

L'ADULTO CON CARDIOPATIA CONGENITA

P. Testa, M.A. Mainardi, G. Piovaccari

Cardiologia Ospedale Infermi, Rimini.

Con l'acronimo inglese di Grown Up with Congenital Heart defects (GUCH) si identificano tutte le persone adolescenti o adulte che sono affette da una Cardiopatia Congenita (CC) in storia naturale o già sottoposta a chirurgia palliativa o correttiva¹. Negli ultimi 40 anni i progressi della cardiochirurgia pediatrica hanno determinato una riduzione della mortalità operatoria e in molti casi hanno anche ottenuto una correzione definitiva precoce con eccellenti risultati a medio e lungo termine. La popolazione dei GUCH è in continuo aumento; in uno studio condotto nel 2000 nel Quebec, Canada, è risultata una prevalenza di CC del 4.09/1000, con 9% di CC gravi².

Estrapolando i dati degli Stati Uniti si potrebbe stimare che nell'anno 2000 fossero diagnosticati circa 850.000 pazienti GUCH. È stata poi calcolata un'ulteriore crescita annuale del 4.5%³⁻⁵. In Italia si stimano circa 3.000 nuovi casi/anno di CC operate, o non corrette, maggiori di 12 anni. L'ultimo censimento della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (Cardiolink 2014) registra 160.000 pazienti con GUCH, il 70% dei quali è stato sottoposto a correzione chirurgica o interventistica percutanea. Il progresso delle conoscenze, associato allo sviluppo degli strumenti diagnostici, all'implementazione di protocolli terapeutici efficienti e di tecniche di correzione chirurgica sempre più avanzate, ha modificato radicalmente la storia naturale e la prevalenza delle cardiopatie congenite. Il prolungamento della sopravvivenza è risultato più evidente nei pazienti affetti da cardiopatie congenite complesse e maggiormente nella popolazione adulta (+85%) rispetto a quella in età infantile (+22%) (fig. 1). Nonostante questi progressi, il tasso di mortalità nei pazienti GUCH di età compresa tra 20 e 70 anni può essere da 2 a 7 volte superiore rispetto alla popolazione di pari età^{6,7}.

In base a questi progressi, si può stimare che fra il 2005 ed il 2031, la popolazione di cardiopatici congeniti adulti residente in Italia incrementerà di 93.977 soggetti, supponendo pertanto che nell'arco dei prossimi 15 anni la

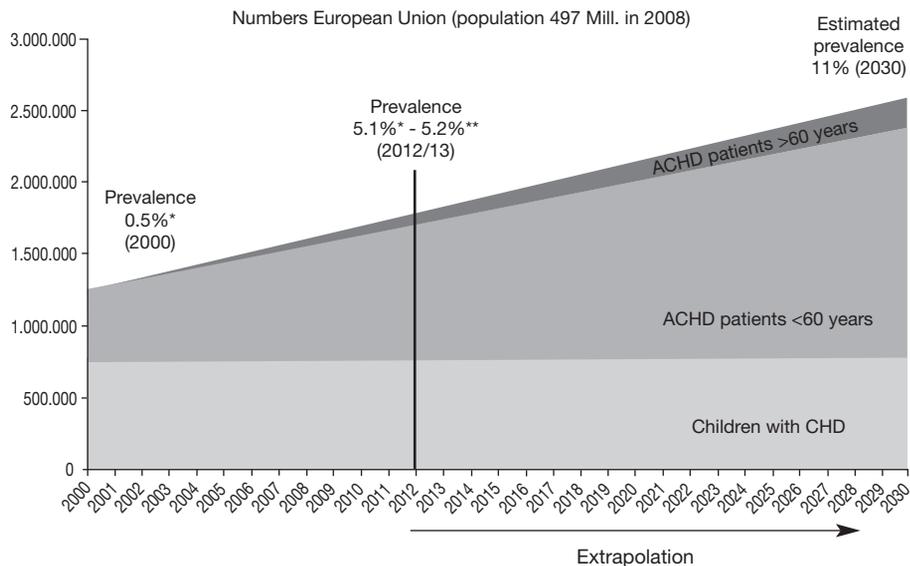


Fig. 1. Variazione della prevalenza delle Cardiopatie Congenite nell'Unione Europea. Mod. da Baumgartner H.⁹

