diagnosi di insufficienza mitralica funzionale è piuttosto complessa e richiede:

1. la definizione dell'anatomia e del movimento dei lembi mitralici;
2. la valutazione di alcuni indici anatomico-funzionali di seguito descritti;
3. la quantificazione dell'insufficienza mitralica.

Di fondamentale importanza è lo studio dell'apposizione dei lembi valvolari in sistole: se l'apposizione è normale il rigurgito dipende probabilmente dalla dilatazione dell'anello; se il movimento dei lembi è ridondante ciò può dipendere dalla rottura o allungamento dei muscoli papillari o delle corde tendinee; se è ridotto può dipendere dalla dilatazione/disfunzione del ventricolo sinistro o dalla disfunzione dei muscoli papillari.

Parametri importanti da valutare tramite l'ecocardiografia bidimensionale sono:

1. Il diametro dell'anello mitralico che viene ottenuto rilevando la distanza tra la base del lembo mitralico anteriore e quello posteriore misurati in 2 e 4 camere apicale in telediastole ed in telesistole.

2. La tenting area (TA) che viene misurata come lo spazio compreso tra i lembi valvolari e la linea che connette i due punti più estremi dell'anulus in mesosistole. Si misura in 4 e 2 camere apicale. Rappresenta l'entità della dislocazione dei lembi mitralici verso l'apice ventricolare.

3. Il tethering dei lembi valvolari, inteso come dislocazione dei muscoli papillari è misurato in 4 camere e 2 camere apicale come la distanza tra la testa dei papillari e l'anello anteriore controlaterale in mesosistole (distanza papillare-fibrosa). Queste misurazioni correlano con l'area di tenting e con l'insufficienza mitralica (24-25). La tethering distance dipende dalla pressione transmitralica, geometria del ventricolo sinistro- apparato mitralico, modalità di

contrazione del ventricolo sinistro ed anulus, area orifizio mitralico, resistenze vascolari periferiche, contrattilità.

4. Coaptation depth è la distanza tra il piano valvolare ed il punto di coaptazione dei lembi valvolari in telesistole (26). Viene misurato sia in asse lungo che in 4 e 2 camere apicale. Rappresenta un indice di dislocazione dei muscoli papillari e di rimodellamento.

Recentemente è stata posta attenzione anche alla descrizione della morfologia del tenting dei lembi valvolari in modo particolare se esso si presenta come simmetrico o asimmetrico (27). Nel tenting asimmetrico il lembo mitralico posteriore è stirato più posteriormente piuttosto che verso l'apice così che il punto di coaptazione si trova localizzato posteriormente creando un aspetto asimmetrico della morfologia a tenda dei lembi mitralici in sistole. Nella forma simmetrica lo stiramento verso l'apice è in senso medio-laterale oltre che posteriore con punto di coaptazione spostato verso l'apice e con risultato finale di aspetto a "tenda canadese".

Il rimodellamento del ventricolo sinistro è un problema di difficile valutazione in quanto non esistono indici sufficientemente semplici e riproducibili per esprimerlo compiutamente. Fra i parametri più semplici bisogna ricordare l'indice di sfericità per la valutazione della globosità del ventricolo sinistro. Viene definito come il rapporto tra asse corto/asse lungo (d/l) misurato in 4 camere apicale in telesistole. Un più alto indice di sfericità si riscontra quando le variazioni globali della camera cardiaca compaiono a seguito del rigurgito mitralico (28).

La valutazione del rimodellamento segmentario quantificata con il wall motion score index (WMSI: somma dei segmenti interessati/segmenti totali), rimane fondamentale con particolare attenzione ai segmenti medio-basali della parete posteriore ed inferiore.

Le dimensioni dell'atrio sinistro sono valutate in asse lungo parasternale con M-mode e bidimensionale, asse corto parasternale a livello del piano aortico e 4 camere apicale per una misurazione cranio-caudale e latero-laterale. Possono inoltre essere valutate l'area ed il volume (calcolato con la

formula di Simpson modificata); queste due ultime misurazioni correlano maggiormente con i dati angiografici rispetto alle misurazioni ottenute con il solo M-mode, seguiti da quelli misurati con il bidimensionale. Il calcolo del volume probabilmente è il più complesso ed è quello più condizionato dalla variabilità inter ed intra-osservatore. Le dimensioni dell'atrio correlano con la durata ed entità dell'insufficienza mitralica in quanto un atrio piccolo in presenza di un'insufficienza mitralica moderata-severa probabilmente è di recente insorgenza.

In letteratura sono stati proposti vari parametri qualitativi, semiquantitativi ed quantitativi per valutare ecocardiograficamente l'entità dell'insufficienza mitralica.

La *valutazione qualitativa* si ottiene mediante il Color-Doppler: a partire dall'individuazione della sede di origine del rigurgito attraverso la ricerca del punto di convergenza cioè lungo la linea di coaptazione, a livello di commissure o interscallop, viene valutata l'estensione del jet in rapporto alla cavità atriale, nonché la sua direzione. I jet concentrici sono abbastanza quantizzabili mentre la valutazione di

quelli eccentrici è più complessa, in particolare se si estendono lungo la parete atriale, poiché tendono ad apparire sottili in qualunque piano ecocardiografico vengono studiati. Il limite principale della metodica qualitativa è la sua dipendenza dal training dell'operatore oltre che dal tipo di apparecchiatura utilizzata, il settaggio della stessa etc.

La *valutazione semiquantitativa* viene eseguita tramite color-Doppler. L'area del rigurgito mitralico viene ampiamente utilizzata per stimare il grado di insufficienza mitralica. Studi clinici hanno appurato una sufficiente correlazione con l'entità del rigurgito valutata angiograficamente. Un'area < 3 cmq indica una insufficienza mitralica lieve, mentre un'area > 6 cmq indica una insufficienza mitralica severa. La valutazione dell'insufficienza è più difficoltosa quando il jet è eccentrico in quanto può apparire di minor entità rispetto a quello concentrico con la possibilità di sottostimare il rigurgito. In genere l'area di un jet eccentrico è circa il 40% di un jet concentrico. Altro parametro semiquantitativo è dato dal rapporto tra area dell'insufficienza mitralica

misurata al Color- Doppler e l'area dell'atrio sinistro in mesosistole. Il grado di insufficienza mitralica è definito minimo se il rapporto è 0%-10%; lieve se è tra 10%-20%; moderato se è compreso tra 20%-40% e severo se $>$ a 40%.

Una curva Doppler ampia e ben definita coincide con una insufficienza mitralica severa, al contrario una curva non ben definita coincide con una insufficienza mitralica lieve. L'attendibilità della curva Doppler dipende dall'allineamento del fascio di ultrasuoni con la direzione del flusso ematico. I dati contrastanti tra il Color-Doppler e l'angiografia dipendono in parte dalla scarsa sensibilità dell'angiografia stessa ed in parte dai fattori che influenzano l'insufficienza mitralica come la quantità di sangue che refluisce dal ventricolo all'atrio sinistro, la quantità di sangue che già è presente in atrio sinistro, le dimensioni dell'orifizio incontinente, la pressione che si sviluppa in sistole nel ventricolo sinistro e la compliance dell'atrio sinistro.

**SEVERITA' DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA IN
BASE ALL'AREA COLOR DOPPLER**

Lieve $< 4 \text{ cm}^2$

Moderata $4-8 \text{ cm}^2$

Severa $> 8 \text{ cm}^2$

*IM= insufficienza mitralica.

La *valutazione quantitativa* prende in considerazione: la *vena contracta* che è definita la parte più stretta del jet immediatamente dopo la sua origine e correla con il grado di insufficienza mitralica; una vena contracta (VC) di 3 mm corrisponde ad un'insufficienza lieve; dimensioni di 3-5 mm ad una insufficienza mitralica moderata; tra 5 e 8 mm moderata-severa e per dimensioni maggiori a 8 mm si parla di insufficienza mitralica severa. Secondo alcuni Autori una vena contracta $> 6 \text{ mm}$ è definita severa.

