

# PROGNOSI NEL SOGGETTO CON SCOMPENSO CARDIACO. CHE RUOLO HA L'INSUFFICIENZA DELLA TRICUSPIDE?

*D. Bellavia, A. Calabrese, E. D'Elia, M. Gori, A. Iacovoni, R. Sebastiani,  
C. Vittori, E. Duino, M. Senni, A. Gavazzi*

**Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo.**

IT: Insufficienza Tricuspidale; ITF: Insufficienza Tricuspidalica Funzionale;  
SC: Scompenso Cardiaco.

## **L'insufficienza tricuspidalica**

Se paragonata all'insufficienza mitralica, l'insufficienza tricuspidalica (IT) è stata a lungo ignorata dalla comunità scientifica: una ricerca su PubMed relativa ad articoli pubblicati dal gennaio 1900 al settembre 2012 utilizzando il termine "insufficienza mitralica" genera 24.013 documenti, mentre il termine "insufficienza tricuspide" soltanto 4.294<sup>1</sup>. Questo squilibrio deriva probabilmente dalla falsa convinzione che l'IT non è clinicamente significativa e il riscontro di un rigurgito severo non è un reperto frequente. Inoltre, dato che l'IT è generalmente rilevata in associazione con valvulopatia sinistra, le sue manifestazioni cliniche tendono ad essere mascherate dalla malattia valvolare sottostante. Tuttavia, ci si è resi conto che i pazienti con IT, se non adeguatamente trattati, inevitabilmente deteriorano e sviluppano sintomi di scompenso cardiaco (SC) refrattario da disfunzione del ventricolo destro, con progressivo peggioramento sino all'exitus<sup>1,2</sup>, a prescindere dalla presenza di disfunzione ventricolare sinistra o di ipertensione polmonare<sup>3</sup>.

## **Eziologia e meccanismo fisiopatologico**

L'IT è generalmente distinta in organica, con malattia anatomica intrinseca della valvola tricuspide, e funzionale (ITF), in assenza di anomalie strutturali della valvola. Il rigurgito organico risulta da alterazioni strutturali primitive della valvola e può derivare da condizioni patologiche congenite o acquisite, ma spiega soltanto l'8-10% di tutte le forme gravi di IT<sup>4,5</sup>. Il rigurgito funzionale consiste in una dilatazione e deformazione geometrica dell'anello tri-

cuspidalico conseguente a patologie primitive, per cui è usato correntemente il termine di rigurgito tricuspidalico secondario. L'ITF è spesso causata da un aumento del post-carico ventricolare destro ed è associata con le fasi avanzate di valvulopatie o di patologie del cuore sinistro, ma anche a ipertensione polmonare o a malattie del miocardio o polmonari. Questa forma di insufficienza non è un'entità veramente funzionale, in quanto comporta anomalie anatomiche intrinseche dell'apparato valvolare tricuspidalico, come la dilatazione e la deformazione anulare. Come regola pratica generale, da accettare naturalmente con la dovuta cautela, è stato suggerito che una pressione sistolica polmonare  $>55$  mm Hg si associa in genere a IT secondaria, in assenza di patologia dell'apparato valvolare tricuspide, mentre una IT significativa con una pressione sistolica polmonare  $<40$  mm Hg rappresenta probabilmente un problema primitivo-organico a carico della valvola <sup>6</sup>.

### **Epidemiologia**

Singh et al. hanno esaminato la coorte di pazienti dello studio Framingham che comprendeva una valutazione color-flow Doppler dell'IT in un totale di 2.252 pazienti <sup>7</sup>. La prevalenza di IT di qualunque grado, anche minimo, era dell'82% nei maschi e dell'86% nelle donne, mentre una IT moderata-severa era presente nel 15% dei maschi e nel 18% delle donne. I predittori indipendenti di IT severa erano l'età, un basso indice di massa corporea, e il sesso femminile, con odds ratios rispettivamente di 1.5 per 9.9 anni, 0.7 per 4.3 kg/m<sup>2</sup>, ed 1.2. In circa il 75% dei casi una ITF si associa a valvulopatia mitralica, malattie del cuore sinistro, disfunzione ventricolare destra o ipertensione polmonare di qualsiasi eziologia, mentre nel 14% dei casi il rigurgito si verifica in assenza di queste condizioni patologiche e in assenza di evidente malattia organica della valvola tricuspide <sup>8</sup>.