prevalenza di GUCH risulterà raddoppiata (previsione di prevalenza utilizzando il medesimo modello matematico ed utilizzando la natalità prevista dall'I-STAT). Lo studio effettuato nel Quebec nel 2007 ha confrontato la prevalenza di cardiopatie semplici e complesse negli anni 1985, 1990, 1995, 2000 e ha confermato che la differenza reale di prevalenza di cardiopatia congenita non si registra nei primi 10 anni di vita, ma nell'età maggiore di 20 anni² (fig. 2).

La prevalenza è fortemente condizionata dalla sopravvivenza dei soggetti affetti da CC e questa dipende dalla complessità e gravità delle malformazioni. Ai fini prognostici, è necessario suddividere le CC in sottogruppi a seconda della complessità semplice, moderata ed elevata (tabb. I-II-III)^{8,9}.

Le cardiopatie a complessità semplice hanno un'incidenza del 2.2/1000 e sono costituite da patologie congenite della valvola aortica, patologie isolate della valvola mitrale (ad esclusione di valvola a paracadute), stenosi polmonare lieve, piccoli difetti del setto interatriale e dotto di Botallo pervio, precedente riparazione del dotto e difetto interatriale/difetto interventricolare^{7,8}.

Le cardiopatie a complessità media rappresentano il 2.5/1000 e comprendono il ritorno venoso anomalo parziale o totale, il canale atrio ventricolare, la coartazione dell'aorta, l'anomalia di Ebstein, la stenosi sotto polmonare significativa, dotto di Botallo pervio in storia naturale, l'insufficienza polmonare moderata e severa, il difetto interatriale ostium primum, il difetto interatriale tipo seno venoso, gli aneurismi o fistole del seno di Valsalva, la stenosi aortica sopra e sotto valvolare, la tetralogia di Fallot, il difetto interventricolare complicato o associato ad altri difetti.

Le cardiopatie a complessità elevata costituiscono il gruppo il cui aumento di prevalenza, prospetticamente, richiederà notevoli "expertise" professionali in grado di soddisfarne i bisogni assistenziali, hanno un'incidenza

