

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO, MEDIANTE ECO DOPPLER, DELLA STENOSI AORTICA ASINTOMATICA: NUOVI CONCETTI

G. La Canna, G. Di Giannuario, E. Alati, O. Alfieri

**Sezione Ecocardiografia, U.O. Cardiocirurgia,
Ospedale San Raffaele di Milano.**

La stenosi aortica (SA) è una causa frequente di morbilità e mortalità, con un importante e progressivo incremento di incidenza dopo la settima decade di vita¹. Conseguentemente al declino della malattia reumatica, l'eziologia degenerativa, caratterizzata da progressiva infiltrazione lipidica e calcificazione a livello dei lembi valvolari, è diventata la forma dominante del profilo epidemiologico della SA². Il processo degenerativo sotteso allo sviluppo della SA, sebbene presenti un comune profilo di fattori patogenetici, è da considerarsi distinto dalla malattia aterosclerotica e si sviluppa, in una rilevante proporzione di pazienti, su una valvola bicuspidale. La perdita di elasticità delle cuspidi aortiche, conseguente alla degenerazione fibro-calcifica, comporta una progressiva ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. La riduzione dell'area valvolare (AVA) con valori inferiori a 1 cm² (0.6 cm²/m²) ed un incremento del gradiente transvalvolare medio (Grad M >40 mm Hg) rappresentano i criteri convenzionali per definire l'entità significativa della SA, potenzialmente responsabile dell'insorgenza di sintomi. Tuttavia, un'ampia variabilità inter-individuale può essere riscontrata tra segni strumentali di severità della SA e manifestazioni cliniche (sviluppo di sintomi, morte improvvisa). Grad ed AVA possono inoltre non essere concordanti nella definizione del grado di severità della SA, con conseguenti difficoltà nella valutazione della reale entità dell'ostruzione valvolare ai fini di un'appropriata gestione clinico-terapeutica nel singolo paziente^{3,4}. Gli indici di ostruzione valvolare, quando si rivelano concordanti nella definizione della severità della SA, possono delineare in soggetti sintomatici un profilo prognostico sfavorevole e supportare un'appropriata indicazione all'intervento di sostituzione valvolare. Viceversa, la caratterizzazione prognostica e l'indicazione chirurgica possono risultare difficoltose nei pazienti che, nonostante l'evidenza strumentale di un'ostruzione valvolare significativa, mantengono un decorso clinico silente o in quelli che presentano una discordanza dei convenzionali parametri (Grad ed AVA) nella definizione del-

la severità di SA. L'ECO Doppler, consentendo una valutazione poliparametrica in condizioni basali e durante stress, rappresenta la metodica di più elevato impatto nella gestione clinico-terapeutica dei pazienti con SA. Recenti studi hanno apportato importanti conoscenze sulla fisiopatologia dell'ostruzione valvolare ed introdotto nuovi concetti che possono contribuire alla stratificazione prognostica dei pazienti con SA significativa e decorso clinico apparentemente silente⁵.

Modelli di storia naturale della stenosi aortica asintomatica e rischio di morte improvvisa: importanza del grado estremo di ostruzione valvolare

Il modello di storia naturale della SA, proposto da Ross e Braunwald, prevede una prolungata fase di ostruzione valvolare, caratterizzata da un decorso clinicamente silente ed una prognosi che si mantiene favorevole (con un minimo rischio di morte improvvisa) fino alla comparsa della classica triade di sintomi (angina, dispnea, sincope)⁶. Questo modello clinico-evolutivo rappresenta il convenzionale riferimento per la gestione clinico-terapeutica dei pazienti con SA e costituisce il razionale per omettere l'intervento di sostituzione valvolare nei pazienti asintomatici. Tuttavia, il modello Ross e Braunwald è stato generato in un'era di prevalenza dell'eziologia reumatica e può non essere rappresentativo dell'attuale profilo epidemiologico della SA, dominato dalle forme degenerative in soggetti in età avanzata e con frequente comorbidità. Inoltre, i pazienti osservati durante la fase asintomatica del modello di Ross e Braunwald non erano stratificati secondo il grado di ostruzione valvolare e di rimodellamento morfo-funzionale del ventricolo sinistro, essendo di fatto la valutazione strumentale limitata al cateterismo cardiaco pre-operatorio, e spesso riservata, in quanto invasiva, a pazienti sintomatici con segni clinici compatibili con SA severa.

L'introduzione dell'ECO-Doppler, consentendo di identificare differenti gradi di ostruzione valvolare in fase pre-clinica, di monitorarne la progressione mediante esami seriati e di valutarne l'adattamento emodinamico durante sforzo, ha apportato nuove conoscenze sulla storia naturale della malattia e sulla stratificazione del rischio in pazienti con SA severa asintomatica.

Dall'analisi degli studi prospettici sulla storia naturale della SA asintomatica, con un totale di 1.258 pazienti osservati, può essere stimato un tasso lineare di morte improvvisa di circa 0.8% per anno, che potrebbe supportare una strategia di attesa dei sintomi per candidare i pazienti all'intervento di sostituzione valvolare aortica⁷⁻¹⁷ (tab. I). Tuttavia, l'insorgenza dei sintomi comporta un rapido e significativo rischio di morte improvvisa (4%), al quale viene progressivamente esposto il paziente in attesa di essere considerato per l'intervento di sostituzione valvolare. Ne deriva la necessità di identificare, nell'ambito dei pazienti asintomatici, quelli a maggior rischio di imminente viraggio sintomatologico, da candidare ad una chirurgia di sostituzione valvolare a breve termine.