### **Storia naturale**

La storia naturale è ancora poco conosciuta, ma è noto che l'ITF, in assenza di trattamento, può portare a insufficienza ventricolare destra irreversibile, SC e morte. In un ampio studio retrospettivo, basato su 5.223 pazienti, Nath et al. hanno sottolineato il forte rapporto tra IT severa ed aumento dell'incidenza di dilatazione e disfunzione del ventricolo destro <sup>3</sup>. Gli autori hanno riportato che, indipendentemente dall'età, dalla funzione ventricolare sinistra e dalla pressione arteriosa polmonare, l'IT severa era un forte predittore di mortalità in generale. Fino a poco tempo fa, il posticipo della riparazione della valvola tricuspide era generalmente accettato nei pazienti con ITF, sulla base della convinzione che essa sarebbe regredita una volta che la patologia sinistra primaria fosse stata trattata <sup>5</sup>. Questo approccio conservativo influenza ancora oggi la pratica chirurgica, e la riparazione della valvola tricuspide rimane una procedura eseguita poco frequentemente. Una IT da moderata a severa colpisce circa 1.6 milioni di pazienti negli Stati Uniti, di cui solo 8.000 vengono sottoposti ogni anno a trattamento chirurgico <sup>9</sup>. Questo si traduce in un numero elevato di pazienti trattati in modo non adeguato. Negli ultimi anni molti studi hanno prodotto evidenze a favore di un approccio chirurgico più

aggressivo della ITF <sup>10,11</sup>. Di fatto, la riparazione o sostituzione chirurgica della valvola tricuspidè è l'unico trattamento effettivamente correttivo attualmente disponibile, ma gli interventi chirurgici per IT sintomatica vengono ritenuti ad alto rischio, in particolare nei candidati a "redo" dopo la correzione di precedente valvulopatia sinistra. Un ulteriore problema nella gestione clinica di questa patologia è il tasso di recidiva di ITF significativa dopo riparazione valvolare chirurgica, che è notevole, con una prevalenza dal 10% al 45% <sup>12-14</sup>. Quanto detto sottolinea l'importanza di una diagnosi anatomica dettagliata prima di orientarsi verso una riparazione piuttosto che una sostituzione valvolare. Infine, nonostante l'accordo generale sulla necessità di un'adeguata selezione dei pazienti e la tempistica ottimale del trattamento chirurgico di ITF, tuttora mancano dei criteri obiettivi che guidino i clinici in una valutazione appropriata dei pazienti con questa patologia.

### **Caratteristiche cliniche**

Anche se grave, l'IT può essere ben tollerata per anni e i sintomi prevalenti sono spesso quelli delle malattie associate. I reperti obiettivi più importanti di IT sono relativi alle caratteristiche del soffio e allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia destra. Nelle prime fasi della malattia in genere non vi sono sintomi, successivamente si sviluppano sintomi e segni di SC destro, cioè astenia, dispnea, perdita di peso, cachessia, cianosi e ittero. Il progressivo ingrandimento atriale, prima destro e poi sinistro, esita inevitabilmente in fibrillazione atriale, con ulteriore peggioramento delle condizioni di riempimento ventricolare, e aggravamento dei sintomi di SC. All'esame obiettivo un'accurata ispezione delle vene giugulari esterne può rilevare le classiche onde sistoliche C/V associate a grave IT; in caso di sovraccarico pressorio destro l'itto parasternale può essere spostato in alto e verso la linea parasternale sinistra. Alla palpazione si può rilevare una epatomegalia, spesso con bordo pulsatile. Il soffio da IT si ascolta al meglio sulla linea parasternale destra in basso, a volte irradiato all'area epatica, può essere più forte in inspirazione (segno di Carvallo), a causa dell'aumentato ritorno venoso indotto e, in base alla gravità, può occupare un periodo variabile della sistole. In caso di ipertensione polmonare, vi è un rinforzo della componente polmonare del secondo tono. Sono comuni i segni di insufficienza cardiaca destra, con quadri variabili di congestione periferica, edema, ascite sino all'anasarca <sup>6</sup>. Va notato che questi reperti classici possono essere assenti nella IT moderata o anche severa, in particolare in presenza di una grande compliance dell'atrio destro.

