

STENOSI AORTICA IMPORTANTE A BASSO GRADIENTE E CONTRATTILITÀ CONSERVATA. SIAMO CERTI CHE SI DEBBA INTERVENIRE?

*G. Di Pasquale, G. Vassiliki Coutsoumbas, E. Filippini,
S. Zagnoni, C. Pedone, M. Fulvi*

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.

La stima del grado di severità della stenosi valvolare aortica (SAO) è un processo che scaturisce dalla valutazione integrata di diversi parametri ecocardiografici, rappresentati fondamentalmente come suggerito dalle più recenti Linee Guida ESC¹ dalla triade:

- 1) gradiente transvalvolare medio >40 mmHg;
- 2) velocità di picco transvalvolare >4 m/sec;
- 3) Area Valvolare Aortica (AVA) calcolata <1 cm² oppure <0.6 cm²/m².

Con il progredire del grado di severità della SAO appare logico aspettarsi una modifica congruente di questi parametri, con la progressiva diminuzione dell'orifizio valvolare associata ad un incremento del gradiente aortico medio e della velocità transvalvolare di picco. Nei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra (FEV_{sn} $<50\%$) esiste una condizione fisiopatologica da tempo riconosciuta che determina la presenza di basso flusso (low flow) e basso gradiente (low gradient <40 mmHg) pur in presenza di SAO severa. Esiste tuttavia una quota variabile di soggetti che, pur esibendo valori molto ridotti di AVA ed una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEV_{sn} $\geq 50\%$), mostra un basso flusso (LF) transvalvolare (gittata sistolica indicizzata SV_i <35 ml/m²) e/o un basso gradiente (LG) transvalvolare (paradoxical low-flow, low gradient) ponendo notevoli dubbi in merito alla gestione clinica di queste forme, soprattutto per quanto concerne l'opportunità di indirizzarle ad una correzione chirurgica (tab. I).

Prevalenza di stenosi aortica severa a basso gradiente e con funzione ventricolare conservata

Il primo studio che ha valutato retrospettivamente l'esistenza e la prevalenza nel mondo reale di forme "paradosse" di SAO severa con normale FEV

Tabella I - Classificazione SAO severa ($AVA < 1.0 \text{ cm}^2$ - $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) sulla base di funzione ventricolare sinistra, gradiente transvalvolare e flusso transvalvolare.

Forma	FEVsn	Gradiente medio	Flusso transvalvolare
SAO NFNG classica	> o <50%	>40 mmHg	>35 ml/min/m ²
SAO LFLG classica con ridotta FEVsn	<50%	<40 mmHg	<35 ml/min/m ²
SAO LFLG paradossa con nrl FEVsn		<40 mmHg	<35 ml/min/m ²
SAO NFLG con nrl FEVsn	>50%	<40 mmHg	>35 ml/min/m ²
SAO LFNG con nrl FEVsn		>40 mmHg	<35 ml/min/m ²

SAO= stenosi valvolare aortica; NF= normale flusso; NG= normale gradiente; LF= basso flusso; LG= basso gradiente; FEVsn= frazione di eiezione ventricolare sinistra.

sn ma basso flusso transvalvolare aortico è stato pubblicato nel 2007 da Hachicha et al. Sono stati analizzati 512 pazienti consecutivi (età media 70 ± 14 anni) con diagnosi di SAO severa ($AVA \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) e FEVsn conservata ($\geq 50\%$)². Nel complesso la prevalenza di una condizione di LF ($SVi \leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$) è risultata numericamente significativa, pari al 35% del totale (181 pazienti), riguardando più frequentemente soggetti di sesso femminile (51% vs 39%), di età più avanzata (73 ± 13 vs 69 ± 14 anni), con minore gradiente aortico (32 ± 17 vs 40 ± 15 mmHg), minore volume telediastolico ventricolare sinistro, minore FEVsn e maggiore impedenza valvulo-arteriosa. I pazienti con LF, inoltre, sono stati meno frequentemente sottoposti ad intervento cardiocirurgico di Sostituzione Valvolare Aortica (SVA) (47 vs 65%). Nel corso del follow-up (25 ± 19 mesi) la mortalità totale è risultata più elevata nelle forme a basso flusso rispetto ai soggetti con flusso transvalvolare aortico normale (19 vs 11%). All'analisi multivariata, tuttavia, è stata rilevata un'associazione indipendente con la prognosi unicamente per età (HR 1.04 - $p=0.025$), impedenza valvulo-arteriosa (HR 2.6 - $P=0.017$) e tipologia di trattamento (medico vs chirurgico, a favore di quest'ultimo con HR 3.3 - $P=0.0003$). Il divario di sopravvivenza, osservato tra pazienti a normale e basso flusso transvalvolare aortico dopo aggiustamenti per età, sesso, impedenza aortica e tipologia di trattamento, non è risultato statisticamente più significativo.

Gli Autori concludono affermando che la SAO severa con FEVsn normale ma a basso flusso costituisce una condizione fisiopatologica tutt'altro che rara, associata ad un incremento della rigidità vascolare che, aumentando ulteriormente il post-carico del ventricolo sinistro, ne riduce la gittata sistolica e determina la riduzione del gradiente transvalvolare aortico. Pongono quindi il sospetto che questa condizione rappresenti in realtà una forma più avanzata di malattia che, associandosi a gradienti transvalvolari minori, porti paradossalmente ad un minore accesso all'intervento cardiocirurgico, con ripercussioni prognostiche negative.

A supporto di queste evidenze, nel 2008 Minners et al. hanno eseguito un'analisi dei dati ecocardiografici di 3.349 pazienti con SAO ($AVA < 2.0 \text{ cm}^2$) e FEVsn normale, riscontrando nel 29.7% dei soggetti ($n = 997$) la coesistenza

za di AVA calcolata $<1 \text{ cm}^2$ e gradiente medio transvalvolare $\leq 40 \text{ mmHg}$ ³. Gli Autori concludono sottolineando l'incongruenza dei valori cut-off di severità della SAO espressi nelle linee guida, calcolando come in presenza di normale gittata sistolica una AVA pari a 1.0 cm^2 possa generare un gradiente medio di soli 28 mmHg e che, al contrario, un gradiente $>40 \text{ mmHg}$ si possa riscontrare solo in presenza di AVA molto inferiore, pari a $<0.81 \text{ cm}^2$ (tab. II). Queste valutazioni forniscono un supporto teorico all'esistenza di forme di SAO severa associata a LF e/o LG.

Successivamente al lavoro di Hachicha et al. sono stati pubblicati numerosi studi, tutti osservazionali, retrospettivi e di dimensioni variabili, con l'intento di comprendere meglio la reale prevalenza, il meccanismo fisiopatologico e le implicazioni prognostiche di una condizione di SAO severa e FEVsn conservata, associata a basso flusso e/o basso gradiente transvalvolare aortico. Questi studi sono spesso difficilmente confrontabili per l'estrema eterogeneità dei criteri di inclusione e dei valori di cut-off utilizzati.