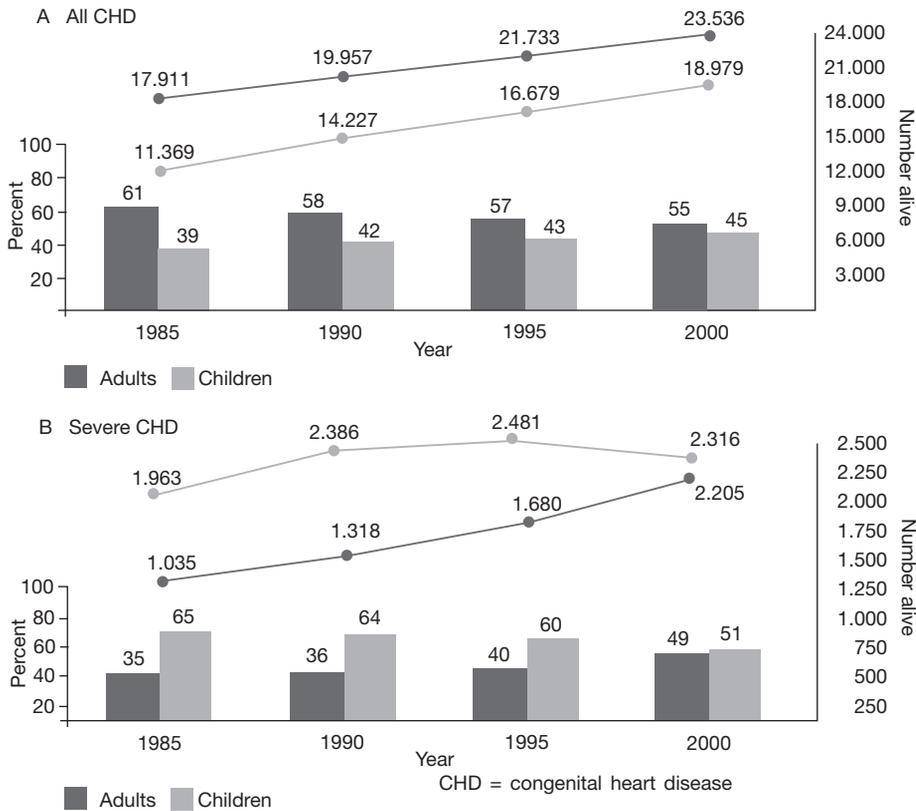


Fig. 2. Numbers and proportion of adults and children with all CHD (A) and severe CHD (B) in 1985, 1990, 1995, and 2000.

Tabella I - Cardiopatie congenite semplici.

IN STORIA NATURALE

- Anomalia isolata congenita della valvola aortica
- Anomalia isolata congenita della valvola mitrale eccetto il cleft della mitrale a paracadute
- Forame ovale pervio o piccolo difetto interatriale
- Difetto interventricolare piccolo (non associato a lesioni)

SOTTOPOSTI A CORREZIONE

- Dotto di Botallo (legato od occluso)
- Difetto interatriale ostium secundum
- Difetto interventricolare

Tabella II - Cardiopatie a moderata complessità.

-
- Ritorno venoso polmonare anomalo (parziale o totale)
 - Canale atrio ventricolare (parziale o totale)
 - Coartazione dell'aorta
 - Anomalia di Ebstein
 - Stenosi sotto polmonare significativa
 - Dotto di Botallo pervio in storia naturale
 - Insufficienza polmonare (moderata o severa)
 - Difetto interatriale tipo Ostium Primum
 - Difetto interatriale tipo Seno Venoso
 - Aneurismi o fistole del seno di Valsalva
 - Stenosi aortica sopra o sotto valvolare
 - Tetralogia di Fallot
 - Difetto interventricolare con: insufficienza aortica, coartazione dell'aorta, anomalie della mitrale, ostruzione all'efflusso ventricolare destro, straddling della tricuspide o della mitrale, stenosi sotto aortica
-

Tabella III - Cardiopatie ad elevata complessità.

-
- Cardiopatie congenite cianogene (in storia naturale)
 - Ventricolo a doppia uscita
 - Sindrome di Eisenmenger
 - Procedura di Fontan
 - Atresia della mitrale
 - Ventricolo Unico
 - Portatori di condotti protesici (valvolati e non)
 - Atresia polmonare (tutte le forme)
 - Malattia vascolare polmonare
 - Trasposizione delle grandi arterie
 - Atresia della tricuspide
 - Truncus e/o emitruncus
 - Anomalie di connessione Atrio Ventricolare o Ventricolo Arteriose non incluse altrove (criss-cross, isomerismi, eterotassia, inversione ventricolare)
-

dell'1.5/1000 e comprendono le cardiopatie cianogene, il ventricolo destro a doppia uscita, la sindrome di Eisenmenger, i pazienti sottoposti a procedura di Fontan, l'atresia della valvola mitrale, il ventricolo unico, i portatori di condotti protesici, l'atresia polmonare, la trasposizione delle grandi arterie, l'atresia della tricuspide, il truncus, le anomalie di connessione atrio ventricolari o ventricolo arteriose non incluse altrove.

Secondo i dati della Conferenza di Bethesda del 2001, le CC a complessità elevata sono circa il 14%, mentre il 37% e il 45% sono rappresentate rispettivamente dalle forme moderate e lievi⁹.

