- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

Valutazione e trattamento del paziente con insufficienza aortica cronica

Giovanni Bisignani

U.O. di Cardiologia ed UTIC, Azienda Sanitaria n. 2, Ospedale Civile, Castrovillari (CS)

Key words:
Aortic insufficiency; Medical therapy; Valvular surgery.

The management of patients with chronic aortic insufficiency is an important clinical problem someway still open.

A correct understanding of the patient should take into account the pathophysiology and natural history of the disease, as well as the results that can be achieved with medical and surgical therapy.

This review will focus on the clinical and instrumental parameters that may bring to the best therapeutic decision for the individual patient.

Definitely the management of patients with chronic aortic insufficiency consists mainly in the definition of the right time to surgery with the lowest risk and the greatest benefit.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (3): 189-200)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 30 aprile 2002; nuova stesura il 7 marzo 2003; accettato il 10 marzo 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Bisignani

Via Nazionale, 98
87010 S. Agata d'Esaro (CS)
E-mail:
giovanni.bisignani@virgilio.it

La storia clinica dell'insufficienza aortica (IA) cronica è caratterizzata da un lungo periodo di stabilità durante il quale, mentre il ventricolo sinistro attraverso numerosi meccanismi miocardici, neuroumorali e vascolari, va incontro a graduale ingrandimento per far fronte al volume rigurgitante, i pazienti rimangono asintomatici.

L'IA è un sovraccarico combinato di pressione e di volume in cui un nuovo programma genetico indotto dall'ipertrofia modifica contrattilità e scheletro del cuore; ne consegue che le modifiche strutturali, cui il ventricolo sinistro va incontro nelle fasi iniziali della malattia, sono già il segno precoce di importanti alterazioni.

Il cronico sovraccarico provoca considerevole cardiomegalia e, in accordo con la legge di Laplace, aumento della tensione parietale e del consumo miocardico di ossigeno. Ad una prima fase in cui la funzione ventricolare sinistra (VS), a volumi elevati, è clinicamente accettabile, ma non più normale, segue ulteriore deterioramento della funzione VS con comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco[1-3].

La valutazione clinica ed il trattamento del paziente con IA deve scaturire dalla conoscenza delle complesse e spesso dannose conseguenze del persistere di tali meccanismi, della storia naturale della valvulopatia e dei risultati ottenibili con la terapia medica e chirurgica.

Eziologia

L'IA può essere causata da una malattia primitiva dei lembi valvolari aortici o della parete della radice aortica o dalla concomitanza di entrambe le condizioni.

Le cause della malattia delle cuspidi valvolari includono endocardite batterica, traumi, anomalie congenite, degenerazione mixomatosa e malattie reumatiche. Quelle della radice aortica includono, invece, ipertensione arteriosa, dissezione aortica, sindrome di Marfan, malattie reumatoidi e varie cause di aortite.

Negli ultimi anni si è assistito ad una variazione dell'eziologia della valvulopatia: l'incidenza dell'eziologia infiammatoria, infatti, che prima degli anni '80 era del 51%, si è ridotta negli anni successivi al 37%, mentre la dilatazione della radice aortica è passata, nello stesso periodo, dal 17 al 37% ed attualmente interessa oltre un terzo dei pazienti[4-6].

Lo studio Framingham ha dimostrato che la prevalenza di rigurgito aortico aumenta con l'età[7].

La valvola bicuspide rappresenta la forma più comune di IA congenita. Sebbene la complicanza più frequente a cui una valvola bicuspide va incontro sia la stenosi nella vita adulta, non è infrequente il riscontro di insufficienza progressiva nell'infanzia e più spesso nella terza e quarta decade[8].

La degenerazione mixomatosa, definita come distruzione significativa della parte fibrosa della valvola, sostituzione con mu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

copolisaccaridi acidi e modificazione cistica, è un'altra possibile causa di IA, riguardando circa un terzo dei casi esaminati, prevalentemente in pazienti anziani e spesso secondaria ad ipertensione di lunga durata[9,10].

È stata segnalata, inoltre, un'elevata incidenza di IA nei soggetti trattati con fenfluramina ed altri farmaci anoressizzanti[11].

Fisiopatologia e storia naturale

La fisiopatologia di questa valvulopatia ha sempre suscitato grande interesse, anche se inizialmente IA ed insufficienza mitralica sono state classificate insieme come sovraccarico di volume, ma in realtà si è visto che esistono importanti differenze fra le due condizioni, con importanti ricadute sulle modalità di trattamento e sul significato degli indici di funzione ventricolare (Tab. I)[12].

Nell'insufficienza mitralica, infatti, il flusso rigurgitante viene trasferito in una camera a bassa pressione, quale è l'atrio sinistro, mentre nell'IA l'eccesso di volume è espulso nella circolazione sistemica contro una pressione relativamente elevata e la frazione di eiezione (FE), a differenza di quanto avviene nell'insufficienza mitralica, non aumenta ma rimane nel range della normalità. Ne deriva che il sovraccarico nell'IA è una combinazione di sovraccarico di volume e di pressione e l'eccesso di postcarico costituisce una parte rilevante della fisiopatologia di questa valvulopatia.

L'entità del rigurgito aortico dipende essenzialmente dall'area dell'orifizio rigurgitante, dalla durata della diastole e quindi dalla frequenza cardiaca e dal gradiente di pressione esistente in diastole tra aorta e ventricolo sinistro[13,14].

L'area dell'orifizio rigurgitante è stata per molto tempo considerata fissa e costante. Questa affermazione, tuttavia, non si è dimostrata valida. Aumento dell'orifizio rigurgitante può verificarsi per dilatazione dell'anulus aortico e/o degenerazione dei lembi valvolari. Con il progredire della lesione anatomica, con l'aumento della distanza tra i lembi valvolari e con la dilatazione del ventricolo e dell'aorta, l'area dinamica varia e tale variazione nel tempo contribuisce alla storia naturale della malattia[13-15].

La durata della diastole è correlata alla frequenza cardiaca, e perciò, come evidenziato da Corrigan[16] 170 anni fa, la bradicardia può aumentare il volume rigurgitante. Comunque la manipolazione pacing-indotta della frequenza cardiaca offre poco o nessun beneficio nei pazienti con rigurgito aortico[17].

Il terzo determinante del volume rigurgitante, come già ricordato, è costituito dal gradiente di pressione diastolica transvalvolare[13,14]. La conoscenza di questa variabile costituisce il razionale per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con IA, anche se bisogna ricordare che la maggior parte dei vasodilatatori riducono sia la pressione diastolica aortica che la pressione diastolica del ventricolo sinistro, con conseguente minima varia-

Tabella I. Raffronto tra insufficienza mitralica ed aortica.

Fisiopatologia		Carico				Terapia medica		Terapia chirurgica		Marker di disfunzione VS	
IM	IA	Pre		Post		IM	IA	IM	IA	IM	IA
Sovraccarico puro di volume	Sovraccarico di volume e pressione	IM	IA	IM	IA	Vasodilatatori in terapia acuta	Vasodilatatori in terapia cronica	Possibile valvuloplastica	Spesso sostituzione	FE < 60% DTS > 45 mm	FE < 50% DTS >55 mm
		↑	↑	nl	↑						

DTS = diametro telesistolico; FE = frazione di eiezione; IA = insufficienza aortica; IM = insufficienza mitralica; nl = normale. ↑ aumentato. Da Carabello[12], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

zione del gradiente pressorio transvalvolare. La sola manipolazione della pressione aortica non ha, perciò, un considerevole effetto sul volume di rigurgito valvolare.

Questo graduale sovraccarico provoca ipertrofia e dilatazione e mette in atto tutta una serie di meccanismi neuroumorali, miocardici e vascolari complessi e spesso dannosi che hanno comunque l'intento di mantenere il più a lungo possibile un'adeguata funzione VS[18-24].

Gli esatti meccanismi che condizionano l'ipertrofia non sono completamente conosciuti, anche se i fattori responsabili sono probabilmente rappresentati in primo luogo dalla modulazione ormonale, dall'attivazione adrenorecettoriale e dal carico ventricolare[25]. Sebbene l'ipertrofia rappresenti un'importante risposta del cuore al cronico sovraccarico, le cellule ipertrofiche non sono normali[22,25].