Barasch et al. hanno valutato retrospettivamente le caratteristiche cliniche, ecocardiografiche e la prognosi in 215 pazienti con SAO severa isolata, FEVsn conservata e ritmo sinusale, suddivisi in base al gradiente medio transvalvolare in forme ad alto gradiente (HG) ($\geq 30 \text{ mmHg}$) e basso gradiente (LG) ($<30 \text{ mmHg}$)⁴. I 47 pazienti con LG (21%) sono risultati più frequentemente ipertesi, con minori dimensioni delle camere ventricolari sinistre, minore gittata sistolica indicizzata e maggiori resistenze vascolari periferiche. La presenza di SAO LG ha condizionato un accesso a SVA quasi dimezzato rispetto a SAO HG e si è associata ad una maggiore mortalità sia in corso di terapia medica (9.5 vs 19% a 2 anni) che in caso di intervento di SVA (3% vs 8.5% a 2 anni) rispetto alle forme HG.

Nel sospetto che il basso flusso misurato potesse in realtà costituire un errore della metodica ecocardiografica, Magne et al. hanno rivalutato i dati di 768 pazienti (età media 74 ± 8 anni) con SAO severa e FEVsn conservata sottoposti a cateterismo cardiaco, per la maggior parte sintomatici (88%) e indi-

Tabella II - Relazione tra area aortica e gradiente medio transvalvolare calcolata sulla base della formula di Gorlin⁷.

Area valvolare aortica (cm ²)	Gradiente aortico medio (mmHg)
4	1.7
3	2.9
2	6.6
1	26
0.9	32
0.8	41
0.7	53
0.6	73
0.5	105

Dati derivati dalla formula di Gorlin:

$$\text{Aortic valve area} = \frac{\text{cardiac output} \div (\text{systolic ejection period} \times \text{heart rate})}{44.3 \sqrt{\text{mean gradient}}}$$

rizzati ad intervento chirurgico di SVA (91%), calcolando la gittata sistolica indicizzata e la mortalità nel corso del follow-up⁵. In 210 pazienti (27%) è stata rilevata una bassa gittata sistolica indicizzata ($SVi < 35 \text{ ml/m}^2$), validando la prevalenza precedentemente riportata negli studi su base ecocardiografica. I soggetti con LF sono risultati essere più frequentemente anziani (76 ± 7 vs 73 ± 8 anni) e di sesso maschile, avere una maggiore frequenza cardiaca, maggiore incidenza di fibrillazione atriale, minori volumi del ventricolo sinistro e minori valori di FEVsn. La mortalità totale è risultata significativamente più elevata nel gruppo con LF rispetto ai soggetti con normale flusso trans-valvolare (sopravvivenza a 8 anni LF $51 \pm 5\%$ vs NF $67 \pm 3\%$ - $p < 0.0001$) e tale risultato si è mantenuto significativo anche nell'analisi dei sottogruppi, suddividendo i pazienti per gradiente transvalvolare (normale o ridotto) ed esecuzione o meno di SVA. Gli Autori evidenziano come il calcolo sistematico della SVi in pazienti con SAO severa e FEVsn conservata fornisca un'informazione prognostica aggiuntiva.

Jander et al. hanno confrontato retrospettivamente nello studio SEAS (Simvastatina and Ezetimibe in Aortic Stenosis) l'incidenza composta di morte cardiovascolare, ricorso a SVA e scompenso cardiaco secondario alla valvulopatia in 435 pazienti asintomatici con SAO severa e FEVsn conservata a basso gradiente (AVA 1.0 cm^2 , FEVsn $\geq 55\%$ e gradiente $\leq 40 \text{ mmHg}$) e 184 pazienti asintomatici con SAO moderata (AVA $1.0-1.5 \text{ cm}^2$ e gradiente $25-40 \text{ mmHg}$)⁶. A differenza delle conclusioni degli studi precedenti, nel corso dei 46 mesi di follow-up l'incidenza dell'endpoint cumulativo è risultata sovrapponibile nei due gruppi (48.5% vs 44.6% - $p=0.37$) e suddividendo i pazienti con SAO severa e LG sulla base ai valori della gittata sistolica indicizzata, non sono state riscontrate differenze di eventi tra i 223 pazienti LFLG ($SVi \leq 35 \text{ ml/m}^2$) e i 221 NFLG ($SVi > 35 \text{ ml/m}^2$) (46.2% vs 50.9% ; $P=0.53$).

Una critica importante a questo studio è il mancato utilizzo dell'indicizzazione dell'AVA per la superficie corporea che, nei soggetti con ridotta superficie corporea, può portare erroneamente a definire severe forme di SAO in realtà solo moderate. L'elevata prevalenza di LF evidenziata in oltre la metà dei pazienti asintomatici con SAO severa a FEVsn conservata e la sovrapponibilità della prognosi ai soggetti con SAO moderata avvalorano ulteriormente l'ipotesi di un errore diagnostico metodologico o strumentale.

Nel complesso questi lavori confermano l'esistenza di forme di SAO realmente severe nonostante il riscontro di gradienti inferiori al cut-off stabilito dalle Linee Guida e attribuiscono una connotazione prognostica negativa al rilievo di bassi valori di flusso transvalvolare.

Classificazione della stenosi aortica sulla base di flusso e gradiente ed implicazioni prognostiche

Dato l'interesse scaturito dalle forme spurie per flusso e/o gradiente di SAO severa, per meglio caratterizzarne le implicazioni prognostiche, nel 2010 Dumensil et al.⁷ hanno rivalutato la stessa popolazione oggetto dello studio di Hachicha, suddividendo i 512 pazienti a seconda del gradiente ($> \text{ o } \leq 40 \text{ mmHg}$) e del flusso ($> \text{ o } \leq 35 \text{ ml/m}^2$) e ottenendo così 4 gruppi (NFHG: 30%; NFLG: 38%; LFHG: 8%; LFLG: 24%), valutandone la prognosi e l'accesso a SVA. Degno di nota è il fatto che solo il 38% del totale raggiungesse i criteri

di severità per gradiente e che questa condizione abbia determinato un diverso ricorso a SVA (80% nel gruppo di SAO NFHG e solo 36% nelle forme LFLG). Con i limiti di uno studio osservazionale retrospettivo, la sopravvivenza è apparsa migliorata dall'intervento chirurgico in tutti i gruppi, anche nei pazienti con LFLG nonostante una maggiore mortalità perioperatoria (fig. 1). I risultati ottenuti hanno consentito agli Autori di caratterizzare meglio la divisione in 4 gruppi dei pazienti con SAO severa e normale funzione ventricolare sinistra⁸:

- 1) normale flusso ed alto gradiente (NFHG): forma "classica" di SAO severa che rientra pienamente nei criteri di definizione delle linee guida;
- 2) normale flusso e basso gradiente (NFLG): SAO severa che non soddisfa i criteri di gradiente per effetto dell'incongruenza dei valori di cut-off espressi dalle Linee Guida³ e, costituendo una forma meno severa, appare anche a prognosi migliore;

