



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Istituto di Anatomia Patologica della Facoltà di Medicina e Chirurgia

**DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE CARDIOLOGICHE
E METODOLOGIA CLINICA**

CICLO 18°

TITOLO TESI

**“IMPATTO DELLA DIAGNOSTICA ECOCARDIOGRAFICA
PRENATALE SULL’OUTCOME delle CARDIOPATIE CONGENITE”**

Coordinatore: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore: Ch.ma Prof.ssa Ornella Milanese

Dottorando: Alessia Cerutti

31 Gennaio 2008

INDICE

<i>INDICE</i>	3
<i>RIASSUNTO</i>	5
<i>1. INTRODUZIONE</i>	7
1.1 Epidemiologia	
1.2 Eziologia	
1.3 Diagnosi delle cardiopatie congenite	
1.4 Ecocardiografia fetale	
1.5 Counselling	
1.6 Metodiche invasive di diagnosi prenatale	
1.7 Test non invasivi di diagnosi prenatale	
<i>2. SCOPO della TESI</i>	23
<i>3. MATERIALI e METODI</i>	25
3.1 Materiali	
3.2 Metodologia clinica	
3.3 Analisi statistica	
3.4 Confronto tra le popolazioni con e senza diagnosi prenatale di Vs ipoplasico	
<i>4. RISULTATI</i>	31
4.1 Popolazione generale	
4.2 Popolazione con malformazione cardiaca congenita	
4.3 Conduzione della gravidanza	
4.4 Outcome e follow-up dei nati	

4.5 Confronto tra le popolazioni con e senza diagnosi
prenatale di Vs ipoplasico
4.6 Analisi statistica

5. DISCUSSIONE.....	51
6. CONCLUSIONI.....	57
7. ICONOGRAFIA	59
8. BIBLIOGRAFIA	63

“IMPATTO DELLA DIAGNOSTICA ECOCARDIOGRAFICA PRENATALE SULL’OUTCOME delle CARDIOPATIE CONGENITE”

Riassunto

Scopo di questa tesi è analizzare l’impatto della diagnosi ecocardiografica prenatale sull’Outcome delle Cardiopatie Congenite nel nostro centro.

Dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2007 abbiamo effettuato 3950 ecocardiografie in 3620 donne gravide giunte alla nostra attenzione per valutazione cardiaca fetale morfo-funzionale.

Sono stati diagnosticati 407 casi di cardiopatia congenita e di questi se ne è analizzato l’outcome della gravidanza e l’outcome neonatale pre e post cardiocirurgico.

L’età gestazionale media al momento della diagnosi era di 25.3 settimane, minima di 15, massima di 39 con una mediana di 23 ed una moda di 21. L’interruzione di gravidanza è stata praticata nel 22.5% dei feti patologici; di questi il 10.5% presentavano anomalie cromosomiche e/o extracardiache associate; il 3.7% del totale sono morti in utero e tra questi il 42.8% presentava associazione con anomalie cromosomiche e/o extracardiache.

Dieci donne (2.45%) sono state sottoposte a trattamento medico durante la gravidanza per la presenza di disturbi del ritmo fetale: 4 tachiaritmie e 3 bradiaritmie. Una (10%) di queste gravidanze è stata interrotta per grave scompenso fetale alla 22 settimana gestazionale; 9 sono giunte al parto: 6 (66.6%) nati sono vivi e stanno bene all’ultimo controllo, 3 (33.3%) sono deceduti in epoca post-natale.

Duecentottantuno (69%) sono le gravidanze giunte al termine e che hanno espletato il parto, 8 (2%) sono ancora in corso, 16 (3.9%) sono i pazienti persi al follow-up.

Sono vivi all’epoca attuale 218 (77.6%) pazienti con un periodo di follow-up medio di 27, minimo di 1 e massimo di 70 mesi; 181 (73.9%) sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico, 36 (12.8%) a cateterismo cardiaco interventistico perinatale, 64 (22.8%) non sono stati sottoposti a chirurgia.

Sessantatre (22.4%) sono i pazienti deceduti nell’arco di tempo del nostro studio e di questi il 65% dopo intervento cardiocirurgico.

Tre (0.87%) sono stati i falsi positivi e 3 (0.87%) i falsi negativi con una *Sensibilità* dell’esame “ecocardiografia fetale” nel nostro centro del 92.1% ed una *Specificità* del 80.7%.

1.INTRODUZIONE

Il termine di Cardiopatia Congenita si riferisce a tutte le anomalie strutturali del cuore e dei grossi vasi che risultano da errori della morfogenesi durante lo sviluppo embrionale.

1.1 Epidemiologia

Le cardiopatie congenite rappresentano le malformazioni fetali e neonatali più frequenti. La loro incidenza è di 8-10/1000 nati vivi ma aumenta al 3-4 % nei nati morti e al 10-25% negli aborti spontanei.

Nel 70% dei casi le anomalie cardiache si presentano isolate e nel restante 30% sono associate a malformazioni di altri organi ed apparati che possono far parte di una sindrome specifica. Se si considerano gli aborti spontanei e i feti nati morti affetti da cardiopatia, le associazioni a difetti strutturali extracardiaci aumentano al 70% dei casi (1,2).

Lo spettro delle malformazioni cardiache varia da semplici difetti che non alterano la qualità e la prognosi *quoad vitam*, ad anomalie talmente severe e complesse da causare scompenso cardiaco fetale, essere a rischio di vita neonatale o necessitare uno o più interventi cardiocirurgici correttivi e/o palliativi.

Grazie ai progressi in ambito diagnostico, terapeutico ed al continuo rinnovamento delle tecniche chirurgiche ed interventistiche, negli anni si è assistito ad un affinamento nelle cure di questi pazienti permettendo loro una minor ospedalizzazione e una maggior sopravvivenza.

Lo studio di Marelli et al., *Circulation* 2007 (49), ha analizzato la popolazione di soggetti affetti da malformazione cardiaca in Quebec dal 1985 al 2000. Ciò che è emerso è un' aumentata prevalenza sia della popolazione pediatrica che di quella adulti: nel 1985 c'erano molti più bambini che adulti portatori di anomalie cardiache,

mentre nel 2000 il 49% dei soggetti malati era adulto. E' stato inoltre dimostrato che l'età mediana dei bambini con cardiopatia severa è aumentata da 11 a 17 anni dal 1985 al 2000 e che l'età mediana degli adulti affetti da cardiopatia severa è aumentata a 40 anni.

Da quanto scritto si evince che questi difetti congeniti richiedono certamente la dedizione di personale pediatrico ultraspecializzato come il cardiologo ed il cardiocirurgo pediatrici, il neonatologo e l'intensivista; successivamente il piccolo paziente, diventando un adulto portatore di cardiopatia congenita, avrà bisogno di medici che continuino a garantire le migliori cure e un'adeguata assistenza medica. Questa affermazione trova maggior consistenza se si considerano i pazienti cardiopatici congeniti sindromici che hanno bisogno di specialisti come il genetista, il pneumologo, l'endocrinologo, l'infettivologo, il ginecologo, l'ortopedico, il neurologo etc.

1.2 Eziologia

Complessivamente si può affermare che in circa il 75% dei casi l'eziologia delle malformazioni cardiache è poligenica-multifattoriale e cioè le malformazioni sono il risultato di interazioni genetico-ambientali non note di preciso che concorrono all'espressione fenotipica anomala; nel restante 25% dei casi si riconoscono cause cromosomiche, genetiche ed ambientali (50,51).

Cause cromosomiche

Nei nati vivi con cardiopatie congenite l'incidenza delle cromosomopatie è di circa 10%.

Le più frequenti sono la trisomia 21, la trisomia 18, la trisomia 13, la sindrome di Turner, la sindrome di Williams e la microdelezione 22q11 (51,52).

Tabella 1: Cardiopatie congenite e anomalie cromosomiche

Anomalie cromosomiche	% di cardiopatie congenite	Tipi di cardiopatie congenite
Trisomia 21	50	AVSD, DIV, DIA, TOF, COAO
Trisomia 18	100	DIV, DORV, TOF, HLHS
Trisomia 13	80	DIV, DIA, PDA, SteAO, SteP
Trisomia 8	25	DIV
Trisomia 9	80	DIV
Parziale trisomia 22q	60	DIA, DIV, PDA
Turner X0	35	COAO, SteAO, HLHS, SteM
Klynefelter XXY	50	IM
Triploidia	50	DIV, DIA, PDA
Delezione 22q	95	IAA, TA, TOF
Delezione 4p	30	DIA, SteP
Delezione 5p	40	DIV, DIA, SteP

COAO, Coartazione Aortica; DIA, difetto interatriale; DIV, difetto interventricolare; HLHS, Sindrome del Cuore Sinistro Ipoplasico; IAA, interruzione dell'arco aortico; IM, insufficienza mitrale; PDA, dotto arterioso pervio; SteAO, stenosi aortica; SteM, stenosi valvola mitrale; SteP, stenosi valvola polmonare; TA, tronco arterioso; TOF, tetralogia di Fallot; AVSD difetto settale atrio-ventricolare; DORV Ventricolo dx a doppia uscita.

Cause genetiche

Il 5-10% di difetti cardiaci sono legati a malattie date dalla mutazione di un singolo gene.

Le più frequenti sono la sindrome di Noonan, la sindrome di Alagille, la sindrome di Holt-Oram e la sindrome di Marfan. In ognuna di queste sindromi vi sono delle anomalie cardiache più o meno specifiche che si possono associare ad altre malformazioni extracardiache, a difetti nello sviluppo, a ritardo di crescita ed a ritardo mentale. Spesso è presente una variabilità nell'espressione fenotipica ed eterogeneità genetica; dunque il difetto genetico può non essere rilevabile in tutti i soggetti pur in presenza di un quadro fenotipico caratteristico o, viceversa, il difetto genetico può non accompagnarsi a manifestazioni cliniche evidenti.

Per molte sindromi vi è un aumento aspecifico del rischio di cardiopatia congenita (il rischio complessivo di difetti cardiaci è maggiore che nella popolazione generale ma la distribuzione dei vari tipi è uguale); per alcune sindromi vi è un aumentato rischio per difetti cardiaci specifici come ad esempio la stenosi valvolare polmonare nella

sindrome di Noonan. Per altre sindromi vi è un rischio aumentato per uno spettro di malformazioni cardiache: nella sindrome da microdelezione 22q11 sono presenti anomalie cardiache tronco-conali e dell'arco aortico. Occasionalmente un difetto cardiaco è patognomonico per una sindrome (es. la stenosi sopra valvolare aortica nella sindrome di William) o addirittura è necessario per poter far diagnosi di quella sindrome (es. la dilatazione dell'aorta ascendente nella sindrome di Marfan).

Tabella 2: Cardiopatie congenite e loro associazione con sindromi malformative

Difetto cardiaco	Rischio di associazione %	Sindromi
Tetralogia di Fallot	6-10 10-15 10-15 10-19	+21 +13 +18 Delezione 22q11; associazione VACTERL, associazione CHARGE, sindrome di Alagille
Tetralogia di Fallot con atresia polmonare	6	Delezione 22q11; sindrome di Alagille
Interruzione dell'arco aortico	25-50 10-15	Delezione 22q11 Altre
Truncus arteriosus	40	Delezione 22q11
Tetralogia con assenza della valvola polmonare	60+	Delezione 22q11
Ventricolo destro a doppia uscita	5	Cromosomopatie, soprattutto +13, +18
Displasia della valvola polmonare	50+	Sindrome di Noonan
Stenosi periferica dell'arteria polmonare		Sindrome di Williams; sindrome di Alagille
Stenosi aortica sopra valvolare	50	Sindrome di Williams
Coartazione aortica	10	Sindrome di Turner
Difetto settale atrioventricolare (completo e parziale)	50+ 10-20 25	+21; +13; +18 Altre sindromi Non sindromici
Atresia polmonare con difetto interventricolare	22	Delezione 22q11
Atresia polmonare con difetto interventricolare e finestra aorto-polmonare	35	Delezione 22q11; sindrome di Alagille
Difetto interventricolare -inlet -perimembranoso -muscolare -doubly committed	20 10	+21 +21; +18 Anomalie non cardiache Delezione 22q11
Difetto interatriale		Sindrome di Holt-Oram, trombocitopenia (assenza radio); altre
Trasposizione delle grandi arterie	Basso	Varie

Cause ambientali

Il 5% delle cardiopatie congenite è direttamente causato da teratogeni ambientali come alcool, virus, farmaci o da malattie metaboliche che caratterizzano alcune malattie materne croniche, quali ad esempio il diabete e la fenilchetonuria (1,25, 55).

Tabella 3: Principali teratogeni che possono causare anomalie cardiache congenite

Agente teratogeno	Incidenza di CC negli esposti	Tipo di anomalia cardiaca
Antiepilettici	1,5-2%	Stenosi polmonare, CoAo, stenosi aortica, PDA, TGA, DIV, DIA, TOF
Litio	2-4%	Ebstein, difetti settali, atresia tricuspide
Retinoidi	20-25%	Difetti troncoconali
Talidomide	5-10%	TOF, difetti settali
Alcool	5-40%	Difetti settali, PDA, TOF, CoAo
Warfarina		PDA, stenosi polmonare periferica
Rosolia	30-35%	PDA, difetti settali, stenosi arterie polmonari periferiche
Diabete	1-5%	Difetti troncoconali, TGA, CoAo, miocardiopatia ipertrofica
Fenilchetonuria	25-50%	TOF, difetti settali, CoAo
LES	20-40%	Blocco cardiaco completo, cardiomiopatia, L-TGA

CC: cardiopatie congenite; CoAo: coartazione aortica; DIA: difetto interatriale; DIV: difetto interventricolare; LES: lupus eritematosus sistemico; PDA: persistenza del dotto arterioso; TGA: trasposizione delle grandi arterie; TOF: tetralogia di Fallot

Rischio di ricorrenza di malformazione cardiaca

Attualmente si osserva che per una coppia con un figlio affetto da cardiopatia congenita, il rischio di ricorrenza è del 2-3%, che sale al 3-10% se ci sono già due figli cardiopatici. Una madre, portatrice lei stessa una malformazione cardiaca congenita, ha un rischio del 5% di generare un figlio con difetto cardiaco. Mentre il rischio quando il padre è affetto si attesta attorno al 2%. Alcuni tipi di difetti hanno un rischio di ricorrenza maggiore: nella coartazione aortica e nella stenosi aortica questa sale al 10-15%. I difetti settali presentano un rischio di ricorrenza del 2-5% mentre quello della trasposizione dei grandi vasi è inferiore al 2% (52).

Tabella 4: Rischio di ricorrenza per cardiopatie congenite

Difetto cardiaco	Rischio di ricorrenza (%)		
	Un fratello affetto	Padre affetto	Madre affetta
SteAO	2	3	13-18
DIA	2.5	1.5	4-4.5
CAV	2	1	14
COAO	2	2	4
PDA	3	2.5	3.5-4
SteP	2	2	4-6.5
TOF	2.5	1.5	2.5
DIV	3	2	6-10

CAV Canale Atrio Ventricolare; COAO, Coartazione Aortica; DIA, difetto interatriale; PDA, dotto arterioso pervio; SteAO, stenosi aortica; SteP, stenosi valvola polmonare; TOF, tetralogia di Fallot;

1.3 Diagnosi fetale di cardiopatia congenita

Cenni Storici

L'attività cardiaca fetale fu registrata per la prima volta da Callagan e collaboratori nel 1964 identificando il battito cardiaco fetale tramite doppler continuo (16). L'uso combinato della tecnica M e B mode permise poi a Garrett e Robison nel 1970 di misurare le dimensioni totali del cuore (17). Soltanto alla fine degli anni '70 l'indagine condotta mediante gli ecografi bidimensionali in tempo reale permise di visualizzare e di studiare in maniera sistematica le modificazioni del cuore umano nel corso dello sviluppo intrauterino: nel 1977 De Luca rilevò le dimensioni e gli spessori delle strutture cardiache nel II trimestre di gravidanza (18).

Nei primi anni '80, il sistema cardiovascolare del feto era quindi poco indagato e, a parte la possibilità di misurare il battito cardiaco, in forma peraltro approssimativa, il medico era incapace di ottenere informazioni utili sul cuore fetale.

Le prime diagnosi prenatale di malformazione cardiaca risalgono al 1984 grazie al lavoro di Allan e Crawford (19) che documentarono dettagliatamente la anatomia

cardiaca del feto e sfruttarono l'utilità della metodica ecocardiografica nel riconoscimento e nel trattamento delle aritmie fetali. Nel 1984 l'introduzione del Color Doppler ha rappresentato un reale progresso per lo studio della circolazione fetale in quanto ha permesso di individuare per la prima volta nel feto la direzione dei flussi visualizzati simultaneamente su tutti i punti delle camere intra ed extracardiache.