Una diversa espressione genica con sintesi preferenziale di alterate isoforme di miosina (sintesi preferenziale di miosina lenta V3 al posto di V1), di isoforme fetali di proteine miocardiche e di collagene è, spesso, una delle alterazioni iniziali della valvulopatia[22]. In risposta al sovraccarico si instaura una sintesi preferenziale di catene pesanti V3 con produzione di una maggiore quantità di miosina "lenta" al posto della "rapida" che, riducendo la velocità di interazione dei ponti actino-miosina, provoca una riduzione della contrattilità miocardica[22]. L'aumento del numero dei sarcomeri, senza allungamento delle fibre, rappresenta la risposta iniziale del cuore all'IA. Successivamente i sarcomeri, a causa dell'aumento dello stress parietale telesistolico, si replicano in parallelo; ne risulta, così, lo sviluppo di un'ipertrofia mista eccentrica e concentrica, ma con stress ai limiti superiori della norma.

All'ipertrofia miocardica si associa inizialmente un rapido incremento della sintesi del collagene (tipo III e IV) e più tardivamente una fibrosi interstiziale[26]. Dati recenti[27] suggeriscono che nell'IA la variazione dell'espressione genica della sintesi dei fibroblasti cardiaci, produce un'anormale produzione della matrice non collagena extracellulare, specialmente nella produzione di fibronectina, con relativi piccoli cambiamenti nella sintesi del collagene. Tali dati sperimentali sembrano indicare che la fibrosi miocardica può essere, anche se in parte, la prima risposta al sovraccarico di volume. L'importanza, inoltre, dell'interazione miociti-matrice non collagena extracellulare nel mantenimento della funzione sistolica, suggerisce che la fibrosi può contribuire all'instaurarsi della disfunzione sistolica per l'alterazione di questa interazione, specialmente se si pensa che la fibronectina è un mediatore importante della connessione miociti-matrice non collagena extracellulare[27].

Ipertrofia e fibrosi, comunque, unitamente alla ridotta capillarogenesi ed alla ridotta velocità di diffusione dell'ossigeno per aumento della distanza fra capillari e miociti, nonché ad un aumento delle richieste metaboliche per l'elevato postcarico e per aumento della massa miocardica, creano una condizione di ischemia cronica responsabile di una graduale riduzione della contrattilità[26]. L'abbondanza di elementi contrattili, inoltre, determina un aumentato fabbisogno di adenosina trifosfato e di ossigeno, senza accompagnarsi ad un corrispondente aumento della dotazione mitocondriale. Una relativamente scarsa capacità di produrre adenosina trifosfato può quindi annullare i potenziali vantaggi dell'ipertrofia cellulare.

In breve, la risposta ipertrofica può avere un beneficio iniziale, ma rappresenta una risposta compensatoria imperfetta perché, alla fine, le cellule ipertrofiche vanno incontro a deterioramento ed accelerata apoptosi.

Un aspetto importante, ma difficile da prevedere nella fisiopatologia dell'IA, è il passaggio dalla fase di deterioramento reversibile a quello irreversibile della funzione ventricolare[13]. Durante questa fase di transizione si ha un innalzamento critico dello stress parietale e l'ipertrofia diviene ancora più inadeguata con incremento del rapporto raggio/spessore e con rapporto massa/volume uguale ad 1 e con progressiva riduzione della contrattilità[26].

La fase più avanzata è caratterizzata da un progressivo ingrandimento ventricolare, da un'elevata pressione telediastolica, da un aumento dello stress telesistolico e del volume telesistolico e da un declino della FE e della portata cardiaca.

La disfunzione VS inizialmente può essere dovuta ad eccesso di postcarico e/o a depressione della contrattilità conseguente all'ischemia cronica in assenza di lesioni strutturali. Questa fase è ancora un fenomeno reversibile e recuperabile se la sostituzione valvolare aortica (AVR) viene eseguita tempestivamente.

La possibilità di normalizzare o di aumentare in modo significativo i parametri che quantificano la funzione VS mediante manipolazione dei determinanti prima menzionati[24], identifica la reversibilità della disfunzione.

Il miglioramento della funzione VS mediante la riduzione farmacologica delle condizioni di carico con vasodilatatori come il nitroprussiato o la nifedipina o incrementando la contrattilità con stimoli inotropi, indica la dipendenza della disfunzione, al suo esordio nell'IA, da un eccesso di carico o da un deficit contrattile in assenza di lesioni strutturali irreversibili. Nelle fasi avanzate della malattia non è più ottenibile la normalizzazione della funzione VS con tali manipolazioni: ciò indica la presenza di un danno miocardico irreversibile. Questa fase rende la malattia indistinguibile da una miocardiopatia dilatativa[24].

Con il passare del tempo, dunque, la depressione della contrattilità miocardica predomina sull'eccesso di carico come causa di deterioramento della funzione VS: quest'ultima fase potrebbe compromettere i benefici dell'AVR[28-32].

Le diverse fasi evolutive descritte rendono ragione della lunga fase di asintomaticità che caratterizza la *storia naturale* dei pazienti con IA[33-35].

Da una sintesi di sette studi sull'argomento[36] su 490 pazienti, in un periodo medio di osservazione di 6.4 anni, è riportata la comparsa di sintomi e/o disfunzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

ventricolare con una media del 4%/anno. Solo 6/490 erano deceduti per morte improvvisa (mortalità < 0.2%/anno). Sei dei sette studi hanno segnalato la possibilità di sviluppo di disfunzione ventricolare in assenza di sintomi: 36/463 pazienti presentavano disfunzione ventricolare a riposo, in assenza di sintomi, in un periodo di osservazione di 5.9 anni con una frequenza di progressione di 1.3%/anno.

La possibilità che si sviluppi disfunzione VS in assenza di sintomi è da tener presente, ma in realtà tale evenienza è molto rara: nella maggior parte dei casi la sintomatologia precede o è ad essa contemporanea. I pochi dati sui pazienti asintomatici con depressa funzione VS indicano che i sintomi si presentano nella maggior parte dei casi nell'arco di 2 o 3 anni[36].

La storia naturale subisce, però, un rapido cambiamento con la comparsa dei sintomi. Non ci sono studi recenti su larga scala sulla storia naturale dei pazienti sintomatici con IA, perché alla comparsa di sintomi essi vengono inviati al chirurgo. I dati di letteratura, che risalgono all'epoca prechirurgica, indicano una prognosi infausta con una sopravvivenza media di 2 anni dopo insorgenza di scompenso VS (mortalità > 20%/anno) e di 5 anni dopo insorgenza di angina pectoris (mortalità > 10%/anno)[36].

La sopravvivenza dei pazienti sintomatici sottoposti a chirurgia migliora in modo drammatico se confrontata con quella dei pazienti lasciati in terapia medica (Fig. 1)[31,37].

Il risultato della chirurgia è comunque condizionato, oltre che dalla perizia dell'equipe chirurgica, anche dalla funzione VS preoperatoria (Fig. 2)[38-44]. Dalla figura 2 emerge chiaramente che la funzione VS preoperatoria è un determinante importante della sopravvivenza dopo intervento chirurgico. Mortalità operatoria e sopravvivenza a distanza sono correlate, oltre che con l'entità, anche con la durata della disfunzione ventricolare. Bonow et al.[39] hanno riferito che l'AVR eseguita tempestivamente (non oltre i 14 mesi dall'insorgenza dei sintomi e/o disfunzione) aveva un buon risultato operatorio.