Il volume rigurgitante (VR) si calcola sfruttando l'equazione di continuità e tenendo conto che il rigurgito è uguale alla differenza del flusso attraverso la mitrale meno il flusso attraverso il tratto di efflusso ventricolare sinistro (gittata effettiva).

La frazione rigurgitante (FR) è invece data dal rapporto tra il VR e la gittata effettiva.

L'area dell'orifizio rigurgitante (ERO): si ottiene dal rapporto tra il VR e l'integrale della velocità del profilo di flusso doppler continuo del *jet* di rigurgito.

Per misurarlo si può sfruttare l'equazione di continuità oppure il metodo *PISA*. Secondo tale metodo, considerando il flusso a livello di un'emisfera di isovelocità pari al flusso rigurgitante, è possibile ottenere l'area dell'orifizio rigurgitante; l'emisfera di isovelocità che viene presa in considerazione è quella formata dal primo aliasing in ventricolo sinistro:

$$ERO = 2\pi R^2 (Vn/Vp),$$

dove: Vn = velocità di picco calcolata sull'emisfera di isovelocità.

Vp= velocità di picco dell'insufficienza mitralica.

R= raggio dell'emisfera di isovelocità.

In accordo alle linee guida viene considerata severa un'insufficienza mitralica con:

a) Area dell'orifizio rigurgitante (ERO) $\geq 40 \text{ mm}^2$.

b) Volume Rigurgitante (VR) $\geq 60 \text{ ml}$.

c) Frazione Rigurgitante (FR) $\geq 55\%$ (29).

Per l'insufficienza mitralica ischemica si utilizzano cut off più bassi ovvero:

- ERO $> 20 \text{ mm}^2$.
- VR $> 30 \text{ ml}$ (30).

Infine suggestivi di severità al Doppler sono poi un flusso transmitralico di tipo restrittivo con $E > 1,5$, la presenza di ipertensione polmonare e l'inversione del flusso sistolico nelle vene Polmonari.

Se la pressione in atrio sinistro è aumentata ci può essere un ostacolo al passaggio del sangue dalle vene polmonari all'atrio durante la tele sistole. L'insufficienza completa del flusso sistolico a livello delle vene polmonari, rilevato con Doppler pulsato, indica insufficienza mitralica severa. Si

ricorda tuttavia che in approccio transtoracico non è possibile visualizzare tutte e quattro le vene polmonari.

4. Altre metodiche impiegate per la valutazione dell'insufficienza mitralica.

L'ecocardiografia transesofagea (TEE) è considerata in generale il gold standard per la valutazione dell'anatomia della valvola mitralica e per la quantificazione del rigurgito. Questa metodica permette di definire la struttura anatomica della valvola; di analizzare il meccanismo /meccanismi responsabili del rigurgito; di definire l'entità dell'insufficienza mitralica, la morfologia, la sede, l'estensione e la direzione del jet; permette di valutare tutto l'apparato sottovalvolare con buona definizione delle corde tendinee; permette la valutazione del ventricolo sinistro, anche se da questo punto di vista la tecnica transtoracica è superiore. La quantificazione dell'insufficienza mitralica viene fatta con gli stessi principi dell'ecocardiografia transtoracica. La vicinanza dell'esofago all'atrio sinistro consente non solo una migliore definizione della valvola, ma influenza anche la sensibilità del Color-Doppler nella valutazione del rigurgito mitralico; Nel caso in cui il jet sia molto asimmetrico può addossarsi alla parete dell'atrio sinistro, trasferendo parte della sua energia cinetica alla

parete (effetto Coanda), con il risultato di determinare la sottostima dell'insufficienza mitralica. Nel definire la severità dell'insufficienza mitralica la tecnica transesofagea permette anche un'accurata valutazione del flusso delle vene polmonari; l'insufficienza mitralica severa produce un'inversione del flusso durante la sistole ed un incremento compensatorio del flusso anterogrado in diastole; sensibile possono rilevare differenze di flusso tra vene polmonari di destra e di sinistra, in relazione alla direzione del jet del rigurgito; infatti nei jet asimmetrici o multipli, parte del flusso retrogrado può risalire la parte distale delle vene per cui il flusso a tale livello potrebbe risultare dalla somma tra flusso delle vene polmonari ed il flusso retrogrado dell'insufficienza mitralica. E' importante inoltre ricordare che l'insufficienza mitralica risulta significativamente ridotta quando il TEE viene eseguito durante anestesia generale rispetto all'esame fatto in ambulatorio, anche se in sedazione. In questo caso la differenza non dipende dalla frequenza cardiaca o dalla pressione arteriosa ma dipende dalle ridotte resistenze periferiche indotte dall'anestesia generale (31).

Esistono delle situazioni in cui l'insufficienza mitralica deve essere valutata anche sotto sforzo. Lancellotti et al (32-33) hanno studiato l'insufficienza mitralica (quantificata mediante ERO) di base e sotto sforzo in 70 pazienti con infarto anteriore, inferiore ed entrambi. A riposo l'insufficienza mitralica risulta direttamente correlata con l'area di tenting, indipendentemente dalla sede dell'infarto. Durante l'esercizio l'ERO correla con l'area di tenting, prevalentemente nell'infarto inferiore, con la distanza del punto di coaptazione per l'infarto anteriore e con l'area dell'anello mitralico. Le modificazioni dell'ERO durante lo sforzo non sono correlate con l'insufficienza mitralica di base. La conservata capacità contrattile dell'anello mitralico è caratterizzata da un ridotto ERO durante sforzo ed è più frequentemente osservato in pazienti con infarto inferiore e con conservata riserva contrattile durante l'esercizio. L'incremento della cinetica dei segmenti basali riduce la distorsione dell'anulus e le forze di tethering. L'eco-stress alla dobutamina non sembra debba fornire informazioni dirimenti sull'insufficienza mitralica ischemica, poiché il

volume rigurgitante in genere si riduce a causa della riduzione del post-carico legato al farmaco (34).

Nuove metodiche per la quantificazione dell'insufficienza mitralica sono il Tissue Doppler Imaging; Strain e Strain Rate.

Il Doppler Tissue Imaging (TDI) si basa sul principio del Doppler e permette un'analisi quantitativa della funzionalità miocardica regionale; con il TDI le velocità nell'ambito dello stesso segmento sono il risultato della velocità del segmento più quella dovuta all'effetto tethering dei segmenti adiacenti. L'effetto tethering è la ragione per cui la velocità di contrazione aumenta passando dall'apice al ventricolo alla base. In letteratura vi sono solo segnalazioni preliminari sull'utilizzo del TDI, strain e strain rate nella valutazione dell'insufficienza mitralica ischemica. Uemura et al. (35) hanno utilizzato questa metodica per lo studio della funzionalità dei muscoli papillari ai fini della definizione eziologica dell'insufficienza mitralica ischemica.

Infine un cenno deve essere fatto all'ecocardiografia 3D che è una metodica molto promettente ma di un uso ancora limitato; si può ottenere sia con l'approccio TTE che TEE. Il 3D sembrerebbe utile nello studio della complessa struttura della valvola mitralica;

La nostra esperienza

Scopo dello studio

L'insufficienza mitralica ischemica, definita secondaria in quanto frutto del rimodellamento ventricolare e non di una degenerazione primaria della struttura valvolare, è una comune complicanza della malattia coronarica che caratterizza frequentemente il decorso dei pazienti andati incontro ad una sindrome coronarica acuta. Gli eventi ischemici che coinvolgono la parete inferiore, in particolare, spesso determinano quei fenomeni di rimodellamento della parete del ventricolo sinistro alla base del determinarsi del rigurgito. Come dimostrato dai dati già presenti in letteratura, l'instaurarsi di un'insufficienza mitralica funzionale dopo una SCA condiziona pesantemente gli outcome clinici dei pazienti ischemici, sia in termini di prognosi *quoad vitam* che *quoad valetudinem*.