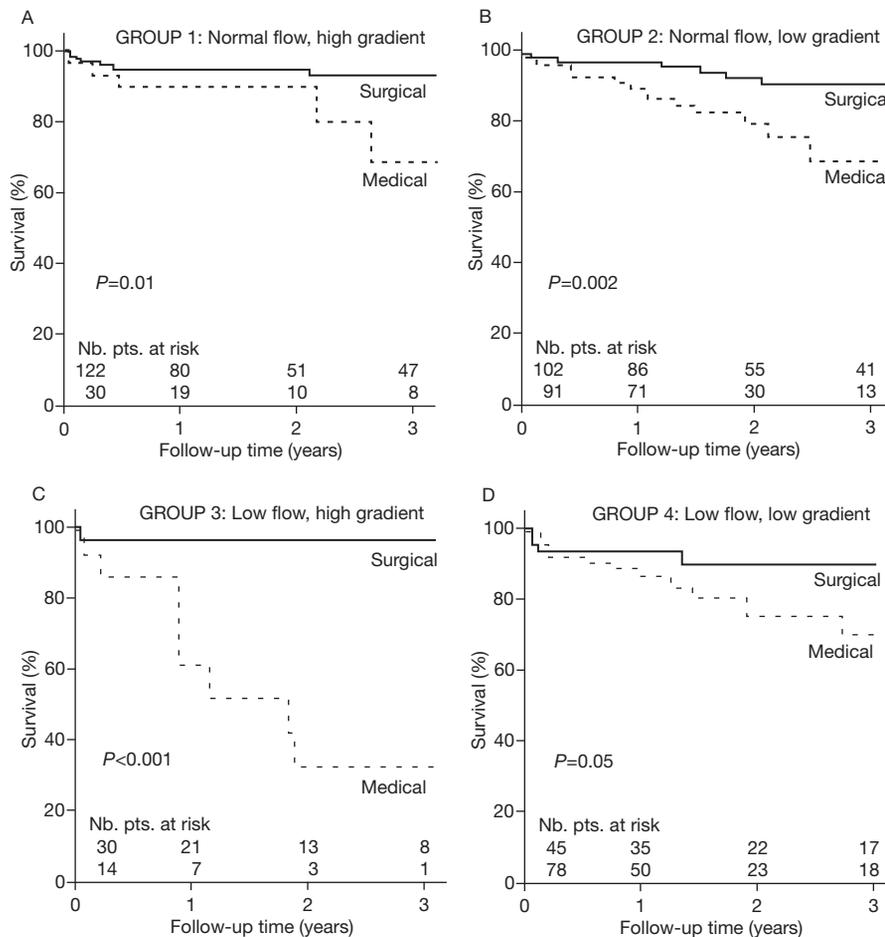


Fig. 1 - Curve di sopravvivenza in pazienti con stenosi aortica severa e FEVsn conservata a seconda del pattern di flusso e gradiente⁷.

- 3) basso flusso e alto gradiente (LFHG): SAO molto severa nella quale, nonostante la riduzione del flusso, si osserva ancora un elevato gradiente;
- 4) basso flusso e basso gradiente (LFLG): vera SAO “paradosa”, rappresenta la forma a prognosi peggiore.

Il significato prognostico di questa suddivisione è stato ulteriormente confermato in uno studio pubblicato da Lancellotti et al.⁹, coinvolgente 150 pazienti, con SAO severa a FEVsn conservata, asintomatici e con test ergometrico nella norma. Nel corso del successivo follow-up (27±12 mesi) l'incidenza di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare o SVA motivata da sintomi o disfunzione ventricolare) ha mostrato differenze significative nei 4 gruppi (fig. 2), risultando più elevata nei pazienti LFLG (HR 5.26) e LFHG (HR 2.38) rispetto ai pazienti con la forma classica NFHG, a conferma della maggiore rilevanza sulla prognosi del flusso valvolare rispetto al gradiente.

Per meglio chiarire e validare le implicazioni cliniche legate a questa classificazione basata sulle caratteristiche di gradiente e flusso transvalvolare aortico, Eleid et al. hanno condotto un ampio studio retrospettivo osservazionale coinvolgente 1.704 pazienti con SAO severa (AVA <0.1 cm²) e FEVsn conservata, suddivisi a seconda del gradiente (HG ≥40 mmHg o LG <40 mmHg) e del flusso transvalvolare (NF ≥35 ml/m² o LF <35 ml/m²), ottenendo 4 gruppi nei quali è stata valutata la prognosi nei successivi 2 anni¹⁰. La forma classica di SAO NFHG è stata numericamente la più rappresentata (1.249 pz – 73%), seguita dalle forme ad alto flusso ma basso gradiente (NFLG 352 pz – 21%). A differenza degli studi precedenti la prevalenza di forme di SAO a basso flusso è risultata limitata (LFLG: 53 pz – 3%; LFHG: 50 pz – 3%), discordanza attribuita dagli Autori almeno in parte sia all'esclu-

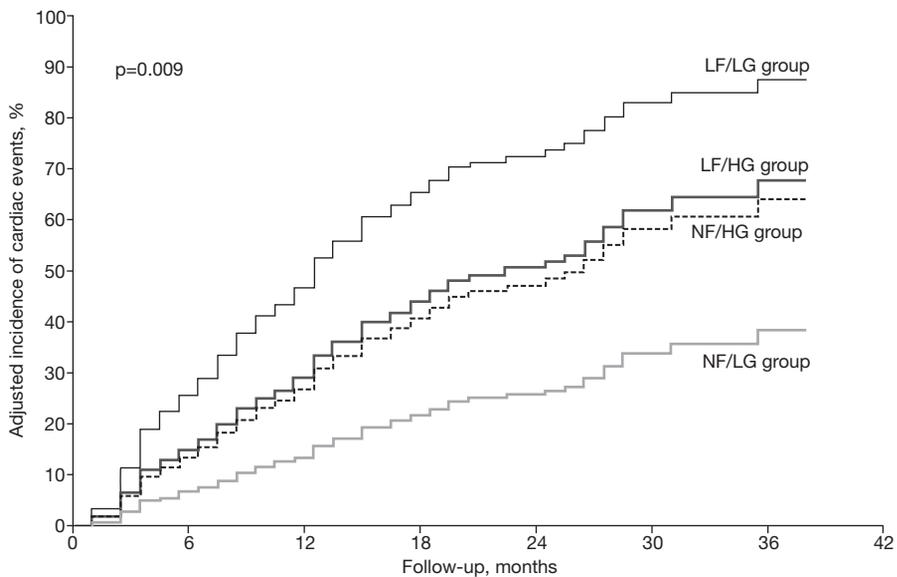


Fig. 2 - Incidenza di morte cardiovascolare e intervento di sostituzione valvolare aortica in pazienti con stenosi aortica severa e FEVsn conservata a seconda di flusso e gradiente⁹.