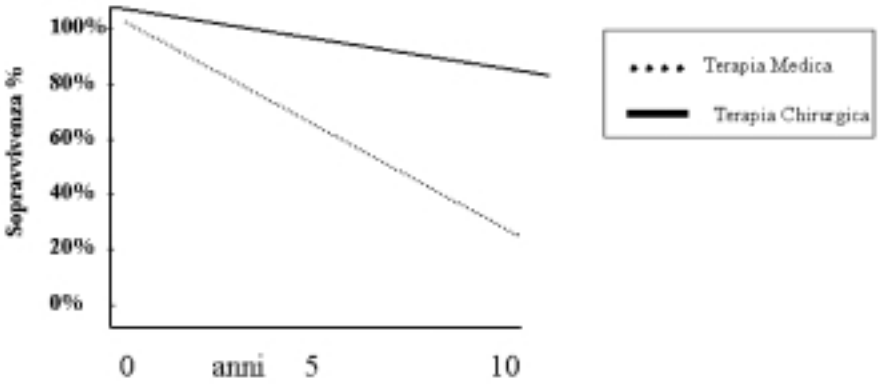

Figura 1. *Curve di sopravvivenza in pazienti sintomatici con insufficienza aortica cronica. Dalla curva emerge il favorevole contributo della terapia chirurgica alla sopravvivenza. Da Domenicucci e Severino[31] e Hoshino e Gaasch[37], modificata.*

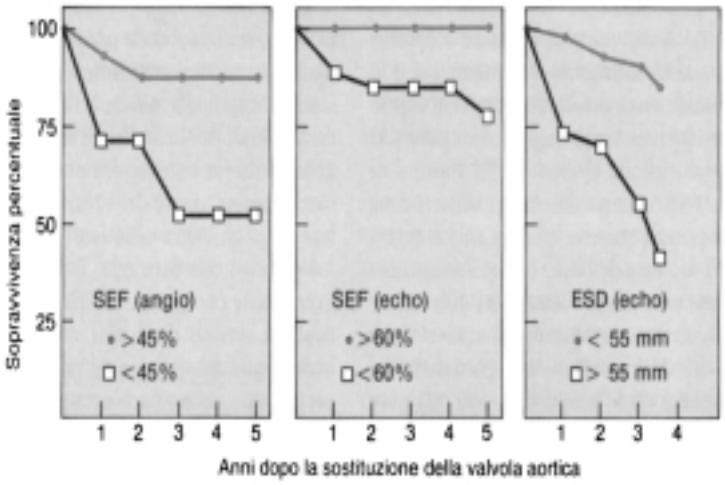

Figura 2. *Relazione tra la funzione ventricolare preoperatoria e sopravvivenza postoperatoria. I dati di Greves et al.[38]* a sinistra *e quelli di Bonow et al.[39]* a destra*, che valutano pazienti con parametri anormali, mostrano notevole concordanza. I dati di Cunha et al.[40],* al centro*, valutano pazienti con parametri nel range della normalità. Questi dati evidenziano come la funzione ventricolare preoperatoria sia un fattore determinante della sopravvivenza postoperatoria. ESD = diametro telesistolico; SEF = frazione di eiezione. Da Braunwald[28], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

In definitiva, la gestione del paziente con IA si concretizza nel dare elementi utili ai fini della decisone terapeutica e nel definire il momento giusto per la chirurgia con il minor rischio ed il maggior vantaggio. Ma il momento giusto è tutt'altro che agevole da definire nel singolo paziente e lo testimoniano i numerosi indici proposti.

Parametri clinici e strumentali che portano alla decisione terapeutica

È questo un problema di grande interesse sin dai pionieristici studi di Spagnuolo et al.[45] che 30 anni fa, in 176 giovani pazienti con IA, descrissero alcuni parametri a significato prognostico sfavorevole. Gli autori, sulla base dell'ingrandimento cardiaco alla radiografia del torace di anomalie elettrocardiografiche (S in V_2 + R in V_5 > 51 mm; depressione ST nelle derivazioni sinistre; T invertite in V_5-V_6-aVL) e valori della pressione arteriosa (sistolica > 140 mmHg e diastolica < 40 mmHg) identificarono un gruppo di pazienti ad alto rischio di eventi (87% aveva eventi, morte o sintomi a 6 anni); in questi pazienti, concludevano Spagnuolo et al., è indicata la chirurgia anche se asintomatici.

La diagnosi di IA è usualmente fatta sulla base del soffio diastolico e di altri segni clinici. È bene ricordare l'importanza di un attento esame obiettivo: è stata dimostrata un'elevata correlazione tra l'intensità del soffio diastolico all'ascoltazione cardiaca e la severità del rigurgito valutata con eco-Doppler[46]. La presenza di un galoppo protodiastolico, espressione dell'aumentato volume telesistolico VS, è stata proposta come segno per porre indicazione chirurgica[28]. Il terzo tono è spesso una manifestazione del sovraccarico di volume e non necessariamente un segno di insufficienza cardiaca. Il rumore di Austin Flint è un segno specifico di IA severa. Numerosi rilievi ascoltatori (segno di Traube, di Muller, di Duroziez, di Quincke, di Hill) confermano la presenza di un'ampia pressione differenziale. La gravità dell'IA non sempre si correla direttamente con la pressione arteriosa. Quando compare insufficienza cardiaca, per la vasocostrizione periferica la pressione arteriosa diastolica può innalzarsi, ma ciò non va interpretato come segno di diminuita gravità dell'IA[28]. L'elettrocardiogramma mostra un aumentato voltaggio VS ed un quadro di sovraccarico ventricolare, tuttavia non ha valore predittivo riguardo alla gravità dell'IA[28].

La comparsa di sintomi, dispnea o angina impone, come già ricordato, l'indicazione chirurgica.

Molti studi[38-44], quello di Chaliki et al.[42] in particolare, hanno dimostrato che i risultati postoperatori nei pazienti asintomatici, ma con ridotta funzione VS, sono meno favorevoli rispetto ai pazienti asintomatici e con normale funzione VS; nei pazienti sintomatici, invece, anche se con normale funzione VS, i risultati sono peggiori se confrontati con quelli ottenuti negli asintomatici con normale funzione VS.

Il sintomo si pone, perciò, come predittore indipendente di sopravvivenza e, quando presente, condiziona in modo sfavorevole la prognosi postoperatoria[38,42,43]: da ciò ne deriva che per i pazienti sintomatici l'indicazione chirurgica è scelta obbligata[41-44].

L'angina pectoris, spesso notturna, può comparire quando la frequenza cardiaca e la pressione diastolica scendono a livelli estremamente bassi. Altri fattori che possono concorrere nel causare anormalità del flusso coronarico in tali pazienti sono: anomalie anatomiche dei seni di Valsalva in caso di aorta bicuspide o effetto Venturi in alcuni casi[47-49].

L'angina non correla con l'entità del rigurgito ed in questa valvulopatia è sintomo di bassa sensibilità e specificità perché spesso, come detto, non espressione di coronaropatia organica[50,51].

È comunque la misura della funzione ventricolare, perché fattore prognostico fondamentale, che riveste un ruolo importante nella gestione del paziente con IA. Una FE < 50% a riposo, generalmente misurata con ecocardiogramma, identifica la disfunzione VS.

Nelle ultime due decadi c'è stato molto interesse sul comportamento della FE, misurata con angiocardioscintigrafia, a riposo e sotto sforzo. Anche se è chiaro che una riduzione della FE durante esercizio, espressione di precoce compromissione della funzione sistolica, peggiora la prognosi[52-56], rimane aperto il dibattito se questo indice ha un potere prognostico indipendente che supera quello della FE a riposo.

Bonow et al.[36] hanno dimostrato che la FE sotto sforzo non dava indicazioni prognostiche aggiuntive rispetto alle dimensioni ecocardiografiche del ventricolo sinistro. Un decremento della FE durante esercizio non dovrebbe essere usato, da solo, come indicazione all'AVR in pazienti asintomatici e con normale funzione ventricolare a riposo[36]. Variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa ed altri effetti emodinamici che si verificano sotto sforzo rendono difficile stabilire se il mancato aumento della FE è dovuto prevalentemente ad una disfunzione VS[13].

È perciò la compromessa funzione ventricolare a riposo che diventa la base sulla quale selezionare i pazienti da sottoporre ad intervento; una FE che non risponde all'esercizio sottintende una compromessa funzione a riposo[28]. Un test da sforzo può essere comunque utile per valutare la capacità funzionale e la risposta sintomatica in pazienti con storia di sintomi equivoci[36].