### **Valutazione strumentale**

L'Ecocardiografia, con tecnica 2D e 3D e con analisi Doppler (spettrale e color), rappresenta attualmente lo strumento più completo e meglio validato per una valutazione sia qualitativa che quantitativa dell'IT. L'analisi Color Doppler, in particolare, è una tecnica altamente sensibile per il rilevamento dell'IT e fornisce una buona stima semi-quantitativa della severità del rigurgito <sup>15</sup>. L'area del jet di rigurgito correla in modo grossolano con la severità dell'IT: 0-5 cm<sup>2</sup> lieve, 6-10 cm<sup>2</sup> moderata, >10 cm<sup>2</sup> nei casi più severi. Nella pra-

tica clinica, una valutazione ispettiva dell'area di rigurgito ottenuto al color rappresenta la base dell'analisi, con stime qualitative che espongono a errori anche sostanziali.

L'analisi spettrale del flusso di rigurgito al Doppler a onda continua (CW) offre ulteriori elementi e una maggiore precisione: la velocità massima del getto di rigurgito tricuspide riflette il gradiente pressorio fra ventricolo e atrio destro durante la sistole e permette di calcolare con ottima precisione il valore di pressione polmonare sistolica e media. Già la semplice forma del profilo di velocità dell'IT offre un indizio importante della gravità del rigurgito. Il profilo di rigurgito è solitamente parabolico, mentre nei casi di grave rigurgito associato a elevate pressioni in ventricolo destro si osserva una rapida equalizzazione della pressione atriale con quella in ventricolare destra. In questo caso si verifica una rapida decelerazione del flusso al tracciato Doppler: il profilo spettrale assume forma triangolare, e si parla di "segno V".

Ulteriori indizi indiretti della gravità del rigurgito sono il profilo di densità del Doppler CW, le dimensioni di ventricolo e atrio destro, il movimento paradossale del setto interventricolare e il rigonfiamento sistolico del setto interatriale verso l'atrio sinistro. In caso di grave ITF, l'inversione di flusso venoso sistolico in vene polmonari è un segno specifico ma poco sensibile.

Una valutazione dell'IT ancora più precisa, ossia più quantitativa, è garantita dalla misurazione della larghezza della vena contratta e dalla valutazione dell'area di isovelocità prossimale, o "Proximal Isovelocity Surface Area" (PISA).

### **Insufficienza tricuspide e prognosi**

L'utilità dell'IT nella stratificazione prognostica del paziente cardiopatico è stata valutata in diversi studi e su differenti popolazioni. Vi sono numerosi quesiti ancora non risolti: il primo e forse più importante consiste nel capire se l'IT è un predittore indipendente di mortalità, oppure se semplicemente si associa a predittori "forti" di aumentato rischio, ma di per sé sia poco rilevante nella stratificazione prognostica. In altre parole, il paziente con IT ha un aumentato rischio di morte a causa dell'IT stessa, o in quanto l'IT si associa ad altre condizioni patologiche, quali bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ipertensione polmonare, dilatazione e/o una disfunzione del ventricolo destro, che sarebbero i veri fattori prognostici e il cui effetto è anche quello di causare IT. Uno degli studi maggiori per numerosità del campione e più frequentemente citato in letteratura nell'analisi dell'importanza prognostica dell'IT nella popolazione generale, è quello completato nel contesto dei Veteran's Affairs Hospitals della California da Nath e collaboratori<sup>3</sup>. Gli Autori hanno condotto un'analisi retrospettiva su 5.223 pazienti valutati presso i laboratori di ecocardiografia della rete ospedaliera dei Veterans nel periodo fra il 1998 e il 2002. Lo studio aveva l'obiettivo di analizzare l'effetto della gravità dell'IT sulla mortalità per qualsiasi causa. Usando i criteri di Framingham, l'IT era classificata qualitativamente lieve, se il rapporto fra area del jet di rigurgito e l'area atriale destra era <19%, moderata, se il rapporto era compreso fra il 20% ed il 40%, o grave se >41%<sup>7</sup>. La dilatazione del ventricolo destro era considerata minima se il diametro ventricolare destro era superiore a due terzi, ma ancora inferiore al diametro ventricolare sinistro, moderata se il ventri-

