- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

L'emolisi dopo chirurgia valvolare

Manola Soccio, Cristiana D'Ambrosio, Raffaele De Caterina

Cattedra di Cardiologia e Centro per gli Studi sull'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

Key words:
Anemia;
Prosthetic valves;
Therapy.

Hemolysis is a frequent complication of the implant of prosthetic valves, and is conditioned by a variety of factors, most of which related to the type of valve implanted and to the hemodynamic conditions following implantation. If sufficiently severe, it may lead to varying degrees of hemolytic anemia. The following laboratory tests are useful to diagnose and assess the severity of hemolytic anemia: hemoglobin levels; reticulocyte count; the demonstration of schistocytes on a blood smear; serum levels of lactic dehydrogenase, haptoglobin and iron. Treatment of hemolysis includes the supplementation of iron and folate when their deficiency is evident. Transfusions are necessary only in cases of severe anemia refractory to treatment. The use of β-blockers appears to decrease the severity of hemolysis, likely because of the induction of bradycardia and of their negative inotropic effects. Some cases have been described of erythropoietin treatment for hemolytic anemia in these conditions, with favorable outcome. However erythropoietin use should currently be restricted to patients with severe hemolytic anemia in whom surgical repair or transfusions should be avoided or deferred. The recognition and the estimation of severity of hemolysis after valve implantation are important steps in the patients' follow-up and the premise for a rational treatment.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (10): 807-813)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 12 maggio 2003; nuova stesura l'8 settembre 2003; accettato il 22 settembre 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
"G. d'Annunzio"
c/o Ospedale San Camillo de Lellis
Via Forlanini, 50
66100 Chieti
E-mail:
rdecater@unich.it

Introduzione

L'emolisi è una complicanza relativamente frequente nei portatori di protesi valvolari cardiache, mentre solo raramente essa è sufficientemente grave da causare anemia e da porre indicazione al reintervento. La diagnosi e la quantizzazione dell'entità dell'emolisi dopo sostituzione valvolare sono passaggi importanti nel follow-up del paziente e le premesse di un trattamento razionale.

Incidenza

Grazie al miglioramento del profilo emodinamico delle valvole e, in parte minore, per il miglioramento delle tecniche chirurgiche, l'incidenza di emolisi dopo chirurgia valvolare si è significativamente ridotta negli anni: stimata al 15% nel 1975, è stata ritenuta avvenire intorno al 7% dei casi nel 1983 ed è verosimilmente diminuita ancor più recentemente[1]. Le stime sull'incidenza dell'emolisi dipendono tuttavia largamente dall'accuratezza con la quale essa è ricercata. Quando ricercata con accuratezza essa appare in realtà verificarsi, ancorché in misura assai lieve, nella metà dei pazienti portatori delle comuni protesi meccaniche[2]. L'anemia emolitica, intesa come emolisi sufficientemente grave da causare anemia, è una rara conseguenza dell'emolisi, riportata in meno del 4% dei casi che presentano segni rilevabili di emolisi[3].

È stato dimostrato come l'emolisi abbia un'incidenza diversa a seconda del modello di valvola utilizzata. Le protesi biologiche sono in genere caratterizzate da un basso grado di emolisi. Sebbene modesta, questa può diventare clinicamente rilevante in presenza di lesioni valvolari, alterazioni strutturali del profilo emodinamico, rigurgiti paraprotesici e calcificazioni[4]. La capacità di produrre emolisi nelle bioprotesi sembra essere principalmente dovuta alla presenza dell'anello di sutura; le protesi *stentless* si sono difatti mostrate del tutto indenni dalla complicanza di emolisi[5]. Di recente, si è visto che vi è emolisi anche dopo plastica della valvola mitrale con l'applicazione di anelli protesici. Corde tendinee libere e una perdita dei punti di sutura sono considerate come possibili cause[6]. Il potenziale emolitico delle bioprotesi è da attribuire alle alterazioni del profilo emodinamico indotte dai cambiamenti strutturali, con conseguente aumento delle turbolenze di flusso[1]. Esperimenti sulle bioprotesi hanno mostrato che queste strutture sono in grado di produrre solo modeste turbolenze di flusso, sufficienti per causare emolisi ma non, generalmente, anemia emolitica se non in presenza di rigurgiti paraprotesici e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

disfunzioni di valvola. L'assenza di emolisi solo con le protesi *stentless* è probabilmente dovuta ad un migliore profilo emodinamico delle valvole naturali non alterate artificialmente.