Otto et al., in uno studio prospettico condotto in 123 pazienti con SA asintomatica, comprensivo di valutazione annuale di ECO-Doppler e di test da sforzo per una definizione obiettiva dei sintomi, hanno riportato, dopo un follow-up di 2 anni, un'elevata incidenza di eventi (80%) (comparsa di sintomi e sostituzione valvolare) nei pazienti con velocità massima transvalvolare aorti-

Tabella I - Studi prospettici condotti con ECO-Doppler per la stratificazione prognostica dei pazienti con Stenosi Aortica Asintomatica.

Autori	N° pazienti	Follow-up medio	Gravità stenosi aortica		Morte improvvisa (% per 100 pazienti-anno)
			V max (m/sec)	AVA (cm ²)	
Otto	123	30	≥2.5		0
Rosenhek	128	22	≥4		1 (0.4)
Amato	66	15		≤1.0	4 (4.8)
Das	125	12		≤1.4	0
Monin	211	22	≥3	≤1.5	2 (0.5)
Rosenhek	116	41	≥5		1 (0.3)
Kang	95	59	≥4.5	≤0.75	9 (1.9)
Marechaux	135	20		≤1.5	0
Avakian	133	39	≥4.35	≤0.70	7 (5%)
Lancellotti	126	20		≤1.2	2 (0.1)

ca >4 m/sec ed un favorevole profilo prognostico (incidenza di eventi 16%) nei pazienti con vel max <3 m/sec⁷. Tuttavia, questo studio presenta dei potenziali limiti relativi all'elevata variabilità interindividuale di eventi nell'ambito dei pazienti con elevata velocità transaortica ed alla mancanza di criteri controllati dai responsabili dello studio per l'indicazione all'intervento. La progressione dell'ostruzione valvolare (>0.3 m/sec/anno) e la presenza di calcificazioni valvolari, in uno studio prospettico di 128 pazienti condotto da Rosenhek e coll., sono emersi come determinanti di uno sfavorevole profilo prognostico, con un'elevata incidenza di morte o chirurgia necessitata da sintomi (30% entro 6 mesi e 60% entro un anno)⁸.

In un successivo studio condotto dallo stesso gruppo di ricercatori, la velocità >5.5 m/sec caratterizza una prognosi sfavorevole indipendentemente dai valori di area valvolare, con un'incidenza di eventi rispettivamente di 56% ad 1 anno, 75% a 2 anni e 89% a 3 anni⁹. Può essere pertanto caratterizzato un sottogruppo di pazienti nei quali il grado estremo della SA (vel >5.5 m/sec, grad >100 mm Hg) rappresenta un fattore indipendente di prognosi sfavorevole, con elevata incidenza di sintomi e necessità di intervento di sostituzione valvolare a breve termine (fig. 1). Questo sottogruppo di pazienti, con ostruzione valvolare aortica estrema o veramente severa, presenta generalmente una concordanza tra gradiente ed indici di area valvolare per la definizione della severità di SA. Altri studi¹⁰, tuttavia, riportano un impatto prognostico favorevole dell'intervento chirurgico nei pazienti con SA asintomatica rispetto al gruppo di controllo gestito in maniera conservativa. Kang e coll., in uno studio condotto in 197 pazienti con SA asintomatica, hanno rilevato un importante vantaggio dell'intervento di sostituzione valvolare rispetto al trattamento conservativo (mortalità 0 vs 25%)¹¹. Tuttavia, i vantaggi della chirurgia riportati in questo studio sono da interpretare con cautela, in quanto 10 dei 18 pazienti erano deceduti successivamente alla comparsa dei sintomi, mentre un paziente era deceduto per endocardite successiva all'intervento di sostituzione valvolare.

Brown e coll., in un'ampia casistica retrospettiva di 622 pazienti con SA asintomatica, riportano un beneficio del trattamento chirurgico rispetto a quello conservativo, anche se problemi metodologici relativi all'analisi retrospetti-

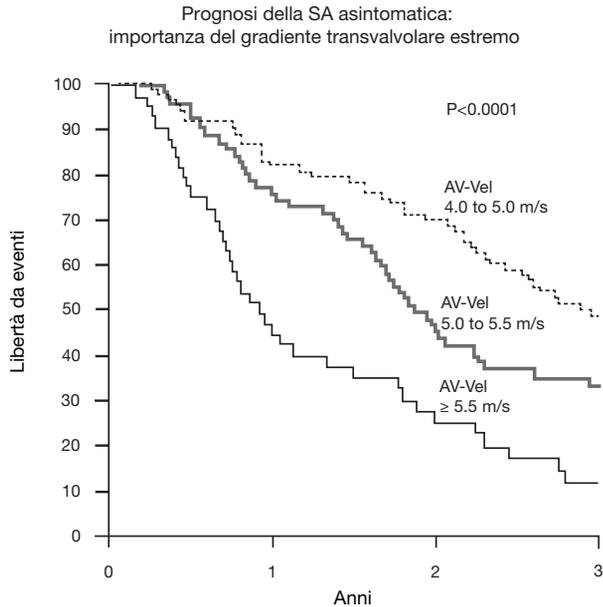


Fig. 1. Prognosi della SA secondo i valori di velocità transaortica (da Rosenhek e coll. Circulation 2010; 121:151-156).

va dei dati, pongono riserve interpretative sulle conclusioni e l'inferenza clinica dello studio¹⁷. Dall'analisi dei dati disponibili emerge pertanto l'importanza del grado estremo di SA (vel >5.5 m/sec), indipendentemente dalla stima dell'area valvolare, soprattutto se associato ad estese calcificazioni valvolari, come determinante di un profilo prognostico sfavorevole della SA asintomatica, potenzialmente modificabile dall'intervento di sostituzione valvolare.