L'ultima innovazione tecnologica nel campo dell'ecocardiografia fetale è rappresentata dall'eco-transvaginale che con un potere di risoluzione nettamente maggiore permette di visualizzare le strutture cardiache fin dal primo trimestre (11°-14° settimana) di gravidanza: siamo ormai arrivati al limite estremo per lo screening precoce delle anomalie cardiache in quanto la formazione dell'ansa cardiaca, il processo di sepimentazione e di connessione arteriosa e venosa del cuore si completa entro l'ottava settimana dal concepimento (20).

La presenza di una finestra acustica pressoché ottimale, data dal liquido amniotico, e l'esigenza di evitare l'esposizione fetale a radiazioni ionizzanti, hanno reso sempre più esclusivo l'uso dell'ecografia nel controllo per immagini della gravidanza e per l'individuazione delle deviazioni patologiche (21-22).

La sorveglianza fetale si applica correntemente in Italia a tutte le gestanti mediante l'esecuzione di tre ecografie:

- a) una al primo trimestre (11-14 SG), utile per la datazione della gravidanza, conoscere il numero di embrioni, la sede di impianto, misurare la translucenza nucale (se supera i 2,8 mm può essere associata ad anomalie del cariotipo, se maggiore di 4 mm può essere indice di cardiopatie).Viene valutato inoltre l'osso nasale che nei feti affetti da trisomia 21 non è visualizzabile nel 60% dei casi.
- b) una al secondo trimestre (20-22 SG), chiamata "morfologica", utile per la biometria e per l'anatomia fetale e che può rilevare la presenza di malformazioni isolate/associate e identificare anomalie minori quali plica nucale >6mm (nel 35% dei feti con trisomia 21), il femore corto (4 volte più

frequente nella trisomia 21), “golf ball” (focolai iperecogeni intracardiaci), intestino iperecogeno (marker di fibrosi cistica, infezione da CMV) e pielectasia renale.

- c) una al terzo trimestre (28-32 SG) che valuta l’accrescimento fetale, la quantità di liquido amniotico, la presenza di anomalie fetali e della placenta.

In particolare Breathnach et al. hanno sottolineato l’importanza dell’ecografia morfologica (II trimestre) nello screening delle malformazioni e delle aberrazioni cromosomiche, e come, insieme all’età materna e ai marker biochimici, se questa risulta alterata sia un fattore importante nella stratificazione del rischio di aneuploidia, tanto da essere stata definita “genetic sonogram” (58).

Naturalmente tale ecografia rappresenta anche la metodica principale capace di studiare le strutture cardiache e vascolari fetali e l’affidabilità di questa metodica è aumentata parallelamente al miglioramento del potere risolutivo delle apparecchiature.

Le linee guida internazionali raccomandano che lo studio cardiaco fetale venga fatto routinariamente in ogni esame ultrasonografico ostetrico, anche nella popolazione a basso rischio per cardiopatia. Nonostante ciò, una larga fetta di cardiopatie congenite rimane misconosciuta fino alla nascita (40-42).

Nella tabella sottostante sono riportate le indicazioni all’ecocardiografia fetale che possono essere suddivise in tre grosse categorie: *fattori fetali*, *fattori materni* e *rischio familiare* (21,57)

Tabella 5: Indicazioni per l’ecocardiografia fetale sulla base del rischio fetale

Anomalie extracardiache	Onfalocele Atresia duodenale Spina bifida VACTER
Cromosomopatie / Sindromi genetiche	
Traslucenza nucale aumentata	
Aritmie	Extrasistolie Tachicardia Tachicardia parossistica sopraventricolare

	Fibrillazione atriale Blocco Atrio-Ventricolare
	Scompenso cardiaco cromosomopatie sindromi
Polidramnios/oligoidramnios	
Ritardo di sviluppo intrauterino	
Ridotti movimenti fetali	
Gravidanza gemellare	
Idrope non immune	

In particolare la misurazione della translucenza nucale, associata al dosaggio nel sangue materno di Free β -hCG e PAPP-A (marcatori biochimici di trisomie fetali) viene detta “duo-test combinato” che costituisce, qualora alterato, indicazione all’ecocardiografia fetale. Inoltre, come precedentemente scritto, la scoperta di una anomalia extracardiaca aumenta la probabilità di riscontrare una malformazione cardiaca. Ferenz et al. hanno rilevato una percentuale del 50% di associazione tra anomalie cardiache ed extracardiache che scende al 25% se si escludono gli aborti spontanei e i nati morti.

Diabete mellito o gestazionale, fenilchetonuria, connettiviti con positività per autoanticorpi materni anti SSA e SSB sono le indicazioni principali per cui la gestante può essere inviata:

Tabella 6: Indicazioni per l’ecocardiografia fetale sulla base del rischio materno

Disordini metabolici	Diabete Fenilchetonuria Difetto enzimatico della tetraidrofolato metilene redattasi
Disordini del connettivo	Lupus eritematoso sistemico Sdr di Sjogren Connettiviti
Assunzione di farmaci in gravidanza	Talidomide Litio Ormoni sessuali Anticonvulsivanti
Infezioni intrauterine	Rosolia Coxsackie virus CMV Virus della parotite Sifilide Toxoplasma

Esposizione a teratogeni	Alcool Chemioterapici Radiazioni ionizzanti Altri
Pre-eclampsia	
Rh- sensibilizzazione	
Tossicodipendenze con positività per HIV	

1.4 Ecocardiografia fetale

Attualmente lo screening per le malformazioni cardiache fetali viene eseguito tramite un'anamnesi accurata per rilevare fattori di rischio e tramite la visualizzazione delle quattro camere cardiache e degli efflussi durante l'ecografia del II trimestre. Allan e Bromley hanno riportato una sensibilità diagnostica per le malformazioni cardiache del 63% se vengono visualizzate le quattro camere che sale all'83% se si aggiunge lo studio degli efflussi (15,40,42).

Le gestanti giudicate a rischio vengono inviate al cardiologo pediatra per l'esecuzione di un'ecocardiografia fetale, indagine di terzo livello, al fine di definire l'anatomia e la prognosi della cardiopatia.

L'ecocardiografia fetale studia l'anatomia cardiaca mediante un approccio sistematico-segmentario, definendone il situs viscerico-atriale, i ritorni venosi sistemici e polmonari, la connessione atrio-ventricolare, il loop ventricolare, la connessione ventricolo arteriosa, le grandi arterie e l'arco aortico. E' inoltre possibile eseguire una valutazione della funzionalità ventricolare mediante la metodica M-mode che si basa sulla misurazione dei diametri delle cavità e degli spessori parietali, e ottenere informazioni sui flussi intra ed extra-cardiaci tramite la tecnica color-Doppler.

Al termine dell'esame è pertanto possibile avere una visione completa della morfologia, della funzionalità e dell'emodinamica del cuore del feto.

Utilizzando questo approccio è possibile identificare la gran parte dello spettro malformativo cardiaco congenito. Occorre tuttavia precisare che esiste una discreta

incidenza di errori diagnostici (soprattutto falsi negativi) e di diagnosi incomplete. Nelle casistiche più recenti viene riportata un'accuratezza della tecnica in termini di sensibilità e specificità che supera il 90% (15, 21) .

Gli errori o le imprecisioni diagnostiche possono dipendere dai seguenti fattori (15,40,59):

- scarsa ecogenicità dei tessuti addominali materni
- oligo/poli-idramnios, movimenti fetali, coni d'ombra da coste o vertebre che impediscono la visualizzazione del cuore
- esperienza dell'operatore: nello studio di Meyer-Wittkopf et al. (60) si dimostra che una diagnosi fetale corretta e confermata dalla diagnosi post-natale è stata possibile nel 59% delle ecografie eseguite da ostetrici e nel 95% in quelle eseguite da cardiologi pediatrici (2% di falsi positivi e 5% di falsi negativi)
- potere risolutivo delle apparecchiature usate
- i difetti cardiaci minori (difetti del setto atriale e del setto interventricolare) spesso non sono riconoscibili per le loro piccole dimensioni e per il fatto che non alterano l'emodinamica in utero.

1.5 Counselling

L'accuratezza dell'indagine è di estrema importanza in quanto le decisioni che conseguono poggiano esclusivamente sui dati di questo esame, senza il confronto con altre metodiche invasive e non invasive.

La diagnosi prenatale permette la consulenza alle famiglie per quanto riguarda il corso della gravidanza, la prognosi post-natale e gli eventuali interventi terapeutici possibili e/o necessari. Inoltre, se l'epoca gestazionale e le norme giuridiche lo permettono, è corretto ricordare la possibilità di optare per l'interruzione volontaria di gravidanza che nello stato italiano è contemplata fino alla 23° settimana di gestazione compiuta (legge 194/'78) (22).

E' giusto sottolineare come sia complesso e delicato il ruolo del cardiologo pediatra che, di fronte alla madre di un feto con malformazione cardiaca, non solo deve possedere un'approfondita e specifica conoscenza dell'anatomia, della fisiopatologia e della possibilità terapeutica del difetto cardiaco ma deve offrire informazioni complete sulla qualità di vita, sulla possibilità che vi siano altre malformazioni o sindromi associate e sui possibili fattori eziologici. La precisione nella definizione della malattia e l'eventuale inquadramento sindromico costituiscono fattori essenziali per un'accurata pianificazione della gestione del futuro paziente.

1.6 Metodiche invasive di diagnosi prenatale

Come visto in precedenza (paragrafi 1 e 2), circa il 30% delle cardiopatie congenite è associato ad anomalie extracardiache e molte di queste associazioni fanno parte di una sindrome da aberrazione cromosomica o genetica. Nella maggior parte delle sindromi le anomalie extracardiache vengono più facilmente identificate e la malformazione cardiaca riscontrata solo in un II tempo, quando l'ecocardiografista indaga il feto inviato alla sua attenzione proprio per le anomalie extracardiache.

In questi casi è chiaramente consigliata la determinazione del cariotipo fetale e in alcuni casi la ricerca di difetti genetici specifici.

Per poter analizzare il DNA di cellule fetali ci sono diverse tecniche ormai standardizzate che vengono di seguito brevemente descritte:

- villocentesi: si esegue tra la 10° e 12° settimana di gravidanza e può essere sia transvaginale che transaddominale. Vengono prelevati ed esaminati i villi coriali che, essendo un tessuto con molte mitosi spontanee, permettono una diagnosi citogenetica già dopo 3-4 giorni. Il rischio di aborto è paragonabile a quello dell'amniocentesi (0,8%).
- amniocentesi: si esegue tra la 15° e la 17° settimana di gestazione. Attraverso un ago trans-addominale ecoguidato vengono prelevati 15-20 ml di liquido amniotico; le cellule fetali vengono messe in colture e analizzate nella fase di

mitosi. Il rischio di aborto è di circa 0,5-1%. I risultati sono disponibili tardivamente, non prima di 17-18 settimane di gravidanza.

- celocentesi: tecnica abbandonata per rischio di aborto elevato; consiste nell'aspirazione di liquido dal celoma extraembrionario.
- funicolocentesi: si esegue in genere dopo la 18-20° settimana gestazionale successivamente al riscontro di mosaicismo con l'amnio/villo-centesi. Vengono prelevati 5 ml dal cordone ombelicale e l'analisi diretta di cellule fetali con mitosi spontanee fornisce il cariotipo in 24 ore. Ulteriori indicazioni a questa tecnica sono la valutazione di patologia ematologia fetale, l'isoimmunizzazione Rh, le trasfusioni e le infezioni fetali.

La tabella seguente riassume le principali associazioni tra difetti cardiaci ed extracardiaci.

Tabella 7: Malformazioni extracardiache ed incidenza di associazione con le cardiopatie congenite

<i>Malformazione extracardiaca</i>	<i>% di associazione</i>
Arteria ombelicale singola	9
Agenesia renale bilaterale	43
Agenesia renale unilaterale	16
Rene a ferro di cavallo	40
Displasia renale	5.5
Idrocefalo isolato	4.4
Agenesia corpo calloso	15
Atresia duodenale	17
Ano imperforato	12
Onfalocele	20
Ernia diaframmatici	10
Malformazione di Dandy-Walker	4.5

Esistono più di 750 sindromi molte delle quali estremamente rare; va tuttavia ricordato che la diagnosi prenatale di anomalia genetica è possibile solo per quelle sindromi nelle quali sia stato identificato il difetto genetico e nelle quali vi sia un

sospetto in epoca fetale. Non è invece possibile in tutte le sindromi dismorfologiche non conosciute, non sospettate o eterogenee dal punto di vista genetico.

Le indicazioni alla villocentesi o all'amniocentesi, fornite dal Servizio Sanitario italiano, sono: età materna maggiore-uguale a 35 anni (quanto maggiore è l'età materna tanto più alto è il rischio di aneuploidie), precedente figlio affetto da cromosomopatia, malformazioni congenite rilevate ecograficamente, test di screening biochimico positivo, genitore affetto da ri-arrangiamenti strutturali dei cromosomi ed esposizione a teratogeni.

Uno degli obiettivi della diagnosi invasiva è la ricerca di aberrazioni cromosomiche attraverso l'analisi citogenetica del materiale ottenuto; le più frequenti sono le aneuploidie, cioè l'aggiunta o la perdita di un cromosoma derivante da una non-disgiunzione come la trisomia 21 (sindrome di Down), trisomia 18 (sindrome di Edwards), la trisomia 13 (sindrome di Patau), la sindrome 47 XXY di Klinefelter e la sindrome 45X0 di Turner. Altre aberrazioni meno comuni sono le delezioni, le inversioni e le traslocazioni.

Al giorno d'oggi mediante l'analisi del DNA di cellule fetali è anche possibile la diagnosi prenatale di specifiche malattie mendeliane, cioè derivanti dalla mutazione di un singolo locus genetico. E' infatti possibile ricercare la presenza di malattie autosomiche come la displasia scheletrica, l'osteogenesi imperfetta, la sindrome di Marfan, la sindrome di Alagille e la fibrosi cistica.

Quando l'analisi del DNA non è possibile, si può effettuare un'analisi biochimica o enzimatica per alcune malattie specifiche come la mucopolisaccaridosi e l'iperplasia surrenalica.

1.7 Test non invasivi di diagnosi prenatale

Accenno velocemente che vi sono alcuni marker biochimici presenti nel sangue materno che possono essere ricercati come indici di malformazioni fetali e che hanno il grande vantaggio di non essere un pericolo per la salute del feto.

Ricordo i principali che sono:

- α -fetoproteina: sintetizzata dal sacco vitellino e poi dal tubo digerente e dal fegato fetali. Aumenta se è presente una anomalia che ne impedisce la deglutizione o una mancata epitelizzazione in qualche parte del corpo (anencefalia, difetti aperti del tubo neurale, gastroschisi)
- gonadotropina corionica umana (B-hCG): elevati valori sono associati a trisomia 21
- estriolo: se basso è indice di aneuploidie
- pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A): è prodotta dalla placenta, valori bassi sono associati a trisomia 21 e 18

Attualmente per identificare i feti ad alto rischio di aneuploidie o malformazioni si esegue nella prima settimana di gravidanza il duo-test combinato che considera: l'età materna, i livelli di *free*- β hCG e di PAPP-A e la misurazione della translucenza nucale. Il risultati combinati assieme hanno una capacità diagnostica di evidenziare anomalie del cariotipo e malformazioni cardiache del 90%.

2. SCOPO DELLA TESI

Negli ultimi due decenni, la diagnosi prenatale delle cardiopatie congenite ha raggiunto notevoli traguardi grazie allo sviluppo di nuove tecnologie nell'ambito degli ultrasuoni (15-20): ciononostante numerose sono ancora le pubblicazioni autorevoli che dibattono intorno all'utilità della diagnostica ecocardiografica in campo cardiologico fetale (43-46), mentre diverse sono le tecniche che si rendono disponibili per l'indagine del cuore in utero, ampie le potenzialità che si prospettano e i miglioramenti che ancora si richiedono.

Scopo di questa tesi è stato valutare l'impatto della diagnosi ecocardiografica prenatale di cardiopatia congenita sull'outcome della gravidanza e dei neonati con malformazione cardiaca.