colo destro eguagliava il sinistro, e grave se il ventricolo destro era maggiore del sinistro. La funzione sistolica ventricolare destra era stimata come normale o ridotta in base a due criteri, la presenza di anomalie della cinesi a carico di qualsiasi parete del ventricolo destro, e un valore di TAPSE  $<2$  cm. La popolazione in studio non viene caratterizzata in modo accurato, viene riportata l'età ( $66.5 \pm 12.8$  anni) ma omessi dati clinici, demografici o epidemiologici, che permettano di identificare una specifica malattia o gruppo in studio. Gli Autori si limitano a una valutazione semi-quantitativa dell'IT e delle dimensioni del ventricolo destro, riportando la frazione di eiezione come unico parametro di funzionalità del ventricolo sinistro. Durante un follow-up medio di  $498 \pm 402$  giorni è deceduto il 15.6% ( $n=815$ ) dei pazienti. La sopravvivenza a 1 anno dei pazienti con IT moderata-severa, primitiva e/o secondaria senza distinzione, era significativamente peggiore di quella dei pazienti senza IT o con IT minima (63.9% vs 91.7%,  $p<0.001$ ). L'osservazione più interessante dello studio è che i pazienti con IT moderata (HR 1.17) o grave (HR 1.31) avevano una prognosi peggiore di quelli senza IT, anche dopo la correzione per età, frazione di eiezione ventricolare sinistra, diametro della vena cava inferiore e dimensioni e funzione del ventricolo destro. In un sottogruppo di pazienti con IT e pressione in arteria polmonare ottenuta invasivamente, solo l'IT (severa vs lieve: HR 1.23; moderata vs lieve: HR 1.08), la pressione arteriosa polmonare e l'età erano associati ad un aumento della mortalità. I risultati non erano significativamente influenzati dall'esclusione dei pazienti con anomalie morfologiche della tricuspide ( $n=52$ ) o impianto di anello per anuloplastica o di valvola bioprotesica ( $n=12$ ). Gli Autori concludono che una IT severa è associata a peggiore sopravvivenza, indipendentemente da pressione arteriosa polmonare, dimensioni del ventricolo destro, dilatazione della vena cava inferiore e frazione di eiezione ventricolare sinistra.

### **L'insufficienza tricuspide nella stratificazione prognostica del paziente con scompenso cardiaco**

È ben dimostrato che nello SC una ridotta frazione di eiezione del ventricolo destro è un forte predittore di morte o di trapianto urgente. Ghio et al. hanno eseguito una valutazione comprensiva di cateterismo cardiaco destro in 379 pazienti con SC da moderato a grave di varia eziologia e frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $<35\%$ , e ne hanno osservato l'outcome per un tempo mediano di 17 mesi<sup>16</sup>. Sia una pressione polmonare media elevata che una bassa frazione di eiezione del ventricolo destro risultavano predittori indipendenti di sopravvivenza, e i pazienti con pressione arteriosa polmonare media elevata e frazione di eiezione del ventricolo destro ridotta, erano quelli con la prognosi peggiore. A oggi, i dati più numerosi che valutano il significato prognostico della funzione ventricolare destra nello SC vengono da una analisi post hoc dello studio BEST (Beta-blocking Estimation of Survival Trial), in cui un totale di 2.008 pazienti con SC, classe funzionale NYHA III-IV e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $<35\%$ , sono stati seguiti per un periodo medio di 24 mesi<sup>17</sup>. Una frazione di eiezione del ventricolo destro  $<40\%$ , valutata con ventricolografia radioisotopica, si associava ad un aumentato rischio di mortalità od ospedalizzazione. Tuttavia, dopo l'aggiustamento per i potenziali fattori confondenti, quali: età, sesso, comorbilità o frazione di eiezione