Negli ultimi anni è stato sostenuto un acceso dibattito nella comunità cardiologica internazionale su quali debbano essere i cut-off di severità e quali le indicazioni alla

correzione dell'insufficienza valvolare, proprio in considerazione di tali evidenze. In particolare, è oramai universalmente accettato un più basso cut-off di severità rispetto all'insufficienza mitralica primaria (si definisce severa un'insufficienza mitralica secondaria quando ERO > 20 mmq). Più dibattute, al contrario, sono le indicazioni alla correzione, sulle quali ancora non vi è consenso unanime e si registrano delle differenze fra gli approcci consigliati dalle differenti Società Scientifiche internazionali.

Al contrario delle forme severe di insufficienza, per le quali viene consigliata sempre la correzione chirurgica qualora il paziente venga sottoposto a rivascolarizzazione mediante bypass aorto-coronarico (36), minore accordo vi è sulle forme moderate.

Da ciò la necessità di ulteriori studi che mirino a chiarire meglio la storia naturale della malattia.

Obiettivo del nostro studio è stato pertanto quello di valutare l'impatto dell'insufficienza mitralica, nei suoi vari gradi di severità, sulla prognosi dei pazienti dopo un infarto miocardico, al fine di fare maggiore chiarezza su quali

possano essere gli approcci alla gestione di questa
complicanza.

Materiali e metodi

1. Pazienti

A partire da Gennaio 2008 sono stati arruolati pazienti con pregresso infarto miocardico, suddivisi in due gruppi in base alla presenza o meno di insufficienza mitralica ischemica (ERO >10mm). Sono stati esclusi dallo studio pazienti con indicazione a correzione dell'insufficienza sulla base delle attuali linee guida (36, 41). Al fine di limitare il reclutamento ai pazienti affetti da insufficienza mitralica funzionale su base ischemica, inoltre sono stati esclusi i pazienti con insufficienza mitralica già nota prima dell'insorgenza della SCA ed i pazienti affetti da forme miste in cui la valvulopatia fosse in parte o in toto ascrivibile ad anomalie strutturali della valvola. Sono stati esclusi, inoltre, i pazienti con infarto miocardico recente (<15 giorni), essendo l'ischemia attiva una fonte potenziale di sovrastima del rigurgito, ed i pazienti nei quali il vizio fosse sopraggiunto per rottura od allungamento di un muscolo papillare.

Inoltre sono stati esclusi i pazienti già sottoposti in precedenza a interventi di chirurgia valvolare o i pazienti che presentavano significativi vizi valvolari associati all'IM che ne potessero condizionare il decorso o le condizioni cliniche del paziente, in quanto possibili fattori di confondimento.

Per ogni paziente è stata raccolta un'accurata anamnesi volta a rilevare tutti i fattori di rischio cardiovascolare, tradizionali ed emergenti, cui il paziente era stato esposto fino al momento della valutazione e le eventuali comorbidity associate, specie se in grado di condizionarne significativamente la prognosi o il decorso clinico. Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione ecocardiografica completa ed a studio coronarografico.

Sulla scorta del dato ecocardiografico tra i pazienti con insufficienza mitralica funzionale è stato individuato un sottogruppo con insufficienza non emodinamicamente significativa (ERO >10 <20mm).

Per ogni paziente sono state inoltre rilevate le seguenti caratteristiche cliniche: sede dell'infarto miocardico definita in base al quadro elettrocardiografico, ecocardiografico e coronarografico, numero dei vasi malati, funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, classe NYHA (New York Heart Association).

I pazienti che presentavano insufficienza mitralica all'atto dell'arruolamento sono stati sottoposti, durante il periodo di follow-up, a nuova valutazione anamnestica, obiettiva ed ecocardiografica. I pazienti senza insufficienza mitralica sono stati contattati telefonicamente al fine di rilevare eventuali variazioni nello stato clinico e nella classe funzionale e l'eventuale incidenza di nuovi eventi cardiaci, così come definiti dall'endpoint.

2.Valutazione ecocardiografica

Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione ecocardiografica transtoracica secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography. Le immagini sono state acquisite utilizzando un'apparecchiatura ecografica "Acuson Sequoia", equipaggiato con una sonda da 2.5 MHz. In particolare per ogni paziente sono stati valutati tutti i comuni parametri dimensionali e funzionali del ventricolo sinistro (volumi e diametri telediastolico e telesistolico, frazione di eiezione), le anomalie della cinesi segmentaria e il grado dell'insufficienza mitralica, secondo i parametri sopra descritti (37) (area dell'orifizio rigurgitante, coaptation depth, area di tenting, diametro dell'anulus e indice di sfericità).

Il rigurgito mitralico è stato considerato severo, in accordo con le più recenti linee guida (36,41) in presenza di un ERO>20 mmq e un VR (volume rigurgitante) maggiore di 30 ml.

3. End points

Al fine di valutare l'impatto dei vari gradi di insufficienza mitralica funzionale sull'outcome dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica, è stato considerato nel follow up un endpoint composito di morte cardiaca (morte correlata a eventi cardiaci o morte improvvisa), re-infarto, insufficienza cardiaca, intervento chirurgico sulla valvola mitralica, nuova rivascolarizzazione miocardica mediante BAC o PCI (Percutaneous Coronary Intervention o By-pass Aorto-Coronarico), nuova insorgenza di fibrillazione atriale e peggioramento della classe NYHA.

Secondariamente, il follow up ecocardiografico ha consentito di valutare l'eventuale progressione del rimodellamento ventricolare sinistro e il suo impatto sulla funzione sistolica del ventricolo in termini di frazione di eiezione.

4. Analisi statistica

I dati raccolti sono stati elaborati utilizzando il software di elaborazione statistica MedCalc version 12.2.1.0.

I risultati sono espressi in termini di media \pm 1 deviazione standard per le variabili continue, ed in termini percentuali per le variabili nominali.

Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante il test del χ^2 per le variabili nominali e mediante test ANOVA per quelle continue, dove appropriato.

Le singole analisi univariate che hanno messo in evidenza associazioni statisticamente significative sono state verificate all'analisi di regressione logistica multivariata per valutare la loro reale indipendenza.

Le curve ROC (Receiver-operating characteristic curves) sono state utilizzate per stabilire dei cut-off e verificarne le performance diagnostiche in termini di valore predittivo positivo e negativo del parametro analizzato. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Nel nostro studio sono stati arruolati 252 pazienti, 126 casi affetti da insufficienza mitralica e 126 controlli senza IM funzionale, con età media rispettivamente di $73\pm 9,99$ e $70\pm 11,31$ anni. I pazienti di sesso maschile erano 85 nel gruppo dei casi e 92 nel gruppo dei controlli, la frazione di eiezione media rispettivamente $43\pm 9,89$ e $44\pm 9,81$ ($p= NS$).

La Tabella 1 mostra le principali caratteristiche cliniche e la distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare fra il gruppo dei casi ed il gruppo dei controlli. In particolare, i pazienti che hanno sviluppato con insufficienza mitralica ischemica avevano un'età più avanzata, non vi erano differenze statisticamente significative in termini di classe NYHA (alla presentazione clinica), completezza della rivascolarizzazione miocardica, sesso, sede dell'infarto e prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Le figure 1 e 2 mostrano la distribuzione dei fattori di rischio nei due gruppi di pazienti in studio.

La tabella 2 mostra i principali dati ecocardiografici della popolazione in studio divisa nei due gruppi (presenza o

assenza di insufficienza mitralica). In particolare, i pazienti affetti da insufficienza mitralica (IM) ischemica presentavano all'atto dell'arruolamento dimensioni atriali e ventricolari significativamente maggiori, pur senza differenze statisticamente significative in termini di frazione di eiezione.

La Tabella 3 riassume i dati ecocardiografici relativi alla quantificazione dell'IM nel gruppo dei casi.

I pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 3 anni ($3\pm 0,4$ anni per i casi vs. $3\pm 0,7$ anni per i controlli, p value non significativo). In totale, durante il periodo di follow up, sono stati registrati 84 eventi nel gruppo di pazienti con IM (32 decessi, 22 ospedalizzazioni, 6 re-infarti, 20 fibrillazioni atriali e 4 rivascolarizzazioni tramite angioplastica o bypass aorto coronarico) e 56 nel gruppo dei controlli (19 decessi, 15 ospedalizzazioni, 3 re-infarti e 19 ulteriori interventi di rivascolarizzazione).