Il grande interesse che si muove attorno alla diagnosi prenatale dei difetti cardiaci è giustificato innanzitutto dalla rilevanza epidemiologica del problema con uno 0.8% di incidenza sui nati vivi, percentuale potenzialmente ancora maggiore se si considerano gli aborti spontanei e i nati morti (1,3,12,13,48).

Le cardiopatie congenite costituiscono infatti una porzione consistente delle malformazioni congenite e la principale causa di morte infantile nel mondo occidentale (1,13).

La terapia medica e la cardiocirurgia forniscono oggi una valida risposta a questo problema: è possibile infatti la palliazione, e spesso la correzione anatomica radicale della quasi totalità dei difetti cardiaci, con risultati soddisfacenti anche in termini di qualità di vita. Il trapianto cardiaco, con tutti i limiti legati alla disponibilità di donatori idonei, rappresenta infine un'opzione anche per quei piccoli pazienti intrattabili con terapia convenzionale.

Per offrire ai genitori un “counseling” il più completo ed adeguato possibile, diventa per ciò cruciale, l’accuratezza diagnostica corredata ad una profonda conoscenza dell’etiologia, della terapia ed del successivo follow-up delle cardiopatie congenite.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Materiali

Lo studio è stato condotto analizzando retrospettivamente la casistica raccolta dal Servizio di Cardiologia del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova dall'1 Gennaio 2002 al 31 Dicembre 2007.

Il Team è costituito da Cardiologi Pediatri della clinica con expertise per esami ecocardiografici fetali. Quando venga diagnosticata una cardiopatia congenita, la gestante viene indirizzata all'ambulatorio ginecologico delle gravidanze a rischio della nostra clinica ostetrica perché possa espletare il parto presso il nostro centro.

Alla nascita il piccolo viene ricoverato presso il servizio di patologia neonatale e di terapia intensiva pediatrica del nostro Dipartimento.

L'equipe cardiologica che ha eseguito la diagnosi prenatale prende in carico il neonato per il trattamento medico e il follow-up successivo collaborando con il servizio di Cardiochirurgia Pediatrica, quando indicato.

Il numero di esami effettuati nel periodo dello studio è stato di 3950 ecocardiografie fetali su 3620 feti.

Le donne sono state inviate all'osservazione dell'ecocardiografista pediatrico per il riscontro di fattori di rischio distinguibili in:

-Fattori materni: 1) presenza di familiarità di I grado per cardiopatia congenita o per anomalie cromosomiche/genetiche, 2) presenza di patologia endocrina come il diabete e il distiroidismo, 3) patologia reumatologica nell'ambito delle connettiviti e in particolare in presenza di autoanticorpi anti-Ro/SSA, anti-Ro/SSB, 4) infezioni contratte in gravidanza, 5) assunzione di farmaci potenzialmente teratogeni;

-Fattori fetali: 1) riscontro di malformazione congenita non cardiaca (SNC, GI, etc), 2) sospetto di cardiopatia, 3) anomalie del liquido amniotico (oligo-polidramnios), 4)

idrope non immune, 5) ritardo di crescita fetale intrauterina, 6) anomalie cromosomiche ed extracromosomiche.

La maggioranza delle pazienti (67%) è stata inviata dopo screening ginecologico di I o II livello, mentre da altri specialisti quali il genetista, il cardiologo, il reumatologo e l'infettivologo è giunto il restante 33%.

L'età gestazionale alla prima osservazione è variata nella nostra popolazione generale da 15 a 39 settimane di gravidanza (SG).

Le gestanti sono poi state seguite con controlli successivi da 1 ad un massimo di 11, secondo indicazione legata al problema riscontrato.

Per il feto con possibili problemi di ritmo, si è preferito eseguire controlli seriat standard alla 16°, 21° ed alla 28° settimana di gestazione.

Quattrocentosette (11.24%), sono stati i casi con riscontro di cardiopatia congenita considerando sia le malformazione anatomiche che i disordini del ritmo; di questi si è analizzato la conduzione della gravidanza, l'outcome neonatale e il successivo follow-up clinico pre e postcardiochirurgico fino a Dicembre 2007.

Nei casi con riscontro di cardiopatia congenita l'età gestazionale al momento della diagnosi variava da 15 (0,25%) a 39 (0.74%) settimane di gravidanza.

Le cardiopatie sono state suddivise in: cardiopatia isolata, quando presente solo la malformazione cardiaca, in cardiopatia con anomalie extracardiache associate quando presente almeno un'altra malformazione al di fuori del cuore e dei grandi vasi, e/o in associazione con anomalie cromosomiche, e/o sindromi genetiche.

Alcune considerazioni sono state fatte raggruppando le diverse malformazioni in:

A) *difetti delle 4 camere cardiache* e B) *difetti del tronco-cono*.

I dati relativi al follow-up della gravidanza si sono ottenuti interrogando le schede ambulatoriali, il registro di sala parto e, in caso di aborto terapeutico (AT) o di morte endouterina (MEU), con il referto necroscopico.

Per le gravidanze giunte al termine, i dati neonatali ed il follow-up successivo sono stati ricavati dalle cartelle cliniche ed ambulatoriali, dai registri di sala parto e di sala operatoria.

Nel caso di morte post-natale, si è richiesto il reperto autoptico.

La correttezza della diagnosi è stata verificata confrontando i referti ecocardiografici pre e post-natali, le diagnosi anatomico-chirurgiche nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico e, nei pazienti deceduti, con il referto anatomico-patologico.

3.2 Metodologia Clinica

L'ecocardiografia è oggi l'unica metodica capace di studiare a basso costo, in maniera innocua e non invasiva le strutture cardiache unitamente ai flussi intracardiaci durante la vita fetale. La formazione dell'ansa cardiaca, il processo di sepimentazione e di connessione arteriosa e venosa del cuore si completa entro l'ottava settimana dal concepimento (20)

La principale applicazione dell'ecocardiografia fetale è stata documentare l'anatomia cardiaca e il ritmo del feto e descrivere la malformazione o il disordine del ritmo quando identificato durante lo screening ultrasonografico (21).

Il riconoscimento prenatale di malformazioni cardiache è stato in questo studio utilizzato per vari scopi, come riassunto in tabella:

Tabella 8 Applicazioni dell'Ecocardiografia fetale nel nostro centro

<ul style="list-style-type: none">- Diagnosi di malformazione cardiaca- Studio della storia naturale delle cardiopatie congenite in utero- Valutazione del rischio di ricorrenza- Diagnosi delle aritmie fetali- Attuazione di provvedimenti terapeutici:<ul style="list-style-type: none">Diretti<ul style="list-style-type: none">Farmacologico: trattamento di aritmie e scompensoInterventistico: cateterismo cardiaco precoceIndiretti<ul style="list-style-type: none">Conduzione della gravidanzaPianificazione del trattamento post-natale
--

Diagnosi, terapia e monitoraggio delle aritmie in utero

In accordo con la letteratura abbiamo considerato aritmia fetale una irregolarità del battito cardiaco non associata a contrazione uterine, oppure un ritmo regolare a frequenza cardiaca minore di 100 batt/min o maggiore di 180-200 batt/min (22).

Le aritmie possono essere distinte in “maggiori” e “minori”.

Tra le “minori” abbiamo compreso variazioni del ritmo e della frequenza cardiaca di significato non patologico, come brevi fasi di bradicardia, caratteristiche del secondo trimestre di gravidanza, talora associate a movimenti fetali, e sporadiche accelerazioni tra 160 e 180 batt/min, più frequenti nel terzo trimestre. Anche le extrasistoli, per la gran parte sopraventricolari, sono molto comuni e dovute molto probabilmente all’immaturità del tessuto di conduzione; esse infatti tendono a scomparire verso il termine di gravidanza, ma in una piccola percentuale dei casi sono ancora presenti alla nascita (23). Di solito esse non sono associate ad anomalie cardiache strutturali e, a meno che non si presentino con una frequenza maggiore di 10 battiti ectopici/min non preludono ad episodi aritmici maggiori

Le aritmie fetali “maggiori” sono rappresentate dalle bradiaritmie e dalle tachiaritmie persistenti, situazione che rappresentano un’emergenza terapeutica ad alto rischio. Il cuore fetale ha infatti una minore “compliance” di quello adulto a restrizioni persistenti del tempo di riempimento diastolico, e tachicardie a elevata frequenza si associano quasi sempre a severo scompenso, rapidamente ingravescente. La possibilità di diagnosi prenatale delle aritmie mediante ecocardiografia è di indubbio interesse pratico, in quanto l’elettrocardiogramma fetale presenta notevoli limiti tecnici e non è eseguibile di routine (23).

Lo sviluppo delle tecniche mono, bidimensionali e doppler ci ha permesso:

- La diagnosi del tipo di aritmia;
- La valutazione delle conseguenze emodinamiche;
- Il monitoraggio dell’aritmia in corso di trattamento farmacologico;
- La scelta del momento appropriato per indurre il parto e la scelta del tipo di parto (operativo o naturale).

Tra le tachiaritmie, la Tachicardia Parossistica Sopraventricolare (TPSV) è sicuramente la più comune in epoca fetale. La frequenza cardiaca è generalmente superiore ai 200 batt/min, la frequenza di contrazione atriale e ventricolare sono identiche, la sequenza di attivazione è costante. L'inizio e la fine sono improvvisi e la tachicardia può essere incessante o alternata a periodi più o meno lunghi di ritmo sinusale. Nel 10% dei casi sono presenti malformazioni associate. La prognosi è in genere buona, soprattutto nei casi senza malformazioni, ma se l'aritmia perdura porta a scompenso cardiaco, idrope, polidramnios e morte intrauterina.

Nel nostro studio per l'esame ecocardiografico fetale è stato utilizzato un ecocardiografo PHILIPS 7500 3D con sonde da 4, 8 e 12 MHz .

L'esame è stato eseguito per via transaddominale con la gestante in posizione supina e/o in semidecubito laterale sinistro. Per lo studio morfologico, il cuore fetale è stato esaminato mediante tecnica bidimensionale, con il doppler e con il color-doppler, nelle varie sezioni ottenibili sul piano longitudinale e su quello trasversale (Asse lungo, asse corto, 4 camere, efflussi).

Sono state così riconosciute le strutture cardiache, la dinamica delle strutture valvolari atrio-ventricolari e semilunari: si è seguito un approccio diagnostico razionale che consiste prima nell'identificazione anatomica dei segmenti cardiaci e successivamente nel loro collegamento sequenziale, approccio questo che rende possibile, il riconoscimento in utero di quasi tutto lo spettro malformativo delle cardiopatie congenite.

Per valutare i disturbi del ritmo sono stati utilizzati l'ecocardiografia monodimensionale e il doppler pulsato (PW), con il quale si è determinata la frequenza cardiaca posizionando il doppler sugli efflussi delle grandi arterie e calcolando l'intervallo tra 2 onde di sistole ventricolare ed il P-R meccanico posizionando il doppler sulla giunzione mitro-aortica e calcolando l'intervallo tra l'onda A mitralica e l'inizio dell'onda di sistole ventricolare.

La funzione ventricolare, le dimensioni delle camere cardiache, gli spessori settali e delle pareti dei ventricoli sono stati studiati anch'essi tramite tecnica monodimensionale.

3.3 Analisi Statistica

Per l'Analisi Statistica è stato utilizzato il programma SAS 9.1, la popolazione studiata è stata suddivisa in otto variabili di tipo numerico (anno, epoca gestazionale, età all'ultimo follow-up) e di tipo categorico (cardiopatía fetale, esito gravidanza, accuratezza diagnosi fetale, vivo/morto al follow-up, intervento cardiocirurgico). Dalle variabili sono stati calcolati *indicatori di sintesi e variabilità* (media, mediana, moda, varianza), e le *prevalenze*.

Per valutare l'associazione tra due variabili e la significatività della stessa si è utilizzato il test χ^2 .

Sensibilità e specificità del metodo sono state determinate e la sopravvivenza è stata descritta con curve di Kaplan Meier.

Tutte le elaborazioni statistiche, corredate da grafici e tabelle, sono state fatte in collaborazione con la dott.ssa Alessandra Andreotti, presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), istituto di Neuroscienze, sezione di Padova.

3.4 Confronto tra le popolazioni con e senza diagnosi prenatale di Vs ipoplasico

Abbiamo successivamente considerato con un'analisi a parte la popolazione affetta da Vs Ipoplastico, con e senza diagnosi ecografica prenatale, giunta alla nostra osservazione nello stesso periodo di tempo.

Di questi abbiamo confrontato la numerosità e la sopravvivenza pre e post-cardiocirurgica.

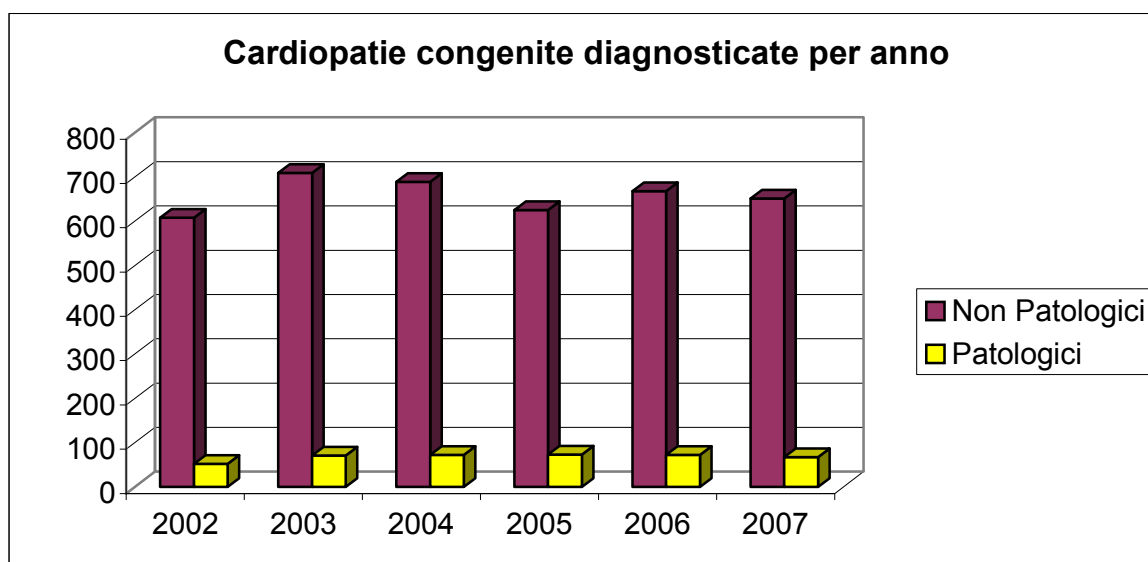
4. RISULTATI

4.1 Popolazione Generale

Dal 1 Gennaio 2002 al 31 Dicembre 2007 sono state eseguite 3950 ecocardiografie prenatali in 3620 feti.

Il numero totale di esami eseguiti per anno è stato mediamente di 658 con un massimo di 709 nel 2003 ed un minimo di 608 nel 2002; la prevalenza delle cardiopatie congenite diagnosticate per anno, l'11%, è stata relativamente costante.

Grafico I



La maggior parte delle ecocardiografie fetali (67%), sono state richieste dal ginecologo; il 15% dal reumatologo e il rimanente 18% sono state richieste dal genetista, dal cardiologo, o dal pediatra referente.

Le indicazioni all'ecocardiografia sono state: sospetto di cardiopatia congenita sorto durante lo screening ostetrico, familiarità per cardiopatie congenite, riscontro ecografico di anomalie extracardiache, di anomalie cromosomiche fetali con il cariotipo fetale, aumento dello spessore della translucenza nucale, sospetta aritmia fetale, diabete mellito materno, assunzione materna di farmaci con potenziale teratogeno, patologia reumatologica materna (specie se associate alla positività per gli autoanticorpi Ro-SSA), infezioni contratte in gravidanza (Tabella 9)

Tabella 9 – Indicazione all’esecuzione delle ecocardiografie fetali nella nostra popolazione generale

Sospetta CC	Aritmie fetali Sospetto anatomico	37.8%
AC e AEC fetali	Anomalie cromosomiche Ernia diaframmatica Atresia duodenale ed esofagea Gastroschisi/onfalocele Cisti renali Igroma cistico Arteria ombelicale singola	10%
Patologia Materna	Diabete pre e gestazionale Farmaci in gravidanza Connettiviti materne Infezioni materne in gravidanza	22.1%
Rischio Fetale	Gemellarità Anomalie del liquido amniotico Ipoevolutismo Translucenza nucale aumentata	5.5%
Familiarità (padre, madre, fratelli)		25%

Legenda: CC: cardiopatia congenita; AC: anomalie cromosomiche; AEC: anomalie extracardiache.

