

STENOSI VALVOLARE AORTICA CON GRADIENTE INTERMEDIO: TUTTO CHIARO SULLA DIAGNOSI E SULL'INDICAZIONE CHIRURGICA?

E. Dorigo, G. La Canna, O. Alfieri

**Divisione di Cardiocirurgia
IRCCS San Raffaele
Università Vita e Salute, Milano.**

Stenosi aortica severa: definizione, diagnosi e terapia

La patologia stenotica della valvola aortica ha raggiunto, nei paesi occidentali, proporzioni endemiche, con una prevalenza del 2-5% nella popolazione con più di 65 anni ¹. Inoltre, il continuo aumento della popolazione anziana europea andrà incrementando ulteriormente il numero dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica degenerativa ².

L'ecocardiografia ricopre un ruolo fondamentale nello studio e nella quantificazione della stenosi valvolare aortica e i parametri più consensualmente utilizzati sono l'area valvolare aortica (AVA), il gradiente pressorio medio (G medio) e la velocità di picco del flusso transvalvolare (V max). Secondo le attuali linee guida si può considerare severa una stenosi valvolare quando si rileva una AVA <1 cmq, un G medio > 40 mmHg e una V max > 4 m/s.

Nei pazienti con conservata funzione contrattile del ventricolo sinistro questi parametri e questi valori possono considerarsi attendibili nel determinare il grado di severità della stenosi valvolare aortica.

Quando il riscontro di stenosi aortica severa si associa a sintomi ad essa ascrivibili (sincope, dispnea, angor) la sostituzione valvolare aortica è da considerarsi il trattamento di scelta. In questo gruppo di pazienti la mortalità annua, se non operati, è dell'8-9%, con un'aspettativa di vita media di 5 anni in presenza di sintomatologia anginoso e di 3 anni in presenza di episodi sincopali.

Esistono però anche pazienti affetti da stenosi aortica severa asintomatici o la cui sintomatologia è di difficile attribuzione al problema valvolare, a causa di comorbidità che possono a loro volta scatenare sintomi sovrapponibili (BPCO, ipertensione arteriosa, obesità...); in questo caso, secondo la Società Europea di Cardiologia ³, è raccomandabile ricorrere alla chirurgia valvolare se rileviamo una AVA < 1 cmq (< 0.6 cmq se correggiamo per l'area di su-

perficie corporea), contestualmente ad una risposta patologica allo sforzo, alla presenza di calcificazioni moderato-severe e ad una rapida progressione dei valori di V_{max} (> 3 m/s/anno). Questi pazienti infatti, se non operati, non hanno prognosi favorevole, con una mortalità cardiaca del 19% a 5 anni ⁴.

Stenosi aortica severa a basso gradiente e conservata FE

Prendiamo in considerazione tutti quei pazienti che presentano un'area valvolare critica, in presenza di gradienti pressori medi bassi (< 40 mmHg), nonostante preservata funzione contrattile ventricolare sinistra: sono stenosi critiche? Sono pazienti chirurgici o medici? La presenza di gradienti trans valvolari non critici, in questo caso, è da attribuirsi a ridotto stroke volume conseguente ad ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e cavità ventricolari sinistre di piccole dimensioni (es. donne anziane). Con queste premesse, è da considerarsi l'AVA come parametro chiave per quantificare la severità della stenosi, rispetto al G. medio ⁵, con conseguente indicazione al trattamento chirurgico in caso di valori critici della prima, anche in presenza di gradienti non critici.

A tal proposito, Hachica et al ⁶ hanno studiato 512 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa con FE conservata e li hanno divisi in due gruppi in base ai rispettivi valori di Stroke Volume Index (SVI): pazienti a flusso normale con valori di SVI >35 mL/m² e pazienti a basso flusso con valori di SVI <35 mL/m². I pazienti del secondo gruppo erano più anziani e più frequentemente di sesso femminile, con ventricoli di dimensioni più piccole e valori di compliance arteriosa sistemica ridotti; questi pazienti, spesso paucisintomatici, presentavano una sopravvivenza nettamente ridotta rispetto ai pazienti del gruppo a flusso normale. Tuttavia, se sottoposti a sostituzione valvolare aortica, i pazienti con bassi flussi, dimostravano una sopravvivenza sovrapponibile ai pazienti sottoposti a chirurgia ma con flussi preoperatori normali. La conclusione degli autori è che questo quadro sia il risultato di elevati afterload (compresa una componente di ridotta compliance di tutto l'asse vascolare) e di un rimodellamento concentrico ventricolare sinistro molto marcato, espressione di uno stato avanzato di malattia, con presenza di disfunzione miocardica intrinseca.