Stratificazione prognostica mediante test da sforzo

Sebbene rappresenti un elemento essenziale per l'identificazione prognostica, la storia clinica riferita dal paziente può essere ambigua ed inficiata dalla autoriduzione dello stile di vita che, soprattutto nei pazienti anziani, può mascherare lo sviluppo della sintomatologia. Amato e coll. hanno riportato un'elevata incidenza (30%) di sintomi evocabili mediante test da sforzo in pazienti con SA severa ma clinicamente silente¹³.

Rafique e coll., in una meta-analisi di 7 studi comprendenti 491 pazienti con SA asintomatica sottoposti a valutazione con test da sforzo, hanno riscontrato un'incidenza significativa di morte improvvisa (5%) nei pazienti con anormale risposta allo sforzo e nessun evento nei pazienti con normale risultato dello sforzo¹⁸. L'esito anormale del test da sforzo è risultato inoltre predittivo di eventi (sviluppo di sintomi, necessità di sostituzione valvolare) con un'incidenza significativamente elevata rispetto ai soggetti con normale risposta (66% vs 21%). I criteri di anormale risposta allo sforzo negli studi analizzati includevano:

- 1) sviluppo di sintomi;
- 2) riduzione o mancato incremento (< 20 mm Hg) della pressione arteriosa basale;
- 3) ridotta capacità funzionale ($< 80\%$);
- 4) sottoslivellamento ST di almeno 2 mm.

Il monitoraggio ecocardiografico durante test da sforzo può fornire inoltre un contributo aggiuntivo per la stratificazione prognostica nei pazienti con SA asintomatica. Un incremento del gradiente transvalvolare (>18 mm Hg) ed un aumento della pressione arteriosa polmonare (> 60 mm Hg) da sforzo caratterizzano una sfavorevole prognosi, con un'elevata incidenza di eventi a breve termine ^{12,15,19}.

Valutazione integrata e nuovi concetti per la stratificazione prognostica dei pazienti con stenosi aortica asintomatica

La valutazione della severità della SA è convenzionalmente basata sulla dimostrazione di un elevato Grad medio (>40 mm Hg) e di una riduzione dell'AVA, stimata mediante Equazione di continuità, <1 cm² (<0.6 cm²/m² di superficie corporea). Tuttavia, l'accuratezza di questi parametri può essere inficiata dalle condizioni di flusso e da fattori tecnici che possono generare nella pratica clinica frequenti discordanze nella valutazione della severità della SA. Al di fuori pertanto del quadro di SA estrema (vel >5.5 m/sec), caratterizzata generalmente da una concordanza dei valori di Grad ed AVA, si impone una valutazione integrata dei convenzionali parametri di ostruzione valvolare al fine di identificare il reale grado di severità ed il peso emodinamico della SA e di definire un'appropriatezza strategia clinico-terapeutica.

Recupero di pressione

La riduzione dell'ostio valvolare comporta un'accelerazione del flusso ai fini del mantenimento della gettata transvalvolare aortica. L'incremento di velocità di flusso transvalvolare richiede la trasformazione di energia potenziale (pressoria) in energia cinetica, con una zona di massima conversione a valle dell'ostio valvolare identificabile come vena contracta. L'energia cinetica subisce a valle della vena contracta un processo di dispersione come calore o turbolenza, mentre una variabile quota viene riconvertita in energia potenziale, misurabile come pressione di parete e vantaggiosa ai fini del mantenimento di un adeguato flusso aortico. A parità di Grad aortico, il fenomeno del recupero di pressione definisce una condizione reologica più favorevole ed un costo energetico minore per la funzione propulsiva del ventricolo sinistro. La determinazione del Grad pressorio mediante cateterismo cardiaco, in presenza di rilevante fenomeno di recupero di pressione, può essere fonte di discrepanza e di sottostima rispetto al Grad calcolato mediante l'incremento di velocità transvalvolare se la pressione aortica viene misurata a valle della vena contracta ^{20,21}. Il recupero di pressione è inversamente proporzionale alle dimensioni dell'aorta ascendente ed è favorito dalla geometria non-eccentrica del flusso transvalvolare, dalla morfologia allungata delle stenosi, dalle elevate condizioni di flusso e dalla entità non severa dell'ostruzione valvolare. Il recupero di pressione sottende un minore costo energetico di un determinato Grad, che può essere stimato come coefficiente di perdita di energia secondo l'indice proposto da Garcia, ba-

sato sulle dimensioni dell'aorta ascendente e dell'area valvolare aortica effettiva ($ELI = EOA \times Aa/Aa-EOA/BSA$) (EOA = area aortica effettiva sec Eq di continuità; Aa : area aorta ascendente ad 1 cm dal piano valvolare; BSA superficie corporea)²². A parità di Grad aortico possiamo pertanto prospettare un più elevato peso emodinamico in presenza di una dilatazione dell'aorta ascendente, di un jet di flusso eccentrico e di una geometria di stenosi cupoliforme. In caso di rilevante fenomeno di recupero di pressione, il Grad transvalvolare può essere elevato in presenza di valori di AVA indicativi di SA non severa. Il costo energetico dell'ostruzione valvolare sarà da considerare pertanto basso, con un conseguente profilo prognostico favorevole.