Nelle protesi meccaniche, invece, le turbolenze di flusso sono una caratteristica comune anche quando la valvola è normofunzionante. Questa condizione conduce di per sé sia ad un aumentato rischio di trombosi che all'emolisi. Per queste ragioni, un modesto grado di emolisi intravascolare è comune tra i pazienti con protesi valvolari perfettamente funzionanti, con un'incidenza stimata tra il 40 e l'85%[2,7-9].

L'entità massima di emolisi è stata dimostrata per le valvole a palla di Starr-Edwards, in particolare in quelle rivestite da tessuto[10,11]. Le protesi meccaniche bidisco causano forse un grado di emolisi lievemente maggiore quando confrontate con quelle monodisco, come dimostrato in uno studio condotto nella sola popolazione nera confrontando le valvole St. Jude Medical con le Medtronic-Hall[2] e in una serie di tipi diversi di valvole[12]. Una possibile spiegazione è data dalla presenza della doppia cerniera, che determina un maggior volume di reflusso (dal 4 al 15% del flusso anterogrado, dipendente dalla taglia della valvola, dal gradiente transvalvolare, dal ritmo cardiaco e dalla frequenza cardiaca)[12,13]. Considerando tuttavia la scarsa entità delle differenze rilevate e la sostanziale incertezza in questi confronti, è dubbia la loro utilità nel guidare la scelta tra queste protesi nella pratica clinica. L'incidenza e la gravità dell'emolisi sono maggiori nei casi di doppia o multipla sostituzione[2,5]. L'incidenza riportata recentemente è del 46% nella doppia sostituzione contro il 24% con la singola sostituzione[5]. Nei primi studi condotti, i pazienti sottoposti a sostituzione valvolare in sede aortica sono risultati a rischio maggiore di emolisi[14-16]; questi dati non sono però più stati confermati negli studi successivi[2,5], sottolineando la maggiore importanza relativa di altri fattori oltre lo *shear stress* transvalvolare a cui sono sottoposti gli eritrociti, che è ovviamente maggiore attraverso l'orificio aortico piuttosto che quello mitralico. Oltre al numero, alla sede e al tipo di valvola, anche la tecnica chirurgica impiegata è un fattore da considerare tra le cause in grado di produrre emolisi. Un rigurgito paraprotesico, definito come un anormale rigurgito intorno alla circonferenza di impianto della valvola[17], è la causa più comune di emolisi nei pazienti portatori di protesi valvolare, indipendentemente dal tipo di valvola e dalla sede di impianto. Le infezioni sono la causa più frequente dei rigurgiti paraprotesici, responsabili di un 67% delle sostituzioni in sede aortica e di un 79% delle sostituzioni in sede mitralica[18]. I pazienti con sindrome di Marfan sono maggiormente predisposti a sviluppare rigurgiti paraprotesici, probabilmente a causa della disorganizzazione delle fibre elastiche nei tessuti intorno al sito di impianto[19]. È stato anche dimostrato come le calcificazioni, a causa della difficoltà che offrono all'applicazione delle suture e della minore stabilità nell'ancoraggio delle protesi, sono una causa frequente di rigurgiti paraprotesici[20], enfatizzando l'importanza di un'adeguata decalcificazione dell'anulus prima di procedere all'impianto della valvola. I rigurgiti paraprotesici sono anche associati ad altri fattori tecnici, come l'uso di suture monofilamento, la presenza di suture continue e lesioni prodotte dal filo da sutura nei siti di ancoraggio della protesi[21]. I piccoli rigurgiti paraprotesici sono la causa più frequente di emolisi, ma sono poco correlati alla presenza di infezioni rispetto ai rigurgiti maggiori[21].