Le singole analisi univariate, riportate in Tabella 4, hanno evidenziato una maggiore presenza di eventi avversi, statisticamente significativa, fra i pazienti affetti da un

qualsiasi grado di insufficienza mitralica rispetto ai controlli ($p < 0.001$). Come atteso, inoltre, una maggiore incidenza di eventi si è verificata tra i pazienti più anziani ($p < 0.001$), tra i diabetici ($p = 0.008$), fra i pazienti in classe NYHA più avanzata ($p < 0.001$), affetti da insufficienza renale ($p = 0.04$), obesi ($p = 0,025$), e con dimensioni dell'atrio sinistro aumentate ($p < 0.001$).

Scomponendo i singoli eventi facenti parte del nostro endpoint composito, è stata osservata una relazione tra l'evento morte e le seguenti variabili: diabete ($p = 0.001$), insufficienza renale ($p = 0.017$), classe NYHA ($p = 0.004$), IM ($p = 0,045$), rivascolarizzazione ($p = 0.001$), età ($p < 0.001$), diametro telediastolico ($p = 0.033$). L'evento ospedalizzazione, inoltre, è stato osservato essere correlato significativamente con la classe NYHA ($p = 0.001$) e l'età ($p = 0.011$). La fibrillazione atriale è stata rilevata in misura maggiore fra i pazienti in più avanzata classe NYHA ($p = 0.003$), sottoposti a nuova rivascolarizzazione ($p = 0.03$) o con aumentate dimensioni dell'atrio sinistro ($p = 0.001$). I dati completi sono riportati nella Tabella 5.

E' stata quindi analizzata l'eventuale correlazione fra la presenza di insufficienza mitralica e il verificarsi delle singole componenti dell'endpoint. I risultati (riportati in Tabella 6) mostrano dati di mortalità significativamente più elevata fra i pazienti che presentavano un rigurgito valvolare ($p=0,045$). Maggiormente prevedibile, inoltre, la maggiore insorgenza di fibrillazione atriale nello stesso gruppo rispetto ai controlli ($p<0,0001$). Tali eventi guidano la positiva correlazione fra la presenza di insufficienza mitralica e il verificarsi dell'endpoint composito ($p<0,0001$).

L'analisi multivariata ha consentito di cimentare le singole variabili risultate statisticamente significative nella loro associazione con l'endpoint composito alle singole analisi univariate. In particolare, ciò che è emerso è che le variabili indipendentemente associate agli eventi avversi erano: l'età ($p=0.025$), la classe NYHA ($p=0.0087$) e l'IM ($p=0.0001$) (Tabella 7). L'unica variabile indipendentemente associata a morte è stata il DTD ($p=0.0251$). Solo la classe NYHA ($p=0.054$) presentava una tendenza a essere associata

all'evento fibrillazione atriale, e l'età ($p=0,059$) all'evento ospedalizzazione (Tabella 7).

Inoltre, fra i parametri ecocardiografici esaminati all'analisi univariata, solo le dimensioni atriali sinistre sono risultate indipendentemente associate alla presenza di IM (vedi Tabella 8).

L'ultima sottoanalisi, all'interno della nostra popolazione di studio, ha riguardato i pazienti affetti da insufficienza mitralica non severa ($ERO < 20 \text{ mm}^2$), in confronto ad un gruppo di controllo costituito da pazienti ischemici con normale funzionalità valvolare (assenza di rigurgito mitralico), appaiati per età e frazione di eiezione.

L'analisi ha consentito di osservare come gli eventi avversi siano risultati statisticamente più frequenti nel gruppo dei pazienti con insufficienza mitralica non severa rispetto ai controlli ($p=0,04$; Tabella 9)

La curva ROC è stata eseguita al fine di stabilire un cut-off di ERO che con le migliori performance diagnostiche potesse predire l'insorgenza di nuovi eventi fra i pazienti con IM non severa. Un valore di 16 mm^2 , ha presentato la

migliore sensibilità (41%) e specificità (78%) nel predire l'insorgenza di eventi avversi al follow up (intervallo di confidenza compreso tra 0,46 e 0,68, area sottesa alla curva 0,57, Fig 3) benchè con valori di sensibilità e specificità non elevati.

A riprova di quanto già affermato, è stata calcolata l'incidenza cumulativa di eventi durante i tre anni di follow up nei pazienti con ERO superiore od inferiore al cut-off stabilito, rilevando differenze statisticamente significative ($0,80 \pm 0,09$ vs. $0,2 \pm 0,1$; $p < 0,0001$). (Fig 4)

Discussione

Il rigurgito mitralico di natura ischemica è una frequente complicanza della coronaropatia e in particolare dell'infarto del miocardio, specie a sede inferiore.

Tale condizione è molto frequente nei soggetti con cardiopatia ischemica ed è espressione del processo di

rimodellamento del ventricolo sinistro. Le alterazioni anatomiche che si possono evidenziare sono comunque diverse: lesioni ischemico/necrotiche a carico dei papillari, dilatazione dell'anulus, cicatrizzazione della parete.

Ciò contribuisce a rendere la popolazione interessata altamente disomogenea. Nonostante quanto detto, si è comunque complessivamente verificato che l'outcome dei pazienti con rigurgito è peggiore rispetto agli infartuati senza l'incontinenza valvolare (39, 40, 38).

In funzione di tali evidenze, le principali linee guida emanate dalle maggiori società di Cardiologia e Cardiochirurgia hanno proposto, in caso di IM severa, un approccio mirato a ridurre l'entità, al fine di migliorare la prognosi degli stessi pazienti, raccomandando in primis un intervento di correzione del vizio valvolare in caso di rivascolarizzazione mediante by-pass (41).

Diverso è invece il caso dell'IM moderata. In questa condizione vi è ancora difficoltà a trovare una linea di intervento condivisa.

Secondo alcuni studi presenti in letteratura la correzione nel contesto del by-pass è consigliabile, specie nei pazienti che hanno una cicatrice infartuale estesa, importante rimodellamento ventricolare e dilatazione anulare perché ritengono che possa favorire lo sviluppo dei sintomi di insufficienza cardiaca (42, 43, 44, 45). Tale linea è divenuta col tempo ampiamente supportata dalle evidenze ed è rientrata nelle comuni indicazioni alla correzione dell'IM funzionale ad etiologia ischemica.

Altri autori, in passato, hanno proposto un approccio conservativo, ritenendo che il miglioramento della perfusione conseguente al by-pass, e quindi della cinesi ventricolare, potesse di per se avere un impatto favorevole sull'insufficienza (46), annullandone il potenziale impatto sulla sopravvivenza e sulla capacità funzionale (47). La smentita di tali ipotesi eccessivamente conservative ha condizionato una più ampia diffusione delle metodiche di correzione (48), benchè questa, eseguita nel contesto della rivascularizzazione, ne aumenti significativamente il rischio operatorio (49, 50, 51). In realtà, la segnalazione di questo stesso rischio risulta ad oggi abbastanza datata, e

strettamente inerente quei pazienti che vanno incontro a sostituzione valvolare, senza tener conto delle possibilità di riparazione chirurgica o percutanea del rigurgito (52, 53).

L'anuloplastica si è dimostrata, quando associata alla rivascolarizzazione chirurgica, capace di migliorare la sopravvivenza libera da eventi sia a breve sia a lungo termine (54), soprattutto nei pazienti con severa disfunzione del ventricolo sinistro e classe NYHA avanzata (55). Un recente studio condotto da Dong Seop Jeong et al. che ha confrontato la rivascolarizzazione isolata a quest'associata all'anuloplastica in particolare in caso di IM moderata, ha mostrato, specie nei pazienti con frazione d'eiezione < 40%, una significativa maggiore efficacia dell'approccio combinato (56). La riparazione, anche paragonata alla sostituzione chirurgica, si è rivelata valida come di recente confermato da una metanalisi condotta da Vassileva e col. (57).