Dalla tabella 9 è possibile vedere come la causa principale per cui le donne sono state inviate alla nostra osservazione è stata il sospetto di anomalie congenite fetali cardiache ed extracardiache, che da solo concorre per il 47.8%.

L’età media delle pazienti esaminate è stata di 31.2 anni, con un’età minima di 17 anni e una massima di 45 anni.

L’epoca gestazionale al momento della prima indagine era di 24.3 settimane come valore medio, con un’età gestazionale minima di 15 e una massima di 39 settimane.

4.2 Popolazione con malformazione cardiaca congenita

In 407 su 3620 feti esaminati è stata posta diagnosi di Cardiopatia Congenita con un prevalenza del 11.2%.

L’epoca gestazionale al momento della “prima diagnosi” è stata di 25.3 settimane in media (minimo di 15, massimo 39) con una mediana di 23 e moda di 21 settimane;

inferiore alla 24° settimana di gravidanza per 227 pazienti (55.77%) e superiore alla 24° per le altre 180 (44.23%).

Delle 227 diagnosi “precoci” (<24 SG), 125 (30.71%) erano morfologicamente difetti ascrivibili al “dentro cuore”; diagnosticabili dunque ecograficamente con la proiezione 4 camere cardiache, parte integrante dello screening morfologico ostetrico; 102 (25.06%) erano patologie cono-truncali, visibili quindi ecograficamente solo completando lo studio morfologico con la valutazione degli efflussi. Delle “tardive” (<24 SG) 98 casi (24.08%) erano difetti delle 4 camere e 82 (20.15%) erano degli efflussi.

L’età media delle gestanti con feto patologico era 31.9 anni.

I) Indicazioni all’esame ecocardiografico fetale

La Tabella 10 illustra le indicazioni allo studio ecocardiografico nella popolazione risultata affetta da cardiopatia congenita fetale:

Tabella 10 – Indicazioni all’ecografia nella popolazione con cardiopatia congenita

<i>INDICAZIONE</i>	<i>N° pazienti</i>	<i>%</i>
Familiarità (padre, madre, fratelli)	16	3.9%
Patologia Materna	9	2.5%
AC fetali	20	4.91%
AEC fetali	16	3.93%
Rischio fetale	58	14.25%
Sospetta Cardiopatia congenita	288	70.7%

Legenda: AC: anomalie cromosomiche; AEC: anomalie extracardiache; CC: cardiopatia congenita; N°: numero

II) Familiarità per Cardiopatia Congenita

La tabella successiva (11) descrive le cardiopatie congenite diagnosticate nelle 16 (3.9%) gravide con familiarità per cardiopatia congenita.

Tabella 11 – Familiarità per cardiopatia congenita nelle diagnosi di cardiopatia

INDICAZIONE ALLO STUDIO	DIAGNOSI FETALE
Fratello con CMP dilatativa	CMP dilatativa
Fratello con Vs ipoplasico	Vs ipoplastico
Fratello con Vs ipoplasico	ipoplasia dell'arco aortico
Fratello con Rabdomiomi multipli	rabdomiomi multipli
Madre con Difetto interatriale II	Tetralogia di fallot
Fratello con PFO	DIV
Fratello con Ebstein	DIV
Fratello con Ipoplasia aortica	Coartazione aortica, DVPA
Fratello con DIV	TAC
Cardiopatia non meglio precisata	Vs Ipoplasico
Cardiopatia non meglio precisata	DAV
Padre con CMP	CMP
CMP	DIV
Fratello con Cardiopatia non meglio precisata	DIV
Fratello con DIV e Stenosi Polmonare	DIV Ipoplasia Aortica
Madre con ToF	ToF/AP

Legenda: AP:Atresia polmonare; CMP:cardiomiopatia; DAV:Difetto atrio-ventricolare; DIV:difetto interventricolare; DVPA Drenaggio venoso polmonare anomalo; PFO:pervietà forame ovale; TAC:Tronco arterioso comune; ToF:Tetralogia di Fallot.

III) Patologia Materna

La tabella 12 descrive le patologie diagnosticate nelle 9 (2.2%) pazienti inviate per Patologia materna:

Tabella 12 – Patologia materna nelle diagnosi di cardiopatia

PATOLOGIA MATERNA	DIAGNOSI
LES	BAV
Diabete	VDDU
Infezione	CMP Ipertrofica
LES	TOF/AP
Diabete	AT
Diabete	D-TGA
Sordità Congenita.	BAV
Connettivite	BAV
Connettivite	BAV

Legenda: AP:Atresia polmonare; AT:Atresia della tricuspide; BAV:Blocco atrioventricolare; CMP:cardiomiopatia; D-TGA:D-Trasposizione delle Grandi Arterie; LES:Lupus Eritematoso Sistemico; ToF:Tetralogia di Fallot; VDDU:Ventricolo destro a doppia uscita;

IV) Anomalie Cromosomiche Fetali

La tabella 13 descrive le patologie diagnosticate nelle 20 (4.91%) donne inviate per il riscontro al cariotipo fetale di Anomalia Cromosomica:

Tabella 13 Anomalie Cromosomiche nelle diagnosi di cardiopatia

<i>ANOMALIA CROMOSOMICA</i>	<i>DIAGNOSI</i>
Trisomia 13	VDDU
Trisomia 18	TAC
Microdelezione 22q11	ToF
Anomalia cr. y	Vs ipoplasico
45 X0	Coartazione Ao
Trisomia 21	DAV completo
45 X0	Vs ipoplasico
Trisomia 21	DAV completo
Mosaicismo	DAV completo
Trisomia 21	DAV completo
Trisomia 13	VDDU/ ToF
Trisomia 21	DAV completo
Trisomia 18	VDDU
Trisomia 21	DAV completo
Trisomia 21	Falso neg
Mosaicismo	DAV completo
Trisomia 21	ToF
Trisomia 21	DAV completo
Trisomia 21	DAV completo
45 X0	Falso neg

Legenda: DAV:Difetto atrio-ventricolare, TAC:Tronco arterioso comune, SG:settimana gestazionale; ToF:Tetralogia di Fallot, VDDU:Ventricolo dx a doppia uscita

V) Anomalie Extracardiache Fetali

La tabella 14 descrive le patologie diagnosticate nelle 16 (3.93%) pazienti inviate per riscontro di difetto congenito fetale extracardiaco:

Tabella 14 Anomalie Extracardiache nella diagnosi di cardiopatia

<i>ANOMALIA EXTRACARDIACA</i>	<i>DIAGNOSI</i>
SNC + parete addominale	DIV
SNC	D-TGA
Plurimalformato	CMP + BAV

Plurimalformato	DIV
Parete Addominale	ToF
SNC + parete addominale	Atresia Tricuspid
SNC	VDDU
SNC	Vs ipoplasico
SNC	Atresia Tricuspid
Plurimalformato	VDDU
Labioschisi	VDDU
Nefropatia	DIV + displasia mitralica
Nefropatia	DIV
SNC	MCP dilatativa
Ernia diaframmatica	ToF
Atresia Duodenale	DAV completo

Legenda: DIV:Difetto interventricolare,D-TGA:D-trasposizione Grandi Arterie,CMP:Cardiomiopatia,BAV:Blocco atrio-ventricolare,ToF:Tetralogia di Fallot,VDDU:Ventricolo dx a doppia uscita;DAV:Difetto atrio-ventricolare, SG:settimana gestazionale

VI) Altri Fattori di Rischio

Cinquantotto donne (14.25%) sono giunte alla nostra osservazione per Rischio Fetale non compreso in quelli precedentemente descritti né tra quelli inviati per il sospetto di cardiopatia; questi sono stati: *Plica Nucale aumentata, anomalie del liquido amniotico, ipoevolutismo.*

VII) Sospetta Cardiopatia Congenita

In 288 (70.7%) gravide l'ecocardiografia è stata prescritta per il sospetto di cardiopatia congenita fetale insorto dopo screening ecografico ginecologico.

VIII) Diagnosi Ecocardiografica Fetale

Le 407 cardiopatie congenite diagnosticate in epoca fetale si distribuiscono come in tabella 15.

Tabella 15 Totale diagnosi fetali e loro frequenza

DIAGNOSI	NUMERO	%
Vs Ipoplasico	55	13.51
To F	47	11.6

CUV	40	9.8
DAV	37	9
DIV	32	7.8
D-TGA	30	7.6
VDDU	30	7.3
TAC	17	4.1
Stenosi Aortica	16	3.9
Atresia Polmonare	14	3.4
Stenosi Polmonare	10	2.4
Tumori	9	2.2
Coartazione Aortica	9	2.2
Ebstein	9	2.2
BAV	8	1.9
CMP ipertrofica	3	0.73
CMP dilatativa	5	1.2
TPSV	4	0.98
Atrio Comune	1	0.24
RVPA	4	0.98
Aorta ipoplasia	9	2.2
Interruzione Arco Aortico	2	0.49
Displasia mitralica	3	0.73
Destrocardia	6	1.4
Eterotassia	4	0.98
L-TGA	3	0.73
Tunnel vs-Ao	2	0.49
Agenesia APS	1	0.24
Stenosi Dotto di Botallo	1	0.24

Legenda: BAV:blocco atrioventricolare;CMP:Cardiomiopatia; CUV:cuore univentricolare; DAVdifetto atrio-ventricolare; DIV:difettointerventricolare; D-TGA: Trasposizione completa delle grandi arterie; L-TGA: Trasposizione corretta delle grandi arterie;RVPA:Ritornovenosopolmonareanomalo;TAC:troncoarteriosocomune;ToF:TetralogiadiFallot;TPSV:Tachicardia parossistica sopraventricolar; VDDU:ventricolo destro doppia uscita.

Dalla distribuzione in tabella si può notare come la patologia più riscontrata sia il Vs Ipoplasico con una frequenza pari a 13.51%, seguita dalla Tetralogia di Fallot (11.6%), dai Cuori Univentricolari (9.8%), dai Difetti atrio-ventricolari (9%) e dai Difetti del setto interventricolare (7.8%).

4.3 CONDUZIONE DELLA GRAVIDANZA

I) Aborti Terapeutici

Ottantasei gravidanze (22.51%) sono state interrotte volontariamente con aborto terapeutico (AT), frequenza che diviene assai più significativa (37.88%), quando si considera il numero di aborti rispetto alle diagnosi di cardiopatia giunte entro la 23 settimana di gravidanza tempo in cui, nella maggioranza dei Centri Italiani è ancora possibile una scelta.

La tabella 16 descrive la frequenza di aborti terapeutici in relazione alla malformazione cardiaca associata.

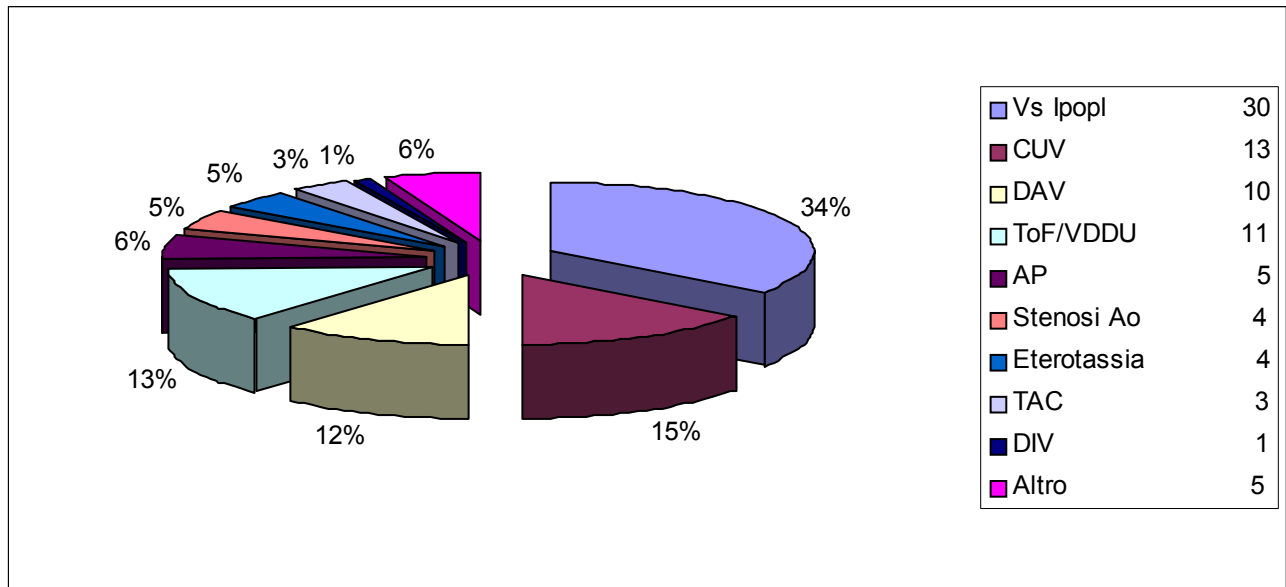
Tabella 16 Incidenza di Aborto Terapeutico per diagnosi

<i>DIAGNOSI</i>	<i>NUMERO</i>	<i>%</i>
Vs Ipoplasico	30	34.88
CUV	13	15.11
DAV	10	11.62
VDDU	6	6.97
ToF	5	5.81
Atresia Polmonare	5	5.81
Stenosi Aortica	4	4.65
Eterotassia	4	4.65
TAC	3	3.48
DIV	1	1.16
D-TGA	1	1.16
L-TGA	1	1.16
Tumori	1	1.16
BAV	1	1.16
DVPA	1	1.16

Legenda: BAV: bloccoatrioventricolare; CUV: cuoreuniventricolare; DAV: Difettoatrio-ventricolare; DIV: difetto interventricolare; DVPA: Drenaggio venoso polmonare anomalo; D-TGA: Trasposizione completa delle grandi arterie; L-TGA: Trasposizione corretta delle grandi arterie; TAC: tronco arterioso comune; ToF: Tetralogia di Fallot; VDDU: ventricolo destro doppia uscita.

Il 50% degli aborti terapeutici nella nostra serie è ascrivibile nel gruppo dei Cuori Univentricolari, con particolare rilevanza, 34.88%, per il Ventricolo sinistro Ipoplasico (Grafico II).

Grafico II Distribuzione delle cardiopatie congenite negli Aborti Terapeutici

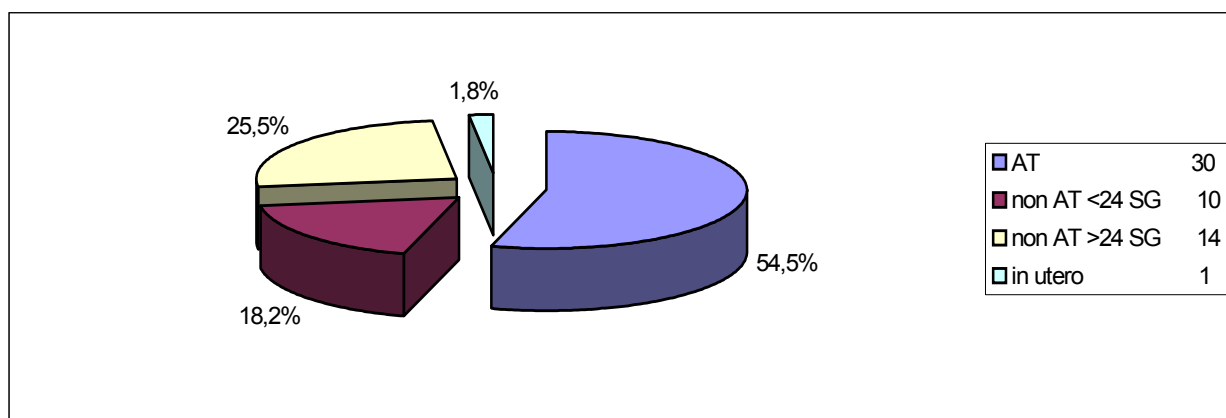


Legenda: Altro:D-L Trasposizione Grandi Arterie, Tumori, Blocco Atrio-ventricolare, Drenaggio venoso polmonare anomalo; AP:AtresiaPolmonare; CUV:cuore univentricolare;DAV:Difettoatrio-ventricolare; DIV:Difettointerventricolare; ToF: Tetralogia di Fallot; VDDU:Ventricolo dx a doppia Uscita; TAC:Tronco arterioso comune; Vs Ipopl:Vs Ipoplasico.