sione di altre valvulopatie associate almeno moderate, sia ad un'accurata misurazione dei parametri ecocardiografici. Durante il successivo follow-up si è evidenziata una significativa differenza di sopravvivenza tra le forme a basso flusso e basso gradiente (LFLG: 60% a 2 anni) e gli altri gruppi (LFHG: 78%; NFHG: 82%; NFLG: 85%) confermando il significato prognostico negativo di questo reperto. In corso di sola terapia medica, i pazienti NFLG hanno avuto la migliore sopravvivenza (82% a 2 anni) mentre i pazienti LFLG hanno avuto la peggiore (44% a 2 anni). Il ricorso a SVA ha conferito i maggiori vantaggi in termini di sopravvivenza sia nelle forme di SAO classica (NFHG) che nelle forme a basso flusso e gradiente (LFLG), mentre non è stato rilevato alcun beneficio negli altri due gruppi. Tra tutti i pazienti con basso flusso si è rilevata una maggiore prevalenza di fibrillazione atriale (LFLG 26%, LFHG 22%) rispetto alle forme a flusso normale (NFLG 7%, NFHG 6%). Tale aritmia da una parte può costituire il marker di una più avanzata disfunzione diastolica, dall'altra l'assenza di contributo atriale e l'incremento della frequenza cardiaca possono contribuire alla riduzione del riempimento ventricolare con conseguente riduzione della gittata cardiaca. Da questo lavoro si conferma la relativa benignità delle forme di SAO severa con FEVsn conservata a basso gradiente ma flusso normale (NFLG), nelle quali l'intervento di SVA non porta vantaggi significativi, mentre appaiono evidenti le implicazioni prognostiche negative delle forme a basso flusso e gradiente e la migliore sopravvivenza con SVA.

Lo stesso gruppo ha condotto successivamente un ulteriore studio retrospettivo per valutare le ripercussioni prognostiche conseguenti a diversi valori di flusso transvalvolare nei pazienti con SAO severa a basso gradiente¹¹ selezionando 405 pazienti consecutivi con SAO severa (AVA <1.0 cm²), FEVsn conservata (≥50%) e LG (<40 mmHg), suddividendoli in quartili in base alla gittata sistolica indicizzata (SVi): gruppo 1 (<38 ml/m²) = 90 pz; gruppo 2 (38-43 ml/m²) = 105 pz; gruppo 3 (43-48 ml/m²) = 104 pz; gruppo 4 (>48 ml/m²) = 106 pazienti). La SVi è risultata inversamente correlata alla sopravvivenza nel follow-up (a 3 anni gruppo 1: 46%; gruppo 2: 67%, gruppo 3: 78%; gruppo 4: 73%) ed è risultata il più forte predittore di mortalità all'analisi multivariata. Rispetto alla popolazione generale solo i due gruppi con i più bassi valori di flusso mostrano una ridotta sopravvivenza, confermando al contrario la relativa benignità di una condizione di basso gradiente e normale flusso transvalvolare. Da questi dati, la SVi sembra costituire una variabile continua, in grado di predire il rischio incrementale di mortalità nei pazienti con SAO severa, FEVsn conservata e basso gradiente, che appare utile implementare nella valutazione clinica routinaria.

Ad analoghe conclusioni sono giunti Mohty et al., che hanno suddiviso 768 pazienti con SAO severa (AVA <1.0 cm²) e FEVsn conservata in 4 gruppi (NFHG 50%, NFLG 22%, LFHG 15%, LFLG 13%) in base ai dati di flusso (SVi ≥ o <35 ml/m²) e gradiente (≥ o <40 mmHg) ottenuti al cateterismo cardiaco¹².

I pazienti LFLG sono risultati significativamente più anziani, con ridotta compliance arteriosa e maggiore impedenza valvulo-arteriosa rispetto ai soggetti con SAO "classica" NFHG. Nel lungo follow-up disponibile, pari a 10 anni, la sopravvivenza è risultata nettamente inferiore nel gruppo LFLG rispetto a NFHG (32±9% vs 66±4% - p=0.0002), differenza confermata dopo

aggiustamento per altri fattori di rischio. Per quanto concerne l'intervento di SVA, i pazienti con LFLG, pur mostrando una maggiore mortalità perioperatoria rispetto a NFHG, hanno avuto una sopravvivenza migliore rispetto ai soggetti LFLG trattati conservativamente (sopravvivenza a 5 anni: $63\pm 6\%$ vs $38\pm 15\%$; $P=0.007$).

Clavel et al.¹³ hanno confrontato la mortalità totale in 187 pazienti con SAO severa ($AVA \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) "paradosa" LFLG ($SVi \leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ - gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$) e $FEVsn \geq 50\%$ con 187 pazienti con SAO severa "classica" NFHG ($SVi > 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ - gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$) e $FEVsn \geq 50\%$ e 187 pazienti con SAO moderata ($AVA > 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). La presenza di LFLG ha determinato una maggiore mortalità totale (rispettivamente 36%, 18% e 19% a 5 anni) e cardiovascolare (rispettivamente 26%, 15% e 9% a 5 anni) rispetto ai pazienti NFHG e ai soggetti con SAO moderata. L'intervento di SVA si è associato ad un significativo beneficio prognostico sia nei soggetti LFLG ($HR 0.5$ - $P=0.001$) che in quelli NFHG ($HR 0.18$ - $P=0.04$), mentre non ha mutato la sopravvivenza nei pazienti con SAO moderata. Questi dati corroborano le precedenti evidenze che attribuiscono un significato prognostico negativo al rilievo di SAO severa LFLG e $FEVsn$ conservata.

Allo scopo di confermare il ruolo prognostico del flusso transvalvolare, Mehrotra et al.¹⁴ hanno confrontato la mortalità totale in pazienti con SAO severa, $FEVsn$ conservata e basso gradiente a seconda del flusso (75 pazienti NFHG e 38 pazienti con LFLG), rapportandola a quella rilevata in 70 soggetti con SAO moderata. I pazienti LFLG hanno mostrato maggiore prevalenza di rimodellamento concentrico e di sintomi rispetto alle altre categorie. Nei pazienti con SAO severa a basso gradiente e $FEVsn$ normale è stato confermato il ruolo prognostico negativo esercitato dal rilievo di un basso flusso transvalvolare, riscontrando una mortalità nettamente maggiore nei soggetti LFLG rispetto a quelli NFHG e ai pazienti con SAO moderata (42% vs 21% e 15% a 3 anni).

A conclusioni opposte ai precedenti è giunto un recente studio retrospettivo condotto da Tribouilloy et al.¹⁵, coinvolgente 809 pazienti consecutivi (età media 75 ± 12 anni) con diagnosi di SAO in presenza di normale $FEVsn$ ($FEVsn > 50\%$), suddivisi in tre gruppi principali:

- SAO lieve-moderata ($AVA \geq 1 \text{ cm}^2$ - $\geq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$): 420 pazienti;
- SAO severa ad elevato gradiente ($AVA < 1 \text{ cm}^2$ - $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$): 247 pazienti;
- SAO severa a basso gradiente ($AVA < 1 \text{ cm}^2$ ma gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$): 142 pazienti.

Quest'ultimo gruppo è stato ulteriormente suddiviso in base all'entità del flusso sottovalvolare in forme a basso flusso (LGLF) ($< 35 \text{ ml}/\text{m}^2$) (57 pazienti) e forme a flusso normale (LGNF) ($\geq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$) (85 pazienti). È stata valutata la mortalità nel successivo follow-up quasi quadriennale (media 39 mesi) sia in corso di terapia medica che in caso di intervento cardiocirurgico. I risultati sono stati corretti per fattori con implicazioni prognostiche, quali età e comorbidità.