Non riconoscere questi pazienti o preferire, in questi casi, un approccio attendistico rispetto alla chirurgia, sembrerebbe quindi sconveniente in termini di sopravvivenza.

Viceversa, potremmo trovarci di fronte a pazienti sintomatici con aree valvolari non critiche e gradienti transvalvolari significativi per la presenza di ostruzione sottovalvolare dinamica da SAM: in questo caso è il gradiente subaortico il vero problema, non la stenosi valvolare, con conseguente risoluzione del quadro con la sola terapia beta-bloccante.

Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente: determinazione della severità e trattamento

Circa il 5-10% dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica però presenta un quadro di basso flusso e basso gradiente. La definizione più comune-

mente accettata in letteratura è la seguente 7:

- area valvolare < 1 cmq
- gradiente medio < 40 Hg
- frazione di eiezione (FE) < 40%.

Questi pazienti pongono un serio problema diagnostico: sono pazienti con una stenosi valvolare “reale” cioè severa, ma con bassi flussi e bassi gradienti conseguenti ad ipertrofia ventricolare estrema e ad importante afterload mismatch secondario alla patologia valvolare stessa o sono pazienti con una disfunzione ventricolare sinistra (es. pregresso infarto miocardico, concomitante cardiopatia dilatativa etc.) che mimano una stenosi valvolare severa solo perché in sistole la valvola aortica non si apre completamente a causa del deficit di contrattilità ventricolare? Inoltre, molti dei parametri utilizzati in diagnostica per valutare l'entità della stenosi valvolare sono flusso-dipendenti e, in presenza di bassi valori di FE, come in questo caso, ciò può essere ancora più fuorviante.

La letteratura è piena di discussioni a riguardo e vari gruppi di lavoro periodicamente propongono vecchi e nuovi sistemi di valutazione per tentare una più accurata stima della severità reale della stenosi valvolare aortica di questi pazienti, ma senza raggiungere un consenso unanime ⁸.

Attualmente, il maggior contributo diagnostico e decisionale viene, nello studio di questi pazienti, dall'ecocardiografia da stress con dobutamina. Il razionale di questo test si basa sul concetto che, sotto stimolo inotropo, nelle stenosi valvolari “realmente” severe, l'area valvolare resterà imm modificata, mentre i valori del gradiente aumenteranno; viceversa, in caso di stenosi valvolare non critica, si avrà un'assenza di modificazione del valore del gradiente basale, a fronte di un incremento dell'area valvolare fino a valori >1 cmq. Inoltre, di fronte ad una disfunzione ventricolare sinistra, l'ecografia con dobutamina ci permette anche di valutare la presenza o meno della riserva contrattile (definita come un aumento > 20% dei valori basali di FE o Stroke Volume Index), parametro molto importante nel processo decisionale riguardo al miglior indirizzo terapeutico per il paziente in esame.

Alla luce di quanto detto finora, sembra di poter affermare che i pazienti con stenosi valvolare non significativa verranno osservati nel tempo in attesa di un peggioramento della patologia o della comparsa di sintomi, i pazienti con stenosi aortiche severe sintomatiche e presenza di riserva contrattile andranno incontro al trattamento chirurgico, e quelli senza riserva contrattile, anche se con una stenosi significativa, saranno indirizzati alla terapia farmacologica. È davvero tutto così semplice? Sembra proprio di no.

Monin et al. ⁹, come altri gruppi in letteratura, hanno dimostrato che nei pazienti con stenosi valvolare aortica a basso flusso e basso gradiente (SABFBG) sintomatici e in presenza di riserva contrattile all'ecostress con dobutamina, la sopravvivenza è nettamente superiore in caso di sostituzione valvolare aortica, a fronte di un rischio operatorio accettabile: 5% di mortalità in caso di sostituzione valvolare aortica isolata. Nei pazienti con SABFBG senza riserva contrattile, invece, la mortalità operatoria è assai più elevata, attestandosi su valori del 33% e senza un beneficio statisticamente significativo, in termini di sopravvivenza, rispetto al trattamento farmacologico; siamo tuttavia in presenza di un trend che lascerebbe supporre un discreto vantaggio prognostico anche in questo gruppo di pazienti, se sottoposti a chirurgia. Inoltre, i pa-

zienti che non presentavano riserva contrattile, sottoposti ugualmente al trattamento chirurgico, sono assai pochi e l'esiguità dei numeri potrebbe essere responsabile di conclusioni affrettate.

È interessante notare che il medesimo gruppo di studio¹⁰ sia andato a valutare il recupero funzionale dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica sia con sia senza riserva contrattile, in termini di aumento dei valori di FE e di miglioramento sintomatologico (classe NYHA). In entrambi i gruppi, i pazienti sopravvissuti all'intervento hanno avuto un significativo e spiccato miglioramento della contrattilità ventricolare sinistra e della sintomatologia.