Morbilità tardiva e management dei pazienti GUCH

Quasi l'80% delle mortalità dei pazienti GUCH è dovuto a: scompenso cardiaco, morte improvvisa, aritmie e complicanze vascolari. Nel follow-up, di almeno 5 anni, in questi pazienti si registra il 50% di ricoveri ospedalieri per

cause cardiovascolari^{11,12}. Le aritmie atriali da circuiti di rientro sono molto frequenti, raggiungendo il 50% nei pazienti di età >55 anni¹³. Le complicanze vascolari sono caratterizzate da ipertensione polmonare, dilatazione radice aortica, formazione di aneurismi ed insufficienza venosa. Quando i pazienti GUCH raggiungono un'età >65 anni hanno le stesse probabilità della popolazione generale di acquisire la cardiopatia ischemica e le sue complicanze. Nei pazienti di età >65 anni con CC non cianogena l'infarto miocardico acuto è divenuto la prima causa di morte¹⁴⁻¹⁷.

Per soddisfare le necessità assistenziali di questa popolazione, ben diversa da quella dei pazienti con cardiopatie acquisite, occorre un'organizzazione sanitaria speciale, con programmi di formazione specifica per quanti sono coinvolti nella cura dei pazienti GUCH.

La necessità di prendersi cura, selettivamente, di pazienti adulti con CC, sottoposti o meno ad uno o più interventi cardiocirurgici in età neonatale o pediatrica, ha indotto, l'Inghilterra per prima, il resto d'Europa, il Canada e gli Stati Uniti poi, ad implementare nuove strutture denominate GUCH UNIT^{9,10}. I bisogni assistenziali di questa nuova popolazione sono numerosi e molto particolari: il cardiologo deve soddisfare problematiche riguardanti la riproduzione (rischio "gravidico" e rischio "genetico"), l'attività fisico-lavorativa, la medicina sportiva, nonché le necessità assicurative e previdenziali. Le tipologie dei pazienti GUCH sono molteplici: vi sono pazienti con diagnosi di CC in età adulta, per cui dovranno essere trattati, altri sono stati operati in età pediatrica e "guariti", altri operati in età pediatrica ma con reliquati o sequele; ad essi si aggiungono pazienti con correzioni palliative o in storia naturale in quanto inoperabili. Le Linee Guida (LG) della Società Europea di Cardiologia⁹, che sono a supporto dei cardiologi per il management molto complesso di questi pazienti, sono incentrate sulla valutazione di procedure diagnostiche e terapeutiche, valutano il rapporto rischio/beneficio della procedure stesse e inoltre comprendono la descrizione dettagliata di specifici difetti cardiaci congeniti. Gli autori stessi riconoscono che quelle LG presentano alcuni limiti che sono relativi alla scarsa consistenza dei dati, a causa dell'esigua numerosità degli studi sulla popolazione GUCH; il livello di evidenza rimane limitato al tipo C (consensus di esperti, studi retrospettivi, case report).

Le LG attuali ribadiscono l'importanza della valutazione clinica con ECG, radiografia del torace ed esami di laboratorio semplici come la creatinina, l'emogramma, sodio e potassio sierici, BNP, enzimi epatici ed acido urico^{7,8,17,18}. La valutazione dell'imaging cardiaco dei pazienti GUCH deve comprendere l'ecocardiogramma, che però presenta alcuni limiti legati all'expertise dell'operatore, che deve possedere competenze specifiche per lo studio delle cardiopatie congenite.

Un servizio dedicato di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è oggi considerato un completamento indispensabile all'ecocardiografia; la RMN deve essere preferita alla valutazione eco quando l'ecogenicità è inadeguata, nei casi in cui occorre uno studio di reperti ambigui o borderline, nella ricerca di informazioni maggiormente specifiche essenziali per la gestione del paziente. I limiti relativi a tale metodica possono essere assoluti, in quanto non eseguibile nei portatori di pacemaker e defibrillatori e relativi, come la presenza di protesi valvolari, dispositivi d'occlusione, stent che provocano artefatti^{17,18}.

Le LG indicano anche il ruolo attualmente riservato al cateterismo car-

diaco: utilizzato in prevalenza per scopo terapeutico, sono aumentate le procedure interventistiche capaci di sostituirsi ad un nuovo intervento chirurgico. Le procedure più innovative sono relative all'impianto di valvole percutanee polmonari e aortiche, endoprotesi (stent) in aorta (coartazione aortica) ed arteria polmonare^{8,9,19,20}.