In corso di terapia medica, rispetto alle forme lievi-moderate la presenza di SAO ad alto gradiente ha condizionato un rischio di morte maggiore ($HR 1.47$ - $P 0.032$), mentre non sono state rilevate differenze significative per en-

trambe le forme a basso gradiente, sia a basso flusso (HR 0.88 – P 0.65) che a flusso normale (HR 1.06 – P 0.81). La presenza di sintomi non ha modificato tali risultati. L'intervento di SVA ha mostrato effetti benefici sulla sopravvivenza unicamente nei soggetti con alto gradiente, mentre non ha variato significativamente le curve rispetto alla sola terapia medica né per le forme lievi-moderate, né per quelle a basso gradiente. Analizzando la prognosi complessiva rispetto alle SAO lievi-moderate, a prescindere dal tipo di trattamento, medico o chirurgico, è stata evidenziata una prognosi peggiore unicamente nelle forme ad alto gradiente (HR 1.74 – P 0.001), mentre ciò non si è verificato in tutte le forme a basso gradiente. Gli Autori concludono definendo un andamento sostanzialmente benigno delle forme di SAO severa a basso gradiente indipendentemente dal flusso, riscontrando in questi pazienti una prognosi sovrapponibile alle forme non severe di SAO, non modificata dall'esecuzione di intervento di SVA.

L'editoriale di accompagnamento¹⁶, tuttavia, esprime diverse critiche metodologiche a questo lavoro. In particolare, nel gruppo LFLG si rileva un'elevata percentuale (>50%) di pazienti con scarso controllo pressorio, potenzialmente responsabile della riduzione di flusso e gradiente misurati, una bassa prevalenza di sintomi (44% asintomatici) che può avere migliorato la prognosi cumulativa e un limitato numero di pazienti sottoposti a SVA (unicamente 10 pazienti), con le ovvie limitazioni al potere statistico nel trarre conclusioni. Il rilievo di una prognosi sovrapponibile tra pazienti con SAO severa LFLG e soggetti con SAO moderata pone ulteriormente il sospetto di un'errata diagnosi del grado di severità in una buona proporzione di pazienti. Infine, la mancata suddivisione dei pazienti HG a seconda del flusso e il loro limitato accesso all'intervento di SVA (solo nel 53% dei pazienti), espressione di una popolazione anziana con comorbidità, può avere cumulativamente livellato al ribasso la prognosi della categoria riducendo il divario con le forme LFLG. Pibarot e Clavel concludono affermando che con la dizione di SAO severa LFLG a FEVsn conservata si fa spesso riferimento ad un'entità clinica estremamente eterogenea che richiede in realtà un più accurato processo di selezione diagnostica.

Nel complesso, nonostante le evidenze disponibili derivino da studi osservazionali retrospettivi e talora non pienamente concordi, appare evidente che i pazienti con SAO severa e FEVsn conservata con basso gradiente costituiscono una categoria estremamente eterogenea, che esiste una correlazione prognostica inversa con il flusso transvalvolare e che il rilievo concomitante di basso flusso e basso gradiente si associa ad un peggioramento prognostico.

Fisiopatologia della stenosi aortica severa paradossa low-flow, low-gradient con funzione ventricolare sinistra conservata

In considerazione della cattiva prognosi riscontrata nei pazienti con LFLG, i primi studi al riguardo hanno formulato l'ipotesi che questa condizione costituisse un quadro evolutivo di SAO ad alto gradiente.

Per meglio chiarire la patogenesi delle forme LFLG, presso la Mayo Clinic è stato eseguito uno studio retrospettivo longitudinale che ha coinvolto 78 pazienti con SAO severa a FEVsn conservata ($\geq 50\%$) a basso gradiente (< 40 mmHg) e basso flusso (< 35 ml/m²) sottoposti almeno ad un altro ecocardio-

gramma nei 5 anni precedenti, confrontandone le caratteristiche strumentali distinte evolutive con pazienti con SAO severa con flusso normale a basso (NFLG n. 149) o alto gradiente (NFHG n. 156)¹⁷. A differenza di quanto precedentemente ipotizzato, solo nel 5% dei pazienti con LFLG è stata riscontrata la presenza di un alto gradiente transvalvolare (≥ 40 mmHg) negli ecocardiogrammi precedenti, ponendo seri dubbi sul fatto che le forme LFLG possano costituire uno stadio più avanzato delle forme ad alto gradiente. Nel corso degli anni, inoltre, i pazienti con LFLG hanno più frequentemente sviluppato un rimodellamento concentrico ventricolare, con aumento dello spessore parietale e concomitante riduzione dei volumi ventricolari, pattern restrittivo, minore FEVsn, maggiore frequenza cardiaca e minore compliance arteriosa rispetto ai pazienti con NFLG e NFHG. Gli Autori concludono affermando che la SAO severa LFLG con FEVsn conservata difficilmente rappresenta una forma evolutiva della SAO severa “classica” ad alto gradiente, sottolineando il differente processo di rimodellamento ventricolare cui vanno incontro questi soggetti.

Dall’analisi dei lavori condotti in questa particolare condizione clinica sono state individuate delle specifiche caratteristiche anatomiche e funzionali che consentono di distinguere la SAO severa LFLG “paradosa” dalle altre forme:

- 1) *Ipertrofia concentrica con volumi ventricolari ridotti*. Nei pazienti con SAO severa, con FEVsn conservata a LFLG è quasi una costante il rilievo di uno specifico pattern ecocardiografico, caratterizzato da ipertrofia concentrica associata ad una riduzione dei volumi del ventricolo sinistro, con conseguente mancato incremento della massa ventricolare sinistra complessiva.
- 2) *Pattern trans-mitralico restrittivo*. Il Doppler trans-mitralico rivela la presenza di un pattern di riempimento restrittivo, conseguente alla ridotta compliance ventricolare, frutto sia dell’ipertrofia concentrica che di un incremento della fibrosi miocardica riscontrati in questi pazienti.
- 3) *Deficit di contrattilità miocardica*. In condizioni normali, nei pazienti con ipertrofia concentrica e riduzione dei volumi per bilanciare il difetto di riempimento ventricolare, si verifica un incremento della contrattilità, con valori di FEVsn risultanti anche $>70\%$ ¹⁸. Il riscontro frequente in questi pazienti di FEVsn pari a 50-60% deve far pensare alla coesistenza di un difetto intrinseco della contrattilità miocardica mascherato dalle piccole dimensioni ventricolari. Questa condizione è meglio svelata dal calcolo della gittata sistolica indicizzata (SVi), che appare frequentemente ridotta (SVi ≤ 35 ml/m²) nei pazienti con SAO severa a basso gradiente.
- 4) *Ridotta compliance arteriosa*. Poiché la SAO degenerativa dell’anziano consegue agli stessi fattori causali dell’aterosclerosi, è frequente la coesistenza di un quadro di diffusa aterosclerosi, con incremento della rigidità delle pareti vascolari, a fianco della patologia valvolare. Entrambe le componenti, valvolare e vascolare, contribuiscono a generare il carico emodinamico complessivo cui il ventricolo deve far fronte. Se la malattia è sostanzialmente limitata alla valvola, la severità del quadro clinico è ben espressa dai valori di AVA e dai gradienti transvalvolari rilevati all’ecografia. Spesso però, nei pazienti con SAO severa l’elevato sovraccarico emodinamico generato dalla componente vascolare contribuisce a determinare una riduzione della gittata sistolica, con conseguente diminuzione sia del gradiente transvalvolare, che può apparire stranamente basso, che dei valori di pressione

arteriosa sistolica, che appare “pseudo normalizzata”⁷. Nei pazienti con SAO severa a basso flusso, il frequente rilievo di ridotta compliance vascolare può giustificare i bassi valori di gradiente misurati a dispetto della severità dell’AVA calcolata.