A questo punto è evidente che la riserva contrattile non può essere vista come un dogma per stabilire l'operabilità o meno dei nostri pazienti. Probabilmente la riserva contrattile ci pone ancora dubbi interpretativi in questi pazienti o potrebbe non essere un parametro di valutazione così attendibile in casi come questo. Infatti, in caso di stenosi aortica critica e disfunzione ventricolare di pompa sinistra da afterload mismatch, lo stimolo inotropo potrebbe non essere sufficiente a superare questo divario, così sarebbe conseguentemente logico l'ottimo recupero funzionale dei pazienti che, pur in assenza di riserva contrattile, superano l'intervento di sostituzione valvolare aortica. Certamente all'interno del gruppo avremo pazienti che ormai hanno esaurito la loro riserva miocardica e che quindi non supereranno l'intervento, ma non è utilizzando questo parametro da solo che riusciremo ad individuarli.

La sensazione è che, in questi pazienti, vada attuata una valutazione più complessa ed individuale, che miri a soppesare l'impatto di tutti quei fattori di rischio perioperatorio che la letteratura ha provveduto a fornirci nel tempo⁹⁻¹². Partendo da fattori che comunemente aumentano il rischio chirurgico quali, ad esempio, l'età, l'insufficienza renale, l'insufficienza respiratoria, il cattivo stato nutrizionale, valori di EuroSCORE >10 e arrivando a parametri più specifici come un gradiente medio <30 mmHg, la concomitanza di coronaropatia critica, il pregresso infarto del miocardio, la presenza di fibrillazione atriale, valori di BNP preoperatori >550 pg/mL e il sesso femminile.

Tutto questo come espressione di una patologia così avanzata o all'interno di un quadro morboso così complesso e delicato, da togliere all'atto chirurgico ogni vantaggio, lasciandone solo l'esito negativo.

Con questo, però, non poniamo fine alle argomentazioni su cui ancora dibattere e focalizzare ogni sforzo diagnostico-decisionale.

Pseudostenosi valvolare aortica

Esiste un gruppo di pazienti che, indagati con ecostress con dobutamina dopo riscontro di una SABFBG, hanno rivelato in realtà una pseudostenosi, cioè una stenosi severa (area <1 cmq) basalmente, ma che dimostra riserva valvolare dopo stimolo farmacologico (es. area 1.3 cmq) e quindi considerata non critica. In genere questi pazienti vengono rimandati a domicilio con l'indicazione a proseguire la terapia farmacologica e a sottoporsi a regolari controlli cardiologici e/o ogniqualvolta si presenti un mutamento sintomatologico. Siamo certi che questi pazienti non rischino troppo? Perché vogliamo lasciare un ostacolo così forte all'eiezione, in presenza di un ventricolo già defedato? L'incremento dell'area valvolare dopo dobutamina ha un effetto prognostico

sul nostro paziente, peraltro spesso sintomatico, considerando che nella quotidianità della sua vita non è sotto continuo stimolo inotropo e il suo cuore deve lavorare contro un ostacolo che sappiamo critico? È evidente che abbiamo ancora molto da chiederci e molto su cui riflettere.

Mismatch protesi-paziente

Quando abbiamo optato per la soluzione chirurgica, dobbiamo soppesare la possibilità di creare un mismatch protesi-paziente che, ancor più se in presenza di funzione ventricolare sinistra depressa, può avere serie ripercussioni cliniche. È tuttavia interessante un articolo di Monin et al ¹³ in cui si sottolinea che in letteratura, molti degli studi a riguardo, non differenziano, in termini di outcome, tra mismatch protesi-paziente elevato o severo e, inoltre, non tengono conto della diversità dei pazienti comparati, in termini di comorbidità acute perioperatorie o di carattere di urgenza o elezione dell'intervento; Monin e il suo gruppo, invece, dimostrano che, se si prendono in considerazione pazienti elettivi ed omogenei, con e senza mismatch protesi-paziente, la sopravvivenza a 80 mesi dall'intervento è sovrapponibile nei due gruppi e che il mismatch protesi-paziente è un reale problema solo in presenza di gradiente severo. Inoltre, le tecniche chirurgiche di allargamento anulare attuate per impiantare protesi di misura maggiore non sono scovre da complicanze, senza contare che aumentano i tempi chirurgici e il sanguinamento post operatorio, incrementando così il rischio dell'intervento stesso, spesso in pazienti anziani o già compromessi per altre comorbidità.

Anche in questo caso, quindi, si rende necessaria un'attenta valutazione globale del paziente e delle conseguenze che la nostra scelta terapeutica, tanto più se chirurgica, avrà su di lui.