Il consenso raggiunto sulla correzione dell'IM severa, definita in presenza di un ERO>20 mmq, non si è tuttavia conseguito nell'ambito delle forme moderate.

Oltre a queste tecniche meno invasive, a spingere ancor di più verso un approccio non conservativo anche in caso di insufficienza mitralica moderata, vi sono nuovi studi che mostrano associazioni significative tra rigurgito ischemico moderato ed eventi avversi (52, 58, 59). In particolare, significativa si è dimostrata essere l'associazione fra un rigurgito mitralico moderato e un peggioramento della classe NYHA (60, 61, 62).

Anche nel nostro studio, in linea con i dati della letteratura, abbiamo rilevato, in un follow-up medio di 3 anni, una associazione statisticamente significativa tra eventi avversi e presenza di rigurgito mitralico. In particolare, i pazienti affetti dall'insufficienza valvolare hanno mostrato al follow-up una maggiore incidenza di eventi inclusi nell'endpoint composito combinato, ed in particolare una maggiore incidenza di fibrillazione atriale, da ascrivere verosimilmente ad aumentate dimensioni dell'atrio sinistro, conseguenza diretta del vizio valvolare funzionale, ed un peggioramento della classe NYHA. Osservazioni analoghe, secondo i nostri dati, possono estendersi anche ai pazienti affetti da IM non severa, anch'essi gravati da una maggiore

incidenza di eventi avversi rispetto ai controlli con funzione valvolare conservata. Nonostante le scarse performance predittive dimostrate dalle curve ROC in questo sottogruppo di pazienti, facilmente comprensibili in considerazione del fatto che si tratta di minori anomalie di funzioni valvolare, è indicativo il dato grezzo di un peggioramento della loro prognosi, in quanto sembra indirizzare ulteriormente verso un approccio meno conservativo nei confronti dei pazienti ischemici con fenomeni di IM secondaria. In atto, le linee guida relegano le forme di IM secondaria di entità moderata alla semplice possibilità di intervenire sui sintomi mediante l'ottimizzazione terapeutica che è propria di tutti i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, limitando le possibilità interventistiche a quei casi in cui si scelga di eseguire una rivascolarizzazione chirurgica (classe IIa), o come intervento isolato solo se fortemente sintomatici nonostante terapia medica ottimizzata (41, Linee guida ACC 2014, raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C). Questa seconda possibilità non è addirittura prevista dalle ultime linee guida europee emanate nel 2012, che limitano le possibilità di intervento sulle IM secondarie di entità

moderata ai casi di rivascolarizzazione mediante bypass, in classe di evidenza IIb (36). Nessuno spazio infine è dedicato alla possibilità di procedure percutanee, in cui ruolo è ancora più controverso. Tali raccomandazioni appaiono almeno in parte superate dalle correnti evidenti sulla sicurezza delle stesse procedure e sulla capacità di correzione parziale del rigurgito, con i benefici che ne conseguono in termini di recupero funzionale.

Più controverso il dato sulla maggiore necessità, durante il follow-up, di ricorrere ad ulteriori interventi di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea nei pazienti con IM più che lieve. Infatti, essendo l'IM espressione di un rimodellamento ventricolare, che ha alla base l'ischemia miocardica come *primum movens*, è legittimo chiedersi se tale maggiore necessità di rivascolarizzazioni sia da considerarsi una reale conseguenza dell'IM, tramite il sovraccarico emodinamico che questa comporta sul ventricolo sinistro, che potrebbe slatentizzare fenomeni ischemici altrimenti latenti, o se la disfunzione valvolare sia piuttosto un epifenomeno determinato da una maggiore

compromissione dell'albero coronarico, vera causa della necessità di ulteriori interventi di rivascolarizzazione.

Conclusioni

L'insufficienza mitralica funzionale, anche non severa, costituisce un fattore prognostico negativo nei pazienti con cardiopatia ischemica. Quando essa è presente, appare indispensabile un più stretto follow up clinico ed

ecocardiografico, nel tentativo di prevenire il peggioramento del rimodellamento ventricolare e dell'insufficienza stessa e il conseguente aumento della morbilità e compromissione della qualità della vita. Inoltre la nostra analisi sembra confermare dati già esistenti in letteratura in favore di più ampie indicazioni interventistiche, anche alla luce dei recenti progressi delle tecniche percutanee (mitral-clip) **(61)**. Per confermare tali indicazioni comunque sono necessari studi clinici più ampi, multicentrici e randomizzati.

Grafici e Tabelle

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica:

Caratteristiche	Pazienti con IM* (n=126)	Pazienti senza IM* (n=126)	p value
n° maschi	85(67,5%)	92(74,6%)	p=0,53
Età (media+DS)	73,09±9,99	70,06±11,31	P=0,004
Diabete (%)	62(49,2%)	53(42,1%)	p=0,35
Ipertensione (%)	104(82,5%)	93(73,8%)	p=0,23
Insufficienza renale (%)	37(29,4%)	16(12,7%)	p=0,91
Fumo (%)	36(28,6%)	62(49,2%)	P=0,059
Dislipidemia (%)	70(55,6%)	71(56,3%)	p=0,98

Familiarità (%)	52(41,3%)	48(38,1%)	P=0,79
Obesità (%)	27(21,4%)	27(21,4)	p=0,15
Classe NYHA** III o IV (%)	38 (30,2%)	25 (22,7%)	P=0,26
IMA Inferiore (%)	86 (69,4%)	63 (50%)	P=0,84
IMA Anteriore (%)	57 (46%)	72 (57,1%)	P=0,75
IMA anteriore + inferiore (%)	20 (16,1%)	10 (8%)	P=0,96
PCI o BAC *** (%)	92 (73%)	94 (75,8%)	P=0,12

IM= insufficienza mitralica. **NYHA= New York Heart Association. *PCI o BAC= Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico.*

Figura 1: Distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare fra i pazienti affetti da IM funzionale post-ischemica

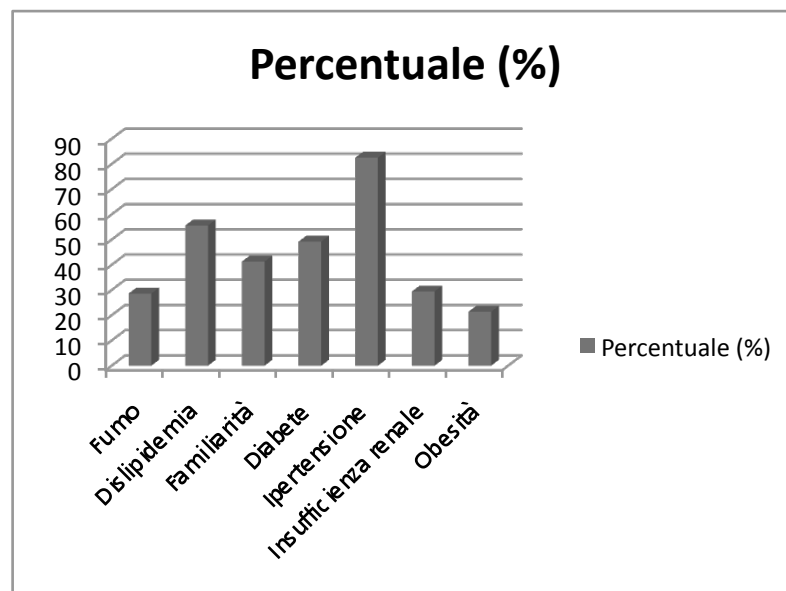


Figura 2: Distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare fra i pazienti senza IM funzionale post-ischemica