Delle 55 gravidanze in cui è stata fatta diagnosi prenatale di Vs ipoplastico 30 (54.54%) sono state interrotte con aborto terapeutico ed omettendo da questa analisi le diagnosi tardive (>24 SG), considerando solo le pazienti con “l’opportunità” di fare una scelta, la frequenza di aborto terapeutico raggiunge il (73.17%).

Ventiquattro (43.63%) sono invece le gravidanze portate a termine e, una gravidanza, al momento attuale, è ancora in corso (1.81%) con diagnosi effettuata alla 21 SG. L’epoca gestazionale al momento dell’ecocardiografia nelle 24 donne che hanno portato a termine la gravidanza era compresa tra la 19° e le 34° settimana di gravidanza. Quattordici di queste donne (58.33%) aveva un età gestazionale superiore alle 24 settimane al momento della diagnosi e 10 (41.66%) inferiore alle 24 (Grafico III).

Grafico III Popolazione con diagnosi prenatale di Vs Ipoplasi e outcome



Legenda: AT Aborti Terapeutici; SG Settimane Gestazionali.

Le Anomalie Cromosomiche ed Extracardiache associate negli 86 aborti erano 9 (10.46%): 5 cromosomopatie (2 trisomie 18, 1 trisomia 21, 1 mosaicismo ed 1 anomalia del cromosoma y); 4 malformazioni del Sistema Nervoso Centrale, una delle quali con ulteriore malformazione congenita associata a carico della parete addominale.

II) Morti Endouterine

Quattordici feti (3.66%) sono morti in utero (MEU), 8 (57.14%) entro la 23[°] settimana gestazionale, 6 (42.86%) dopo la 24[°]. Di questi: 8 (57.1%) avevano un Difetto cardiaco non associato ad altro, 1 (7.1%) aveva un'anomalia cromosomica associata, ed è deceduto in utero alla 35[°] SG, 5 (35.7%) avevano Anomalie Extracardiache associate.

Le cardiopatie congenite diagnosticate in questi casi, il tipo di anomalia associata e l'epoca gestazionale in cui è avvenuto il decesso sono descritte nella tabella successiva (17). Abbiamo avuto un decesso (0.26%) da complicanza durante il parto.

Tabella 17 Morti Endouterine Cardiopatia Congenita ed Anomalie associate

<i>ANOMALIA EXTRACARDIACA</i>	<i>DIAGNOSI</i>	<i>ESITO</i>
NN	DIV	M EU 35 SG
NN	DAV	M EU 23 SG
NN	Anomalia di Ebstein	M EU 24 SG

NN	AT	M EU 34 SG
NN	DVPA	M EU 23 SG
NN	CMP	M EU 19 SG
NN	AT	M EU 23 SG
NN	VDDU	M EU 23 SG
NN	VDDU	Nato Morto
Plurimalformato	DIV	M EU 23 SG
Plurimalformato	CMP + BAV	M EU 21 SG
Parete Addominale	ToF	M EU 32 SG
Plurimalformato	VDDU	M EU 32 SG
Atresia duodenale	DAV	M EU 22 SG
Anomalia cromosomica	DAV completo	MEU 35 SG

Legenda: AT: Atresia Tricuspid; BAV: Blocco-atrio-ventricolare; CMP: Cardiomiopatia; DAV: Difettoatrio-ventricolare; DIV: Difetto-interventricolare; DVPA: Drenaggio Venoso Polmonare Anomalo; MEU: Morte Endouterina; NN: cardiopatia isolata; SG: settimana gestazionale
ToF: Tetralogia di Fallot; VDDU: Ventricolo dx a doppia uscita;

III) Terapia Intrauterina

Nella totalità della nostra casistica sono stati diagnosticati disturbi del ritmo “maggiori” in 12 feti ed in particolare: 4 (0.98%) erano tachiaritmie, 8 (1.9%) erano Blocchi atrio-ventricolari di cui 3 (37.5%) erano presenti in donne con Autoanticorpi Anti-Ro/ssa+, 1 (12.5%) in associazione a cardiopatia congenita (L-TGA); un altro (12.5%) si è poi dimostrato, in epoca postnatale, secondario ad una Sdr. del QT lungo; gli altri 3 casi (37.5%) si sono presentati in cuori con anatomia normale ed in assenza di autoanticorpi materni.

Dieci di questi feti (2.45%) con aritmia sono stati sottoposti a trattamento farmacologico endouterino.

Dei 4 casi che presentavano tachiaritmia 3 erano Tachicardie parossistiche sopraventricolare e uno era un Flutter atriale.

In un caso la terapia è stata somministrata per via endovenosa per due giorni alla 32° settimana di gestazione e per la mancata risposta fetale è stato eseguito taglio cesareo. Alla nascita il ritmo cardiaco si confermava tachicardico con difficile conversione a ritmo sinusale, la neonata infine è stata dimessa in amiodarone e propranololo con buon controllo ad un anno.

Il secondo caso di tachicardia è stato individuato alla 26° settimana gestazionale, trattato per 26 giorni con digitale somministrata per via orale alla madre; ottima la risposta fetale, non recidive al follow-up post-natale.

Il terzo caso si è presentato alla 36° settimana di gestazione; è stato trattato con terapia digitalica endovenosa. Il feto era in questo caso anche affetto da Trasposizione delle Grandi Arterie. Data la mancata risposta fetale si è scelto di eseguire taglio cesareo d'urgenza. Alla nascita, il battito era tachicardico, ma si è normalizzato dopo poco. Il neonato è morto poi improvvisamente per complicanze aritmiche prima del intervento cardiocirurgico correttivo. Un caso con Flutter atriale, diagnosticato alla 34° settimana di gravidanza, è stato trattato con digossina somministrata oralmente alla madre senza risposta per cui, per iniziali segni di scompenso cardiaco si è proceduto a taglio cesareo alla 34 SG e successiva cardioversione elettrica neonatale. La piccola paziente dopo adeguato monitoraggio clinico è stata dimessa senza terapia farmacologica senza presentare recidive nel primo anno di follow-up.

Nelle altre sei gravidanze sottoposte a trattamento era presente Blocco atrioventricolare fetale: in tutte la madre è stata sottoposta a trattamento cortisonico e in tre casi è stata eseguita plasmferesi per la presenza di Auto anticorpi materni Anti-Ro/SSA. Una gravidanza è stata interrotta volontariamente alla 22 SG in presenza di iniziali segni di scompenso cardiaco.

In due casi, nati da taglio cesareo a causa di scompenso cardiaco ingravescente a 33 e 38 settimane rispettivamente, si è reso necessario l'impianto di pace-maker in epoca neonatale. Entrambi sono deceduti improvvisamente a distanza (2 e 4 mesi), mentre un altro caso è stato sottoposto ad impianto di pace-maker all'età di 4 anni.

Infine gli ultimi due pazienti con blocco atrio-ventricolare, dopo il trattamento in utero, sono giunti a termine di gravidanza senza problemi emodinamici, dimessi dopo monitoraggio neonatale, rispettivamente con 2 e 4 mesi all'ultimo follow-up.

Tra gli aritmici quindi abbiamo avuto un aborto terapeutico (10%) e tre decessi neonatali (30%).

4.4 Outcome e follow-up dei nati

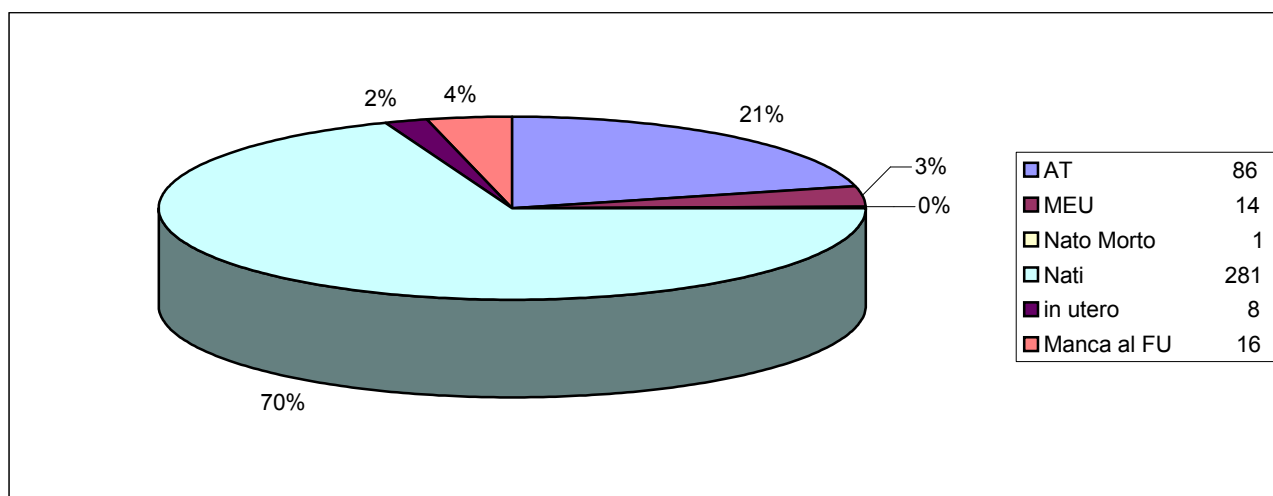
Delle 407 donne con feto cardiopatico inizialmente individuate 281(69.04%) sono arrivate al termine di gravidanza ed hanno espletato il parto, 8 pazienti (2.01%), sottoposte ad ecocardiografia nella II metà del 2007, partoriranno nell'anno 2008; 16 (3.93%) sono perse al follow-up (Grafico IV).

L'esito del parto è stato spontaneo per 146 (38.22%) donne, 9 (2.36%) sono stati i parti indotti con uso di PGE e 126 (32.98%) i tagli cesarei.

Il tempo di follow-up minimo è stato di 1 mese (5.8%), massimo di 70 mesi (0.45%) per un periodo medio di 27 mesi.

Duecentodiciotto pazienti (77.58%) sono vivi all'epoca dell'ultimo follow-up. Sessantatre (22.41%) sono deceduti durante il periodo dello studio.

Grafico IV Totale casistica



Legenda: AT Aborti Terapeutici; MEU Morti endouterine; FU follow-up.

I) Decessi

Dei 63 deceduti in epoca postnatale, 9 (14.28%) sono morti prima di ricevere trattamento cardiocirurgico: 2 con anomalia di Ebstein della valvola tricuspide sono deceduti subito dopo la nascita, 1 con prematurità lieve (33° SG) e complicanze infettive; l'altro per grave scompenso emodinamico; 1 bambina con Trasposizione completa delle grandi arterie e associata tachicardia parossistica sopraventricolare

intrauterina, è deceduta per scompenso; 1 bambino affetto da Tetralogia di Fallot con trisomia 13 è deceduto per cause dipendenti dalla cromosomopatia; 2 pazienti con Vs sinistro ipoplasico sono deceduti pre-chirurgia: 2 presentavano l'associazione con drenaggio venoso polmonare anomalo ostruttivo ed 1 con restrittività del forame ovale. Un decesso perinatale si è verificato in una cardiopatia complessa tipo difetto a-v con atresia polmonare probabilmente nell'ambito di una sindrome eterotassica al quale, dopo la nascita, l'indagine ecografica ha perfezionato la diagnosi evidenziando un atresia delle vene polmonari, confermata successivamente dal referto anatomopatologico. Una neonata con miocardiopatia dilatativa è deceduta in V giornata di vita per grave scompenso cardiaco congestizio, in attesa di trapianto. Quarantuno (65.07%) pazienti sono deceduti dopo intervento cardiocirurgico; 13 (20.63%) per altre cause.

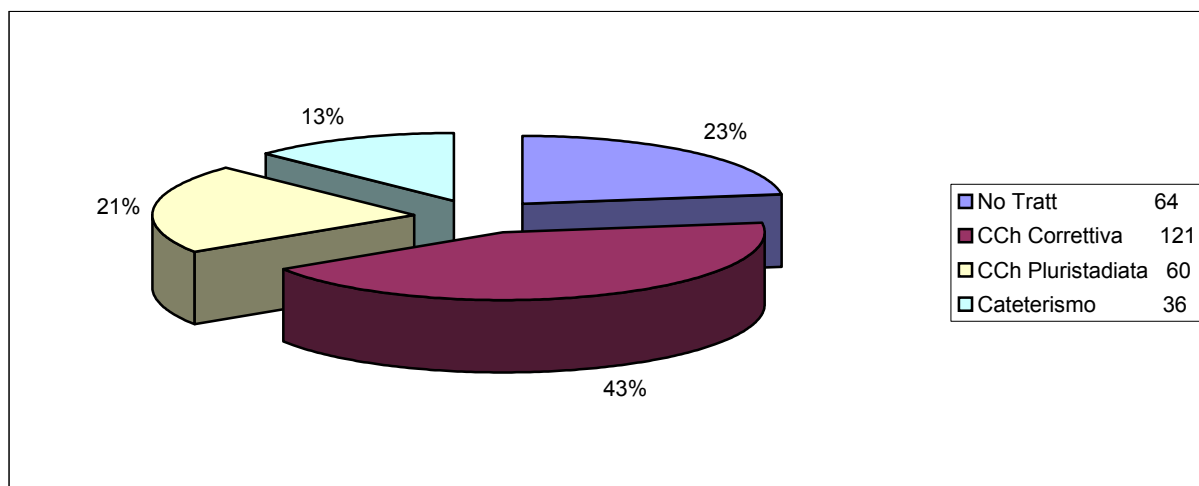
II) Follow-up perinatale

Dei 281 bambini nati, 64 (22.77%) non hanno intrapreso alcuna terapia chirurgica, o perché non necessaria, o perché non hanno ancora raggiunto l'età indicata per la correzione cardiocirurgica.

Trentasei (12.81%) sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco interventistico perinatale.

Centottantuno (73.88%) sono stati sottoposti a trattamento cardiocirurgico correttivo, per 121 (66.85%) di essi l'intervento è stato la correzione radicale del difetto principale, per 60 (33.14%) solo uno step della palliazione multistadiata (Grafico V).

Grafico V Trattamento perinatale



Legenda: No Tratt: nessun trattamento; CCh Correttiva: intervento cardiocirurgico di tipo correttivo; CCh Pluristadiata: trattamenti chirurgici palliativi pluristadiati; Cateterismo interventistico

4.5 Confronto tra le popolazioni con e senza diagnosi prenatale di Vs ipoplasico

Con l'intento di analizzare ulteriormente l'impatto della diagnosi prenatale sull'outcome delle malformazioni cardiache congenite abbiamo confrontato la sopravvivenza della popolazione affetta da *Vs ipoplastico* con e senza diagnosi prenatale.

Nel periodo compreso dal 2002 al 2007 nel nostro Centro è stata fatta diagnosi di *Vs ipoplasico* in 68 pazienti: 56 (82.35%) in epoca fetale e 12 (17.6%) in epoca postnatale. Trenta, come già detto, sono stati gli aborti terapeutici, 1 paziente è ancora in utero, e 37 sono i nati.

Dei 37 neonati: 25 (67.56%) avevano avuto una diagnosi ecocardiografica prenatale e 12 (32.44%) postnatale.

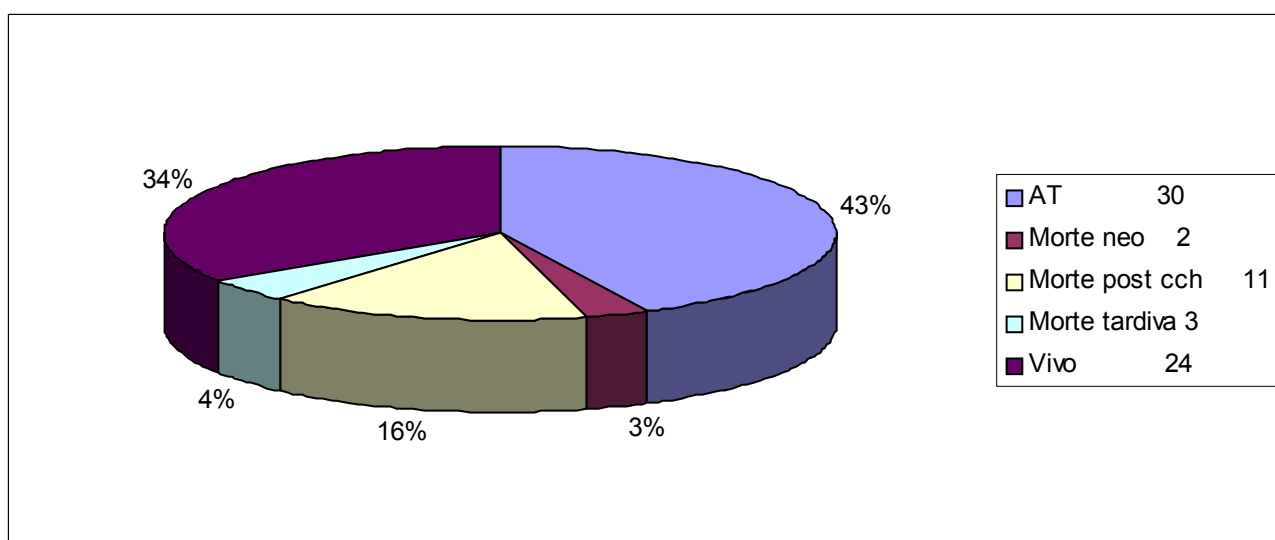
Due (8%) dei 25 casi con diagnosi fetale sono deceduti prima di ricevere alcun trattamento chirurgico, 11 (28.2%) dopo il I step della palliazione cardiocirurgica, 3 (7.69%) nell'arco del nostro follow-up dopo II o III step chirurgico, 1 è perso al follow-up. La mortalità complessiva nei pazienti con diagnosi prenatale giunti al termine della gravidanza è quindi pari al 64% che aumenta fino all'83% considerando anche gli aborti terapeutici.