Flusso-dipendenza del gradiente transvalvolare: “punto chiave” emergente per la definizione della gravità e la stratificazione prognostica della stenosi aortica

Il Grad rappresenta il parametro strumentale di maggiore impatto nella pratica clinica per la gestione clinico-terapeutica dei pazienti con SA. Tuttavia, l'entità del Grad, a parità di riduzione della superficie dell'ostio valvolare, è dipendente dal volume ematico transvalvolare. La riduzione della gettata cardiaca effettiva (disfunzione ventricolare sinistra, concomitante valvulopatia mitralica, ipovolemia) comporta una riduzione del Grad transvalvolare, con potenziale mascheramento della SA severa, mentre una condizione di elevata gettata (insufficienza valvolare aortica, anemia) può esaltare l'entità del Grad di una SA non-critica. Allo scopo di superare i limiti del Grad transvalvolare come parametro per la valutazione della severità della SA, sono stati introdotti indici di AVA utilizzando l'Equazione di Continuità o l'Equazione di Gorlin. Tuttavia, gli indici di AVA sono dipendenti dall'applicabilità degli specifici algoritmi nelle varie condizioni di flusso e possono essere inficiati, relativamente all'Eq di continuità, dall'accurata stima della geometria del tratto d'efflusso ventricolare sinistro. Il grado di elasticità delle cuspidi può inoltre determinare un differente tempo di picco d'apertura dell'ostio valvolare ed un conseguente variabile peso emodinamico della SA a parità di valori di AVA²³. Nonostante le limitazioni fisiopatologiche e tecniche, valori di Grad medio >40 mm Hg, concordanti con una stima di AVA <1 cm² (<0.6 cm²), sono sufficienti per la definizione di SA di grado severo e l'indicazione all'intervento di sostituzione valvolare nei pazienti sintomatici. Tuttavia, in un'importante percentuale di pazienti viene riscontrata una discrepanza tra Grad e AVA nella definizione del grado di severità di SA. Minners et al. in un ampio studio retrospettivo comprendente 2.437 pazienti con funzione sistolica di pompa apparentemente conservata, hanno riportato un elevato grado di discordanza (30%) nella classificazione dell'entità della SA^{3,4}. Nei pazienti analizzati poteva essere riconosciuto un grado severo di SA in una più elevata proporzione di soggetti (69% o 76%) utilizzando rispettivamente un valore di AVA <1 cm² o <0.6 cm², mentre la proporzione di SA severa si riduceva a 45% e 40% impiegando rispettivamente valori di velocità >4 m/sec o di Grad medio >40 mm Hg. Nonostante l'utilizzo del Grad ($>$ di 40 mm Hg) o dell'AVA (<1 cm²) siano riportati in letteratura come indici equivalenti, nel caso di discordanza tra i rispettivi valori possono di fatto emergere delle difficoltà sulla scelta del parametro più appropriato per la stima della reale entità della SA nel singolo paziente. L'identificazione di condizioni di basso flusso (<35 ml/m²) può appor-

tare significative informazioni per una re-interpretazione fisiopatologica della riduzione del Grad in presenza di valori di AVA indicativi di SA significativa⁵. La valutazione dell'impedenza valvolare-arteriosa (ZVA index = gradiente medio+pressione arteriosa sistolica/gettata sistolica indicizzata per la superficie corporea) rappresenta un ulteriore elemento per stimare il peso emodinamico di una SA definita critica in base ai valori dell'AVA ma con Grad non elevato (gradiente medio <40 mm Hg). Analizzando il rapporto tra Grad medio e pressione arteriosa sistemica in relazione al flusso effettivo, l'indice ZVA fornisce una stima della pressione sistolica endo-ventricolare sinistra ed in ultima analisi del complessivo peso emodinamico associato ad un determinato valore di Grad²⁴⁻²⁸. Questo indice può essere di rilevante ausilio per una re-interpretazione di valori di Grad paradossalmente bassi nonostante la riduzione dell'AVA ed un'apparente normalità della funzione sistolica di pompa del ventricolo sinistro.

Un elevato grado di ipertrofia miocardica, con una riduzione della gettata cardiaca effettiva o una concomitante ipertensione arteriosa sistemica possono configurare i quadri di "stenosi aortica a basso flusso/basso gradiente e normale frazione d'iezione", di recente introduzione nosografica. Tuttavia, l'applicazione di questi concetti nella gestione terapeutica dei pazienti con SA richiede cautele, allo scopo di non classificare come severa una SA di entità non significativa in pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento inefficace o in soggetti con cardiopatia ipertrofica autonoma. Di fatto, l'indice ZVA può non essere sufficiente per differenziare la componente valvolare da quella vascolare in presenza di un determinato aumento dell'impedenza ventricolare sinistra. La riduzione di gettata sistolica per effetto della SA può amputare uno stato di ipertensione arteriosa, mentre una condizione di ipertensione arteriosa può mascherare una SA determinando una riduzione del Grad. In presenza di una riduzione dell'AVA, il Grad transvalvolare necessita pertanto di una critica interpretazione relativamente alle condizioni di flusso ed allo stato di impedenza vascolare, espressi complessivamente dall'indice ZVA, per non omettere l'identificazione di una SA significativa ma mascherata, in termini di gradiente.