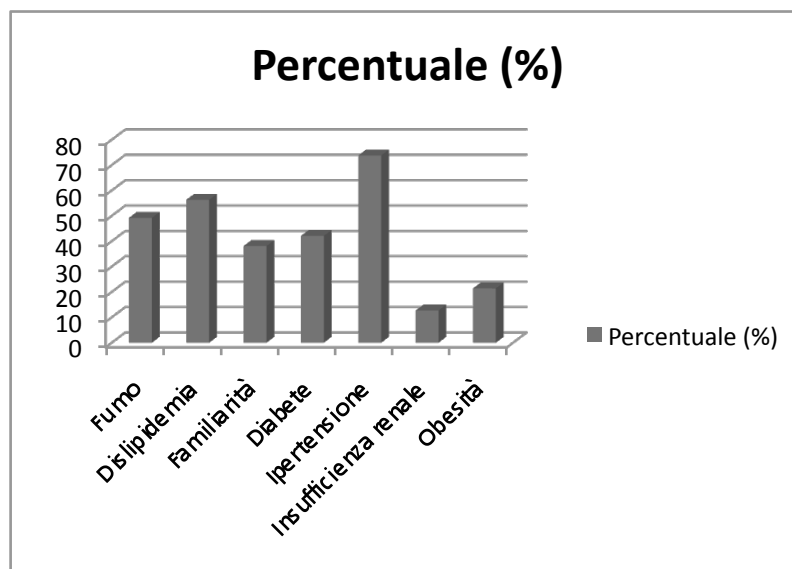


Tabella 2. Dati ecocardiografici dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica:

Variabili	Pazienti con IM* (n=126)	Pazienti senza IM* (n=126)	p value
DTD (media+DS)**	50,62±5,91	46,51±3,46	P=0,0039
VTD (media+DS)***	117,73±44,75	99,03±28,41	P=0,0001
FE**** (media+DS)	43,32±9,89	44,17±9,81	P=0,05
Area atrio Sinistro	33,70±11,58	28,53±11,91	P<0,0001

*IM= insufficienza mitralica. **DTD= diametro telediastolico. ***VTD= volume telediastolico. ****FE= frazione di eiezione.

Tabella 3. Parametri ecocardiografici di stima dell' insufficienza mitralica:

VR= volume rigurgitante, **ERO=orificio rigurgitante effettivo, *AT= area di tenting, ****CD= coaptation depth, . *****IS= indice di sfericità.*

Tabella 4. Relazione tra gli eventi totali e le variabili cliniche e

VR*(media+DS)	17,18±6,42
ERO**(media+DS)	21,97±10,77
AT***(media+DS)	2,13±0,68
CD****(media+DS)	8,95±2,50
IS***** (media+DS)	0,89±0,0,49
Anello (media+DS)	36,51±7,79

ecocardiografiche

Variabili	Eventi avversi si	Eventi avversi no	P value
------------------	--------------------------	--------------------------	----------------

IM*	81(32,14%)	171(67,86%)	P<0,001
Età	74,72±9,94	71,37±11,54	P<0,001
Sesso maschile	84(33,33%)	168(66,66%)	P=0,02
Classe NYHA** III o IV	43(17,06%)	209(82,94%)	P<0,001
Diabete	69(27,38%)	183(72,62%)	P=0,008
Dislipidemia	76(29,68)	176(70,31%)	P=0,305
Familiarità	50(19,84%)	202(80,16%)	P=0,72
Fumo	44(17,46%)	208(82,54)	P=0,100
Ipertensione	104(41,27%)	148(58,73%)	P=0,32
Obesità	36(14,28%)	216(85,71%)	P=0,025
Insufficienza Renale	34(13,49%)	218(86,51%)	P=0,04
IMA anteriore	68(26,98%)	184(73,02%)	P=0,49
IMA inferiore	78(30,95%)	174(69,05%)	P=0,60
IMA anteriore ed inferiore	19(7,54%)	233(92,46%)	P=0,14
PCI o BAC ***	93(36,90%)	159(63,01%)	P=0,59
DTD*****	28,71±24,57	35,96±22,42	P=0,95
VTD*****	94,64±49,68	104,35±43,28	P=0,59
Area atrio sx	31,83±14,39	27,18±12,3	P<0,001
FE****	42,48± 0,34	43,6444±10,091	P=0,115

IM= insufficienza mitralica. **NYHA= New York Heart Association. *PCI o BAC= Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico. ****FE= frazione di eiezione. *****DTD= diametro telediastolico. *****VTD= volume telediastolico*

Tabella 5. Relazione tra variabili cliniche ed ecocardiografiche ed eventi al follow-up

Variabili	Eventi avversi	Ospedalizzazione per CHF	Morte	Re-infarto	FA	PCI o BAC successivo la ricovero
IM*	P<0,001	P=0,29	P=0,045	P=0,50	P<0,001	P=0,002
Eta	P<0,001	P=0,011	P<0,001	P=0,377	P=0,319	P=0,0177
Sesso	P=0,02	P=0,31	P=0,11	P=0,68	P=0,86	P=0,80
Classe NYHA** III o IV	P<0,001	P=0,001	P=0,004	P=0,64	P=0,003	P=0,66
Diabete	P=0,008	P=0,52	P=0,001	P=0,95	P=0,61	P=0,80
Dislipidemia	P=0,305	P=0,90	P=0,028	P=0,50	P=0,023	P=0,34
Familiarità	P=0,72	P=0,53	P=0,46	P=0,69	P=0,99	P=0,031
Fumo	P=0,100	P=0,60	P=0,06	P=0,72	P=0,07	P=0,65
Ipertensione	P=0,32	P=0,08	P=0,95	P=0,98	P=0,63	P=0,93
Obesità	P=0,025	P=0,63	P=0,14	P=0,98	P=0,89	P=0,095
Insufficienza Renale	P=0,04	P=0,60	P=0,017	P=0,36	P=0,11	P=0,32
IMA anteriore	P=0,49	P=0,72	P=0,39	P=0,67	P=0,56	P=0,94
IMA inferiore	P=0,60	P=0,30	P=0,73	P=0,26	P=0,50	P=0,32
IMA anteriore ed inferiore	P=0,14	P=0,05	P=0,32	P=0,34	P=0,82	P=0,11
PCI o BAC ***	P=0,59	P=0,58	P=0,001	P=0,18	P=0,03	P=0,92
DTD*****	P=0,95	P=0,064	P=0,033	P=0,656	P=0,05	P=0,337
VTD*****	P=0,59	P=0,064	P=0,647	P=0,643	P=0,096	P=0,274
Area atrio sx	P<0,001	P=0,877	P=0,198	P=0,836	P=0,001	P=0,78
FE****	P=0,115	P=0,29	P=0,113	P=0,94	P=0,285	P=0,42

Tabella 6. Relazione tra eventi verificatisi durante il follow-up e presenza o assenza di insufficienza mitralica ischemica

Variabili	Pazienti con IM* (n=126)	Pazienti senza IM* (n=126)	p value
Morte	32(25,4%)	19(15,2%)	p=0,045
Ospedalizzazione per CHF**	22(17,5%)	15(12%)	p=0,22
Re-infarto	6(4,8%)	3(2,4%)	p=0,32
FA***	20(15,9%)	0(0%)	p<0,0001
PCI o BAC**** successivo al ricovero	4(3,2%)	19(15,2%)	p=0,0009
Eventi totali	81(64,3%)	48(38,4%)	p<0,0001

IM= insufficienza mitralica. **CHF= Congestive Heart Failure. FA*= fibrillazione atriale. ****PCI o BAC= Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico.*

Tabella 7. Analisi multivariata Relazione fra eventi avversi e variabili significative all'analisi uni variata (Analisi di Regressione Logistica)