Il cateterismo diagnostico rimane indicato nei pazienti sottoposti a chirurgia palliativa secondo Fontan; in questi casi rappresenta l'unica metodica per valutare pressioni e resistenze vascolari polmonari ed eventuali shunt residui, dati essenziali per la decisione terapeutica e necessari per eseguire i test di vasoreattività con ossigeno e Ossido Nitrico; infine, lo studio invasivo permette di identificare la presenza di vasi extracardiaci come i collaterali aortopolmonari^{7,9,19,20}.

Vi è inoltre un aumento delle procedure "ibride", che vedono impegnati cardiologi interventisti e cardiocirurghi per eseguire interventi riparativi integrati. Le LG ESC 2010 ribadiscono l'importanza del test da sforzo cardiopolmonare nella popolazione GUCH per valutare l'efficacia dell'intervento riparativo. Le informazioni che si possono ricavare sono: grado di tolleranza all'esercizio; efficienza della ventilazione; risposta cronotropa, pressoria ed eventuale induzione di aritmie; valutazione di funzione e forma fisica che ben correlano con morbilità e mortalità a distanza.

Il test cardiopolmonare deve, quindi, far parte dei protocolli di follow-up e svolge un ruolo importante per stabilire il timing degli interventi o re-interventi. I limiti sono legati alla compliance del paziente e al suo condizionamento fisico. Grande importanza viene attribuita alla valutazione del rischio/beneficio per un'eventuale gravidanza di una paziente GUCH: fondamentale risulterà la capacità funzionale della paziente indipendentemente dalla cardiopatia di base^{19,21}.

La gravidanza nelle pazienti con GUCH

L'utilizzo di contraccettivi orali ha ben pochi dati nella popolazione GUCH: la duplice combinazione di estrogeni/progesterone è da evitare nelle pazienti a rischio di trombosi, il progesterone orale o con dispositivo intrauterino ha meno rischio trombotico, con efficacia >95%.

I genitori o le persone che decidano di divenire tali devono essere necessariamente informati dello stress addizionale che la gravidanza aggiunge ad un cuore "riadattato" se non compromesso dalla cardiopatia e dalle procedure a cui la paziente è stata sottoposta.

La gravidanza è ben tollerata in donne in classe NYHA I-II con rischio di morte <1%. Sono considerate controindicazioni assolute per rischio di morte materna fra 30 e 50%: l'ipertensione polmonare severa, la Sindrome di Eisenmenger e la cianosi; con incidenza di morte fetale del 12% in caso di saturazione materna inferiore all'85%^{22,23}.

Sono da considerarsi ad alto rischio l'ostruzione severa all'efflusso sinistro (Area Valvolare Aortica <1.5 cm², gradiente >30 mmHg) o all'afflusso sinistro (Area Valvolare Mitralica <2 cm²), una funzione ventricolare sinistra depressa (<40%, NYHA >2), in pazienti con protesi valvolari, dilatazione aorta ascendente (sindromi di Marfan, Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz).

Nel management di una gravidanza in una paziente GUCH sono necessa-

rie cure specialistiche multidisciplinari, con un team che comprende cardiologi, ostetrici, anestesisti, ematologi, neonatologi e genetisti.

Appare utile programmare un'ecocardiografia fetale fra le 16^a-18^a settimane di gestazione; il rischio di ricorrenza di una CC risulta del 2-4% sino al 50%, in relazione alla cardiopatia.

Durante la gestazione avvengono le modificazioni emodinamiche fisiologiche che comportano un incremento del 50% del volume ematico dovuto alla ritenzione dei liquidi ed un aumento relativo del volume plasmatico necessario per assicurare un flusso di sangue all'utero e all'unità feto-placentare. Seguirà pertanto un aumento della frequenza cardiaca, una vasodilatazione periferica per generare un aumento del flusso di sangue e la dispersione del calore, una riduzione delle resistenze periferiche ed un aumento dell'output cardiaco del 50%. La paziente pertanto potrà andare incontro ad uno scompenso cardiaco oppure, se l'incremento di output cardiaco non fosse adeguato, potrebbe risultare compromessa la crescita del feto.