La rivalutazione degli indici di ostruzione valvolare aortica dopo ottimale trattamento della concomitante ipertensione arteriosa è di cruciale importanza per la definizione dell'entità della SA. Valori di ZAV >4.5 mm Hg/ml/m² possono essere compatibili con una SA significativa in presenza di ipertensione arteriosa in trattamento efficace, mentre valori di ZAV <4.5 mm Hg/ml/m² rendono meno plausibile una SA severa. Inoltre, l'interpretazione dell'indice ZVA dovrebbe essere integrata dalla correzione per i fattori che condizionano il recupero di pressione, in particolare le dimensioni dell'aorta ascendente, ai fini della reale stima dell'entità dell'ostacolo valvolare e del significato dell'impedenza complessiva del ventricolo sinistro. Ne deriva che la valutazione del peso emodinamico di una SA, per le numerose variabili da considerare, può risultare complessa e supportare, in termini fisiopatologici, l'incoerenza spesso osservata tra indici convenzionali di ostruzione valvolare e decorso clinico. Il profilo prognostico sfavorevole osservato nei pazienti con riduzione dell'area valvolare ed aumento dell'indice di ZVA potrebbe essere correlato di fatto al rimodellamento strutturale della malattia ipertensiva piuttosto che al peso emodinamico di una presunta SA a basso gradiente. L'impiego dell'esame transesofageo, consentendo di analizzare in maniera accurata l'estensione delle cal-

cificazioni e di calcolare in maniera diretta l'area d'apertura dei lembi valvolari (AVA anatomica), di base e dopo stimolo con vasodilatatore (ad es. Nitroprussiato di sodio) può rappresentare un utile approccio per il definitivo riconoscimento della reale entità della SA in presenza di basso gradiente ed apparente normale funzione sistolica di pompa del ventricolo sinistro.

Lancellotti et al., in uno studio prospettico condotto in un gruppo di 150 pazienti con diagnosi di SA basata su valori di AVA $<1 \text{ cm}^2$, hanno riclassificato il livello di Grad transvalvolare impiegato per la definizione di SA severa (gradiente medio maggiore o minore di 40 mm Hg) in quattro sottogruppi utilizzando il livello normale ($>35 \text{ ml/m}^2$) o ridotto ($<35 \text{ ml/m}^2$) di gettata sistolica²⁵. I pazienti con ridotta AVA ed alto gradiente ed i pazienti con basso gradiente/basso flusso hanno evidenziato una significativa incidenza di eventi rispetto ai pazienti con basso gradiente/normale flusso. Nonostante le potenziali limitazioni metodologiche relative alla stima della gettata sistolica con tecniche di ecocardiografia bidimensionale, questo studio sottolinea l'importanza di riclassificare, nei pazienti con riduzione dell'AVA, i valori di Grad secondo la stima della gettata sistolica, al fine di identificare la SA potenzialmente mascherata dalle basse condizioni di flusso nonostante una conservata frazione d'iezione del ventricolo sinistro. Queste osservazioni, sebbene confermate da altri studi^{28,29}, non sono tuttavia concordanti con i risultati riportati da Jander e coll. che, in un'ampia casistica comprendente 1.525 pazienti, non hanno dimostrato differenze in termini di incidenza di eventi nei pazienti con presunta SA paradossa (gradiente $<40 \text{ mm Hg}$, AVA $<1 \text{ cm}^2$, gettata sistolica $<35 \text{ ml/m}^2$, normale EF) rispetto ai pazienti con SA di grado non significativo²⁷. Le caratteristiche della popolazione arruolata in termini di comorbidità (concomitante cardiopatia ipertensiva) e problemi metodologici nella stima dell'AVA e delle condizioni di flusso, possono supportare i contrastanti risultati osservati nei vari studi^{23,26-28}.

Adda e coll. hanno riscontrato, mediante tecniche di speckle-tracking, una riduzione dello strain longitudinale ($<15\%$) che, supportando una condizione di basso flusso, potrebbe rendere plausibile dal punto di vista fisiopatologico un'ostruzione ventricolare paradossalmente a basso gradiente nonostante una funzione di pompa apparentemente conservata in base ai valori di frazione d'iezione^{30,31}. Ne deriva che la valutazione della SA può risultare complessa soprattutto in caso di discordanza dei convenzionali parametri di ostruzione valvolare (Grad ed AVA) e che la stima del flusso integrata dall'impedenza vascolare e dalla stima di indici di funzione contrattile del ventricolo sinistro sono necessari per la caratterizzazione fisiopatologica dell'apparente paradosso della SA mascherata nonostante una preservata EF. Estrema cautela tuttavia deve essere esercitata nella misurazione dell'AVA analizzando possibili fonti di stima errata in presenza di deformazioni della geometria del tratto d'efflusso ventricolare sinistro e nella correzione dei valori di AVA per la superficie corporea al fine di evitare una sovrastima dell'entità della SA in pazienti di piccola taglia.