- 5) *Impedenza valvulo-arteriosa (Zva)*. Rappresenta una buona misura del carico emodinamico complessivo cui il ventricolo deve far fronte. Si ottiene dividendo la somma di gradiente aortico medio e pressione arteriosa sistolica per la gittata sistolica indicizzata e consente di stimare la pressione in mmHg necessaria per eiettare 1 ml/m² di sangue. Tale valore risulta quasi costantemente elevato (>4.5 mmHg/ml/m²) nei pazienti con LFLG, mentre appare più basso nei soggetti NFLG, a riprova di una malattia meno avanzata in questo contesto⁸.

Criteria diagnostici di stenosi aortica severa paradossa low-flow, low-gradient con funzione ventricolare sinistra conservata e pitfalls diagnostici

Punto cruciale nella corretta gestione dei pazienti con SAO severa LFLG a FEVsn conservata è l’esecuzione di una corretta diagnosi. I tipici rilievi ecocardiografici sono costituiti da⁸:

- AVA <1.0 cm² e AVA indicizzata <0.6 cm²/m².
- Valvola aortica severamente ispessita e/o calcifica.
- Gradiente medio <40 mmHg.
- Zva >4.5 mmHg/ml/m².
- Piccole dimensioni del ventricolo sinistro (Vsn diametro telediastolico <47 mm – volume telediastolico <55 ml/m²) con aumento degli spessori.
- Pattern Doppler trans-mitralico restrittivo.
- FEVsn >50% con alterata funzione longitudinale.
- SVi <35 ml/m².

Nella pratica routinaria, di fronte ad un sospetto di SAO severa LFLG viene suggerita la ricerca costante della presenza di questi parametri per avvalorarne la diagnosi e ridurre la probabilità di errori di misurazione. In particolare, i pitfalls diagnostici fondamentali da evitare sono costituiti: dalla mancata indicizzazione dell’AVA alla superficie corporea, che in soggetti di piccola corporatura tende a far catalogare come severe forme di SAO in realtà solo moderate; dalla sottostima della gittata sistolica, per la quale viene suggerito di eseguire misurazioni con più metodiche ecocardiografiche, controllando che siano tutte congruenti tra loro, e dalla mancata misura della pressione arteriosa sistemica durante l’esame: se elevata, può condizionare un’apparente riduzione dei valori di flusso e gradiente.

Per quanto concerne l’ecostress con dobutamina, è assodato il ruolo che questa metodica riveste nei pazienti con SAO severa LFLG associata a riduzione della funzione ventricolare sinistra, poiché consente sia di distinguere le forme di SAO realmente severe (aumento del flusso transvalvolare associato a stabilità di AVA calcolata e incremento del gradiente transvalvolare) dalle pseudo severe (aumento del flusso transvalvolare associato ad incremento di AVA calcolata e sostanziale stabilità del gradiente transvalvolare), nelle quali la ridotta apertura è conseguenza principalmente della ridotta funzione sistolica, sia di rilevare la presenza di riserva contrattile, correlata ad una migliore prognosi peri-operatoria. Le evidenze in merito all’utilità di questa metodica

nei pazienti con SAO severa LFLG e funzione sistolica conservata sono meno definite, anche se incoraggianti sulla base di piccoli studi¹⁹.

In presenza di persistenza di dubbi diagnostici circa la reale severità della SAO può venire in aiuto la quantificazione delle calcificazioni della valvola aortica mediante Tomografia Computerizzata Multi-Detettore (MDCT). Clavel et al.²⁰ hanno sottoposto 646 pazienti con SAO almeno moderata ($AVA \leq 1.5 \text{ cm}^2$) e FEVsn conservata ad ecocardiogramma e MDCT, suddividendoli in 4 gruppi a seconda della severità dell'AVA indicizzata ($>$ o $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) e dell'entità del gradiente transvalvolare medio (\geq o $< 40 \text{ mmHg}$). È stato definito un cut-off di severità delle calcificazioni valvolari aortiche rilevate alla MDCT, valutando questo dato nei pazienti con concordanza tra AVA e gradiente. Il grado di calcificazione valvolare aortica è risultato elevato in circa la metà dei pazienti con SAO severa e basso gradiente, suggerendo il ruolo informativo aggiuntivo di questo dato nell'individuare forme di valvulopatia più severe. Gli stessi Autori hanno pubblicato un successivo ampio studio di registro, coinvolgente 794 pazienti con SAO severa sottoposti a MDCT, che ha documentato la stretta correlazione tra l'entità delle calcificazioni valvolari aortiche e la mortalità, confermandone il significato statistico prognostico incrementale rispetto ai soli dati ecocardiografici²¹.

Impatto della sostituzione valvolare aortica sulla prognosi della stenosi aortica severa paradossa low-flow, low-gradient e indicazioni dalle Linee Guida

La diagnosi di SAO severa sintomatica rappresenta un'indicazione unanimemente riconosciuta ad indirizzare i pazienti ad intervento di SVA, chirurgica o percutanea. Un ampio studio di registro (CURRENT-AS registry) ha recentemente suggerito di ampliare tale indicazione anche ai soggetti asintomatici, valutando la prognosi in 1.808 pazienti con SAO severa asintomatica suddivisi a seconda dell'approccio inizialmente conservativo (n. 1.517) o direttamente chirurgico (n. 291)²². Dopo opportuna elaborazione di due gruppi omogenei di 291 soggetti ciascuno, confrontabili tramite propensity-score, è apparso evidente anche nei pazienti con SAO severa asintomatica il vantaggio in termini di riduzione sia di mortalità (26.4% vs 15.4% a 5 anni - $p = 0.009$) che di ricoveri per scompenso cardiaco (19.9% vs 3.8% a 5 anni - $p < 0.001$), suggerendo la probabile necessità di ampliare l'indicazione all'intervento anche per questi soggetti.

Per quanto concerne i pazienti con SAO severa LFLG, le evidenze disponibili in merito alla scelta del tipo di trattamento derivano anche in questo caso quasi esclusivamente da studi osservazionali retrospettivi, generalmente eterogenei per criteri di inclusione e gruppi di confronto. Alcuni tra gli studi soprannominati hanno valutato la percentuale di ricorso a SVA e la prognosi conseguente nei pazienti con SAO severa LF e/o LG e FEVsn conservata, mentre altri lavori sono stati disegnati ad hoc.