Fisiopatologia

Sin dal 1964, lo sviluppo di una grave anemia emolitica nei primi pazienti sottoposti a chirurgia valvolare ha stimolato lo studio di questa complicanza potenzialmente grave associata all'impianto di protesi valvolari[22]. L'emolisi è una condizione caratterizzata dalla prematura distruzione degli eritrociti (con una sopravvivenza media inferiore a quella di circa 120 giorni che si ha in condizioni normali), distruzione che può avvenire a causa di difetti intrinseci negli eritrociti o per cause estrinseche di danno presenti nell'ambiente intravascolare. Studi condotti sulla sopravvivenza degli eritrociti marcati con cromo 51 hanno confermato che non solo gli eritrociti autologhi, ma anche gli eritrociti da eventuali donatori hanno un'emivita ridotta nei portatori di protesi valvolari, indicando la presenza di una causa estrinseca di danno[23]. Il trauma meccanico degli eritrociti è la prima causa di emolisi nei portatori di protesi valvolare cardiaca. Il principale meccanismo coinvolto è la turbolenza di flusso prodotta dal passaggio del sangue attraverso la protesi, che causa un eccessivo *shear stress* sulle cellule stesse. Tutti i fattori che aumentano le turbolenze aumentano quindi la probabilità di emolisi. L'inevitabile passaggio di parte del flusso di sangue tra il disco occlusore e la cerniera durante la fase di chiusura delle valvole meccaniche è un rilevante ed inevitabile sito di danno[24]. Condizioni che favoriscono il danno degli eritrociti ed espongono il paziente al rischio di emolisi clinicamente rilevante sono le variazioni di pressione arteriosa, alti gradienti transvalvolari, il sottodimensionamento delle protesi, anomalie intrinseche degli eritrociti, interazioni con altre superfici estranee, flusso sfavorevole entro le valvole per speciali caratteristiche della valvola stessa. Anche l'inappropriata scelta della taglia della protesi, che generi un gradiente pressorio trans-valvolare, può essere causa di emolisi intravascolare[1,25].

Il caratteristico aspetto discoidale e la capacità di deformarsi sono aspetti peculiari degli eritrociti e conferiscono loro la possibilità di ripetuti passaggi nelle strutture microvascolari, effettuando la loro funzione di trasporto dell'ossigeno[26]. La capacità di deformazione degli eritrociti è determinata da tre componenti principali: la viscosità citoplasmatica, la deformabilità della membrana e il rapporto superficie/volume[27]. Quest'ul-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

tima caratteristica giustifica il fatto che gli eritrociti globulari sono più suscettibili all'emolisi di quelli discoidali. Grazie a queste proprietà, gli eritrociti sono capaci di resistere a stress di bassa intensità e di breve durata, recuperando la forma originale alla cessazione dello stimolo[26]. Un danno cellulare irreversibile si verifica quando i limiti di tolleranza delle cellule sono oltrepassati. È stato calcolato che lo *shear stress* laminare induce emolisi per intensità > 1500-2500 dynes/cm^2. Il concorrere però di altre condizioni, e l'interazione del sangue con corpi estranei può rendere gli eritrociti più suscettibili allo *shear stress*. Sono sufficienti solo 500 dynes/cm^2 in caso di flusso turbolento per produrre un danno cellulare, e, in presenza di un corpo estraneo, sono sufficienti valori inferiori[28,29]. Valori di *shear stress* per flusso turbolento > 1200 dynes/cm^2 sono stati misurati 11 mm a valle delle valvole bidisco tipo St. Jude Medical in posizione aortica[28], e valori simili sono stati rilevati anche in valvole più moderne, come la valvola bidisco CarboMedics, progettate allo scopo di migliorare il profilo delle St. Jude Medical[24,30].

Il tempo di esposizione degli eritrociti all'aumentato *shear stress* è anche importante. Sembra che un aumento moderato dello *shear stress* causi l'emolisi solo degli eritrociti più anziani, divenuti più fragili rispetto alle cellule più giovani. È ipotizzabile che, con l'aumento di intensità dello *shear stress* ed esposizioni prolungate, eritrociti progressivamente più giovani subiscano un danno, senza l'esistenza di una reale soglia.

Come conseguenza del danno delle membrane eritrocitarie si ha una ridotta sopravvivenza media eritrocitaria[26]. Una delle prime alterazioni biochimiche dimostrabili è la perdita di asimmetria nella distribuzione dei fosfolipidi nella membrana cellulare. Normalmente la fosfatidilcolina è localizzata nello strato esterno della membrana, mentre fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina sono nello strato interno. Questa asimmetria è assicurata dall'esistenza di specifici enzimi di membrana. L'esposizione della fosfatidilserina sul foglietto esterno della membrana permette il riconoscimento dell'eritrocita da parte dei macrofagi e delle cellule del sistema reticolo-endoteliale, ed è un importante meccanismo di rimozione delle cellule nello spazio extravascolare, principalmente nella milza e nel fegato[31-33]. L'esposizione della fosfatidilserina sul foglietto esterno della membrana è associata a numerosi fenomeni patologici anche in cellule diverse dagli eritrociti. Per esempio, l'esposizione della fosfatidilserina sulla superficie esterna delle cellule avviene durante l'attivazione piastrinica e contribuisce alla regolazione dell'emostasi con l'attivazione del complesso protrombinico. Anche negli eritrociti l'esposizione della fosfatidilserina ha effetti biologici simili sull'emostasi[26]. Nello striscio di sangue periferico la presenza di schistociti, eritrociti frammentati e deformati, indica un'aumentata fragilità degli eritrociti.