Molto discusso il valore prognostico di alcuni parametri ecocardiografici. Considerato che l'IA ha complessi effetti sia sul precarico che sul postcarico la scelta degli appropriati indici è una vera e propria sfida.

La dilatazione ventricolare, anche se non da sola, è un indice di severità della malattia. Ad un'analisi multivariata effettuata da Bonow et al.[35] risultava che le dimensioni telesistoliche iniziali, il progressivo incremento annuo, unitamente al calo della FE a riposo, erano elementi predittivi indipendenti di progressione della malattia: in particolare un diametro telesistolico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

(DTS) > 50 mm portava al 19% il rischio di eventi cardiaci rispetto al 5% dell'intera popolazione in esame. Un DTS < 40 mm, invece, era associato ad un rischio di eventi trascurabile[33].

Se si prendono in considerazione i volumi è stato evidenziato come un volume telesistolico > 60 ml/m^2 ed un volume telediastolico > 150 ml/m^2 erano associati ad alto rischio di eventi[34].

Henry et al.[57,58] nel 1980 proposero, in uno studio considerato punto di riferimento per molti anni, come indice prognostico negativo un DTS > 55 mm. Successivamente tale parametro è stato ritenuto troppo rigido e soggetto ad importanti limitazioni. Fioretti et al.[59], infatti, dimostrarono che non esistevano differenze per le complicanze postoperatorie sulla base del DTS; anche in pazienti con DTS > 55 mm era possibile ottenere un buon risultato operatorio ed attribuirono la peggiore prognosi segnalata da Henry et al., alla diversa protezione miocardica intraoperatoria e al tipo di protesi.

Un altro indice utilizzato è il rapporto raggio/spessore telediastolico, ottenuto dividendo la metà del diametro telediastolico (DTD) VS per lo spessore della parete posteriore (oppure per la media degli spessori della parete posteriore e del setto interventricolare): un rapporto raggio/spessore > 4 rifletterebbe un'ipertrofia inadeguata e sarebbe predittivo di persistenza della disfunzione VS postoperatoria.

La valutazione della severità del rigurgito aortico, nonostante i metodi proposti in letteratura ed adottati nella pratica clinica, presenta ancora importanti limitazioni. Se è più semplice distinguere le forme lievi da quelle severe, di più difficile quantificazione risultano le forme intermedie. La quantificazione non invasiva più attendibile di un rigurgito aortico si ottiene integrando le informazioni derivate da più metodi eco color Doppler quali la misura dell'area e della lunghezza del jet rigurgitante, del rapporto tra area del jet/area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, misura dello "slope" e del tempo di dimezzamento e la valutazione del flusso retrogrado in aorta toracica discendente ed addominale[60-66]. Altri metodi di quantificazione del rigurgito (eco tridimensionale, PISA, vena contracta) per le numerose limitazioni sia teoriche che pratiche non rivestono attualmente significato clinico[67-69].

Una metodica che si sta rivelando utile e promettente nello studio dell'IA è la risonanza magnetica[70-76]. La metodica è in grado di offrire informazioni morfofunzionali estremamente affidabili e ripetibili (stima precisa di massa, dimensioni, cinesi, volumi), non risente di fattori limitanti quali la conformazione toracica, è multiplanare, riproducibile e consente uno studio accurato della radice aortica. Uno dei maggiori vantaggi di tale tecnica è la possibilità, utilizzando le curve "phase velocity mapping", di avere misure quantitative precise e ripetibili del volume e della frazione rigurgitante, tanto che tale valutazione, come sottolineato da Chatzimavroudis et al.[76], può essere considerata il "gold standard to quantify blood flow". La misura non è influenzata, inoltre, dalla presenza di rigurgiti di altre valvole cardiache.

L'aumento dell'interesse dei cardiologi verso la metodica e la sempre maggiore diffusione della macchina, renderanno lo studio dell'IA con risonanza magnetica un punto di riferimento importante per il follow-up e per ottimizzare il timing chirurgico[70-76]. Attualmente le linee guida[36] propongono la risonanza magnetica in caso di eco non ottimale o al posto dell'angiocardioscintigrafia da sforzo nei pazienti con dati eco non certi e/o discordanti con la clinica. Sicuramente la maggiore disponibilità della macchina e la competenza nell'uso della metodica renderanno più estensive le suddette indicazioni.

Il cateterismo cardiaco, che ha apportato dati fisiopatologici non ottenibili con altre metodiche, trova la maggiore indicazione per valutare l'eventuale coronaropatia associata. Non trova più indicazione per valutare la diagnosi e la quantificazione del rigurgito valvolare; nella grande maggioranza dei casi, infatti, è sufficiente l'esame ecocardiografico e, quando necessario, l'esame con risonanza magnetica. Le linee guida[36], tuttavia, consigliano il cateterismo nei rari casi di risultati dubbi dei test non invasivi ed in caso di discrepanza tra dati non invasivi e quadro clinico.

Terapia medica

Lo scopo della terapia medica dovrebbe essere quello di prolungare il periodo asintomatico preservando la funzione ventricolare e ritardare la chirurgia.

Il razionale dell'impiego dei vasodilatatori è quello di ottenere condizioni di carico più favorevoli con riduzione del volume rigurgitante, secondario all'abbassamento delle resistenze periferiche, e conseguente riduzione degli alti livelli di stress sistolico, delle dimensioni ventricolari e dell'ipertrofia e con preservazione della funzione VS[14,77].

Nell'IA effetti benefici, anche se con efficacia diversa, sono stati dimostrati dopo terapia cronica con idralazina[78,79], captopril[80-82], enalapril[83], quinapril[84] e nifedipina[85].

Un nostro studio ha dimostrato come la terapia con captopril ha effetti favorevoli sulle dimensioni e sulla massa del ventricolo sinistro. Le variazioni sono risultate significative già dopo 6 mesi di terapia, ma gli effetti benefici si sono mantenuti invariati per tutta la durata dello studio[80,81].

Scognamiglio et al.[85] hanno dimostrato che la terapia con nifedipina, rispetto alla digitale, influenza in modo favorevole la storia naturale dell'IA rallentando la progressione della malattia e ritardando la chirurgia. Nello stesso studio è stato affrontato il problema se il ritardo dell'intervento, favorito dalla terapia vasodilatatrice, potesse avere un effetto negativo sulla funzione VS dopo la chirurgia: il confronto fra i due gruppi (pazienti operati per sintomi o per comparsa di disfunzio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

ne ventricolare) non ha mostrato differenze nel recupero della funzione VS.

Non sono disponibili dati similari sull'uso degli ACE-inibitori; anche se tali farmaci hanno dimostrato un effetto favorevole sul decorso clinico[86] ed un effetto benefico sulla risposta del ventricolo sinistro al carico rigurgitante[80-84,86], per cui si può immaginare che essi siano ugualmente utili, ma non ci sono dimostrazioni scaturite da studi controllati, come invece è avvenuto per la nifedipina (Tab. II)[78,79,81,83-85,87].

Uno studio di diretta comparazione tra ACE-inibitori e nifedipina potrebbe essere utile ed appropriato.

In conclusione i vasodilatatori non sono alternativi alla chirurgia e non ci sono dati che ne raccomandino l'impiego in pazienti asintomatici con lieve IA e con normali o solo lievemente aumentate dimensioni ventricolari.

I vasodilatatori andrebbero somministrati[36]:
• in pazienti asintomatici con rigurgito aortico moderato e severo, con buona funzione VS ed aumento delle dimensioni ventricolari;
• in pazienti asintomatici e con ogni grado di ipertensione arteriosa e rigurgito; l'ipertensione, infatti, fa aumentare il flusso di rigurgito;
• in pazienti con rigurgito severo che hanno sintomi e/o disfunzione ventricolare quando non è più possibile effettuare l'intervento chirurgico per fattori cardiaci o non cardiaci;
• come terapia di breve termine per migliorare le condizioni emodinamiche nei pazienti compromessi prima dell'AVR.

Il rischio di porre indicazione tardiva all'intervento per l'effetto cosmetico dei vasodilatatori con ritardata comparsa dei sintomi, può essere evitato se i pazienti sono seguiti con controlli seriati e valutando parametri riproducibili[86].