ventricolare sinistra, solo la presenza di una frazione di eiezione ventricolare destra <20% rimaneva associata in modo indipendente con l'endpoint combinato di aumento di mortalità e di ospedalizzazione (hazard ratio 1.32;  $p=0.034$ ). È interessante notare che il 37% dei pazienti che avevano una frazione di eiezione ventricolare destra preservata (>40%) aveva anche una frazione di eiezione ventricolare sinistra più elevata e una durata dello SC più breve. Pertanto, la funzione del ventricolo destro può rappresentare un parametro importante nella valutazione dei pazienti con SC in stadio più avanzato. In un recente studio, Olson et al. hanno studiato l'outcome di 156 pazienti ricoverati con la diagnosi di insufficienza cardiaca scompensata in cui la frazione di eiezione ventricolare sinistra era <40%<sup>17</sup>. Gli Autori hanno analizzato il valore prognostico del Doppler tissutale (Tissue Doppler Imaging, o TDI) sulla mortalità a lungo termine (morte cardiovascolare e ospedalizzazione). Nel corso di un follow-up medio di 829 giorni, il 28% dei pazienti era deceduto. La funzionalità sistolica e diastolica combinata del ventricolo destro, ottenuta tramite TDI ( $S'+E' <18.5$  cm/s), all'analisi multivariata era un predittore indipendente di elevata mortalità cardiovascolare (HR 1.99). La funzione ventricolare destra è anche un importante fattore predittivo della capacità di esercizio in pazienti con SC prevalentemente sinistro. In una popolazione di soggetti con SC sistolico, il 70% dei quali aveva cardiomiopatia dilatativa post-ischemica, la frazione di eiezione ventricolare sinistra era un predittore significativo di consumo di ossigeno al picco ( $VO_2$ -Max) all'analisi univariata, ma non all'analisi multivariata<sup>18</sup>. Solo la frazione di eiezione ventricolare destra e l'indice cardiaco al picco dell'esercizio risultavano predittori significativi del  $VO_2$ -Max nell'analisi multivariata.

Hung et coll. hanno analizzato una popolazione di 117 pazienti con SC avanzato in lista per trapianto cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra e IT, e hanno valutato la mortalità in relazione ai parametri clinici ed ecocardiografici di dilatazione e di funzionalità ventricolare, sia destra che sinistra<sup>19</sup>. I pazienti erano classificati in base alla presenza o meno di IT moderata-severa ed era valutato un endpoint combinato di mortalità per qualsiasi causa o ricovero per SC acuto. La presenza di IT era fortemente associata con dilatazione ed ipocinesia del ventricolo destro. Infatti, una ipocinesia del ventricolo destro era presente nell'82% dei pazienti del gruppo IT<sup>+</sup> e nel 34% del gruppo IT<sup>-</sup>. Analogamente, il 75% dei pazienti nel gruppo IT<sup>+</sup> aveva dilatazione del ventricolo destro rispetto al solo 23% dei pazienti nel gruppo IT<sup>-</sup>. Nel corso di un follow-up medio di 357 giorni, il 56% dei pazienti aveva sviluppato l'endpoint combinato, il 28% dei pazienti era stato ricoverato per necessità di terapia con inotropi in infusione o assistenza meccanica e il 29% era deceduto. Per tutti i 117 pazienti, la sopravvivenza libera da eventi era significativamente più lunga per il gruppo IT<sup>-</sup> ( $p=0.002$ ). In base alla stima sul primo anno di follow-up, la sopravvivenza libera da eventi nei pazienti IT<sup>-</sup> era del 68% contro il 30% dei pazienti IT<sup>+</sup>. L'analisi multivariata identificava come unici predittori indipendenti dell'outcome predefinito la classe funzionale NYHA e la presenza di IT moderata-severa. Gli Autori concludono che nei pazienti con SC grave valutati per trapianto, la presenza di IT moderata-severa all'ecocardiografia è in grado di predire una minore sopravvivenza libera da eventi. Inoltre, l'IT è un marcatore essenziale di disfunzione ventricolare destra, associata in modo significativo a dilatazione, ipocinesia, o disfunzione ventricolare destra. Poiché