L'aptoglobina è una glicoproteina sintetizzata dal fegato, capace di legare l'emoglobina dopo l'emolisi, e di prevenire la presenza di emoglobina libera nel plasma e la conseguente emoglobinuria fino alla saturazione della sua capacità di legame. L'aptoglobina ha un'emivita di circa 4 giorni, ma, quando legata all'emoglobina, il complesso che ne deriva è rimosso dal plasma in pochi minuti. Le cellule del sistema reticolo-endoteliale degradano entrambe le componenti del complesso. Quando la degradazione dell'aptoglobina supera la sua velocità di sintesi, i suoi livelli plasmatici si riducono, fino a valori non misurabili. Se la quantità di emoglobina nel plasma supera la capacità di legame dell'aptoglobina, l'emoglobina compare nel filtrato glomerulare come un dimero. I dimeri sono facilmente riassorbibili dalle cellule del tubulo prossimale, che complessano il ferro contenuto nei gruppi eme nella ferritina e nell'emosiderina. Quando il carico dei dimeri filtrati supera la capacità di riassorbimento delle cellule del tubulo prossimale, l'emoglobina compare nelle urine.

La presenza di emolisi non prevede necessariamente la comparsa di anemia. Questa si verifica solo quando la percentuale di distruzione degli eritrociti supera la capacità di sintesi del midollo osseo. Perciò la comparsa di anemia in presenza di emolisi in genere indica un grado severo di emolisi e/o la presenza di condizioni concomitanti (carenza di ferro, vitamina B12, folati) che limitano la riserva di sintesi del midollo osseo. In contrasto con l'emolisi subclinica, un'anemia emolitica grave, diagnosticata da livelli di emoglobina < 10 g/l e/o da necessità di trasfusioni, è un fenomeno alquanto raro nei portatori di protesi valvolari cardiache.

Approccio diagnostico

Il primo approccio ad un paziente con emolisi e portatore di una protesi valvolare cardiaca è l'anamnesi, che consente di individuare il tipo di valvola impiantata e l'intervallo di tempo dall'intervento (le protesi biologiche hanno minor durata rispetto alle protesi meccaniche). L'anamnesi ed i dati di laboratorio servono a escludere possibili cause di emolisi antecedenti l'intervento di chirurgia valvolare, come emoglobinopatie o altre cause intrinseche o estrinseche agli eritrociti[34,35]. L'ecocardiogramma consente di individuare un'eventuale disfunzione di protesi e la presenza di rigurgiti paraprotesici significativi. I dati di laboratorio permettono di stabilire se è presente anemia, di determinarne la gravità, e di valutare il possibile contributo di fattori associati, come la carenza di ferro e folati, per aumentata perdita o consumo. Per stabilire la gravità dell'anemia emolitica sono opportuni i seguenti test di laboratorio: livelli di emoglobina, conta dei reticolociti, ricerca della presenza di schistociti nello striscio di sangue periferico; livelli sierici di latticodeidrogenasi (LDH), aptoglobina e ferro (Tab. I).

I criteri di diagnosi di emolisi intravascolare sono livelli sierici di LDH > 460 U/l e almeno due dei se-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

Tabella I. Criteri di laboratorio per la diagnosi di anemia emolitica.