Confronto tra terapia medica e chirurgica in SAO LG e/o LF

Tarantini et al. hanno valutato l'impatto di AVR sulla prognosi in pazienti con SAO severa ($AVA \leq 1.0 \text{ cm}^2$), normale FEVsn ($\geq 50\%$) e basso gradien-

te medio (≤ 30 mmHg) confrontando 73 pazienti operati con 29 soggetti trattati conservativamente²³. La sopravvivenza è risultata nettamente migliore nei pazienti operati (62% vs 26% a 3.5 anni), come in parte atteso data la minore età media della categoria. All'analisi multivariata, tuttavia, l'intervento di SVA si è confermato essere il maggiore predittore di sopravvivenza (HR 0.23). La mancata indicizzazione dell'AVA e l'assente suddivisione in base ai valori di SVi limitano tuttavia il significato informativo delle conclusioni.

L'importanza prognostica della classificazione secondo i valori di flusso e gradiente di SAO severa con FEVsn conservata si evince ulteriormente dal risultato apparentemente opposto di due studi eseguiti entrambi in pazienti con basso gradiente.

Kang et al.²⁴ hanno confrontato la prognosi in 285 pazienti sintomatici con SAO severa ($AVA \leq 0.6$ cm²/m²) a basso gradiente (< 40 mmHg) ma normale flusso (SVi ≥ 35 ml/m²) e FEVsn conservata. Nel corso del follow-up non è stata rilevata alcuna differenza in termini di mortalità tra i soggetti operati precocemente (98 pazienti) e quelli trattati inizialmente conservativamente e indirizzati a SVA unicamente in caso di incremento del gradiente medio oltre il valore di cut-off (186 pazienti).

Ozkan et al.²⁵ hanno seguito prospetticamente per oltre 2 anni (28 ± 24 mesi) 260 pazienti sintomatici con SAO severa ($AVA < 0.6$ cm²/m²) a basso gradiente (< 40 mmHg) valutandone la mortalità. Il 47% dei pazienti ($n=123$) è stato sottoposto a SVA durante il follow-up e in questi soggetti si è osservato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza, confermato dopo aggiustamenti per propensity score. In questo studio, a differenza del precedente, la SVi media è apparsa tendenzialmente bassa in tutti i pazienti (in media 35 ± 9 ml/m²), ma significativamente minore nei soggetti trattati conservativamente ($P=0.027$), a conferma del significativo ruolo giocato da questa variabile nel condizionare la prognosi.

L'unica evidenza scaturita da uno studio randomizzato in pazienti con SAO severa e basso flusso è derivata da un'analisi dello studio PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves), studio randomizzato di confronto 1:1 tra SVA e impianto di valvola aortica percutanea (TAVI) nei pazienti giudicati ad alto rischio (gruppo A) o tra terapia medica e TAVI in pazienti inoperabili (gruppo B), condotta da Hermann et al.²⁶. Dei 971 pazienti con SAO severa ($AVA < 0.8$ cm² - < 0.5 cm²/m²) ed ecocardiogramma valutabile, il 31% (304 pazienti) mostra un basso flusso transaortico e una normale funzione ventricolare sinistra; 108 pazienti vengono giudicati inoperabili e pertanto randomizzati a TAVI vs terapia medica. In questo contesto la TAVI, rispetto alla terapia conservativa, ha determinato un significativo incremento della sopravvivenza a 2 anni (76.9% vs 56.5%) (fig. 3).

Confronto della prognosi post-operatoria nella stenosi aortica severa con FEVsn normale tra forma LG e/o LF e forma "classica"

Eleid et al.²⁷ hanno analizzato gli eventi successivi ad intervento di SVA in 1.120 pazienti con SAO severa e FEVsn conservata suddivisi in base alla SVi in NF (95%) e LF (5%). Nei 3 anni successivi, la sopravvivenza è apparsa significativamente migliore nei pazienti con NF rispetto ai LF (89% vs 76%; $p=0.03$), guidata primariamente dalla mortalità cardiovascolare (5% vs 13%; $p=0.02$) in primo luogo per scompenso cardiaco (2% vs 7%).

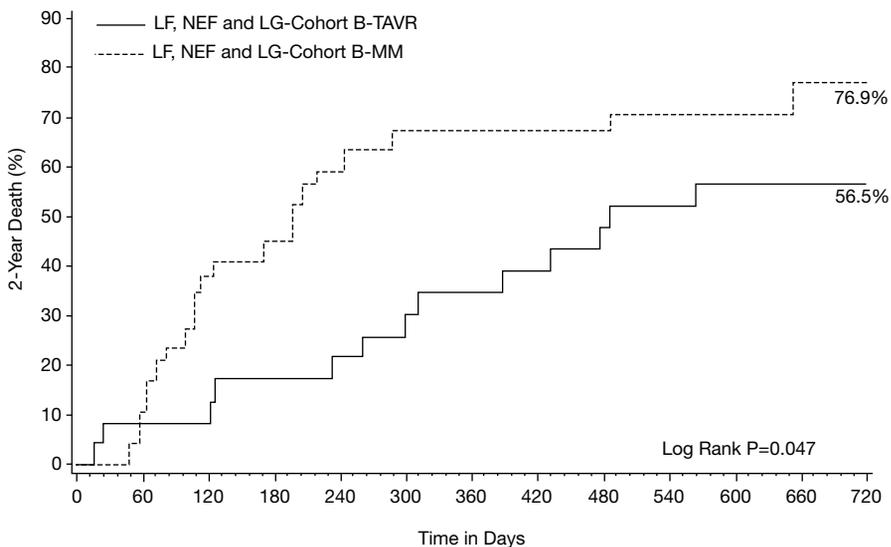


Fig. 3 - Curve di mortalità totale nei pazienti con stenosi aortica severa low-flow e FEVsn conservata sottoposti a TAVI vs terapia medica nello studio PARTNER²⁶.

Clavel et al.²⁸ hanno confrontato gli eventi clinici in 1.154 pazienti sottoposti a SVA per SAO severa, suddividendoli in 3 gruppi: pazienti con FEVsn <50% (LEF: 18%), pazienti con FEVsn ≥50% ma SVi ≤35 ml/m² (PLF: 28%) e pazienti con FEVsn ≥50% e SVi >35 ml/m² (NF: 54%). La mortalità a 30 giorni è risultata maggiore nei pazienti con LEF e PLF rispetto ai soggetti NF (rispettivamente 6.3% e 6.3% vs 1.8%; p=0.001).

Reinthal et al.²⁹ hanno valutato retrospettivamente la prognosi post-operatoria in 150 pazienti con SAO severa (AVA ≤0.6 cm²/m²) sottoposti a TAVI. La mortalità cardiovascolare ad un anno è risultata significativamente più elevata tra i pazienti con basso gradiente e basso flusso (≤40 mmHg e ≤35 ml/m²) con FEVsn sia conservata (FEVsn ≥50%) che ridotta (FEVsn <50%) rispetto ai soggetti con alto gradiente transvalvolare (>40 mmHg) (rispettivamente 20%, 19% e 3% - P=0.002).

Debry et al.³⁰ hanno confrontato la mortalità in 262 pazienti con SAO severa sintomatici esclusi dall'intervento classico per le eccessive comorbidità ed indirizzati a TAVI. Al contrario dello studio precedente, durante il follow-up di poco più di un anno non sono state riscontrate differenze significative nella sopravvivenza tra pazienti con HG e soggetti con LFLG e FEVsn conservata, mentre la prognosi è risultata peggiore nei soggetti con LFLG e ridotta FEVsn (≤50%).