Nella fig. 2 viene proposto un modello di "road map" per l'identificazione della SA severa basata sull'impiego integrato di vari indici secondo la variabile concordanza tra i valori di Grad e gli indici di AVA. In base quindi ai nuovi concetti, possiamo inquadrare la SA secondo categorie differenziate, integrando i valori di area valvolare, gradiente, gettata sistolica e funzione con-

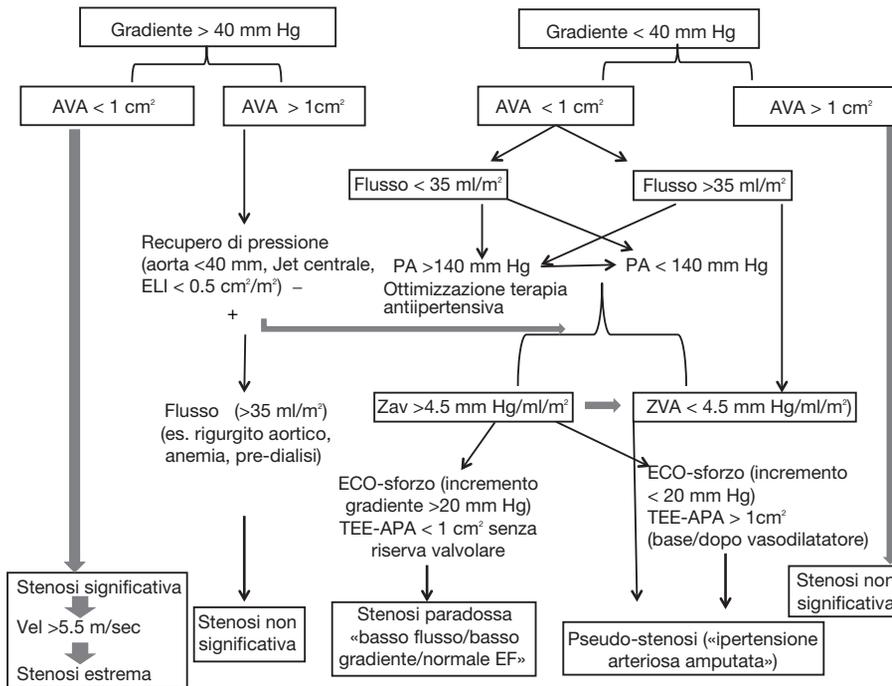


Fig. 2. “Road Map” per l’identificazione della Stenosi Aortica Severa in presenza di differenti valori di gradiente transvalvolare aortico medio ($>$ o $<$ 40 mm Hg) e di variabile concordanza con la stima dell’area valvolare secondo Equazione di continuità (AVA). TEE-APA: area planimetrica con esame ecocardiografico transesofageo; ZVA: indice di impedenza valvolare-arteriosa; ELI: indice di perdita di energia (ELI= $EO \times Aa / Aa - EOA / BSA$); EOA: area aortica effettiva; Aa: area aorta ascendente ad 1 cm distalmente al piano valvolare.

trattate del ventricolo sinistro aggiuntive alla EF. Lo spettro della SA può essere delineato da due estremi, caratterizzati dalla concordanza dei valori di Grad ed AVA con profili prognostici potenzialmente differenti. I pazienti con Grad estremo (vel > 5.5 m/sec, grad > 100 mm Hg) mostrano generalmente una concordante riduzione dell’AVA e configurano un profilo prognostico sfavorevole nonostante l’assenza dei sintomi. All’estremo opposto, la concordanza tra Grad basso e valori di area valvolare > 1 cm², in presenza di normale flusso, identifica pazienti con prognosi favorevole. Tra questi due estremi dello spettro clinico, il Grad può manifestare un progressivo incremento concordante con la riduzione dell’AVA; tuttavia, in considerazione della flusso-dipendenza, possono determinarsi variabili combinazioni tra valori di Grad ed AVA, che richiedono una normalizzazione per la gettata sistolica e l’impedenza vascolare al fine di identificare i pazienti con SA significativa ma potenzialmente mascherata dalle condizioni di basso flusso, nonostante la preservata EF ventricolare sinistra. In particolare, il rimodellamento ventricolare sinistro e la coesistenza di ipertensione arteriosa, sono potenziali fonti di sottostima e di insidie per valutare l’entità e la progressione della SA in assenza di una valutazione integrata delle condizioni di flusso e di impedenza vascolare aortica.

Può esistere pertanto un'ampia zona grigia per la caratterizzazione del rischio della SA asintomatica. Il test da sforzo può fornire un'obiettiva valutazione dei sintomi, dell'eventuale maladattamento emodinamico (ipertensione polmonare, ipotensione arteriosa) e della inducibilità di aritmia extrasistolica ventricolare³¹. Inoltre, l'ECO-Doppler da sforzo può rilevare un aumento del gradiente trans-valvolare in caso di fissità dell'area valvolare^{12,15}. Il riscontro di un elevato indice ZVA (>4.5 mm Hg/ml/m²) (nonostante un trattamento efficace di una concomitante ipertensione arteriosa) e di una riduzione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro ($<15\%$) possono apportare utili elementi per la stima del rischio di eventi e per un'appropriata selezione del tempo ottimale dell'intervento chirurgico nonostante l'assenza di sintomi e la preservata funzione sistolica di pompa del ventricolo sinistro, definita da una EF $>50\%$. Tuttavia, occorre una particolare attenzione metodologica per formulare nella pratica clinica una diagnosi di SA severa in base a valori di AVA discordanti da un'elevazione del Grad in pazienti con cardiopatia ipertensiva o concomitante cardiopatia ipertrofica. La valutazione dell'area valvolare anatomica con TEE di base a da stress farmacologico può rappresentare un utile approccio per identificare i pazienti con presunta SA paradossa che necessitano di terapia sostitutiva valvolare.

