

La progressione emodinamica della stenosi valvolare aortica nell'adulto: implicazioni per la gestione clinica del paziente asintomatico

Francesco Antonini-Canterin, Gian Luigi Nicolosi

U.O. di Cardiologia, Associazione per la Ricerca in Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Key words:
Aortic stenosis;
Echocardiography;
Prognosis.

In this review the issue of the progression of hemodynamic severity of asymptomatic aortic stenosis is analyzed. The role of several factors leading to faster progression of the disease is discussed. The knowledge of these findings is very helpful in order to evaluate the best strategy of follow-up in these patients. Another important point to clarify is the management of patients with mild or moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass graft surgery.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 478-485)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 19 settembre 2001; accettato il 27 settembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Antonini-Canterin

U.O. di Cardiologia
Associazione per la
Ricerca in Cardiologia
Azienda Ospedaliera
S. Maria degli Angeli
Via Montereale, 24
33170 Pordenone

La stenosi valvolare aortica, in seguito al significativo incremento della durata media di vita della popolazione ed al marcato declino della prevalenza del reumatismo articolare acuto, costituisce oggi la patologia valvolare di interesse cardiocirurgico di più comune riscontro in Italia e nel resto dei paesi industrializzati¹⁻⁵. Contestualmente a questa modifica radicale dell'epidemiologia delle valvulopatie si è assistito, grazie anche ai miglioramenti nelle tecniche chirurgiche e nella qualità delle terapie intensive postoperatorie, ad un progressivo allungamento dell'età limite in cui è possibile porre indicazione all'intervento di sostituzione valvolare, tanto che la chirurgia della stenosi aortica sta trasformandosi sempre più da chirurgia dell'"anziano" a chirurgia del "grande anziano". Tutto ciò ha comportato un cambiamento sostanziale dello scenario clinico ed organizzativo in cui i cardiologi si trovano ad operare, per cui molte delle "certezze" di pochi anni fa sono state rimesse completamente in discussione e nuovi interrogativi si affacciano continuamente sulla scena.

Una cognizione ormai ampiamente acquisita è che la stenosi valvolare aortica sia una malattia lenta e progressiva, caratterizzata da un periodo di asintomaticità molto lungo (anche di alcuni decenni), durante il quale l'ostacolo all'eiezione ventricolare sinistra viene compensato da vari meccanismi, in particolare dall'ipertrofia miocardica. Nella stenosi aortica degenerativo-cal-

cifica, la variante al giorno d'oggi di più frequente riscontro, la comparsa dei sintomi avviene in genere dopo la sesta-settima decade di vita, e anche più tardivamente, e coincide solitamente con la riduzione dell'area valvolare aortica al di sotto di 0.8-1.0 cm² e con il venir meno dell'efficacia dei meccanismi di compenso⁶. Tutto ciò determina uno squilibrio tra la funzione di pompa del ventricolo sinistro e l'eccesso di postcarico (afterload mismatch). Questa evenienza costituisce uno snodo cruciale nella storia naturale della malattia, provocando un repentino e drammatico peggioramento della prognosi⁷; è noto infatti che in assenza di intervento chirurgico, l'aspettativa media di vita è di circa 2-3 anni dopo l'insorgenza di angina pectoris o sincope e di 1-2 anni dopo un episodio di scompenso cardiaco congestizio (Fig. 1).

L'appropriatezza dell'indicazione all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica nei pazienti sintomatici, pertanto, è ormai da molti anni universalmente accettata e condivisa (classe I nelle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association)^{8,9}.

"Clinical decision-making" nella stenosi aortica asintomatica

Cosa fare in presenza di una stenosi aortica severa asintomatica è invece tuttora un problema piuttosto controverso ed oggetto

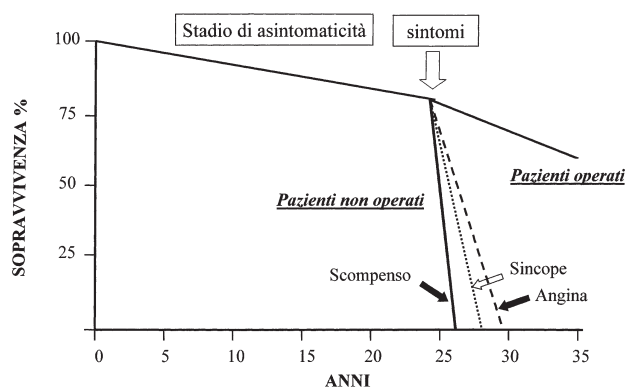


Figura 1. Curva di sopravvivenza nei pazienti con stenosi aortica. Alla comparsa dei sintomi la prognosi diviene infausta in tempi molto rapidi; l'intervento di sostituzione valvolare viceversa consente di ottenere aspettative di vita sovrapponibili quasi a quelle della popolazione generale. Da Ross e Braunwald⁷, modificata.