nessun paziente aveva evidenza di anomalie morfologiche dei lembi valvolari o dell'apparato valvolare tricuspidalico, lo studio porta elementi a favore dell'ipotesi che nello SC avanzato l'IT severa sia un marker di disfunzione sistolica ventricolare destra ed è di origine funzionale. Lo studio più recente sul ruolo della IT nella stratificazione prognostica dei pazienti con SC avanzato è quello di Neuhold<sup>20</sup>. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico a lungo termine condotto tra il 1995 e il 2003 su 576 pazienti ambulatoriali con SC cronico<sup>19</sup>. La gravità dell'IT era valutata utilizzando un approccio integrativo analitico e quantitativo, in linea con le più recenti raccomandazioni europee. La popolazione era divisa in due gruppi, IT assente/lieve vs IT moderata/severa, e l'outcome è stato valutato con un endpoint combinato predefinito di morte, trapianto di cuore, o impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare. Secondo questa definizione, 386 pazienti nel corso di un follow-up medio di 69 mesi hanno raggiunto l'endpoint combinato. È interessante notare come la prevalenza dell'outcome sia stata simile nei pazienti con IT moderata e IT severa. Ciò nonostante, il modello di Cox multivariato rivelava in modo definitivo come la presenza di IT non fosse un predittore indipendente di outcome. Si identificava invece una significativa interazione tra IT e funzione sistolica del ventricolo sinistro. Gli Autori hanno allora analizzato separatamente l'impatto della IT nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra lieve o moderata e in quelli con funzione gravemente depressa: la presenza di IT risultava un fattore predittivo indipendente di mortalità/trapianto solo nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra lieve-moderata, ma non nei soggetti con disfunzione severa. Il grading della disfunzione era definito su base clinica (classe funzionale NYHA), ecocardiografica (frazione di eiezione ventricolare sinistra, presenza di insufficienza mitralica) e biochimica (livelli di NT-proBNP) con esiti analoghi. In base a questo studio nello SC avanzato l'IT non sarebbe un predittore indipendente di mortalità, ma in caso di grave disfunzione ventricolare sinistra, altri parametri, quali classe NYHA, presenza di rigurgito mitralico funzionale, frazione di eiezione ventricolare sinistra, e livelli di NT-proBNP, risultano più affidabili nel predire un outcome negativo. Tuttavia, i risultati dello studio devono essere valutati con cautela, in quanto derivano da un'analisi retrospettiva, con tutte le limitazioni ed i possibili bias correlati, e su un campione numericamente insufficiente.

Un altro quesito importante è se l'ITF rappresenti un fattore prognostico indipendente di mortalità anche nei pazienti con SC e coesistente insufficienza mitralica funzionale. In questo contesto, la prima pubblicazione è di Koelling et al.<sup>21</sup> all'Università del Michigan, seguita recentemente da un'analisi condotta da Agricola e coll. all'Ospedale San Raffaele di Milano<sup>22</sup>. I due studi sono retrospettivi e hanno risultati per certi aspetti sovrapponibili. Lo studio statunitense ha valutato retrospettivamente 1.421 pazienti, 68% maschi, età media 62 anni, con cardiomiopatia dilatativa a varia eziologia e frazione di eiezione ventricolare sinistra <35% (media 20%), seguiti per un tempo medio di 365 giorni per l'endpoint combinato di morte (avvenuta nel 32%) o trapianto (eseguito nel 28%). Lo studio italiano ha arruolato 373 pazienti (74% maschi, età media 68 anni) con cardiomiopatia dilatativa (frazione di eiezione media 35%) ischemica o non ischemica, con un follow-up medio di 32 mesi, e un endpoint combinato di morte (avvenuta nel 35% dei casi) o ricovero per SC acuto (avvenuto nel 26%). Entrambi gli studi hanno valutato la presenza e

la severità del rigurgito mitralico e tricuspide funzionale. Lo studio italiano si caratterizza per aver eseguito una stima quantitativa della severità del rigurgito, per aver valutato il valore di pressione polmonare sistolica e per aver analizzato parametri di funzione ventricolare destra. La prevalenza di insufficienza mitralica funzionale moderata/severa e di ITF moderata/severa era nella casistica statunitense del 49% e del 35%, mentre nella casistica italiana rispettivamente del 65% e del 34%. L'analisi di sopravvivenza multivariata dava risultati simili nei due studi. Nello studio statunitense, predittori indipendenti dell'outcome morte/trapianto erano sia l'insufficienza mitralica che l'IT moderata/severa (HR 1.8  $p < 0.006$  e HR 1.5  $p 0.03$ , rispettivamente), unitamente alla presenza di coronaropatia, cancro, frequenza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra (HR 0.97,  $p 0.02$ ). Nello studio italiano, in modo analogo, l'analisi dava come predittori indipendenti di outcome sia l'insufficienza mitralica che l'ITF moderata/severa (HR 1.9  $p 0.02$  e HR 1.4  $p 0.01$ ), ma anche i valori di pressione polmonare sistolica (HR 1.1  $p 0.01$ ) e disfunzione ventricolare destra (HR 2.4  $p 0.02$ ); altri predittori indipendenti erano la classe funzionale avanzata (NYHA III/IV), la fibrillazione atriale, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e l'insufficienza renale. In sintesi, entrambi gli studi supportano il ruolo della ITF come predittore indipendente di mortalità nei pazienti con SC e scadimento della funzione sistolica. Lo studio di Agricola e coll. va un passo avanti, indicando come la presenza di ITF sia un predittore indipendente anche quando il modello venga statisticamente aggiustato per possibili confounders, quali la pressione polmonare sistolica e la disfunzione ventricolare destra.