Emoglobina	< 13.8 g/dl negli uomini < 12.4 g/dl nelle donne	Criterio per la diagnosi di anemia
Reticolociti	> 2%	Segno di aumentata produzione del midollo osseo
Schistociti	Presente	Segno di lesione di membrana degli eritrociti
Aptoglobina	Ridotta	Segno di emolisi intravascolare
Ferro plasmatico (ferritina)	Può essere ridotto	Dovuto all'emoglobinuria, indica una rapida emolisi intravascolare
Latticodeidrogenasi	Aumentata	Segno di distruzione/danno della membrana degli eritrociti

guenti quattro criteri: livelli di emoglobina < 13.8 g/dl negli uomini e < 12.4 g/dl nelle donne; livelli di aptoglobina < 0.5 g/l; conta dei reticolociti > 2%; presenza di schistociti nello striscio di sangue periferico[2]. La necessità di molteplici criteri in aggiunta all'aumento delle concentrazioni di LDH è richiesta a causa della bassa specificità dell'LDH come indicatore di emolisi.

Ridotti livelli plasmatici di aptoglobina, seppure influenzabili da patologie quali l'insufficienza epatica, sono un sensibile indice di emolisi intravascolare. La sua diminuzione può raggiungere concentrazioni non rilevabili dai comuni metodi biochimici. I reticolociti sono cellule senza nucleo, diretti precursori degli eritrociti maturi, e il loro conteggio è un indice diretto dell'attività ematopoietica del midollo osseo.

L'emolisi è considerata lieve per valori di LDH < 500 U/l, ridotti livelli di aptoglobina, conta dei reticolociti < 5% e schistociti < 1%. L'emolisi è considerata moderata o grave per valori più elevati o molto più elevati di quelli segnalati per la diagnosi di emolisi lieve[5] (Tab. II). È necessario ricordare che l'assenza di anemia non esclude la presenza di emolisi rilevante, essendo l'anemia compensata, entro certi limiti, da un'adeguata eritropoiesi[1].

Trattamento

Il trattamento appare necessario solo quando l'emolisi diventa sufficientemente grave da causare anemia. La terapia medica è efficace nella maggior parte dei pazienti con malattia emolitica prodotta da protesi valvolari cardiache. Essa prevede la somministrazione di ferro in tutti quei pazienti in cui è dimostrabile una carenza, anche in assenza di anemia. Le trasfusioni sono necessarie solo in caso di anemia grave refrattaria alla terapia farmacologica. In presenza di anemia emolitica non corretta dalla terapia con ferro, bisogna considerare la possibile concomitante carenza di folati, ed in questo caso è necessaria la loro supplementazione[1].

L'uso di β-bloccanti sembra ridurre la gravità dell'emolisi, probabilmente per la bradicardia e per l'effetto inotropo negativo di questi farmaci, che riducono le velocità di flusso transvalvolare e l'entità dello *shear stress*[25]. La somministrazione di β-bloccanti deve perciò essere valutata nei pazienti con anemia emolitica secondaria a protesi valvolare. Inoltre il paziente dovrebbe essere consigliato sull'opportunità di ridurre l'esercizio fisico particolarmente intenso, che aumentando lo *shear stress* transvalvolare favorisce l'emolisi. Tali raccomandazioni sono tuttavia basate sul buonsenso clinico e non su studi prospettici condotti adeguatamente.

Sin dal 1989, quando l'eritropoietina umana ricombinante è stata introdotta per il trattamento dell'anemia nei casi di insufficienza renale terminale, è stato ipotizzato l'uso di questo ormone anche nel trattamento delle anemie emolitiche indotte da protesi valvolari cardiache[36]. L'eritropoietina è un ormone che promuove la maturazione della serie eritroide. È stato dimostrato che la somministrazione cronica di eritropoietina umana ricombinante produce un aumento di concentrazione di tutte le cellule progenitrici ematopoietiche[37,38]. Sono stati descritti alcuni casi, ad esito favorevole, di trattamento dell'anemia emolitica secondaria a protesi valvolari cardiache[36,39]. La riduzione della necessità di trasfusioni in pazienti trattati ne ha incoraggiato l'uso, ma esso è attualmente giustificato nella pratica clinica con questa indicazione solo nei casi in cui la produzione di eritropoietina endogena sia ridotta[36]. Attualmente l'eritropoietina trova indicazione solo nei pazienti con anemia emolitica grave nei quali l'intervento chirurgico sia controindicato, o quando le trasfusioni debbano essere evitate o rimandate[36]. È importante notare che il rischio di reintervento probabilmente aumenta quando la produzione degli eritrociti è insufficiente; in tal caso un breve trattamento con eritropoietina sarebbe giustifica-

Tabella II. Classificazione della gravità dell'emolisi in base ai parametri ematochimici.