<i>Eventi totali</i>	P value	Odds Ratio	95% Confidence Intervals
ETA	0,0253	1,0411	1,0050 to 1,0784
ATRIOsx	0,4911	1,0113	0,9795 to 1,0440
Insuff renale	0,9093	0,9526	0,4129 to 2,1975
Obesità	0,0853	2,1573	0,8987 to 5,1785
Classe_NYHA* III o IV	0,0087	2,8586	1,3036 to 6,2685
IM**	0,0001	4,8642	2,1627 to 10,9401
Diabete	0,3960	1,3557	0,6714 to 2,7376
sexso maschile	0,9663	1,0169	0,4682 to 2,2087
<i>Morte</i>			
IM**	0,9934	28.8E+006	0,0000 to 0,0000
ETA	0,2868	1,0351	0,9715 to 1,1028
Diabete	0,1243	2,6725	0,7630 to 9,3606
Classe_NYHA* III o IV	0,0637	0,2056	0,0386 to 1,0944
Dislipidemia	0,7393	0,8119	0,2379 to 2,7708
Insuff renale	0,8677	0,8799	0,1951 to 3,9679
PCI o by pass***	0,0555	0,2918	0,0827 to 1,0294
DTD****	0,0251	0,8503	0,7377 to 0,9800
<i>FA</i>			
IM**	0,9942	205E+006	0,0000 to 0,0000
Classe_NYHA* III o IV	0,0543	2,8248	0,9810 to 8,1343
Dislipidemia	0,0729	3,0626	0,9012 to 10,4071
PCI o by pass***	0,1807	4,2702	0,5098 to 35,7643
ATRIOsx	0,1126	1,0396	0,9909 to 1,0908
<i>ospedalizzazione</i>			
IM**	0,7645	1,1302	0,5074 to 2,5175
ETA	0,0598	1,0412	0,9983 to 1,0859
Familiarità	0,5966	0,8083	0,3675 to 1,7777

*NYHA= New York Heart Association. **IM= insufficienza mitralica. ***PCI o BAC= Percutaneous Coronary. ****DTD= diametro telediastolico.

Tabella 8. Relazione tra rimodellamento cardiaco e insufficienza mitralica (Analisi di Regressione Logistica)

Variabili	p value	Odds Ratio (IC)	95% Confidence Intervals
DTD*	0,1914	1,0978	0,9544 to 1,2627
Area atrio Sinistro	<0,0001	1,5272	1,2857 to 1,8142
VTD***	0,1980	0,9844	0,9611 to 1,0083
FE**	0,8259	0,9923	0,9262 to 1,0631

*DTD= diametro telediastolico. **FE= frazione di eiezione (con FE>40%=1).
 ***VTD= volume telediastolico

Tabella 9. Confronto tra gli eventi nel gruppo con IM ed ERO < 20 mm² e pazienti senza IM

Variabili	Pz con IM* ERO**<20 (n=39)	Pz senza IM* (n=39)	P value
Eventi	22 (56,4%)	13 (33,3%)	p=0,04

*IM= insufficienza mitralica, **, **ERO=orificio rigurgitante effettivo.

Figura 3 curva ROC relativa al valore di ERO che ha mostrato di predire meglio l'insorgenza di eventi al follow up

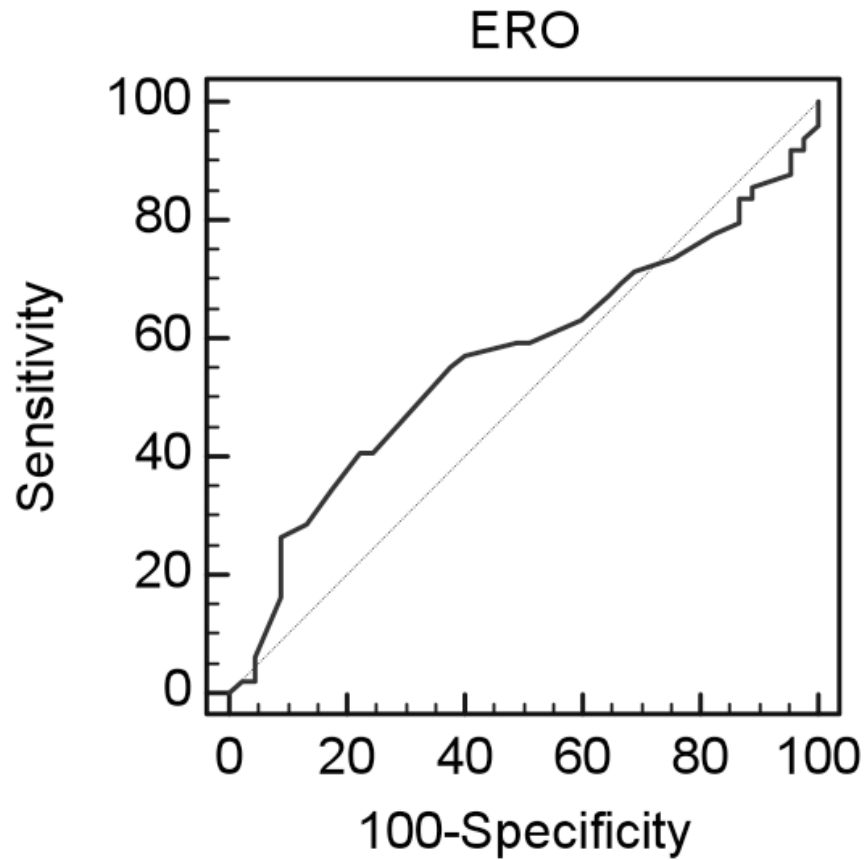
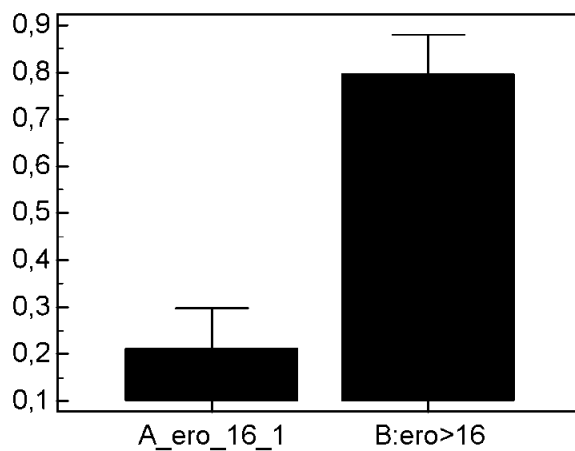


Figura 4: Frequenza degli eventi nei sottogruppi con ERO < 16 mm² e con ERO > 16 mm² (p < 0,0001).



Bibliografia

1. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovascular Surgery*. 125: 135-143. 2003.
2. S Y Ho. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002; 88 (Suppl IV): iv5-iv10.
3. Komoda T, Hetzer R et al. Mitral anular flexibility. *Journal of cardiac surgery* 1997; 12: 102.
4. Ruvolo G, *Principi di cardiocirurgia* Poletto editore, 2002; cap.2: 16.
5. Roberts W.C. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983, 51:1005-1028.
6. Roberts W.C., Cohen S.L. Left ventricular papillary muscles, description of the normal and a survey of 27 conditions causing them to be abnormal. *Circulation* 1972;46:138-154.

7. B Gallet. Use of Echocardiography in mitral regurgitation for the assessment of its mechanism and etiology for the morphological analysis of mitral valve. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 2003; 52: 70-77.
8. B Gallet. Use of Echocardiography in mitral regurgitation for the assessment of its mechanism and etiology for the morphological analysis of mitral valve. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie* 2003; 52: 70-77.
9. Edmunds H Jr, Gorman RC et al. Cardiac surgery in the adult. Second Edition, 2003; cap 28.
10. Rankin JS, Hickey MSJ, Smith LR, Muhlbaier L, Reves JG, Pryor DB, Wechsler AS. Ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1989; 79(Suppl I). I-116-21.
11. McGee EC, Gillinov MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, Mc Carthy PM, Cosgrove DM. Recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischeic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2004; 128: 916-924.

12. Iung B. Management of ischemic mitral regurgitation. *Heart* 2003; 89: 459-64.
13. Barzilai B, Gessler C, Perez JE et al. Significance of Doppler-detected mitral regurgitation in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1988; 61:220.
14. Levine R.A., Scheamenthal.E.. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution. From paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005; 112: 745-758
15. Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C. et al.: Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction: Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997; 96:827-833.
16. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S., Matsukida K., Koriyama C., Kisanuki A., Minagoe S., Levine R.A., Tei C.T.: Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125: 135-143.