Nel complesso, questi lavori suggeriscono una ridotta sopravvivenza post-chirurgica nei pazienti con forme a basso flusso e/o gradiente rispetto alle forme classiche, che appare tuttavia migliore rispetto alla sola terapia medica.

Pibarot e Clavel¹⁶ hanno proposto un algoritmo diagnostico da eseguirsi nei pazienti con SAO severa LFLG a normale FEVsn per individuare le vere forme "paradosse" da indirizzare a SVA:

- 1) *sintomi*: valutare la presenza di sintomi, eventualmente anche con test ergometrico, e procedere allo step 2 solo nei pazienti sintomatici, trattando conservativamente gli altri;
- 2) *pressione arteriosa*: è necessario eseguire la valutazione dei sintomi e le misure ecocardiografiche in corso di controllo pressorio ottimale, poiché l'ipertensione può portare ad una falsa riduzione di flusso e gradiente. Se sintomi e condizione LFLG persistono nonostante PA sistolica <140 mmHg, passare allo step 3;
- 3) *forme pseudo-severe*: è necessario escludere forme pseudo-severe tramite ecostress alla dobutamina, se tecnicamente possibile, o tramite quantificazione delle calcificazioni della valvola aortica mediante MDCT, poiché forme pseudosevere possono essere riscontrate fino nel 30-40% di pazienti con LFLG ^{31,32}.

Le Linee Guida sulle valvulopatie pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia nel 2012 ¹ hanno recepito la rilevanza clinica e prognostica delle forme di SAO severa LFLG con FEVsn conservata, suggerendo in classe IIa l'accesso a SVA nei pazienti sintomatici, sottolineando tuttavia la necessità di eseguire un'accurata misura del flusso per distinguerla dalla forma NFLG a prognosi nettamente migliore.

Analogamente, le successive Linee Guida Americane ACC/AHA del 2014 ³³ confermano l'indicazione in classe IIa per l'intervento di SVA nei pazienti sintomatici con SAO severa, FEVsn conservata e LFLG, purché normotesi (PA sistolica <140 mmHg al momento della valutazione ecocardiografica) e nei quali un'attenta valutazione dei fattori clinici, anatomici ed emodinamici abbia attribuito all'ostruzione valvolare la principale responsabilità dei sintomi. Sottolineano, inoltre, la necessità d'indicizzare l'area valvolare alla superficie corporea, per evitare sovrastima della severità nei pazienti con ridotta superficie corporea.

Conclusioni

Le evidenze disponibili, nel complesso, confermano l'esistenza di forme di SAO realmente severe, pur non rispecchiando i criteri di gradiente definiti dalle Linee Guida. Rispetto al gradiente, tuttavia, è la misura del flusso valvolare aortico ad apparire maggiormente correlata alla prognosi ed il riscontro contemporaneo di LFLG individua i soggetti a peggiore prognosi.

La corretta definizione strumentale della severità della SAO, dell'entità del flusso valvolare e della reale sintomaticità dei pazienti costituiscono punti cruciali del processo diagnostico, per l'elevato rischio di errori. Un aiuto nella definizione dell'entità della valvulopatia può conseguire dall'implementazione nel processo diagnostico di ulteriori metodiche di imaging quali ecostress alla dobutamina e MDCT. In questo contesto, inoltre, l'utilizzo del test ergometrico può svelare la presenza di sintomi apparentemente negati.

Dalle evidenze degli studi a disposizione, la prognosi post-chirurgica nei pazienti LFLG appare peggiore rispetto alle forme classiche di SAO ad alto gradiente, ma complessivamente migliore rispetto a quella dei pazienti trattati conservativamente.

Risulta tuttavia ovvia la difficoltà di applicazione di queste conclusioni alla realtà clinica, data la natura primariamente osservazionale e retrospettiva degli studi di confronto tra intervento chirurgico e terapia medica, con inevi-

tabile preferenza del trattamento invasivo nei pazienti a minori comorbilità. Con queste limitazioni, in attesa di nuovi studi randomizzati, appare giustificata la prudenza delle Linee Guida nel suggerire l'approccio chirurgico nei pazienti LFLG solo nei soggetti sintomatici e dopo effettiva verifica dei dati strumentali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 2) *Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P.* Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115:2856-64
- 3) *Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29:1043-8
- 4) *Barasch E, Fan D, Chokwu EO, et al.* Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008; 17:81-8
- 5) *Magne J, Mohty D, Boulogne C, et al.* Prognosis importance of low flow in aortic stenosis with preserved LVEF. *Heart* 2015; 101:781-7
- 6) *Jander N, Minners J, Holme I, et al.* Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 123:887-95
- 7) *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; 31:281-9
- 8) *Dumesnil JG, Pibarot P.* Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28:524-30
- 9) *Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. Insights from the new roposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:235-43
- 10) *Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI et al.* Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 2013; 128:1781-9
- 11) *Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA.* Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart* 2015; 101:23-9
- 12) *Mohty D, Magne J, Deltreuil M, et al.* Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation* 2013; 128 (Suppl 1):S235-42
- 13) *Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M et 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
- 14) *Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, et al.* Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low-flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2013; 34:1906-14
- 15) *Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S et al.* Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:55-66

- 16) *Pibarot P, Clavel MA.* Management of paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:67-71
- 17) *Dahl JS, Eleid MF, Pislaru SV, Scott CG, Connolly HM, Pellikka PA.* Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart* 2015; 101:1015-23
- 18) *Dumesnil JG, Shoucri RM.* Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *Circulation* 1982; 65:91-98
- 19) *Clavel MA, Ennezat PW, Marechaux S, et al.* Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *J Am Coll Cardiol Img* 2013; 6:175-83
- 20) *Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading. New insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2329-38
- 21) *Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al.* Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1202-13
- 22) *Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al.* Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2827-38
- 23) *Tarantini G, Covolo E, Razzolini R, et al.* Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:1808-15
- 24) *Kang DH, Jang JY, Park SJ, et al.* Watchful observation versus early aortic valve replacement for symptomatic patients with normal flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart* 2015; 101:1375-81
- 25) *Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH.* Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low-gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2013; 128:622-31
- 26) *Hermann HC, Pibarot P, Hueter I, et al.* Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013; 127:2316-26
- 27) *Eleid MF, Michelena HI, Nkomo VT, et al.* Causes of death and predictors of survival after aortic valve replacement in low-flow vs normal-flow severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:1270-5
- 28) *Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F et al.* Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:645-53
- 29) *Reinthal M, Schwabe A, Landmesser U, et al.* 'Paradoxical' low-flow, low-gradient severe aortic valve stenosis: an entity with limited improvement following transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis* 2014; 23:441-9
- 30) *Debry N, Sudre A, Amr G, et al.* Transcatheter aortic valve implantation for paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015 (in press)
- 31) *Clavel MA, Ennezat PV, Marechaux S et al.* Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *J Am Coll Cardiol Img* 2013; 6:175-83
- 32) *Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2329-38

- 33) *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.* 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57-e185