Il concetto di riserva valvolare aortica

L'approccio strumentale alla valutazione dell'entità della stenosi aortica si avvale dell'impiego di parametri di ostruzione valvolare rilevati in condizioni basali. Tuttavia, gli indici di ostruzione valvolare non sono correlati alle manifestazioni cliniche ed una importante proporzione di pazienti possono presentare un decorso clinico silente nonostante una SA definita severa in condizioni basali. La valutazione dell'area valvolare planimetrica (APA) mediante ECO Transesofageo (TEE), di base e durante stress con dobutamina, consente di obiettivare una riserva di apertura valvolare che può supportare, nei pazienti con ostruzione valvolare severa in condizioni basali, l'assenza di sintomatologia ed un correlato profilo prognostico favorevole³². La riserva valvolare aortica è d'altra parte condizionata dal reclutamento contrattile del ventricolo sinistro e dal grado residuo di elasticità delle cuspidi valvolari. La presenza di estese calcificazioni, soprattutto se coinvolgenti la regione commissurale, è un importante fattore determinante della riserva valvolare e può rendere plausibile, dal punto di vista fisiopatologico, un profilo prognostico sfavorevole³³. In uno studio condotto in pazienti sottoposti a valvuloplastica aortica il beneficio clinico è risultato correlato al recupero di elasticità delle cuspidi aortiche, evidenziato mediante stress farmacologico con nitroprussiato di sodio, nonostante la persistenza di valori di AVA apparentemente di entità critica in condizioni basali³⁴. Il test di riserva valvolare aortica può pertanto rivelarsi di utilità clinica per una stratificazione prognostica nei pazienti asintomatici nonostante una SA giudicata di grado severo in condizioni basali.

Nella tabella II sono riportati gli indici che, in aggiunta alla valutazione dei convenzionali parametri (Grad ed AVA), possono contribuire alla stratificazione del rischio nei pazienti con SA asintomatica ed alla selezione del tempo ottimale od alla relativa differibilità dell'intervento di sostituzione valvolare. L'approccio poliparametrico può inoltre avere un rilevante impatto nella definizione del rischio e dell'opportunità di un intervento di sostituzione val-

volare nei candidati a chirurgia non-cardiaca o nella prospettiva di gravidanza, nonché per un'ottimale gestione clinico-terapeutica dei pazienti in età avanzata, in relazione all'eventuale margine d'attesa per procedure di impianto valvolare percutaneo.

Tabella II - Stratificazione del rischio nei pazienti con SA asintomatica con funzione sistolica di pompa apparentemente normale del ventricolo sinistro (Frazione d'ieiezione >50%).

<i>SA con elevato gradiente/normale flusso</i>	<i>Prognosi sfavorevole</i>
Gradiente transvalvolare ≥ 40 mm Hg	- Velocità >5.5 m/sec (Gradiente >100 mm Hg)
Gettata sistolica ≥ 35 ml/m ²	- Estesa calcificazione dei lembi/fusione commissure
Area valvolare <1 cm ² (<0.6 cm ² /m ²)	- Assenza di riserva valvolare (Eco-TEE con dobutamina/Nitroprussiato di Na)
<i>SA con elevato gradiente/basso flusso</i>	- Eco sforzo (sintomi/ipertensione polmonare, extrasistolia ventricolare, ipotensione arteriosa sistemica, incremento del Grad > 20 mm Hg)
Gradiente transvalv. >40, <100 mm Hg	- Dilatazione aorta ascendente con o senza bicuspidia
Gettata sistolica <35 ml/m ²	- Indice ZVA > 4.5
Area valvolare <1 cm ² (<0.6 cm ² /m ²)	- Ipertensione arteriosa incontrollabile
<i>SA con basso gradiente/normale flusso</i>	- Ipertrofia Miocardica
Gradiente transvalvolare <40 mm Hg	- Ridotto strain ventricolare (<15%)
Gettata sistolica >35 ml/m ²	- Riduzione del fattore di von Willebrand
Area valvolare <1 cm ² (<0.6 cm ² /m ²)	
<i>SA con basso gradiente/basso flusso</i>	
Gradiente transvalvolare <40 mm Hg	
Gettata sistolica <35 ml/m ²	
Area valvolare <1 cm ² (<0.6 cm ² /m ²)	

Tabella III - Nuovi concetti nella stratificazione prognostica della SA asintomatica (punti chiave).

- La velocità >4 m/sec, la progressione >0.3 m/sec/anno e la presenza di calcificazioni valvolari stratificano un significativo rischio di eventi.
- La velocità >5.5 m/sec è da considerarsi indicativa di SA estrema e codifica un elevato rischio di eventi a breve termine indipendentemente dai valori di area valvolare.
- Il valore di gradiente transvalvolare può sottendere un differente dispendio energetico del ventricolo sinistro relativo ai fattori che condizionano il fenomeno di recupero di pressione a valle della stenosi (dimensioni aortiche, eccentricità del jet, geometria della stenosi).
- La normalizzazione del gradiente per le condizioni di flusso e di impedenza vascolare può definire in maniera più accurata l'entità della stenosi aortica e caratterizzare un profilo prognostico differenziato.
- L'ECO sforzo, a parità di ostruzione in condizioni basali, può stratificare il rischio di eventi.
- La riserva valvolare aortica, valutata mediante TEE con stimolo inotropo o con vasodilatatore può, rappresentare un meccanismo dell'adattamento emodinamico allo sforzo.