17. Komeda M., Glasson J.R., Bolger A. F., Daughters G.T., Ingels N.B., Miller D.C.: Papillary muscle – left ventricular wall “complex”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 292-301.
18. Agricola E., Opizzo M., Maisano F., De Bonis M., Schinkel A.F.K., Torracca L., Margonato A., Melisurgo G., Alfieri O.: Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiographic* 2004; 5: 326-334.
19. Uemura T., Otsuji Y., Nakashiki K., Yoshifuku S., Maki Y., Yu B., Mizukama N., Kuwahara E., Hamasaki S., Biro S., Kisanuki A., Minagoe S., Levine R.A., Tei C.: Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodelling. *JACC* 2005; 46: 113-9.
20. Tibayan F.A., Rodriguez F., Zasio M.K., Bailey L., Liang D., Daughters G.T., Langer F., Ingels N.B., Miller D.G.: Geometric Distorsion of the mitral valvular-

ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 108(supplII): II-116-II-121.

21. Lai D.T., Tabayan F.A., Myrmet T., Timek A.T., Dagum P., Daughters T., Liang D., Ingles N.B., Miller D.G.: Mechanistic insights into posterior mitral leaflet inter-scallop malcoaptation during acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2002; 106 (suppl.I): I-40-I-45.

22. Schwammenthal E., Popescu A.C., Popescu B.A., Freimark D., Eldar M., Feinberg M.S.: Mechanism of mitral regurgitation in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:306-309.

23. Hung J., Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E., Levine R.A.: Mechanism of dynamic regurgitation orifice area variation in functional mitral regurgitation. *JACC* 1999; 33:538-45.

24. Hung J., Papakostas L., Tatha S.A., Hardy B.G., Bollen B.A., Duran C.M., Levine R.A.: Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty. *Circulation* 2004; 110:suppl.II: II85-II 90.

25. Kono T., Sabban H.N., Rosman H., Alam M., Jafri S., Stein P.D., Goldstein S.: Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia. *JACC* 1992; 19: 1101-5.
26. Yamauchi T., Taniguchi K., Kuki S., Masai T., Boro H., Nishino M., Fujita S.: Evaluation of the valve leaflet morphology after mitral valve reconstruction with a concept “coaptation length index”. *J Card Surg* 2004; 19: 535-538.
27. Watanabe N., Ogasawara Y., Yamaura Y., Kawamoto T., Toyota E., Akasaka T., Yoshida K.: Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *JACC* 2005; 45: 763-9.
28. Fattouch K, Sampognaro R, Speziale G, Salardino M, Novo G, Caruso M, Novo S and Ruvolo G. Impact of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1187-1194.

29. De Castro S, Pandian N, Fedele F. Manuale di ecocardiografia clinica. Time science international medical publisher, Cap.2 pag.32 e ss., Cap.7 pag.105 e ss.
30. Grigioni F, Enriquez-Sarano M Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assesment. *Circulation*. 103: 1759-64, 2001.
31. Bach D.S., Deeb G.M., Bolling S.F.: Accuracy of intraoperative transesophageal echocardiography for estimating the severity of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1995; 76:508-512.
32. Lancellotti P., Troisfontaines P., Toussant A.C., Pierard L.A. Prognostic importance of exercise –induce changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1713-1717.
33. Lancellotti P., Lebrun F., Pierard L.A. Determinants of exercise –induce changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JACC* 2003; 42:1921-1928.

34. Jlang L., Ye Q.-W., Gilon D. et al. Dobutamine stress echo in patients with inferior wall motion abnormalities insights into the mechanism of incomplete mitral leaflet closure. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: S45.
35. Uemura T., Otsuji Y., Nakashiki K., Yoshifuku S., Maki Y., Yu B., Mizukama N., Kuwahara E., Hamasaki S., Biro S., Kisanuki A., Minagoe S., Levine R.A., Tei C. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodelling. *JACC* 2005; 46: 113-9.
36. 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 Society of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2012; 33 : 2451-2496.
37. Zoghbi WA, Enriquez Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. American society of echocardiography report recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-

dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* July 2003; 13:782-786.

38. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr KJ., Bailey KR., Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assesment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.

39. Adams DH, Chen RH, Byrne JG, Improving outcomes in patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing combined CABG and mitral annuloplasty. *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-462.

40. Levine R.A., Schwammenthal E. Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution - From Paradoxes to Unifying Concepts. *Circulation* 2005; 112(5):745-58.

41. Bonow RO., Carabello BA., Erwin JP et al.. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association on behalf of the Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-88.

42. Czer LS., Maurer G., Trento A., DeRobertis M, Nessim S, Blanche C, et al. Comparative efficacy of ring and suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1992; 86 (5 Suppl): II46-II52.

43. Bax J.J., Braun J., Somer S.T., Klautz R, Holman ER, Versteegh MI, et al.: Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 2): 103-8.

44. Hickey M.S., Smith L.R., Muhlbaier L.H., Harrell FE Jr, Reves JG, Hinohara T, et al.: Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988; 78 (3 Pt2): 151-159.

45. Adler D.S., Goldman L., O'Neil A., Cook EF, Mudge GH Jr, Shemin RJ, et al.: Long-term survival of more than 2000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986; 58: 195-202.

46. Christenson J.T., Simonet F., Bloch A., Maurice J., Velebit V., Schmuziger M.: Should a mild to moderate ischemic mitral valve regurgitation in patients with poor left ventricular function be repaired or not? *J Heart Valve Dis.* 1995; 4: 484–8.

47. Duarte I.G., Shen Y., MacDonald M.J., Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A.: Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: Late results. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68:426-30.

48. Benedetto U., Melina G., Roscitano A., Fiorani B., Capuano F., Sclafani G.: Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 109-14

49. Arcidi J.M., Hebel R.F., Craver J.M., Jones E.L., Hatcher C.R., Guyton R.A.: Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 951-9.

50. Dion R., Benetis R., Elias B., Guennaoui T, Raphael D, Van Dyck M, et al.: Mitral valve procedures in ischemic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 (Suppl 2): 124-9.

51. Stein J.H.: *Medicina interna - Volume. Edizione italiana coordinata da P.Puddu Editoriale Grasso, Parte II, Cap.2, § 45, pag.337 e ss.; Parte 2,Cap.4, §56, pag.463 e ss.*

52. Lam B.K., Gillinov A.M., Blackstone E.H., Rajeswaran J, Yuh B, Bhudia SK, et al.: Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:462-470.

53. Ranganathan N., Lam J.H., Wigle E.D.: Morphology of the human mitral valve, II: the valva leaflets. *Circulation* 1970; 41: 459.

54. Kang DH., Sun BJ., Kim DH., Yun SC., Song JM., Choo SJ., et al.: Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011; 124(11 Suppl): S156.

55. Di Donato M., Dabic P., Castelvechio S, Santambrogio C, Brankovic J, Collarini L, et al.: Left ventricular

geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index e new conicity index comparisons. Eur J Cardiothorac Surgery 2006; 295: S225-S230.

56. Jeong DS, Lee HY, Kim WS, Sung K, Park PW, Lee YT.: Off Pump Coronary Artery Bypass versus Mitral Annuloplasty in Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Apr 17

57. Vassileva CM., Boley T., Markwell S., Hazelrigg S.: Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg.2011; 39(3): 295.

58. Grossi E.A., Crooke G.A., Di Giorgi P.L., Schwartz CF, Jorde U, Applebaum RM, et al.: Impact of moderate functional mitral insufficiency in patients undergoing surgical revascularization. Circulation 2006; 114 (1 Suppl): I573-I576.

59. Srivastava A.R., Banerjee A.I.: Should patients undergoing coronary artery bypass grafting with mild to moderate ischemic mitral regurgitation also undergo mitral

valve repair or replacement? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007; 6: 538-546.

60. Mallidi H.R., Pelletier M.P., Lamb J., Desai N., Sever J.: Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 636–44.

61. Feldman T., Foster E, Glower D.,Kar S., Rinaldi M.J., Fail P., et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364:1395-1406.