	Lieve	Moderata	Grave
Latticodeidrogenasi (U/l)	< 500	> 500	>> 500
Aptoglobina (g/l)	< 0.5	Assente	Assente
Reticolociti (%)	< 5	> 5	>> 5
Schistociti (%)	< 1	> 1	>> 1

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

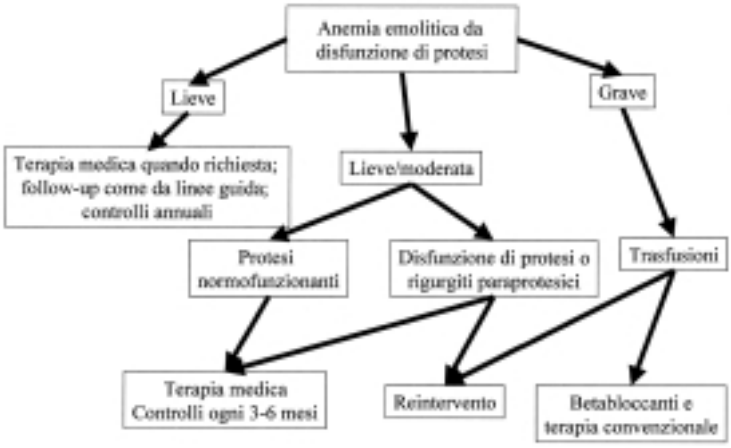

Figura 1. *Algoritmo terapeutico nei portatori di protesi valvolare cardiaca con anemia emolitica.*

to. Quando si sospetta un'insufficiente attività ematopoietica del midollo osseo è dunque possibile somministrare eritropoietina, verificandone l'effetto attraverso una semplice valutazione della percentuale di reticolociti presenti nel sangue. Nei casi in cui l'anemia emolitica è grave o la terapia medica è inefficace, deve essere preso in considerazione il reintervento[40]. Questo consiste nella sostituzione della valvola protesica o, quando è possibile, nella correzione del rigurgito paraprotesico.

Sebbene il rischio operatorio della chirurgia valvolare in generale stia lentamente ma costantemente in declino, un reintervento per sostituzione della protesi valvolare rimane un evento clinico di discreta gravità. La mortalità precoce per questo tipo di intervento è di circa 17.4 e 11% per la sostituzione di una protesi meccanica o biologica, rispettivamente[41]. Un paziente in condizioni cliniche stabili e senza endocardite può essere sottoposto a reintervento, quando necessario, dopo adeguata valutazione clinico-strumentale, considerato che l'aumento del rischio operatorio, rispetto al primo intervento, è accettabile. L'indicazione al reintervento deve essere posta anche sulla base dei sintomi, della funzione ventricolare sinistra e del tipo di protesi, tenendo presente la più breve durata delle protesi biologiche rispetto a quelle meccaniche. In alcuni casi, il rigurgito paraprotesico, una delle cause principali di emolisi, può essere corretto senza la sostituzione della valvola. Se l'anemia emolitica si presenta in pazienti con protesi di Starr-Edwards, una sostituzione con una valvola più moderna è auspicabile. Quando la riparazione o la sostituzione della valvola non sono possibili, sono indicati l'uso di β-bloccanti e di altre misure mediche[25] (Fig. 1).

Conclusioni

L'anemia emolitica, sebbene sia una condizione alquanto rara, va in ogni caso tenuta presente come una possibile e temibile complicanza nei pazienti portatori di protesi valvolare, poiché li espone ad un rischio considerevole. Sebbene un grado subclinico di emolisi intravascolare, come evidenziato dall'aumento dell'LDH e dei reticolociti, e dalla riduzione dell'aptoglobina, possa essere dimostrato nella maggior parte dei pazienti con protesi valvolari normofunzionanti, casi di anemia emolitica grave non sono comuni. In presenza di anemia emolitica grave è corretto ipotizzare e ricercare la presenza di rigurgiti paraprotesici dovuti a parziale deiscenza della sutura. Tra i pazienti con protesi valvolare, quelli con protesi a palla o con sostituzioni multiple hanno un'incidenza più alta ed una gravità maggiore di anemia emolitica, rispetto a pazienti portatori di valvole di più recente progettazione o sottoposti a sostituzione singola.