Per quanto riguarda la terapia digitalica Braunwald[28] la consiglia, in associazione ai vasodilatatori, nei pazienti con grave rigurgito aortico, dilatazione del ventricolo sinistro anche se a ritmo sinusale ed asintomatici.

Bradiaritmie e fibrillazione atriale sono mal tollerate da questi pazienti e, se possibile, bisogna cercare di impedirne l'insorgenza[28].

Quando pensare all'intervento chirurgico nel paziente asintomatico

Lo scopo della chirurgia nell'IA è quello di diminuire i sintomi, prevenire danni miocardici irreversibili e prolungare la vita. La scelta chirurgica deve tener conto che, a differenza della valvulopatia mitralica, richiede quasi sempre una protesi valvolare, anche se negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per la chirurgia riparativa della valvola aortica: questi pazienti sono perciò sottoposti oltre che al rischio della chirurgia anche alle complicanze della protesi valvolare. La mortalità chirurgica, in casistiche allargate con associato intervento di bypass aortocoronarico è intorno al 2.4-4.9%[88,89].

In pazienti senza malattia coronarica ed in pazienti all'esordio dei sintomi o della disfunzione VS la mortalità è < 1%[31].

Anche le complicanze dovute alla protesi valvolare devono essere considerate nella scelta terapeutica: l'incidenza di serie complicanze dovute alla protesi è < 3%/anno, soprattutto se la terapia anticoagulante è seguita correttamente, con una mortalità < 1%/anno[88,89].

Se non esistono dubbi nel porre indicazione all'AVR all'inizio dei sintomi e/o ai primi segni di disfunzione VS (FE < 50%), la decisione è molto più difficile nei pazienti che non hanno queste due condizioni[48,90].

Nei pazienti asintomatici anche se con normale FE viene raccomandata l'AVR in caso di estrema dilatazione VS (DTD > 75 mm e DTS > 55 mm) per l'alto rischio di morte improvvisa di questi pazienti. Le donne tendono a sviluppare sintomi e/o disfunzione VS con dimensioni ventricolari minori rispetto all'uomo, e ciò può essere in relazione alla superficie corporea, anche se non ci sono linee guida che suggeriscono di correggere le dimensioni ventricolari in rapporto alla superficie corporea, in questi casi può essere di aiuto il giudizio clinico sul singolo caso[91].

Nei pazienti con severa IA e normale FE, quando il grado di dilatazione non raggiunge, ma è vicino (DTD 75 mm, DTS 55 mm), è consigliabile effettuare frequenti controlli ecocardiografici ogni 4-6 mesi. È comunque consigliabile raccomandare in tali pazienti l'AVR in caso di scarsa tolleranza allo sforzo o anormale risposta dei parametri emodinamici all'esercizio. L'inter-

Tabella II. Principali studi sull'impiego in cronico di vasodilatatori nell'insufficienza aortica.

Studio	Farmaco	N. pazienti	Mesi	VTD	VTS	FE	DTD	DTS
Kleaveland et al.[78], 1986	Idralazina	17	6	0	0	0	0	0
Greenberg et al.[79], 1988	Idralazina	80	24	–	–	+	0	0
Dumesnil et al.[87], 1990	Idralazina	7	36				–	–
Lin et al.[83], 1994	Enalapril	76	24	–	–	0		
Schon et al.[84], 1994	Quinazil	12	12	–	–	+	–	–
Scognamiglio et al.[85], 1994	Nifedipina	72	12	–		+		
Bisignani et al.[81], 1997	Captopril	11	24			+	–	–

DTD = diametro telediastolico; DTS = diametro telesistolico; FE = frazione di eiezione; VTD = volume telediastolico; VTS = volume telesistolico. 0 invariato; – diminuito; + aumentato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

vento è anche generalmente indicato in caso di concomitante dilatazione della radice aortica (> 50 mm).

La Task Force dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association ha pubblicato delle linee guida sulle indicazioni chirurgiche nell'IA e sono riportate nella tabella III[36,90].

Anche nel paziente sintomatico con grave disfunzione VS (FE < 25% o DTS > 60 mm) la scelta chirurgica non è semplice se si considerano i dati di mortalità perioperatori ed il recupero della funzione VS. L'AVR, infatti, in tali pazienti continua ad essere associata, nonostante i progressi chirurgici ed anestesiologici, ad un maggior rischio di mortalità, circa il 10%, e con mortalità postoperatoria nei primi 5 anni molto alta[92].

Dobbiamo chiederci, perciò, "quando è troppo tardi per inviare tale paziente al chirurgo"? È un importante dilemma e non sempre di facile soluzione. L'intervento deve essere considerato in pazienti sintomatici con classe funzionale NYHA II o III soprattutto se sintomi e disfunzione sono di recente insorgenza o se si ha un miglioramento dei parametri emodinamici dopo un breve periodo di terapia intensiva con vasodilatatori e/o agenti inotropi.

Tabella III. Raccomandazioni per la sostituzione valvolare nell'insufficienza aortica cronica severa[36,90].

Indicazioni	Classe
1. Pazienti con classe funzionale NYHA III o IV e funzione sistolica VS conservata (definita come FE normale a riposo ≥ 50%).	I
2. Pazienti con classe funzionale II e funzione sistolica VS conservata, ma progressiva dilatazione VS o FE che tende a ridursi a riposo durante studi seriati o ridotta tolleranza allo sforzo durante test da sforzo.	I
3. Pazienti con classe funzionale CCS II o gradi maggiori di angina, con o senza arteriopatia coronarica.	I
4. Paziente sintomatico o asintomatico con disfunzione VS lieve o moderata a riposo (FE 25-49%).	I
5. Pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico o altri interventi chirurgici sull'aorta o su altre valvole.	I
6. Pazienti con classe funzionale NYHA II e funzione sistolica VS conservata (FE > 50%) con dimensioni e funzione VS stabili in studi seriati e tolleranza allo sforzo stabile.	IIa
7. Pazienti asintomatici con funzione sistolica VS normale (FE > 50%) ma con dilatazione VS severa (DTD > 75 mm o DTS > 55 mm) (considerare una soglia più bassa per piccola superficie corporea; è sempre richiesto un giudizio clinico).	IIa
8. Pazienti con disfunzione VS severa (FE > 25%).	IIb
9. Pazienti asintomatici con normale funzione sistolica a riposo (FE > 50%) e progressiva dilatazione VS, quando il grado di dilatazione è moderatamente severo (DTD 70-75 mm e DTS 50-55 mm).	IIb
10. Pazienti asintomatici con funzione sistolica normale a riposo (FE > 50%) ma con declino della FE durante:	III
- angiografia da sforzo con radionuclidi	IIb
- eco-stress.	III
11. Pazienti asintomatici con normale funzione sistolica a riposo (FE > 50%) e dilatazione VS con grado di dilatazione non severo (DTD < 70 mm, DTS < 50 mm).	III

DTD = diametro telediastolico; DTS = diametro telesistolico; FE = frazione di eiezione; VS = ventricolare sinistra.

Le conclusioni delle linee guida[36], comunque, rendono ancora più complessa la decisione clinica in questi pazienti perché così scrivono: "Tuttavia, anche in pazienti sintomatici con classe NYHA IV e FE < 25%, l'alto rischio associato all'AVR e susseguente gestione terapeutica della disfunzione ventricolare postoperatoria, costituisce un'alternativa migliore al rischio cui va incontro il paziente se lasciato in sola terapia medica". Tale affermazione è rafforzata dal recente lavoro di Chaliki et al.[42] che dimostra come nonostante una più alta mortalità (7.7%) intraoperatoria nel gruppo dei pazienti con IA severa e marcata depressione della FE (< 35%), la maggioranza dei pazienti (75%) mostra un miglioramento postoperatorio senza comparsa di insufficienza cardiaca a 10 anni dall'intervento. Gli autori concludono con l'affermazione che nei pazienti con IA severa una marcata riduzione della FE non deve essere considerata una controindicazione all'intervento[42].