Conclusioni

Negli anni recenti si è assistito ad un'importante evoluzione delle conoscenze sulla fisiopatologia della SA che ha indotto una re-interpretazione del significato emodinamico dell'ostruzione valvolare basata sulla stima del gradiente e dell'area valvolare. L'introduzione di nuovi concetti, attraverso una valutazione integrata dei parametri convenzionali, ha ampliato la nosografia e stimolato un attraente paradigma per la stratificazione prognostica dei pazienti con SA asintomatica (tab. III). Nonostante la ridondanza di nuovi parametri recentemente proposti in letteratura, la valutazione diagnostica e la caratterizzazione del profilo prognostico della SA asintomatica presentano tuttora un'ampia area grigia, compresa tra l'estremo della SA di grado veramente severo (vel >5 . m/sec) (con prognosi sfavorevole) e quello della SA non-significativa, con concordanza tra i valori di Grad basso ed indici di AVA $>1\text{cm}^2$) (con prognosi favorevole). In considerazione delle potenziali limitazioni metodologiche nella stima delle condizioni di flusso e della complessa interazione fisiopatologica valvolare-arteriosa, la valutazione della SA non estrema necessita di un approccio integrato comprensivo del test da sforzo e dell'eventuale TEE con prove di stimolo (Dobutamina, Nitroprussiato). Ulteriori studi clinici controllati sono necessari per definire il reale peso epidemiologico e l'impatto clinico-prognostico dei nuovi modelli fisiopatologici di ostruzione valvolare aortica, soprattutto nell'ambito dell'area di discordanza tra valori di gradiente ed indici di AVA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11
- 2) *Blase A Carabello, Walter J Paulus.* Aortic stenosis. *Lancet* 2009; 373:956-66
- 3) *Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-G, Jander N.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29:1043-48
- 4) *Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neuman FJ, Jander N.* Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010; 96:1463-8
- 5) *Pibarot P, Dumesnil JD.* Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:169-80
- 6) *Ross J, Braunwald E.* Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 36:381-386
- 7) *Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-70
- 8) *Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611-617
- 9) *Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, et al.* Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2010; 121:151-156
- 10) *Das P, Rimington H, Chambers J.* Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26:1309-13
- 11) *Kang DH, Park S-J, Rims JH, et al.* Early surgery versus conventional treatment

- in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2012; 121:1502-9
- 12) *Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112:1377-82
 - 13) *Amato MCM, Moffa PJ, Werner KE et al.* Treatment decision in asymptomatic aortic stenosis: the role of exercise testing. *Heart* 2001; 86:381-386
 - 14) *Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120:69-75
 - 15) *Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31:1390-97
 - 16) *Avakian SD, Grinberg M, Ramires JAF, Mansur AP.* Outcome of adults with asymptomatic severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008; 123:322-327
 - 17) *Brown ML, Pellika PA, Schaff HV, et al.* The benefit of early valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:308-15
 - 18) *Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel R.* Meta-Analysis of prognostic value of asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104:972-977
 - 19) *Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al.* Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012; 126:851- 859
 - 20) *Baumgartner H, Steffenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G.* 'Overestimation' of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:16
 - 21) *Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, et al.* Impact of Pressure Recovery on Echocardiographic Assessment of Asymptomatic Aortic Stenosis: a SEAS Substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3:555-62
 - 22) *Garcia D, Pibarot P, Dumesnil, Sakr F, Durand LG.* Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy loss concept. *Circulation* 2000; 101:675-71
 - 23) *Arsenault M, Masani N, Magni G, Jao J, Deras L, Pandian N.* Variation of Anatomic Valve Area During Ejection in Patients With Valvular Aortic Stenosis Evaluated by Two-dimensional Echocardiographic Planimetry: Comparison With Traditional Doppler Data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1931-7
 - 24) *Hachicha Z, Dumensil JD, Pibarot P.* Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2003-11
 - 25) *Lancellotti P, Donal E, Magne J, et al.* Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010; 96:1364-71
 - 26) *Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B.* Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010; 31:281-289
 - 27) *Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. Insight from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:235-43
 - 28) *Jander N, Minners J, Holme I, et al.* Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 123:887-9
 - 29) *Clavel M-A, Dumesnil JD, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P.* Outcome of Patients With Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1259-67
 - 30) *Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B.* Paradoxical low flow and/or low gradient

- severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010; 31:281-289
- 31) *Adda J, Mielot C, Giorgi R. et al.* Low flow, Low gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography. A multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:27-35
 - 32) *Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al.* Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012; 126:851-859
 - 33) *Das P, Rimington H, Smeeton N et al.* Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J* 2003; 24:1254-63
 - 34) *Shively BK, Charlton GA, Crawford MH, Chaney RK.* Flow Dependence of Valve Area in Aortic Stenosis: Relation to Valve Morphology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:654-60
 - 35) *Paulus WJ, Sys SU, Heyndrickx GR, Andries E.* Orifice variability of the stenotic aortic valve: evaluation before and after balloon aortic valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1263-9