I portatori di valvole protesiche con anemia emolitica dovrebbero essere trattati con ferro e folati o con trasfusioni; nel caso in cui rigurgiti paraprotesici siano gravi, o se l'anemia non è controllabile farmacologicamente, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a reintervento. In presenza di controindicazioni al reintervento, i β-bloccanti, in associazione con ferro e folati, possono ridurre l'intensità dell'emolisi, e dovrebbero essere presi in considerazione come possibile alternativa. Il trattamento con eritropoietina è attualmente oggetto di valutazione. Studi sperimentali con l'eritropoietina hanno mostrato che la sua somministrazione può ridurre la gravità dell'anemia, riducendo così la necessità di reintervenire chirurgicamente o di eseguire molteplici trasfusioni, ma il suo uso deve essere considerato sperimentale.

Riassunto

L'emolisi è una complicanza frequente dell'impianto di protesi valvolare ed è condizionata da una varietà di fattori, molti dei quali in rapporto al tipo di valvola impiantata e all'emodinamica conseguente. Raramente essa è sufficientemente grave da comportare anemia emolitica. L'entità dell'anemia emolitica è valutata at-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

traverso test di laboratorio quali la conta dei reticolociti e degli schistociti, i livelli di aptoglobina, latticodeidrogenasi ed emoglobina. La necessità di instaurare una terapia dipende dalla gravità dell'anemia. Oltre alla somministrazione di ferro e folati, quando ne è evidente la carenza, anche l'uso di β-bloccanti o di trasfusioni possono essere consigliati nei pazienti in cui l'anemia si mostra di entità tale da condizionare la scelta di un reintervento. Recentemente è stato proposto l'uso di eritropoietina umana ricombinante, ma la sua somministrazione è attualmente indicata solo nei casi in cui le trasfusioni o il reintervento sono controindicati o si ravvisa l'opportunità di rimandarli. Il riconoscimento e la valutazione della gravità dell'emolisi dopo sostituzione valvolare sono tappe importanti nel follow-up del paziente dopo impianto di protesi valvolare e sono la premessa per un trattamento razionale.

Parole chiave: Anemia; Protesi valvolari; Terapia.