Dei 12 casi senza diagnosi fetale nessuno invece è deceduto prima del trattamento chirurgico e 4 (33.33%) sono deceduti nell'immediato periodo perioperatorio.

Va sottolineato come ambedue i neonati con diagnosi prenatale, deceduti prima dell'intervento, associavano alla Sindrome del Cuore Sinistro Ipoplasico una grave anomalia quale il Ritorno Venoso Polmonare Anomalo Totale Ostruttivo.

Il grafico successivo riassume l'outcome complessivo della patologia Ventricolo sinistro ipoplasico diagnosticata in epoca fetale.

Grafico VIII Outcome Vs ipoplasico



Legenda: AT: aborto terapeutico; Morte neo: morte neonatale; morte post cch: morte post-cardiochirurgica al I step.

Dal confronto delle due popolazioni si può ancora una volta sottolineare come tale malformazione cardiaca sia gravata da un'alta mortalità e come non vi siano stati benefici nei pazienti con diagnosi prenatale.

Grafico IX Outcome Vs ipoplasico senza diagnosi prenatale

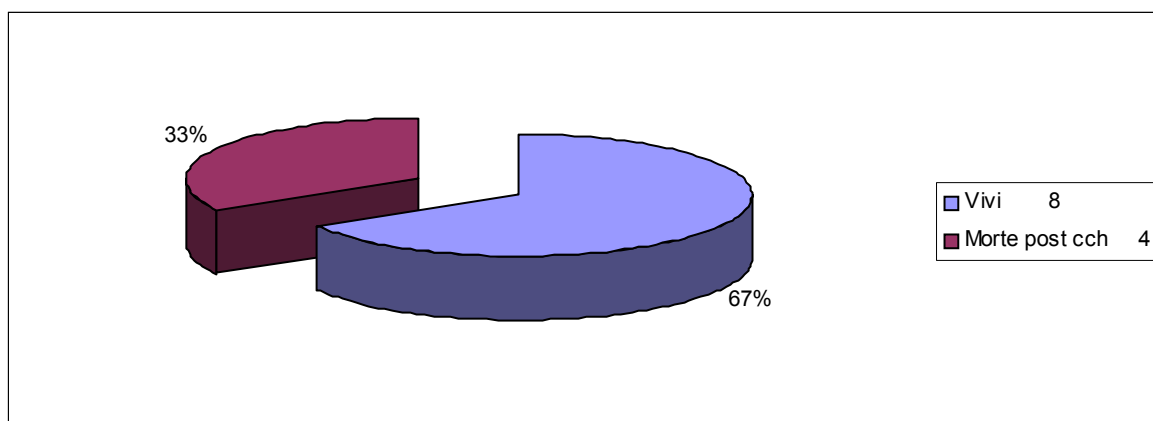
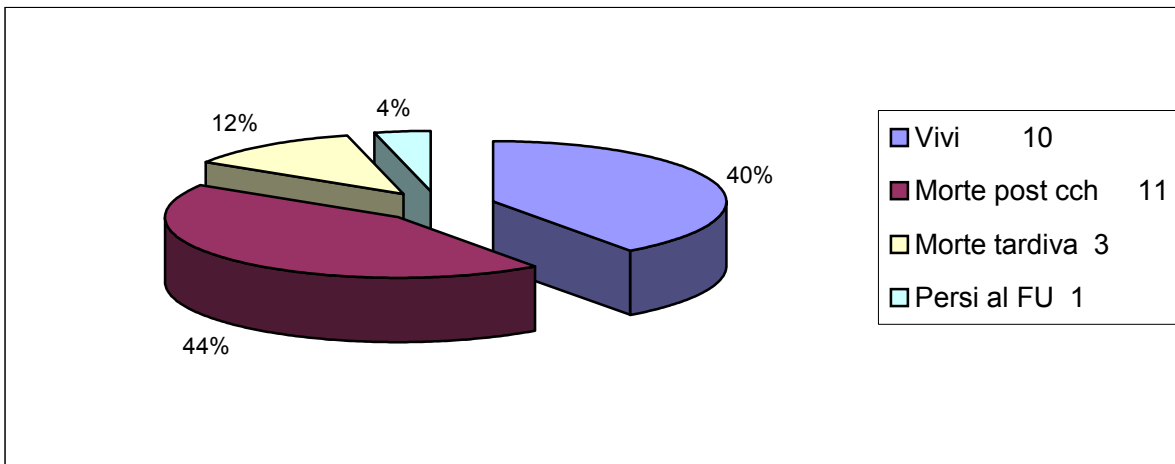


Grafico X Outcome Vs ipoplasico con diagnosi prenatale



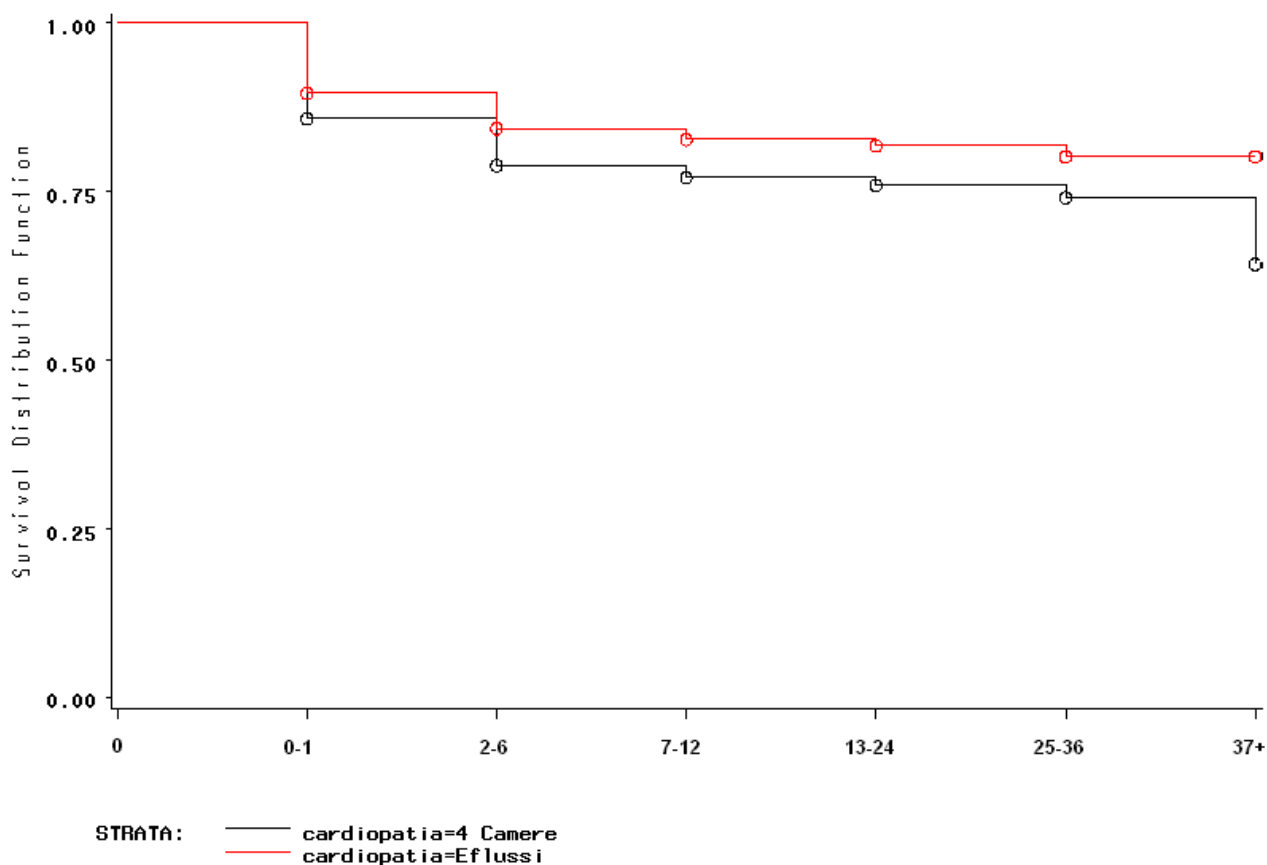
Ciò, non in accordo con importanti pubblicazioni (61,62), a mio parere rispecchia la nostra realtà interregionale, in cui l'assistenza pediatrica neonatale è eccellente, con diagnosi precoce e successivo pronto trasporto neonatale in un centro adeguato a ricevere il neonato e a proseguire tempestivamente con le cure necessarie.

Molto diversa è la situazione negli USA dove l'assistenza sanitaria non è pubblica e comunque il Centro di riferimento può essere anche molto distante dal "punto nascita".

4.5 Analisi statistica

Utilizzando il test χ^2 abbiamo messo in relazione l'esito della gravidanza con il tipo di cardiopatia congenita fetale diagnosticata ottenendo un'associazione statisticamente significativa (p 0.00014), non si è dimostrata invece associazione (p 0.9) mettendo in relazione l'epoca gestazionale al momento della diagnosi con il tipo di cardiopatia diagnosticata.

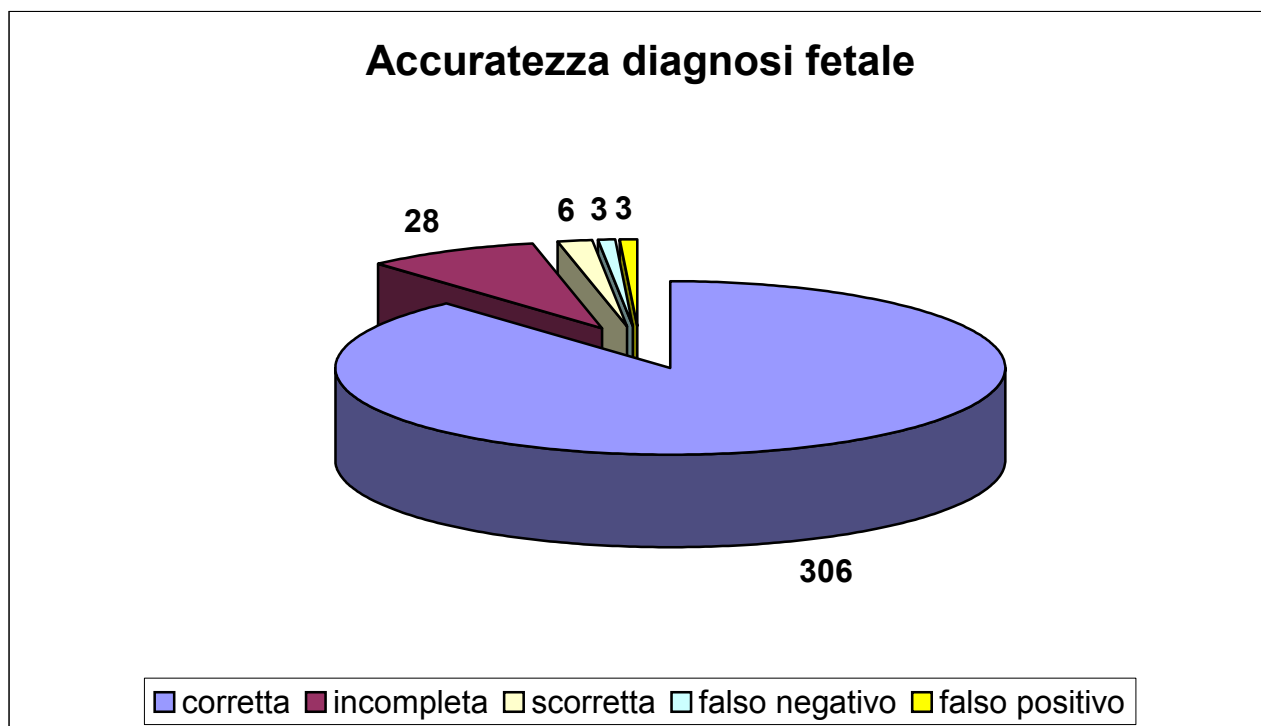
Confrontando le due popolazioni di pazienti nati con diagnosi fetale di patologia intracardiaca (4 camere) e anomalie degli efflussi si è visto ancora una volta come il primo gruppo sia gravato da mortalità maggiore non solo precoce ma anche tardiva, come illustrato dalla curva di sopravvivenza (Kaplan Meier).



Sensibilità e Specificità dell'ecocardiografia fetale

Dal 2002 al 2007 3950 sono state le ecocardiografie fetali eseguite su un totale di 3620 donne in gravidanza inviate all'attenzione dell'equipe per i motivi già descritti. Sono stati riscontrati 3 falsi positivi (0.87%) (1 miocardiopatia ipertrofica e due lievi ipoplasie del ventricolo sx), e 3 falsi negativi (0.87%) (2 Difetti interventricolari entrambi giunti alla nostra osservazione per riscontro di anomalia cromosomica fetale, ed 1 stenosi aortica esaminata alla 20° SG per familiarità di II grado zio paterno per bicuspidia aortica con stenosi). Sei (1.73%) diagnosi erano scorrette, 28 (8.09%) incomplete. Trecentosei (88.44%) sono state le diagnosi corrette. In 61 (14.9%) casi non è stato possibile avere un riscontro diagnostico. Considerando cumulativamente le diagnosi corrette con le incomplete si raggiunge un'accuratezza diagnostica del 96.53%.

Grafico VI



Sui nostri risultati sono quindi state calcolate la Sensibilità (capacità dello strumento di identificare i soggetti malati) e la Specificità (capacità dello strumento di identificare i soggetti sani) analizzando le due diverse categorie: “4 camere” ed “efflussi” e si è ottenuto quanto segue:

Sensibilità della proiezione “4 camere” = **92.27%**

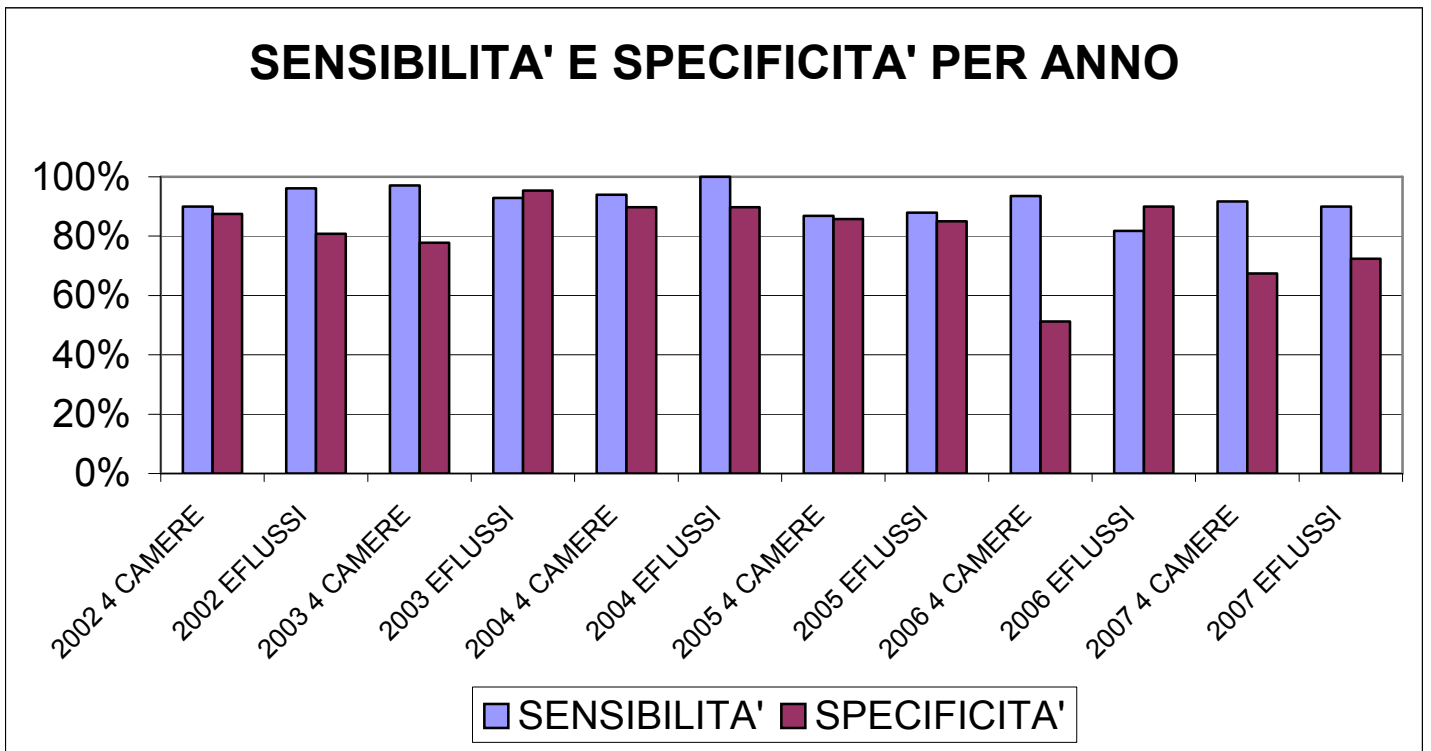
Specificità della proiezione “4 camere” = **75.66%**

Sensibilità della proiezione “efflussi” = **91.98%**

Specificità della proiezione “efflussi” = **85.71%**

La stessa analisi si è fatta considerando anno per anno come illustrato nel grafico successivo (Grafico VII).