di discussioni e dibattiti sia in ambito congressuale che nella realtà clinica di tutti i giorni¹⁰⁻¹². Si contrastano infatti due scuole di pensiero: una (cara in particolare a molti cardiocirurghi) che raccomanda un intervento più precoce in condizioni elettive, ed un'altra (generalmente più diffusa tra i cardiologi clinici) che tende a preferire un atteggiamento attendista, con follow-up clinico ed ecocardiografico fino all'insorgenza dei sintomi. La controversia è ancora aperta perché nella valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'intervento precoce entrano in gioco numerosi fattori (fisiopatologici, clinici, ed anche organizzativi, tenendo conto delle diverse realtà locali), sui quali tutt'oggi non sono disponibili in letteratura informazioni completamente esaurienti e conclusive. Elementi a favore di un intervento più precoce, ancora nella fase di asintomaticità, sono essenzialmente tre: l'ipotetica prevenzione della morte improvvisa; la possibilità di operare elettivamente in condizioni tecniche ottimali con mortalità perioperatorie più basse (attorno all'1%, contro la mortalità del 3-5% ed oltre in casistiche non selezionate) ed infine la possibilità teorica di prevenire la comparsa di alterazioni strutturali irreversibili a carico del ventricolo sinistro (ipertrofia, fibrosi interstiziale), tali da pregiudicare un buon recupero funzionale postoperatorio.

Una questione importante e degna di attenta riflessione è quella della morte improvvisa. Alcuni studi hanno dimostrato infatti che l'incidenza di morte cardiaca nei pazienti con stenosi aortica in assenza di sintomi cardiaci premonitori è piuttosto bassa ($\leq 1\%$ /anno) e questo sembrerebbe controindicare l'intervento profilattico¹³⁻¹⁷. Tuttavia va considerato che una volta comparsi i sintomi, soprattutto nel paziente anziano, il peggioramento clinico è frequentemente molto accelerato, configurando una situazione di rischio molto elevato nelle realtà, non rare nel territorio nazionale, in cui gli accessi al laboratorio di emodinamica per la coronarografia preoperatoria ed alla cardiocirurgia sono difficili e presentano liste d'attesa molto lunghe.

Un altro elemento importante da considerare è che spesso il paziente viene erroneamente classificato, sia negli studi scientifici che nella pratica quotidiana, come asintomatico, in quanto tende a sottovalutare o addirittura a negare il proprio grado di compromissione funzionale; altri pazienti, anche inconsciamente, autolimitano progressivamente la propria attività motoria fino ad annullarla e si definiscono asintomatici anche se non lo sono. Sulla base di queste considerazioni sono apparse in letteratura segnalazioni sempre più convincenti sull'utilità della prova da sforzo nel paziente con stenosi aortica cosiddetta asintomatica^{18,19}.

Vanno ascritti a sfavore dell'intervento precoce, invece, il rischio di mortalità perioperatoria (bassa ma difficile da accettare nel paziente asintomatico) e le complicanze protesi-correlate²⁰⁻²². Tra queste vanno elencate: la disfunzione e/o il distacco di protesi (con un'incidenza approssimativa stimata dell'1%/anno); i fenomeni tromboembolici (1-2%/anno); le emorragie maggiori legate alla terapia anticoagulante orale (1%/anno); il rischio di endocardite infettiva (1%/anno). L'incidenza cumulativa di complicanze risulta del 4-5%, delle quali circa il 15% fatali (configurando una mortalità annua dell'1%).