Bibliografia

1. Maraj R, Jacobs LE, Ioli A, Kotler MN. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. Clin Cardiol 1998; 21: 387-92.
2. Skoularigis J, Essop R, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. Am J Cardiol 1993; 71: 587-91.
3. Amidon TM, Chou TM, Rankin JS, Ports TA. Mitral and aortic paravalvular leaks with hemolytic anemia. Am Heart J 1993; 125: 266-8.
4. Brown MR, Hasaniya NW, Dang CR. Hemolytic anemia secondary to a porcine mitral prosthetic valve leaflet dissection. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1573-4.
5. Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, et al. Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: a prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 550-6.
6. Cerfolio RJ, Orszulak TA, Daly RC, Schaff HV. Reoperation for hemolytic, anaemia complicating mitral valve repair. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 479-84.
7. De Cesare W, Rath C, Hufnagel C. Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic-valve prostheses. N Engl J Med 1965; 272: 1045-50.
8. Lillehei CW. Hemolysis and the St Jude Medical valve. Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 90-1.
9. Birnbaum D, Laczkovics A, Heidt M, et al. Examination of hemolytic potential with the On-X(R) prosthetic heart valve. J Heart Valve Dis 2000; 9: 142-5.
10. Rao KM, Learoyd PA, Rao RS, Rajah SM, Watson DA. Chronic haemolysis after Lillehei-Kaster valve replacement. Comparison with the findings after Bjork-Shiley and Starr-Edwards mitral valve replacement. Thorax 1980; 35: 290-3.
11. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. N Engl J Med 1996; 335: 407-16.
12. Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, et al. Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. Int J Cardiol 1999; 69: 179-83.
13. Grigioni M, Daniele C, D'Avenio G, Barbaro V. The influence of the leaflets' curvature on the flow field in two bileaflet prosthetic heart valves. J Biomech 2001; 34: 613-21.
14. Yacoub MH, Keeling DH. Chronic haemolysis following insertion of ball valve prostheses. Br Heart J 1968; 30: 676-8.
15. Falk RH, Mackinnon J, Wainscoat J, Melikian V, Bignell AH. Intravascular hemolysis after valve replacement: comparative study between Starr-Edwards (ball valve) and Bjork-Shiley (disk valve) prosthesis. Thorax 1979; 34: 746-8.
16. Febres-Roman PR, Bourg WC, Crone RA, Davis RC Jr, Williams TH. Chronic intravascular hemolysis after aortic valve replacement with Ionescu-Shiley xenograft: comparative study with Bjork-Shiley prosthesis. Am J Cardiol 1980; 46: 735-8.
17. Kloster F. Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. Am J Cardiol 1975; 35: 872-85.
18. Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. J Cardiovasc Surg 1991; 32: 503-8.
19. Pyeritz R. Genetics and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1650-86.
20. Kastor JA, Akbarian M, Buckley MJ, et al. Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of Starr-Edwards aortic and mitral valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 56: 279-88.
21. Dhasmana JP, Blackstone EH, Kirklin JW, Kouchoukos NT. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: with special consideration of the suture technique. Ann Thorac Surg 1983; 35: 170-8.
22. Dameshek W, Roth S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 52. N Engl J Med 1964; 271: 898.
23. Shulman LN, Braunwald E, Rosenthal DS. Hematologic-oncologic disorders and heart disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1786-808.
24. Ellis JT, Wick TM, Yoganathan AP. Prosthesis-induced hemolysis: mechanisms and quantification of shear stress. J Heart Valve Dis 1998; 7: 376-86.
25. Bettadapur MS, Griffin BP, Asher CR. Caring for patients with prosthetic heart valves. Cleve Clin J Med 2002; 69: 75-87.
26. Kuypers F. Red cell membrane damage. J Heart Valve Dis 1998; 7: 387-95.
27. Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. Semin Hematol 1983; 20: 225-42.
28. Yoganathan A, Wick T, Reul H. The influence of flow characteristics of prosthetic valves on thrombus formation. In: Butchart EG, Bodnar E, eds. Thrombosis, embolism and bleeding. London: ICR Publishers, 1992: 123-47.
29. Sutera S, Joist J. Hematologic effects of turbolent blood flow. In: Butchart EG, Bodnar E, eds. Thrombosis, embolism and bleeding. London: ICR Publishers, 1992: 149-59.
30. Sung HW, Cape EG, Yoganathan AP. In vitro fluid dynamic evaluation of the CarboMedics bileaflet valve prosthesis in the aortic and mitral positions. J Heart Valve Dis 1994; 3: 673-83.
31. Tanaka Y, Schroit AJ. Insertion of fluorescent phosphatidylserine into the plasma membrane of red blood cells: recognition by autologous macrophages. J Biol Chem 1983; 258: 11335-43.
32. Schroit AJ, Madsen JW, Tanaka Y. In vivo recognition and clearance of red blood cells containig phosphatidylserine in their plasma membranes. J Biol Chem 1985; 260: 5131-8.
33. Connor J, Pak CC, Schroit AJ. Exposure of phos-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:46:10

phatidylserine in the outer leaflet of human red blood cells. Relationship to cell density, cell age, and clearance by mononuclear cells. J Biol Chem 1994; 269: 2399-404.
34. Sgambati MT, Kon ND, Cruz JM. Mitral valve replacement in sickle cell disease. Clin Cardiol 1998; 21: 602-3.
35. Sutton SW, Hunley EK, Duncan MA, Rodriguez R, Meyers TP. Sickle cell disease and aortic valve replacement: use of cardiopulmonary bypass, partial exchange transfusion, platelet sequestration, and continuous hemofiltration. Tex Heart Inst J 1999; 26: 283-8.
36. Hirawat S, Lichtman S, Allen S. Recombinant human erythropoietin use in hemolytic anemia due to prosthetic heart valves: a promising treatment. Am J Hematol 2001; 66: 224-6.
37. Krantz S, Jacobson L. Erythropoietin and the regulation of erythropoiesis. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1970.
38. Dessypris E, Graber SE, Krantz SB, Stone WJ. Effects of recombinant erythropoietin on the concentration and cycling status of human marrow hematopoietic progenitor cells in vivo. Blood 1988; 72: 2060-2.
39. Shapira Y, Bairey O, Vatury M, Magen-Nativ H, Prokocimer M, Sagie A. Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia: case reports and literature review. J Heart Valve Dis 2001; 10: 431-5.
40. ACC/AHA 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-588.
41. Tyers GF, Jamieson WR, Munro AI, et al. Reoperation in biological and mechanical valve populations: fate of the reoperative patient. Ann Thorac Surg 1995; 60 (Suppl): S464-S468.