Conclusioni

In conclusione, la gestione clinica del paziente con IA cronica rimane un importante problema clinico e per certi versi ancora aperto, e sul quale non esiste un accordo unanime su quale sia la strategia migliore da adottare.

Nella figura 3[36] è riportata una flow-chart che sintetizza il comportamento del medico di fronte ad un paziente con IA. La valutazione basale è una tappa importante che dovrà servire da riferimento per i controlli successivi. Considerato l'elevato contenuto informativo, anche in termini decisionali, che rivestono le misure ecocardiografiche nei pazienti con IA, in particolare le misure semplici e riproducibili come i diametri del ventricolo sinistro e la FE, è imperativo che queste misurazioni vengano rilevate con estrema precisione e scrupolo dall'operatore.

Se il paziente è asintomatico, ha normale funzione VS e dimensioni ventricolari solo lievemente aumentate (DTD < 60 mm, DTS < 45 mm), si può stabilire un primo controllo a 3 mesi dalla valutazione iniziale e, in caso di condizioni stabili, si programmano controlli ogni 6-12 mesi. In caso di DTD > 60 mm, che si mantiene stabile nel tempo, è utile una valutazione clinica ogni 6 mesi ed un eco ogni 12 mesi, se invece tale paziente è alla prima osservazione è utile rivalutarlo dopo i primi 3 mesi. Nei pazienti con normale FE, ma con DTD più marcato > 70 mm e DTS > 50 mm, nei quali il rischio di sviluppare sintomi o disfunzione VS è tra il 10 e 20%/anno, è ragionevole un controllo clinico ed ecocardiografico ravvicinato ogni 4-6 mesi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

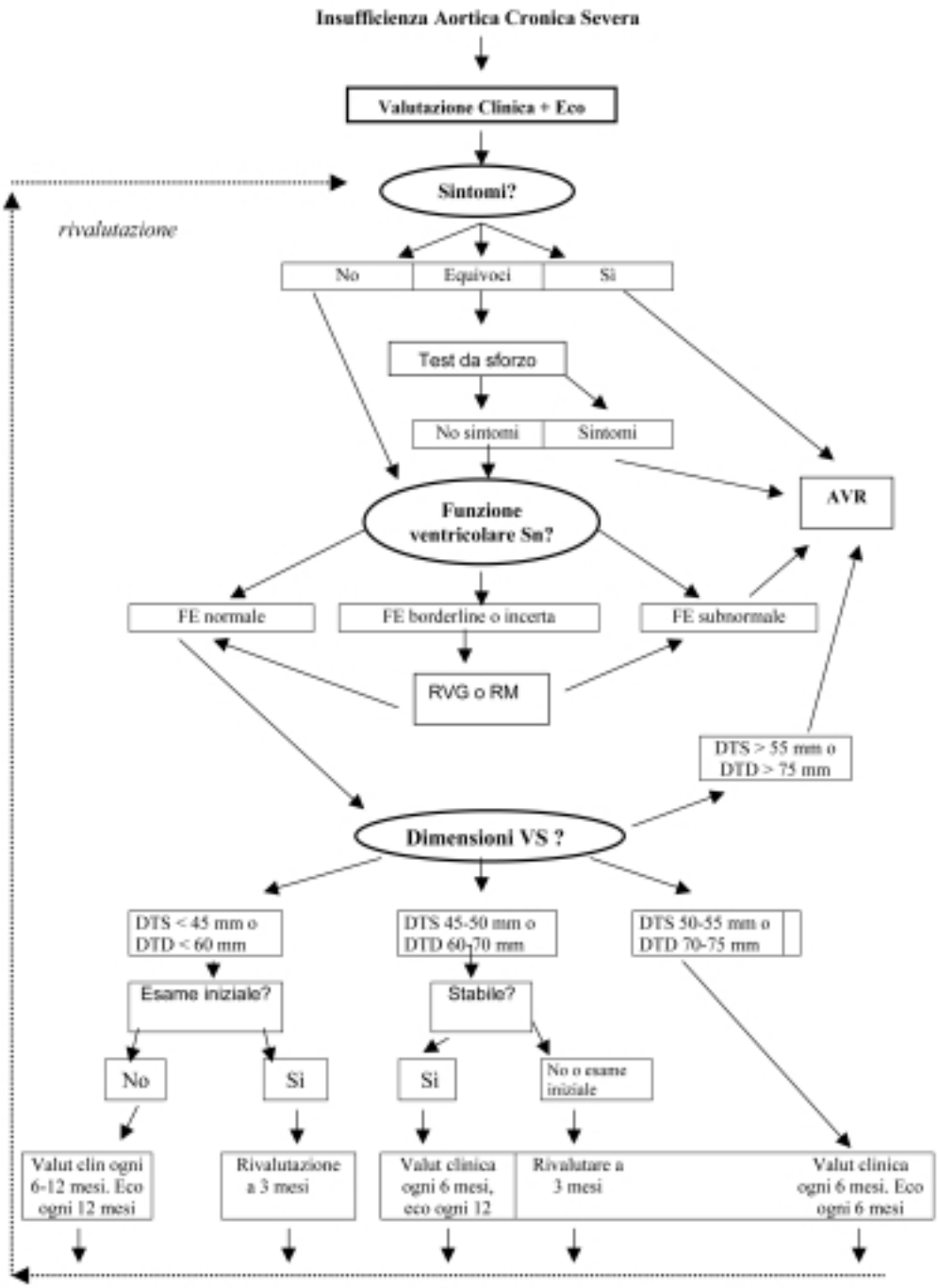

Figura 3. *Raccomandazioni per la valutazione del paziente con insufficienza aortica. La valutazione basale è una tappa importante della gestione della valvulopatia. In alcuni centri con esperienza di angiocardioscintigrafia (RVG) o di risonanza magnetica (RM), la valutazione funzionale può essere eseguita con tali tecniche, soprattutto in caso di dati eco non ottimali o incerti. Il cateterismo può essere indicato in caso di discordanza tra clinica ed altri dati strumentali (eco). La coronarografia trova indicazione per valutare l'eventuale coronaropatia associata in base all'età, sintomi e fattori di rischio coronarico. La dizione "esame iniziale" si riferisce alla prima valutazione e quindi alle misure ecocardiografiche effettuate alla prima osservazione del paziente. AVR = sostituzione valvolare aortica; DTD = diametro telediastolico; DTS = diametro telesistolico; FE = frazione di eiezione. Da Bonow et al.[36], modificata.*

In caso di severa IA con paziente sedentario e/o sintomi equivoci può essere utile un test da sforzo per chiarire il quadro clinico, valutare la capacità funzionale e la risposta emodinamica all'esercizio e per porre, insieme agli altri parametri, l'eventuale indicazione all'AVR.

In caso di misure ecocardiografiche dei parametri che quantificano la funzione VS incerte o subottimali e/o discordanti con la clinica, possono risultare utili l'angiocardioscintigrafia o la risonanza magnetica.

Nei pazienti sintomatici o con funzione VS subnormale o con estrema dilatazione ventricolare (DTD > 75 mm, DTS > 55 mm) l'AVR, come già ricordato, diventa scelta obbligata.

La decisone se lasciare il paziente in terapia medica o avviarlo alla chirurgia non dovrà, comunque, basarsi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

su un singolo numero o parametro, anche perché la comparsa di disfunzione VS rappresenta un *continuum* ed una singola misura non può essere in assoluto il limite fra il normale e l'anormale. Una migliore conoscenza della fisiopatologia molecolare e dei meccanismi genetici responsabili delle alterazioni miocardiche che condizionano la risposta del ventricolo alla valvulopatia potrà, in futuro, affinare le nostre capacità prognostiche e le scelte terapeutiche[43]. Attualmente solo la conoscenza della storia naturale dell'IA ed il compendio dei dati clinici e strumentali[93] porteranno alla decisione migliore nel singolo paziente, ricordando che "… it is never possible to make a really asymptomatic patient feel better through surgery. To advise surgery in an asymptomatic patient, there must be unequivocal evidence that the future benefits make the present real risks of surgery worthwhile"[94].