Grafico VII



5. DISCUSSIONE

Lo spettro malformativo delle cardiopatie diagnosticate nella nostra popolazione fetale è sovrapponibile a quello descritto da altri centri nazionali ed internazionali (Tabella 18).

I casi riferiti per anno al nostro Centro risultano essere in numero assoluto (3620 vs 2500) circa il 45% in più rispetto ai dati riportati in casistiche statunitensi (43), senza che questo si traduca in un maggiore numero di cardiopatie congenite diagnosticate per anno, che nella nostra serie si attesta attorno ad un 11%. Questa sproporzione credo possa in parte essere spiegata dal tipo di assistenza sanitaria del nostro Paese; noi medici per primi infatti, prescriviamo esami strumentali, soprattutto se non invasivi e privi di rischio per il paziente, anche quando l' esame non è strettamente indicato.

La letteratura, come i nostri risultati, concorda nell'indicare una più alta prevalenza di difetti cardiaci congeniti gravi riscontrabili in utero, ed una maggiore frequenza di associazione degli stessi con anomalie extracardiache e anomalie cromosomiche rispetto a quanto poi non si riscontri nel periodo post-natale, ciò a causa, come già visto, dall'alto numero di morti endouterine e interruzioni volontarie di gravidanza che grava su questa particolare popolazione (43,45,46,47).

Tabella 18 Frequenza delle anomalie cardiache congenite diagnosticate in utero.

DIAGNOSI	YATES (%) (46)	FESSLOVA (%) (45)	HOFFMAN(%) (47)	ALLAN (%) (43)	PADOVA (%)
DAV	16	16	22	17.5	9
Vs ipopl	15	14	13	16	13.51
ToF	10	7.8	8.2	3	11.6
DIV	8	12	8.8	5	7.8
D-TGA	5.6	4.6	3.5	2	7.6
VDDU	4.4	3.6	8.8	3	7.3
Cortazione Ao	4.2	5.6	2.9	11	4.4
Ebstein	4.4	16	4.1	7	2.2
Atresia/Stenosi Po	3.9	4	5.2	5	5.8

Stenosi Ao	2.9	2.7	6.4	4	3.9
Tumori	2.9	1.8	-	1	2.2
CUV	2.7	4	2.3	4	9.8
Altro	20	7,9	14.8	21.5	14.89

Legenda: Ao: aortica; CUV: cuore univentricolare; DAV: difetto atrio-ventricolare; DIV: difetto interventricolare; D-TGA:Trasposizione completa delle grandi arterie; ToF:Tetralogia di Fallot; Po: arteria polmonare; VDDU: Ventricolo destro doppia uscita.

La tabella 18 evidenzia come nella nostra casistica tra i disordini maggiormente diagnosticati compaiano: il Vs ipoplasico, il Cuore univentricolare, i Difetti atrio-ventricolari e i Difetti del setto interventricolare.

Il fatto quindi che le linee guida internazionali raccomandino la ricerca delle quattro camere cardiache ad ogni screening ultrasonografico ostetrico, e che la Società Italiana di Ecografia Ginecologica (SIEOG) consideri esaustiva la “morfologica” solo quando comprenda anche lo studio delle 4 camere cardiache è quindi giustificato proprio dal fatto che è in questa particolare proiezione che si possono identificare i difetti suddetti.

I difetti della giunzione atrio-ventricolare e del setto interventricolare inoltre, data l’alta frequenza di associazione con anomalie cromosomiche ed extracardiache, giungono alla nostra attenzione riferiti anche per l’anomalia associata, aumentando ulteriormente la loro prevalenza nell’ambito della popolazione fetale.

Nella nostra serie abbiamo avuto l’8.5% di *associazione con anomalie cromosomiche ed extracardiache*. La presenza di tali lesioni associate alla cardiopatia, nella nostra popolazione, ha inciso sulla decisione di procedere verso un aborto terapeutico in 6 su 36 donne (16.66%), ed era presente in 6 (42.85%) delle 14 morti endouterine da noi osservate.

La mortalità fetale in corso di gravidanza è stata tardiva (>24 SG) nel 42.86% delle nostre pazienti.

Il ricorso *all’interruzione di gravidanza* nella nostra casistica è stato del 22.51% ed è salito al 37.88% considerando le diagnosi effettuate entro la 24° settimana di gestazione, tempo in cui è ancora possibile una scelta.

Tali percentuali sono più basse rispetto ai dati riportati in studi condotti in paesi anglosassoni (43,46,47): 55% Londra, 45% Yale, 24% New York; mentre nello

studio multicentrico italiano di Fesslova et Al. (45), la percentuale nazionale di aborti terapeutici si aggirava attorno al 28.9%.

Da sottolineare inoltre come il 50% dei nostri aborti terapeutici riguardi diagnosi di Cuore univentricolare, ed in particolare come 30 su 86 interruzioni di gravidanza totali fossero dovute alla presenza nel feto di Vs ipoplasico (34.88%).

Considerando solo questa particolare popolazione, la frequenza di aborti terapeutici aumenta ulteriormente fino ad un 54.54%; e se si omettono dall'analisi le diagnosi effettuate tardivamente (>24 SG), considerando dunque solo le pazienti che hanno avuto "l'opportunità" di fare una scelta, la frequenza di aborto terapeutico raggiunge il (73.17%). Tale dato, da un certo punto di vista disarmante, trova peraltro in parte una sua motivazione nell'alta mortalità da cui questa cardiopatia è gravata non solo alla nascita e nel periodo neonatale, ma anche, pur più raramente, tardiva.

Un'altra interessante conferma di quanto già noto in letteratura (10,11) emerge dalla ricorrenza di difetti cardiaci congeniti nell'ambito delle *famiglie affette*, sottoposte a screening ecocardiografico. Di 16 donne con anamnesi positiva per familiarità, 2 (12.5%) non erano in grado di definire quale fosse la patologia cardiaca familiare, 5 (31.25%) presentavano malformazioni differenti da quelle presenti in anamnesi, 9 (56.25%) presentavano ricorrenza della medesima cardiopatia, e in particolare 2 (22.22%) erano cardiomiopatie, 4 (44.44%) erano patologie del "cuore sinistro", 1 (11.11%) aveva un difetto interventricolare, ad una paziente (11.11%) già sottoposta ad intervento cardochirurgico per Tetralogia di Fallot, è stata diagnosticata in utero la stessa malformazione nella sua forma estrema ed in ultimo, in 1 caso (11.11%) ricorreva la presenza di Rabdomiomi multipli.

Nella nostra esperienza, come in quella internazionale (10,11), si dimostra una più spiccata ricorrenza nelle patologie del cuore sinistro e nei disordini primitivi del muscolo cardiaco come mostrato in tabella 11.

Nella nostra analisi le *aritmie fetali* a peggior prognosi sono state le bradicardie; tra esse a rappresentare l'entità clinica di maggior peso è il Blocco atrioventricolare (BAV) completo. La frequenza bassa è generalmente ben tollerata dal feto fino ai

70 batt/min. Per frequenze minori di 50 batt/min, l'instaurarsi di uno scompenso grave è invece la norma. Dal punto di vista eziologico è ben dimostrata la correlazione con le connettività materne (11).

Tra le donne da noi valutate per la presenza di Patologia materna 3 (33%), affette da Lupus Eritematoso Sistemico, presentavano disturbi del ritmo tipo blocco atrio-ventricolare. Una di queste ha deciso di interrompere la gravidanza dati i precoci segni di scompenso cardiaco congestizio fetale, mentre 2 hanno raggiunto l'epoca del parto. Le due bambine sono vive rispettivamente con 48 e 2 mesi di follow-up. Alla più grande è stato impiantato un pace-maker per ottimizzare la sua performance emodinamica.

Da considerare a questo proposito che nella totalità della nostra casistica sono stati diagnosticati 8 (1.9%) Blocchi atrio-ventricolari, 3 (37.5%) erano appunto presenti in donne con Autoanticorpi Anti-Ro/ssa+, 1 (12.5%) in associazione a cardiopatia congenita (L-TGA); un altro (12.5%) si è poi dimostrato, in epoca postnatale, secondario ad una Sdr. del QT lungo; gli altri 3 casi (37.5%) si sono presentati in cuori con anatomia normale ed in assenza di autoanticorpi materni. In quest'ultimo sottogruppo si è registrata la mortalità maggiore (75%) e lo studio autoptico di uno di essi ha rilevato la presenza di genoma virale (Parvovirus B19) nel muscolo cardiaco.

Per quel che riguarda i 20 casi (4.91%) con *anomalie cromosomiche* associate, diagnosticate con metodiche invasive durante la gravidanza (Villo ed Amniocentesi) sottolineerei il fatto che 3 (15%) di esse hanno portato all'interruzione della gravidanza; e che due dei tre falsi negativi rientravano in questo gruppo (1 Sdr. di Turner 45 X0 e 1 trisomia 21).

La presenza di *anomalie extracardiache* associate (3.93%), come dimostrano i nostri risultati, ha portato alla morte endouterina del feto nel 31.25% (5 casi), 3 (18.75%) alla morte perinatale e in 1 caso (6.25%) è stata interrotta volontariamente la gravidanza; si conferma così l'alta mortalità che grava sui pazienti affetti da

cardiopatía congenita in associazione ad altri difetti congeniti non cardiaci (Tabella 17).

I *difetti interventricolari* diagnosticati sono stati 32 (7.8%), frequenza tra le piú alte tra le malformazioni cardiache diagnosticate, 11 (34.37%) sono stati evidenziati prima della 24[°] settimana di gestazione e di questi 2 erano associati ad anomalie plurime e/o a cromosomopatie gravi, tali da determinare la morte intrauterina del feto. In accordo con i dati della letteratura (25-26), un alta percentuale di difetti interventricolari (18%) diagnosticati entro la 24[°] settimana di gestazione, è risultato associato ad anomalie gravi e/o a cromosomopatie.

6. CONCLUSIONI

L'accuratezza diagnostica con cui è oggi possibile identificare in utero le anomalie cardiache si è dimostrata in questo studio molto alta con una *sensibilità* pari a 0.96 e una *specificità* pari a 0.87.

Nonostante questo, non risultano specifiche evidenze che confermino un outcome migliore per le malformazioni cardiache con diagnosi prenatale.

Essa rappresenta sicuramente un vantaggio in termini di sopravvivenza neonatale per quelle specifiche lesioni che possono beneficiare di un trattamento endouterino come la quasi totalità delle aritmie ipercinetiche.

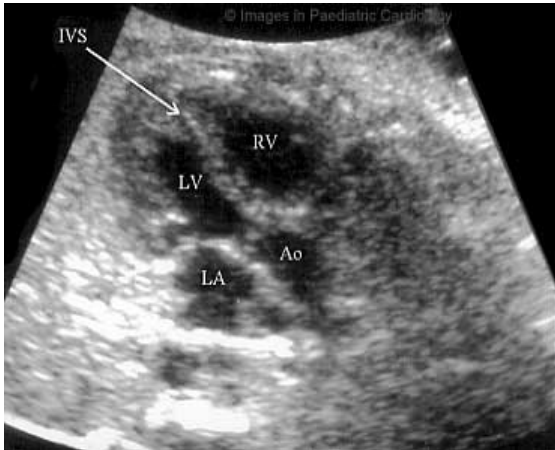
Per quanto riguarda le altre forme, la severità della patologia, la loro progressione, e la loro associazione con anomalie extracardiache e cromosomiche svolgono un ruolo determinante sulla storia naturale di ogni singolo caso, al cui confronto il peso dell'eventuale diagnosi prenatale può diventare trascurabile.

Nonostante questo, è indubbio che la possibilità di pianificare il trattamento postnatale che la diagnosi prenatale consente, con la programmazione del parto e il trasferimento in utero in ambiente cardiologico e cardiocirurgico pediatrico, è di estrema importanza specie nelle cardiopatie ad emergenza critica neonatale come quelle con dotto dipendenza.

In ultimo, appare dallo studio tutt'altro che trascurabile la prospettiva offerta ai genitori di scegliere l'interruzione volontaria della gravidanza quando l'epoca della diagnosi lo permette.

Il futuro dell'ecocardiografia prenatale appare ricco di potenziali applicazioni: in pochi centri d'avanguardia permette infatti di identificare le malformazioni che possono beneficiare di un trattamento cardiologico e cardiocirurgico intrauterino (24). Prima tra tutte, le Stenosi aortica congenita, dove la tecnica interventistica di valvuloplastica con palloncino può evitarne l'evoluzione verso le forme di ipoplasia del ventricolo sinistro, risultate nella nostra serie le più frequenti e con prognosi peggiore.