## Conclusioni

L'evidenza finora disponibile in letteratura riguardo il rapporto tra IT e prognosi dello SC si basa interamente su analisi retrospettive, in gran parte non recenti, e che spesso non considerano covariate ritenute oggi essenziali, quali le informazioni di carattere epidemiologico o biochimico, l'eziologia, i parametri di funzione ventricolare sinistra o di funzione renale. La maggioranza degli studi supporta l'ipotesi che l'ITF sia un predittore indipendente di outcome negativo sia nella popolazione generale che nei pazienti con SC. Tale ruolo sembrerebbe svincolato da parametri che hanno una forte correlazione, sia fisiopatologica che statistica, con l'IT, quali l'ipertensione polmonare o la disfunzione sistolica del ventricolo destro. Nei pazienti in bassa classe funzionale NYHA, con ventricolo sinistro non dilatato e funzione sistolica preservata, l'IT riscontrata come reperto isolato assume il ruolo molto importante di predittore prognostico indipendente. Invece, nei pazienti con SC avanzato in classe funzionale NYHA elevata, con ventricolo sinistro dilatato, bassa frazione di eiezione e insufficienza mitralica funzionale, l'IT sembra essere un surrogato prognostico degli indici di funzionalità del cuore sinistro. L'istituzione di un registro clinico multicentrico su larga scala in pazienti con SC, in cui il dato relativo all'IT sia raccolto in maniera sistematica, potrebbe contribuire a chiarire definitivamente il ruolo dell'ITF nella progressione della sindrome e nel determinismo della prognosi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kim WH, Yuasa T, Minagoe S. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using Tei index. *J Am Soc Echo* 2010; 44:415-9
- 2) Topilsky Y, Tribouilloy C, Michelena HI, et al. Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quantitative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence. *Circulation* 2010; 122:1505-13
- 3) Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:405-9
- 4) Cohen SR, Sell JE, McIntosh CL. Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. II. Nonoperative management, tricuspid valve annuloplasty, and tricuspid valve replacement *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 98:321-24
- 5) Braunwald NS, Ross J Jr, Morrow AG. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation* 1967; 35:163-69
- 6) American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, et al. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114:e84-e231
- 7) Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83:897-902
- 8) Porter A, Shapira Y, Wurzel M. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis* 1999; 8:57-62
- 9) Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:1258-62
- 10) Chan V, Burwash IG, Lam B K. Clinical and echocardiographic impact of functional tricuspid regurgitation repair at the time of mitral valve replacement. *Ann Thoracic Surg* 2009; 98:1209-15
- 11) Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *The Annals of thoracic surgery* 2005; 79:127-32
- 12) Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2006; 114:1492-8
- 13) Onoda K, Yasuda F, Takao M. Long-term follow-up after Carpentier-Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:796-99
- 14) McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:624-35
- 15) Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:307-32
- 16) Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:183-8
- 17) Olson J, Samad BA, Alam M. The prognostic significance of right ventricular tissue Doppler parameters in patients with left ventricular systolic heart failure: an observational cohort study. *Heart* 2012; 98:1142-5

- 18) *Hummel YM, Bugatti S, Damman K, et al.* Functional and hemodynamic cardiac determinants of exercise capacity in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2012; 110:1336-41
- 19) *Hung J, Koelling T, Semigran MJ, et al.* Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1301-3, A10
- 20) *Neuhold S, Huelsmann M, Pernicka E, et al.* Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *Eur Heart J* 2013; 34:844-52
- 21) *Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al.* Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144:524-9
- 22) *Agricola E, Stella S, Gullace M, et al.* Impact of functional tricuspid regurgitation on heart failure and death in patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:902-8