Riassunto

La gestione del paziente asintomatico con insufficienza aortica cronica è un importante problema clinico e per certi versi ancora aperto. Un corretto inquadramento del paziente dovrà tenere conto della fisiopatologia e della storia naturale della malattia, ma anche dei risultati ottenibili con la terapia medica e chirurgica. L'insufficienza aortica è un modello di sovraccarico combinato di volume e di pressione, in cui una nuova espressione genetica indotta dall'ipertrofia modifica contrattilità e scheletro del cuore. Si descrive la storia naturale della valvulopatia ed il brusco e deleterio cambiamento che essa subisce con la comparsa dei sintomi. Nell'articolo vengono discussi in modo dettagliato ed alla luce delle recenti linee guida quali sono i parametri clinici e strumentali che portano alla migliore decisione terapeutica nel singolo paziente.

In particolare si sottolinea l'importanza della funzione ventricolare come parametro che condiziona la sopravvivenza ed i risultati postoperatori e di alcuni semplici e ripetibili parametri ecocardiografici, come i diametri ventricolari, per seguire nel tempo l'evoluzione della malattia.

Viene anche discusso l'uso dei vasodilatatori e le indicazioni chirurgiche. Una corretta indicazione all'intervento di sostituzione valvolare dovrebbe essere posta al momento della comparsa dei sintomi e/o precocemente ai primi segni di disfunzione ventricolare sinistra o, nei casi di estrema o progressiva dilatazione ventricolare, anche in presenza di normale frazione di eiezione.

In definitiva la gestione del paziente con insufficienza aortica cronica si concretizza nel definire il momento giusto per la chirurgia con il minor rischio ed il maggior vantaggio.

Parole chiave: Chirurgia valvolare; Insufficienza aortica; Terapia medica.

Bibliografia

1. Ross J Jr. Adaptations of the left ventricle to chronic volume overload. Circ Res 1974; 35 (Suppl II): II64-II70.
2. Ross J Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgery therapy. J Am Coll Cardiol 1985; 72: 811-26.
3. Dalla Volta S. Trattamento dello scompenso nei vizi valvolari. In: Rovelli F, ed. Cardiologia 1986. Atti del XX Corso di Aggiornamento, Centro A De Gasperis. Milano: Ed Librex, 1986: 253-9.
4. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. Mayo Clin Proc 1984; 59: 835-41.
5. Becker AE. Surgical and pathological anatomy of aortic valve and root. Op Tech Cardiac Thorac Surg 1996; 1: 3014-21.
6. Antonini-Canterin F, Burelli C, Pavan D, Cassin M, Nicolosi GL. Valvulopatia aortica. In: ANMCO, ed. Trattato di cardiologia. Vol II. Milano: Excerpta Medica, 2000: 1757-90.
7. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1999; 15: 897-902.
8. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenital bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and literature review of 2715 additional cases. Mayo Clin Proc 1999; 74: 14-26.
9. Tonnemacher D, Reid C, Kawanishi D, et al. Frequency of myxomatous degeneration of the aortic valve as a cause of isolated aortic regurgitation severe enough to warrant aortic valve replacement. Am J Cardiol 1987; 60: 1194-6.
10. Allen WM, Matloff JM, Fishbein MC. Myxoid degeneration of the aortic valve and isolated severe aortic regurgitation. Am J Cardiol 1985; 55: 439-44.
11. Ryan DH, Bray GA, Helmcke F, et al. Serial echocardiographic and clinical evaluation of valvular regurgitation before, during, and after treatment with fenfluramine or dexfenfluramine and mazindol or phentermine. Obes Res 1999; 7: 313-22.
12. Carabello BA. Progress in mitral and aortic regurgitation. Prog Cardiovasc Dis 2001; 43: 457-75.
13. Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. Chest 1997; 111: 1702-9.
14. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1083-91.
15. Reimold SC, Orav EJ, Come PC, Caguioa ES, Lee RT. Progressive enlargement of the regurgitant orifice in patients with chronic aortic regurgitation. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 259-65.
16. Corrigan DJ. On permanent patency of the aorta or inadequacy of the aortic valves. Edinburgh Med Surg J 1832; 37: 225-45.
17. Firth BG, Dehmer GJ, Nicod P, Willerson JT, Hillis LD. Effect of increasing heart rate in patients with aortic regurgitation. Am J Cardiol 1982; 49: 1860-6.
18. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968; 38 (Suppl V): V61-V67.
19. Ricci DR, Mason MA. Ventricular performance in chronic aortic regurgitation: application to the conception of afterload mismatch and preload reserve. (abstr) Clin Res 1982; 30: 18A.
20. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 916-23.
21. Scognamiglio R, Fasoli G, Nistri S, Palisi M, Dalla Volta S.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

ACE-inibitori o vasodilatatori nel trattamento delle insufficienze valvolari. In: Rovelli F, ed. Cardiologia 1995. Atti del XX Corso di Aggiornamento, Centro A De Gasperis. Milano: Ed Librex, 1995: 692-9.
22. Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. N Engl J Med 1990; 322: 100-10.
23. Scognamiglio R, Roelandt J, Fasoli G, et al. Relation between myocardial contractility, hypertrophy and pump performance in patients with chronic aortic insufficiency: an echocardiographic study. Int J Cardiol 1984; 6: 473-84.
24. Scognamiglio R, Fasoli G, Ponchia A, et al. Valutazione strumentale dell'insufficienza aortica ai fini terapeutici. In: Cardiologia 1992. Atti del 26° Convegno Centro A De Gasperis. Milano: Ed Librex, 1992: 834-9.
25. Mann DL. Pathophysiology of valvular heart disease: basic mechanism. Curr Opin Cardiol 1991; 6: 191-6.
26. Grossman W, Jones A, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 1975; 56: 56-64.
27. Borer JS, Truter S, Herrold EM, et al. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. Circulation 2002; 105: 1837-42.
28. Braunwald E. Cardiopatie valvolari. In: Braunwald E, ed. Malattie del cuore. IV edizione. Padova: Piccin Nuova Libraria, 1994: 586-686.
29. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. Circulation 1988; 78: 1108-20.
30. Bonow RO, Epstein SE. Is preoperative left ventricular function predictive of survival and functional results after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation? J Am Coll Cardiol 1987; 10: 713-6.
31. Domenicucci S, Severino S. Insufficienza valvolare aortica severa in paziente asintomatico: quando pensare all'intervento chirurgico. G Ital Cardiol 1996; 26: 605-16.
32. Bonow R, Rosine D, Maron B, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after valve replacement for chronic aortic regurgitation: influence of duration of preoperative left ventricular dysfunction. Circulation 1984; 70: 570-9.
33. Bonow RO, Douglas RR, McIntosh CL, et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. Circulation 1983; 68: 509-17.
34. Siemienczuk D, Greenberg B, Morris C, et al. Chronic aortic insufficiency: factors associated with progression to aortic valve replacements. Ann Intern Med 1989; 110: 587-92.
35. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991; 84: 1625-35.
36. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. 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). Circulation 1998; 98: 1949-84.
37. Hoshino PK, Gaasch WH. When to intervene in chronic aortic regurgitation. Arch Intern Med 1986; 146: 349-52.
38. Greves J, Rahimtoola SH, McAnulty JH. Preoperative criteria predictive of late survival following valve replacement for severe aortic regurgitation. Am Heart J 1981; 101: 300-8.
39. Bonow RO, Rosing DR, Kent KM. Timing of operation for chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1982; 50: 325-36.
40. Cunha CL, Giuliani ER, Fuster V. Preoperative M-mode echocardiography as a predictor of surgical results in chronic aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79: 256-65.
41. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation 1982; 66: 1105-10.
42. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation 2002; 106: 2687-93.
43. Borer JS. Aortic valve replacement for the asymptomatic patient with aortic regurgitation: a new piece of the strategic puzzle. Circulation 2002; 106: 2637-9.
44. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. Circulation 1999; 99: 1851-7.
45. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle E, Pasternack B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation. Criteria predictive of death, congestive heart failure, and angina in young patients. Circulation 1971; 44: 368-80.
46. Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med 1996; 100: 149-56.
47. Ardehali A, Segal J, Cheitlin MD. Coronary blood flow reserve in acute aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 1996; 25: 1387-92.
48. Barlow JB. Cardiologic aspects of aortic valve surgery - who? when? what? Isr J Med Sci 1996; 32: 821-31.
49. Timmermans P, Willems JL, Piessens J, De Geest H. Angina pectoris and coronary artery disease in severe aortic regurgitation. Am J Cardiol 1988; 61: 826-9.
50. Tsai TP, Denton TA, Chaux A, et al. Results of coronary artery bypass grafting and/or aortic or mitral valve operation in patients ≥ 90 years of age. Am J Cardiol 1994; 74: 960-2.
51. Lytle BW, Cosgrove DM, Gill CC, et al. Aortic valve replacement combined with myocardial revascularization. Late results and determinants of risk for 471 in-hospital survivors. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 402-14.
52. Greenberg B, Massie B, Thomas D, et al. Association between the exercise ejection fraction response and systolic wall stress in patients with chronic aortic insufficiency. Circulation 1985; 71: 458-65.
53. Gee D, Juni J, Santinga J, Buda AJ. Prognostic significance of exercise-induced left ventricular dysfunction in chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1985; 56: 605-9.
54. Lindsay J, Silverman A, Van Voorhees LB, Nolan NG. Prognostic implication of left ventricular function during exercise in asymptomatic patients with aortic regurgitation. Angiology 1987; 38: 386-92.
55. Borer JS, Herrold EM, Hochreiter C, et al. Natural history of left ventricular performance at rest and during exercise after aortic valve replacement for aortic regurgitation. Circulation 1991; 84 (Suppl III): III133-III139.
56. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. Circulation 1998; 97: 525-34.
57. Henry WL, Bonow RO, Borer JS, et al. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation: I. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. Circulation 1980; 61: 471-83.
58. Henry WL, Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation: II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients. Circulation 1980; 61: 484-92.
59. Fioretti P, Roelandt J, Bos RJ, et al. Echocardiography in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.120.10 Sun, 28 Apr 2024, 21:31:44

chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55 mm? Circulation 1983; 67: 216-21.
60. Nishimura RA, Vonk GD, Rumberger JA. Semiquantification of aortic regurgitation by different Doppler echocardiographic techniques and comparison with ultrafast computed tomography. Am Heart J 1994; 15: 1227-34.
61. Nicolosi GL, Pungercic E, Cervesato E, et al. Feasibility and variability of six methods for the echocardiographic and Doppler determination of cardiac output. Br Heart J 1988; 59: 299-303.
62. Mele D. Quantificazione dei rigurgiti valvolari. Che cosa offre di nuovo l'ecocardiografia? G Ital Cardiol 1995; 25: 1195-203.
63. Grayburn PA, Peshock RM. Non invasive quantification of valvular regurgitation. Getting to the core of the matter. Circulation 1996; 94: 119-21.
64. Dall'Aglio V, D'Angelo G, Moro E, et al. Interobserver and echo-angio variability of two-dimensional colour Doppler evaluation of aortic and mitral regurgitation. Eur Heart J 1989; 117: 133-9.
65. Dolan MS, Castello R, St Vrain JA, Aguirre F, Labovitz AJ. Quantitation of aortic regurgitation by Doppler echocardiography: a practical approach. Am Heart J 1995; 129: 1014-20.
66. Ekery DL, Davidoff R. Aortic regurgitation. Quantitative methods by echocardiography. Echocardiography 2000; 17: 293-302.
67. Belohlavek M, Foley DA, Gerber TC, Greenleaf JF, Seward JB. Three-dimensional reconstruction of color Doppler jets in the human heart. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7: 553-60.
68. Stato Y, Kawazoe K, Nasu M, Hiramori K. Clinical usefulness of proximal isovelocity surface area method using echocardiography in patients with eccentric aortic regurgitation. J Heart Valve Dis 1999; 8: 104-11.
69. Willett DL, Hall SA, Jessen ME, Wait MA, Grayburn PA. Assessment of aortic regurgitation by transesophageal color-Doppler imaging of the vena contracta: validation against an intraoperative aortic flow probe. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1450-5.
70. Honda N, Machida K, Hashimoto M. Aortic regurgitation: quantification with MR imaging velocity mapping. Radiology 1993; 186: 189-94.
71. Casolo GC, Rega L. Malattie valvolari. In: Hoffman E, Midiri M, eds. Risonanza magnetica cardiovascolare. Napoli: Gnocchi, 1996: 270-94.
72. Di Cesare E, Corridoni C, di Renzi P, Marsili E, Fedele F. Insufficienza valvolare aortica: RM vs ecocardiografia color Doppler. Cardiologia 1991; 2 (Suppl 2): 79-80.
73. Dulce MC, Mostbeck GH, O'Sullivan M, Cheitlin M, Higgins CB. Severity of aortic regurgitation: interstudy reproducibility of measurements with velocity-encoded cine MR imaging. Radiology 1992; 185: 234-40.
74. Globits S, Frank H, Mayr H. Quantitative assessment of aortic regurgitation by magnetic resonance imaging. Eur Heart J 1992; 13: 78-83.
75. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Pettigrew RI, Walker PG, Yoganathan AP. Quantification of the aortic regurgitation volume with magnetic resonance phase velocity mapping: a clinical investigation of the importance of imaging slice location. J Heart Valve Dis 1998; 7: 94-101.
76. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Walker PG, Yoganathan AP, Pettigrew RI. Evaluation of the precision of magnetic resonance phase velocity mapping for blood flow measurements. J Cardiovasc Magn Reson 2001; 3: 11-9.
77. Rahimtoola SH. Vasodilator therapy in chronic severe aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 430-2.
78. Kleaveland JP, Keichek N, McCarthy DM, et al. Effects of six-month afterload reduction therapy with hydralazine in chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1986; 57: 1109-16.
79. Greenberg BH, Massie B, Bristow JD, et al. Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomised double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Circulation 1988; 78: 92-103.
80. Bisignani G, Guzzo D, Serafini O, Plastina F. Long-term captopril results in patients with chronic regurgitation: echocardiographic evaluation. (abstr) Eur Heart J 1992; 13 (Suppl): 410.
81. Bisignani G, Serafini O, Caporale R, Guzzo D, Plastina F. Terapia a lungo termine con captopril in pazienti asintomatici con insufficienza aortica cronica di grado severo. G Ital Cardiol 1997; 27: 925-30.
82. Globits S, Blake L, Bourne M, et al. Assessment of hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic aortic regurgitation by using velocity-encoded cine magnetic resonance imaging. Am Heart J 1996; 131: 289-93.
83. Lin M, Chiang HT, Lin SL, et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1046-53.
84. Schon HR, Schroter G, Barthel P, et al. Effects of 12-month quinapril therapy in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. J Heart Valve Dis 1994; 3: 500-9.
85. Scognamiglio R, Rahimtoola MB, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. N Engl J Med 1994; 331: 689-94.
86. Bonow RO. Management of chronic aortic regurgitation. N Engl J Med 1994; 331: 736-7.
87. Dumesnil JG, Tran K, Dagenais GR. Beneficial long-term effects of hydralazine in aortic regurgitation. Arch Intern Med 1990; 150: 757-60.
88. Aoyagi S, Oryoji A, Nishi Y, Tanaka K, Kosuga K, Oishi K. Long-term results of valve replacement with the St Jude Medical valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 1021-9.
89. Scott WC, Miller DC, Havenich A, et al. Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. Discriminant analysis of 1479 operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 400-13.
90. Katz AS, Devereux RB. Timing of surgery in chronic aortic regurgitation. Echocardiography 2000; 17: 303-11.
91. Carabello BA. Aortic regurgitation in women. Circulation 1996; 94: 2355-7.
92. Green R, Miller DC. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. J Heart Valve Dis 1997; 6: 562-79.
93. Hicks GL, Massey HT. Update on indications for surgery in aortic insufficiency. Curr Opin Cardiol 2002; 17: 172-6.
94. Cheitlin MD. Finding "just the right moment" for operative intervention in the asymptomatic patient with moderate to severe aortic regurgitation. Circulation 1998; 97: 518-20.