Conclusioni

In conclusione possiamo dire che:

- l'ecocardiografia è il gold standard per la valutazione del paziente affetto da stenosi valvolare aortica.
- I parametri ecocardiografici comunemente utilizzati per valutare la severità della stenosi valvolare hanno attendibilità variabile, legata all'operatore, alla particolare situazione anatomica del paziente e alla flusso-dipendenza intrinseca del parametro stesso e sono quindi da soppesare in base al quadro clinico globale.
- Per i pazienti con stenosi aortica severa sintomatica, la sostituzione valvolare aortica rappresenta il trattamento di scelta.
- I pazienti sintomatici con severa stenosi aortica, definita in base all'AVA, beneficiano del trattamento chirurgico anche in presenza di bassi flussi e di conservata funzione ventricolare sinistra.
- I pazienti con aree valvolari aortiche >1 cmq ma con persistenza di gradienti medi elevati vanno indagati per cause diverse dalla stenosi valvolare (es. SAM), trattabili con terapia farmacologica.
- I pazienti con SABFBG e riserva contrattile sono pazienti che beneficiano

della chirurgia valvolare, a fronte di un rischio chirurgico più che ragionevole.

- I pazienti sintomatici con severa SABFBG e senza riserva contrattile hanno un rischio operatorio molto elevato ma, tra coloro che sopravvivono, la maggioranza ha un buon recupero sia in termini di contrattilità ventricolare sinistra, sia in termini di sintomatologia.
- I pazienti con severa SABFBG, ancorché paucisintomatici, hanno benefici prognostici solo dal trattamento chirurgico.
- I pazienti con pseudostenosi valvolare aortica potrebbero rappresentare un gruppo di pazienti in cui il trattamento farmacologico, nell'attesa di un peggioramento clinico e/o strumentale, assume più l'aspetto di un errore di sottostima della patologia piuttosto che di cautela terapeutica.
- In questi pazienti così complessi, a prescindere dal sottogruppo di appartenenza, dobbiamo imparare a soppesare sempre la presenza di comorbilità rilevanti o fattori prognostici negativi prima di prendere una decisione.
- Il mismatch protesi-paziente è un reale problema solo in caso di gradiente transvalvolare importante e soprattutto in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

È auspicabile per il futuro la possibilità di disporre di nuovi strumenti valutativi e di studi scientifici che possano basarsi su coorti di pazienti più numerose visto che, per ovvie ragioni di natura etica, la realizzazione di studi randomizzati non sembra praticabile.

Inoltre, se la presenza di stenosi valvolare aortica severa è comunque fonte di morbilità e mortalità, a prescindere dalle differenze che intercorrono tra le varie tipologie di pazienti, non ultimi quelli con basse FE, assenza di riserva contrattile e comorbilità rilevanti, probabilmente è una patologia che merita di essere trattata e, quindi, rimossa ogni qualvolta ciò si renda possibile; oggi il numero di pazienti in cui "rimuovere" questa patologia è e deve senza dubbio essere aumentato poiché, oltre all'opzione chirurgica tradizionale, disponiamo di tecniche di impianto percutaneo ormai consolidate e sicure, che ci permettono di dare ai nostri pazienti i medesimi vantaggi prognostici della chirurgia, senza accollarcene anche i rischi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-25
- 2) Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43
- 3) Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23:1252-66
- 4) Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow up. *Circulation* 2005; 111:3290-95
- 5) Flachskampf FA. Severe aortic stenosis with low gradient and apparently preser-

- ved left ventricular systolic function-under-recognized or over diagnosed? *Eur Heart J* 2008; 29:966-968
- 6) *Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al.* Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis despite Preserved Ejection Fraction is Associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115:2856-64
 - 7) *Chambers J.* Low "gradiente". Low flow aortic stenosis. *Heart* 2006; 92:554-558
 - 8) *Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiog* 2009; 10:1-25
 - 9) *Monin JL, Quèrè JP, Monchi M, et al.* Low gradient Aortic Stenosis: Operative Risk Stratification and Predictors for Long-Term Outcome: A Multicenter Study Using Dobutamine Stress Hemodynamics. *Circulation* 2003; 108:319-24
 - 10) *Quèrè JP, Monin JL, Levy F, et al.* Influence of Preoperative Left Ventricular Contractile reserve on Postoperative Ejection Fraction in Low-Gradient Aortic Stenosis. *Circulation* 2006; 113:1738-44
 - 11) *Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, et al.* B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter truly or Pseudo-Severe aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation* 2007; 115:2838
 - 12) *Levy F, Garayalde E, Quèrè JP, et al.* Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2006; 98(6):809-11
 - 13) *Monin JL, Monchi M, Kirsch ME, et al.* Low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival. *Eur Heart J* 2007; 28:2620-26