In letteratura vi è un unico studio che abbia messo a confronto le due strategie (chirurgica ed attendista) nel paziente asintomatico con stenosi aortica importante. Si tratta dello studio classico, pubblicato da Pellicka et al.¹⁷ nel 1990, relativo all'esperienza della Mayo Clinic su 143 pazienti asintomatici con stenosi aortica significativa (gradiente di picco ≥ 64 mmHg). Durante un follow-up medio di 20 mesi si osservavano 2 morti tra i 30 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (mortalità del 6.6%) e 14 morti tra i 113 pazienti in terapia medica (mortalità del 12.4%), dei quali peraltro solo 3 riferibili alla stenosi aortica. I 3 pazienti morti a causa della stenosi aortica del gruppo "medico" avevano sviluppato sintomi almeno 3 mesi prima del decesso.

Commentando questo studio, Braunwald²³, in un editoriale divenuto famoso, affermava provocatoriamente che la causa più frequente di morte improvvisa in questi pazienti è proprio l'intervento chirurgico e concludeva perentoriamente che l'asintomatico non deve essere operato e che la controversia doveva ritenersi quindi appianata.

Una lettura attenta del lavoro di Pellicka et al.¹⁷ peraltro fa sorgere alcune perplessità. Innanzitutto si tratta di uno studio retrospettivo, non randomizzato, in cui la strategia veniva scelta unicamente sulla base delle opinioni personali del cardiologo curante: i gruppi non erano omogenei e si osservava una percentuale maggiore di soggetti di sesso femminile ed un gradiente più elevato nel gruppo chirurgico. Dei 30 pazienti operati, solo 23 erano stati trattati con sostituzione valvolare, 5 con valvuloplastica percutanea e 2 con decalcificazione chirurgica. Dei 2 pazienti deceduti nel gruppo "chirurgico", uno era una donna portatrice di carcinoma ovarico morta improvvisamente 13 giorni dopo una valvulo-

plastica con pallone e solo uno moriva per complicanze legate all'intervento di sostituzione valvolare. Nel gruppo "medico", a parte 4 decessi per cause neoplastiche, venivano considerate morti non legate alla stenosi aortica, in modo piuttosto discutibile, 2 casi di stroke, 1 caso di morte improvvisa con riscontro autoptico di dissezione della radice aortica, 1 caso di insufficienza renale, 2 decessi in corso di cateterismo cardiaco (non si può assolutamente escludere, anzi è verosimile, che almeno queste due morti si sarebbero potute evitare ponendo indicazione a cateterismo e quindi a sostituzione valvolare in uno stadio più precoce della malattia). La questione in realtà non pare definitivamente risolta e lo stesso Braunwald²⁴ in un'occasione successiva esprimeva un parere più prudente sull'argomento, sottolineando come l'intervento poteva avere un razionale, anche in assenza di sintomi, in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare quelli con disfunzione ventricolare sinistra, aritmie ventricolari, risposta anomala allo sforzo o gradienti dinamici sottovalvolari.

In effetti la decisione finale sul "timing" chirurgico ottimale nel singolo paziente con stenosi aortica severa asintomatica, alla luce degli studi disponibili oggi in letteratura e dell'esperienza quotidiana, non è sempre facile e deve necessariamente tener conto di numerosi altri fattori, tra i quali l'età biologica del soggetto, le eventuali patologie associate, la qualità di vita percepita e/o desiderata dal paziente nel presente e in un futuro più o meno ravvicinato, oltre a fattori misurabili, quali la severità emodinamica della stenosi valvolare, il grado di ipertrofia e di disfunzione ventricolare sinistra.

In questo scenario clinico non ancora completamente definito, informazioni molto utili ai fini della gestione routinaria di questi malati stanno provenendo dagli studi longitudinali sulla storia naturale della malattia, che cercano di individuare le modalità di progressione temporale della severità emodinamica, della stenosi valvolare e della presenza di eventuali indicatori di prognosi a distanza, con l'intento di permettere l'individuazione della decisione clinica nel singolo paziente.

Progressione della stenosi aortica

Studi invasivi. I primi studi sulla progressione emodinamica della stenosi aortica risalgono agli anni '70. Si tratta di studi emodinamici su pazienti che ripetevano un cateterismo cardiaco a distanza di anni da una prima valutazione invasiva²⁵⁻³¹. Questi lavori sono poco significativi per lo scarso numero delle casistiche e soprattutto per il "bias" legato al fatto che si tratta di popolazioni selezionate sulla base di una necessità clinica di un secondo cateterismo, generalmente per un peggioramento dei sintomi. Nonostante queste limitazioni, tali studi hanno fornito i primi interessanti dati, dimostrando un incremento annuo medio del gradiente di pressione variabile tra 6.5 e 11.6 mmHg e una riduzione annua di area valvolare oscillante tra -0.05 e -0.30 cm².