Inoltre, potrebbero modificarsi gli shunt intracardiaci in relazione al calo delle resistenze periferiche, alla dilatazione dell'aorta, con rischio di dissezione per l'incremento dell'output cardiaco. L'attivazione del sistema di coagulazione, che avviene fisiologicamente durante la gravidanza, può rivelarsi seriamente pericolosa per una paziente con cardiopatia cianogena che già presenta concentrazioni elevate di emoglobina ed ematocrito >50% e pertanto verrà gravata da un rischio trombotico maggiore. Non sono trascurabili le incidenze di: endocardite, infezioni, emorragie, aritmie, dissezione coronarica spontanea con infarto miocardico acuto, pre-eclampsia e proteinuria.

Il counselling genetico in queste pazienti è da considerarsi di grande rilevanza: va valutato il rischio di ricorrenza nella prole, oltre al rischio connesso alla cardiopatia strutturale e alle sequele della madre; l'incidenza di ricorrenza varia a seconda del genitore affetto da CC e alla cardiopatia in esame, con percentuali estremamente dissimili fra loro (ad esempio l'ostruzione all'efflusso sinistro da stenosi aortica può avere un rischio di ricorrenza fra il 13 e il 18% quando affetta è la madre e del 3% qualora lo fosse il padre)²³⁻²⁵.

Profilassi antibiotica per l'endocardite infettiva nei pazienti GUCH

Le LG rivalutano l'approccio della profilassi antibiotica in mancanza di prove scientifiche che ne dimostrino l'efficacia nel prevenire la batteriemia transitoria che si registra non solo nelle procedure odontoiatriche ma anche nelle abitudini quotidiane²⁶. I pazienti da sottoporre a profilassi sono esclusivamente i pazienti con protesi valvolari o materiale protesico per riparazione di valvola, precedente endocardite, pazienti con cardiopatia cianogena sottoposta o meno a chirurgia, o con difetti residui palliati con shunt o condotti protesici vascolari (in aorta e polmonare).

Nei difetti riparati con materiale protesico per via chirurgica o percutanea, la profilassi è da eseguirsi per 6 mesi dopo la procedura fino a presumibile endotelizzazione completata.

L'attività sportiva nel paziente GUCH e il rischio di aritmie ipercinetiche

Appare interessante la valutazione dell'impatto dell'esercizio fisico e dello sport nei pazienti GUCH: è stato infatti documentato un suo effetto positivo sul benessere psicologico, sulle relazioni sociali e può contribuire alla prevenzione delle cardiopatie acquisite. Le raccomandazioni si devono basare sulla capacità funzionale del paziente, l'emodinamica di base, il rischio di scompenso acuto e di aritmie. Alcune lesioni cardiache non sono compatibili con lo sport competitivo a causa della loro complessità e tendenza ad innescare aritmie gravi (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare).

Come raccomandazione generale è da preferirsi l'esercizio fisico dinamico (tipo isotonico) rispetto all'esercizio statico (tipo isometrico).

Nel primi anni di vita, gli eventi acuti e infausti si verificano generalmente all'interno di strutture ospedaliere a seguito prevalentemente di scompenso cardiaco relativo alla cardiopatia o alle sequele operatorie della stessa; nella seconda infanzia e nel giovane adulto, invece, c'è un progressivo aumento dei decessi per morte improvvisa su base aritmica in pazienti ritenuti in condizioni stabili.

Le tachiaritmie cardiache rappresentano una delle maggiori cause di morbidità, mortalità, invalidità e di morte improvvisa nel follow-up a medio e lungo termine dei cardiopatici congeniti in età pediatrica ed adulta. Le aritmie costituiscono la causa principale di ospedalizzazione dei pazienti GUCH (53% delle cause di ricovero).

Il substrato aritmogenico nei pazienti GUCH è complesso e difficilmente trattabile: le aritmie, infatti, in questi pazienti possono essere parte della storia naturale di certe malformazioni così come possono insorgere sulle cicatrici chirurgiche, a sede atriale ma anche ventricolare, oppure essere indotte da disturbi emodinamici conseguenti alla cardiopatia con formazione di aree fibrotiche che generano rallentamento della conduzione.