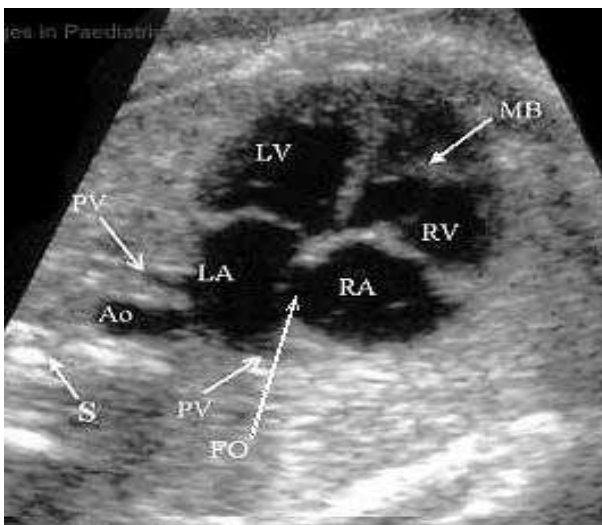
7. ICONOGRAFIA



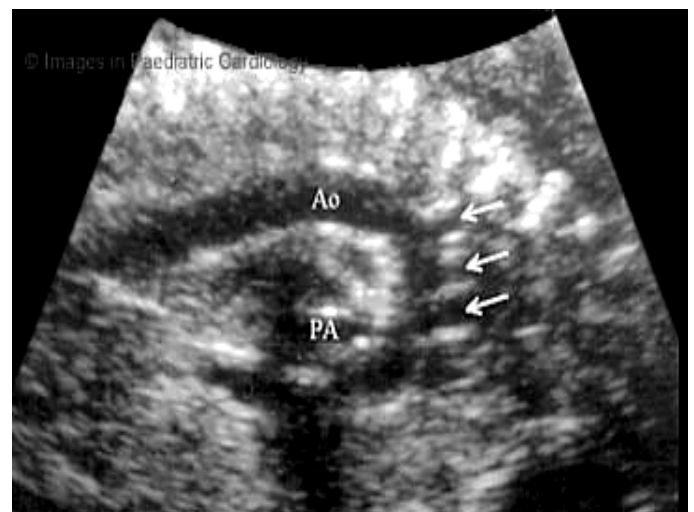
Proiezione asse lungo



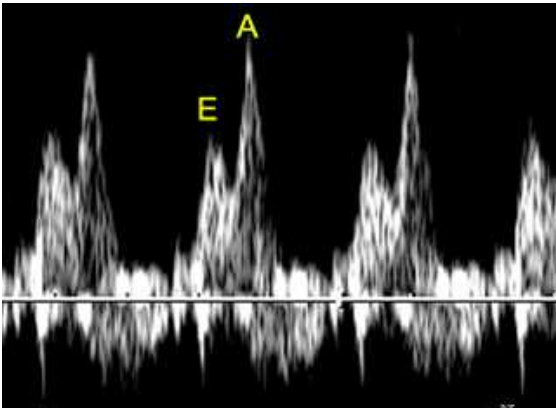
Proiezione asse corto



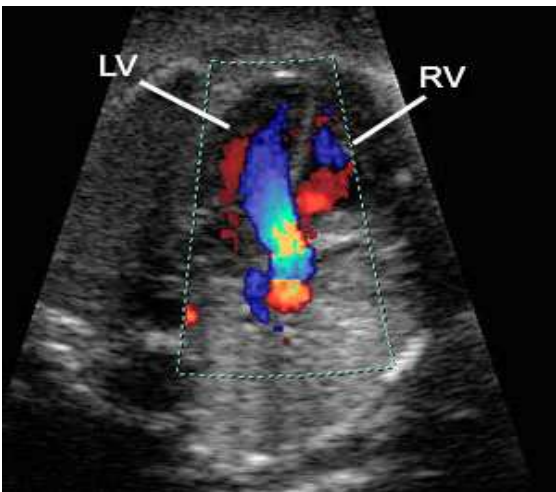
Proiezione 4 camere



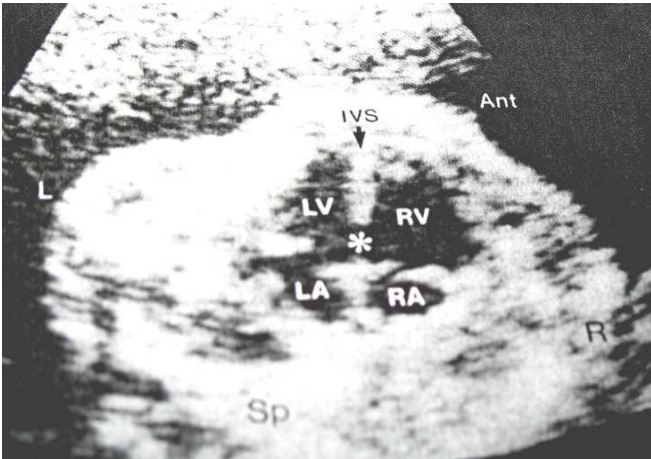
Proiezione per l'arco aortico



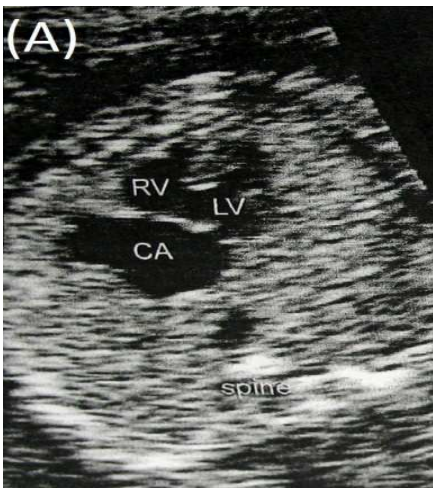
Doppler pulsato mitralico



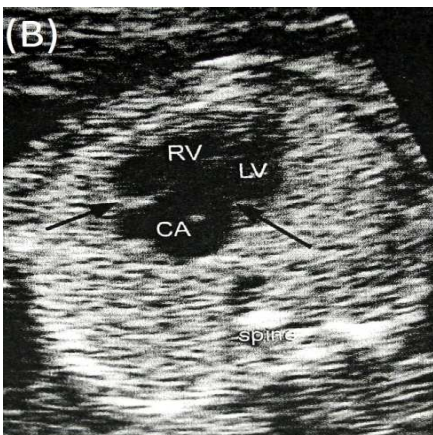
Valutazione degli efflussi con il color-doppler



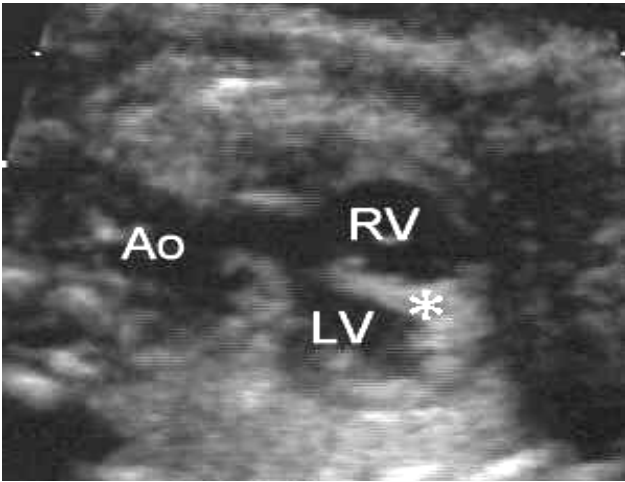
Difetto interventricolare



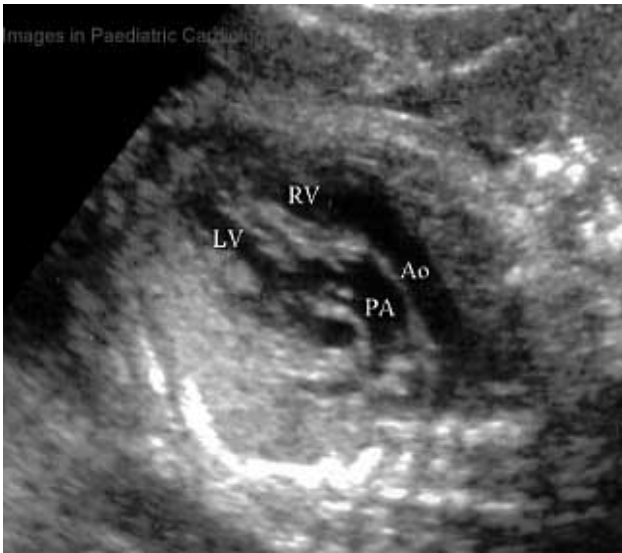
Difetto atrio-ventricolare



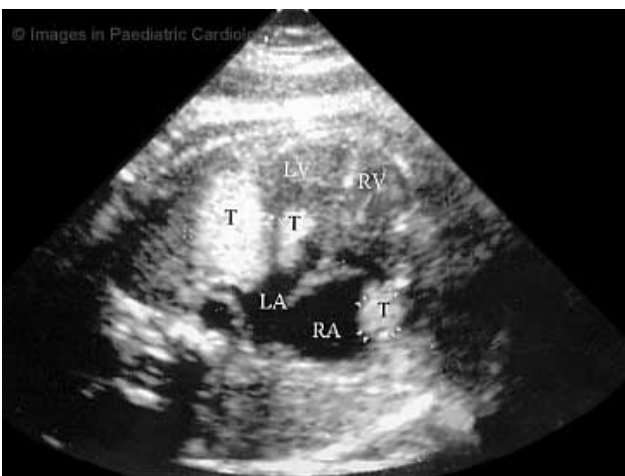
Difetto atrio-ventricolare



Tetralogia di Fallot



Trasposizioe completa delle grandi arterie



Masse in Ventricolo sx

8. BIBLIOGRAFIA

1. GOLDMUNTZ E.: The epidemiology and genetics of congenital heart disease- *Clinics in perinatology* 2001, 28: 1-10.
2. KOVALCHIN J.P., SILVERMAN N.H.: The impact of fetal echocardiography- *Pediatric Cardiology* 2004 Aprile, 4: 218-231.
3. LAURSEN HB,- Congenital heart disease in Down's syndrome- *Br Heart J* 1976, 38: 32-36.
4. MILLER MJ, GEFFNER IH, LIPPE BM, et al- Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome- *J Pediatr* 1983, 102: 47-50.
5. DRISCOLL DA, BUDARF ML, EMANUEL BS- A genetic ethiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11- *Am J Hum Genet* 1992, 50: 924-933.
6. BURN J, TAKAO A, WILSON D, et al- Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11- *J Med Genet* 1993, 30: 822-824.
7. MOMMA K, KONDO C, ANDO M- Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion- *Am J Cardiol* 1995, 76: 618-621.
8. PEXIEDER T.- Teratogens in Genetics of Cardiovascular Disease- *Martinus Nijhoff, Boston* 1987. 25-68.
9. COLLORIDI V. et al- Ecocardiografia fetale- *Ed Il pensiero scientifico, Roma, 1992.*
10. NORA J.J., NORA H.A., -Recurrence risks in children having one parent with a congenital heart disease- *Circulation* 1976, 53: 701-702.
11. CORONE, BONAITI, FEINGOLD- Familial congenital heart disease: how are the various types related?- *Am J Cardiol* 1983, 51: 942-945.
12. ALLAN D.L., CRAWFORD D.C., CYTA S.K.- Prenatal screening for congenital heart disease- *BMJ* 1986, 292: 1717-1719.
13. FERENZ, RUBIN, McCARTER- Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study- *Am J Epidemiol* 1985, 121:31-36.
14. WINTER R.M., KNOWLES S.A.BIEBER F.R.- The malformed fetus and stillbirth. A diagnostic approach- *Ed John Wiley and Sons, New York, 1988.*
15. ALLAN -Fetal Echocardiography- *Clin Obstet Gynecol* 1988,31-61.
16. CALLAGAN DA, ROWLAND, GOLDMAN- Ultrasonic Doppler inspection of the fetal heart- *Obstet Gynaecol* 1964-23: 637
17. GARRET, ROBINSON- Fetal heart size measured in vivo by ultrasound- *Pediatrics* 1970, 45: 25
18. DE LUCA, IANNURUBERTO, COLONNA- Aspetti ecografici del cuore fetale- *G. Ital.Cardiol.* 1978, 8:778
19. ALLAN, CRAWFORD- Echocardiographic and anatomical correlations in fetal congenital heart disease- *Br. Heart J.* 1984, 52:542
20. ALLAN- Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy?- *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15: 143-146.
21. SMALL, COPEL- Indications for Fetal Echocardiography- *Pediatric cardiology* 2004 Aprile: 119-147.
22. NICOLOSI-Trattato di ecocardiografia clinica-*ed piccin* 1983-2033

23. PRESBITERO, TODROS- Patologia cardiovascolare del feto- *ed UTET Torino, 1987, 155-179*
24. KOHL, SHARLAND, SILVERMAN, ALLAN- World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction- *Am J Cardiol 2000 maggio; 85: 1230-1233*
25. COPEL, PILU, KLEIMAN- Congenital Heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography- *Am J Obstet Gynecol 1986, 154: 1121-1132.*
26. COPEL, PILU, KLEINMAN – Extracardiac anomalies and congenital heart disease- *Sem Perinat 1993, 17: 89-105.*
27. ANTOLIN, COMAS, TORRENTS- The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 week- *Ultrasound Obstet Gynecol 2001, 17: 295-300*
28. DASHE, MCLNTIRE, RAMUS, TWICKLER- Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection- *Obstet Gynecol 2002, 100: 134-139*
29. HAGAY, REECE- Diabetes mellitus in pregnancy- *In "medicine of the fetus and the mother" 2nd, Churchill Livingstone, 1995.*
30. ROWLAND, HUBBELL, NADAS- Congenital heart disease in infants of diabetic mother- *J Pediatr 1973, 83: 815-820*
31. MILLER, HARE, CLOHERTY - Elevated maternal haemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers- *N Engl J Med 1981, 302: 1331-1334.*
32. SHIELDS, GAN, MURPHY SAHN, MOORE – The prognostic value of haemoglobin A1c in predicting fetal disease in diabetic pregnancies- *Obstet Gynecol 1993, 81: 954-957*
33. LENKE, LEVY- Maternal Phenilhetonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies – *N Engl Med 1980, 303: 1202-1208*
34. WENSTROM, JOHANNING, JOHNSTON – Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations – *Am J Obstet Gynecol 2001, 184: 806-817*
35. CHAMEIDES, TRUEX, VETTER, - Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block- *N Engl J Med 1977, 297: 1204-1207*
36. McCUE, MANTAKAS, TINGELSTAD- Congenital heart block in newborn of mother with connective tissue disease- *Circulation 1977, 56: 82-90*
37. NICOLAIDES, SEBIRE, SNIJDERS- Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities- *Lancet 1992, 340: 704-707.*
38. HYETT, MOSCOSO, NICOLAIDES- First trimester nuchal translucency and cardiac septal defect in fetus with trisomy 21- *Am J Obstet Gynecol 1995, 172. 1411-1413*
39. HYETT, MOSCOSO, NICOLAIDES, PAPANAGIOTOU- Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetus with increased nuchal translucency thickness at 11-13 week of gestation- *Ultrasound Obstet Gynecol 1996, 7. 254-250*
40. ALLAN- A practical approach to fetal heart scanning- *Seminars in Perinatology 2000, 24: 324-330*
41. COPEL, PILU, GREEN- Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four chamber view- *Am J Obstet Gynecol 1987, 157: 648-655*
42. BROMLEY, ESTROFF, SANDERS- fetal echocardiography. Accuracy and limitations in a population at high risk and low risk for heart defects- *1992 Am J obstet Gynecol 166. 1473-1481*

43. ALLAN- Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update- *Pediatr cardiol* 2002 23: 449-453.
44. COHEN- Fetal diagnosis and management of congenital heart disease- *Clinics in perinatology* 2001 28: 11-29
45. FESSLOVA, NAVA, VILLA et al- Evolution and long-term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study- *Heart* 1999 82: 594-599
46. YATES- The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease- *Prenatal Diagnosis* 2004 24: 1143-1149
47. HOFFMAN JL, KAPLAN S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900
48. BOTTO LD, CORREA A, ERICKSON JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001; E32: 107
49. MARELLI AJ, MACKIE AS, IONESCU-ITTU R: Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163-172
50. GREENWOOD RD, ROSENTHAL A, PARISI L, et al.: Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 1975; 55: 485.
51. MARINO B, DIGILIO MC: Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 303-315
52. NORA JJ, NORA AH: Maternal transmission of congenital heart disease: new recurrence risk figures and the question of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59: 459-465
53. NYBERG DA, MCGAHAN JP, PRETORIUS DH, PILU G: Cardiac malformations. In: *Diagnostic imaging of fetal anomalies*.
54. NYBERG DA, MCGAHAN JP, PRETORIUS DH, PILU G EDS, LIPPINCOTT Williams & Wilkins Publ, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sidney, Tokyo, 2003, pp 451-454
55. HARRIS J, FRANCANNET C, PRADAT P, ROBERT E: The epidemiology of cardiovascular defects. Part 2. A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 222-235
56. SANDOR GC, SMITH DF, MACLEOD PM: Cardiac malformations in fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1981; 98: 771-773
57. GRELLA PV, D'ANTONA D: Diagnostica fetale. In: *Compendio di Ginecologia e Ostetricia*. Grella PV, Massobrio M, Pecorelli S, Zichella L Eds, Monduzzi Editore Publ, Bologna, 2006, pp 591-596
58. BREATHNACH FM, FLEMING A, MALONE FD: The second trimestre genetic sonogram. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007; 145C: 62-72
59. DE LUCA I: ecocardiografia fetale, in: *Trattato di ecocardiografia clinica*, Nicolosi GL eds, Piccin publ, Padova, 1999, vol III, pp1983-2033 Grella PV, Di Lenardo L: Diagnosi prenatale d'anomalie fetali. In: *Compendio di Ginecologia e Ostetricia*. Grella PV, Massobrio M, Pecorelli S, Zichella L Eds, Monduzzi Editore Publ, Bologna, 2006, pp 663-684
60. Meyer-Wittkopf M, rappe N, Sierra ♀, Barth ♀, Schmidt S: Three dimensional (3-D) ultrasonography for obtaining the four and the five-chambre view: comparison with cross-sectional (2-D) fetal sonographic screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 397-402
61. Allan L, Apfel N, Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. 1998 *Heart*:79. 371-372

62. Kumar, Newburger Comparison of outcome when ipoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally Am J Cardiol 1999 83. 1649-1653