Questi studi inoltre hanno introdotto il concetto di "slow progression" e "rapid progression", identificando come fattori correlati ad una progressione accelerata l'età avanzata, l'eziopatogenesi degenerativo-calcifica della stenosi aortica, la portata cardiaca ridotta, l'area valvolare iniziale meno severamente stenotica.

Studi non invasivi. Informazioni più consistenti si sono ottenute dagli studi longitudinali non invasivi, comparsi in letteratura a partire dagli anni '90, eseguiti con esami ecocardiografici Doppler seriati^{18,32-36}. Questi studi comprendono casistiche più ampie e superano in parte il limite legato alla preselezione delle popolazioni esaminate. L'incremento annuo medio di velocità di picco Doppler transvalvolare aortica è variabile in questi studi tra 0.15 e 0.40 m/s/anno, mentre è stata osservata una riduzione media di area valvolare aortica tra -0.07 e -0.14 cm²/anno.

Fattori correlati ad una rapida progressione della stenosi aortica

Numerosi fattori hanno dimostrato di possedere un ruolo nella progressione del vizio valvolare, anche se gli studi pubblicati non sono univoci e i risultati appaiono talora contraddittori. Sicuramente i pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se sottoposti a dialisi, presentano una progressione nettamente più accelerata della malattia, dato confermato da numerosi studi³⁷⁻⁴¹. Questo fenomeno viene messo dai più in relazione alle elevate concentrazioni di calcio, fosforo e paratormone dovute all'iperparatiroidismo secondario che si osserva in questi malati; non è tuttavia ancora stato dimostrato se l'intervento di paratiroidectomia possa influire favorevolmente rallentando il fenomeno di calcificazione valvolare. È stato anche osservato recentemente in pazienti uremici che un elevato livello plasmatico di vitamina D3 può essere un fattore predisponente la rapida progressione⁴². È stato documentato inoltre che l'ipercalcemia, anche in assenza di insufficienza renale (ma in altre condizioni, quali l'iperparatiroidismo primitivo, la sarcoidosi, i tumori maligni), si associa ad un'aumentata incidenza di calcificazioni valvolari ed è stato ipotizzato un incremento della velocità di progressione della stenosi aortica in questi pazienti^{43,44}. Anche il morbo di Paget⁴⁵ e l'osteoporosi⁴⁶ sono stati messi in relazione al fenomeno, tanto che è stato suggerito che un'assunzione di supplementi di calcio nella dieta potrebbe rallentare la progressione della malattia. Questa ipotesi tuttavia è stata recentemente contraddetta da un altro lavoro, in cui si osservava al contrario come un incremento dell'assunzione di calcio favoriva la progressione della stenosi aortica⁴⁷.

Altri studi⁴⁸⁻⁵¹ hanno evidenziato un'azione sfavorevole dell'ipercolesterolemia, del diabete mellito, del fumo e dell'obesità. In particolare è stato evidenziato

come i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote tendano a sviluppare molto precocemente, oltre a lesioni ostruttive coronariche, anche un'infiltrazione xantomatosa delle cuspidi valvolari aortiche determinando una rapida comparsa di stenosi aortica emodinamicamente significativa⁵². Recentemente Palta et al.⁵³ hanno documentato in 170 pazienti con stenosi aortica una riduzione annua di area valvolare aortica di $-0.14 \pm 0.35 \text{ cm}^2$ nei pazienti con colesterolemia $> 200 \text{ mg/dl}$ contro una riduzione di $-0.07 \pm 0.19 \text{ cm}^2$ in quelli con colesterolemia $\leq 200 \text{ mg/dl}$ ($p = 0.04$). Sulla base di queste osservazioni Chui et al.⁵⁴ hanno sottolineato, in un lavoro pubblicato molto recentemente, la necessità di avviare uno studio randomizzato e controllato sull'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante nel rallentare l'evoluitività della stenosi aortica.