La terapia può essere farmacologica quanto elettrica: quella farmacologica frequentemente si dimostra poco efficace e gravata da reazioni avverse quali gli effetti cronotropi ed inotropi negativi, in quanto i pazienti sono spesso affetti da deficit della contrattilità ventricolare sinistra, destra o bilaterale e/o da disturbi della conduzione elettrica. La terapia con ablazione a radiofrequenza è invece spesso complessa per l'anatomia primitiva o post-chirurgica.

In ogni paziente GUCH, pertanto, è indispensabile stratificare il rischio aritmico valutando: storia clinica (età all'intervento, tecnica/approccio chirurgico, durata follow-up, precedenti interventi cardiocirurgici, precedenti interventi palliativi), parametri ECG standard, l'ECG signal-averaged (o potenziale di ritardo ventricolare), lo studio elettrofisiologico e l'emodinamica completa²⁷.

È necessario, pertanto, che i cardiologi che operano nelle GUCH Unit abbiano un'adeguata esperienza aritmologica (diagnosi, terapia farmacologica, terapia non-farmacologica, problematiche correlate alle cardiopatie congenite)^{28,29}.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Somerville J.* Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Ann Rev Med* 1997; 48:283-93

- 2) *Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al.* Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115:163-172
- 3) *Brickner ME, Hillis LD, Lange RA.* Congenital heart disease in adults: first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342:256-263
- 4) *Perloff JK, Warnes CA.* Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation* 2001; 103:2637-43
- 5) *Niwa K, Perloff JK, Webb GD, et al.* Survey of specialized tertiary care facilities for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 96:211-216
- 6) *Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, et al.* The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. *Heart* 2010; 96:872-878
- 7) *Baumgartner H.* Geriatric congenital heart disease: a new challenge in the care of adults with congenital heart disease? *Eur Heart J* 2014; 35:683-685
- 8) *Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al.* Congenital Heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:1884
- 9) *Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al.* Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31:2915-57
- 10) *Baumgartner H, Budts W, Chessa M, et al.* Recommendations for the organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of grown-up congenital heart disease in Europe: a position paper for the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35:686
- 11) *Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al.* Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1170
- 12) *Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, et al.* Outcomes of heart failure related hospitalization in adults with congenital heart disease in the United States. *Congenit Heart Dis* 2013; 8:513-519
- 13) *Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, et al.* Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2009; 120:1679-86
- 14) *Pillutla P, Shetty KD, Foster E.* Mortality associated with adult congenital heart disease: trends in the US population from 1979 to 2005. *Am Heart J* 2009; 158:874-879
- 15) *Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI.* Late results of pediatric cardiac surgery in Finland: a population-based study with 96% follow-up. *Circulation* 2001; 104:570-575
- 16) *Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, et al.* Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010; 122:2254-63
- 17) *Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, et al.* Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1149-57
- 18) *Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al.* The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26:2325-33
- 19) *Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al.* Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31:794-805
- 20) *Margossian R, Schwartz ML, Prakash A, et al.* Pediatric Heart Network Investigators. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging measurements of functional single ventricular volumes, mass, and ejection fraction

- (from the Pediatric Heart Network Fontan Cross-Sectional Study). *Am J Cardiol* 2009; 104:419-428
- 21) *Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al.* Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112:828-35
 - 22) *Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al.* Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89:2673-76
 - 23) *Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, et al.* Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. *Eur Heart J* 1995; 16:460-4
 - 24) *Nora JJ.* 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
 - 25) *Burchill L, Greenway S, Silversides CK, Mital S.* Genetic counseling in the adult with congenital heart disease: what is the role? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13:347-355
 - 26) *Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocardites.* *Eur Heart J* 2009; 30:2369-2401
 - 27) *Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:612-616
 - 28) *Warnes CA, Williams RG, Bashore TM.* ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). *Circulation* 2008; 118:e714-e833
 - 29) *Marelli A, Beaulac L, Mital S.* Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: introduction. *Can J Cardiol* 2010; 26:e65