Un altro fattore che si è visto correlato ad una più rapida progressione è la coesistenza di calcificazione dell'anello mitralico⁵⁵. D'altra parte è una conoscenza pressoché acquisita, a partire dalla definizione di Roberts di "senile cardiac calcification syndrome" che l'aterosclerosi coronarica e degli altri distretti arteriosi, la calcificazione dell'anello mitralico e la stenosi valvolare aortica degenerativo-calcifica possano in definitiva essere considerate espressioni diversificate della stessa malattia, condividendone i medesimi fattori di rischio l'epidemiologia e riscontrandosi frequentemente associate tra loro^{56,57}. Il sesso maschile è stato posto in correlazione ad una progressione accelerata da Bahler et al.⁵¹, ma il dato non è stato confermato da altri lavori, verosimilmente perché, trattandosi di una malattia ad elevata prevalenza negli anziani, un eventuale fattore protettivo legato al sesso femminile viene ad essere annullato, analogamente a quanto si osserva nella malattia coronarica nelle fasce d'età più avanzate.

In realtà, nonostante molti fattori clinici siano risultati correlati significativamente ad un'evoluitività più rapida della stenosi aortica, nessuna di queste variabili si è dimostrata in grado di prevedere l'effettivo andamento della malattia nel singolo paziente⁵⁸.

Modelli di progressione

La valutazione dei pattern di progressione della stenosi aortica nel tempo è molto importante, in quanto se si riuscisse a dimostrare l'esistenza di un pattern di progressione lineare si potrebbe stimare il tempo necessario ad una stenosi lieve per diventare critica, semplicemente estrapolando il tasso di progressione temporale osservato tra i primi due esami, eseguiti ad esempio a distanza di 1 anno uno dall'altro.

Roger e Tajik⁵⁹ riportano un pattern lineare nella maggior parte dei casi da loro studiati, ma questo rilievo non è confermato da altri autori. Un pattern di progressione lineare in realtà si osserva in un certo numero di pazienti, ma in molti di essi l'andamento è non lineare (Fig. 2) e quindi non è possibile prevedere con

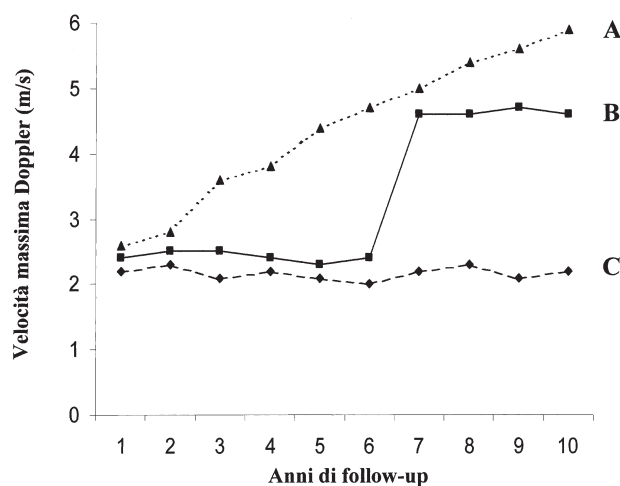


Figura 2. Modelli di progressione della stenosi aortica in 3 pazienti con stenosi aortica lieve seguiti con ecocardiogrammi seriali annuali per 10 anni. A: il paziente presenta un pattern di progressione lineare passando da una velocità del jet aortico iniziale di 2.6 m/s ad una finale di 5.9 m/s (tasso di incremento annuo di 0.33 m/s). B: il paziente presenta una progressione non lineare con gran parte dell'incremento di gradiente tra il sesto ed il settimo anno di follow-up. C: il paziente non modifica significativamente il grado di severità della stenosi aortica durante l'osservazione.

certezza il tempo necessario a sviluppare una stenosi aortica severa nel singolo paziente solo sulla base delle prime due osservazioni.

Esistono indicatori di outcome?

Lo studio di Otto et al.¹⁸, pubblicato nel 1997, è il primo che abbia cercato in modo sistematico di mettere in relazione la velocità di progressione della stenosi aortica alla prognosi a distanza. In 123 pazienti adulti con stenosi aortica (velocità massima-Vmax Doppler del jet aortico di $3.6 \pm 0.6 \text{ m/s}$ all'ingresso nello studio) seguiti annualmente con valutazione clinica, ecocardiografica ed ergometrica, con un follow-up medio di 2.5 ± 1.4 anni, i fattori correlati agli eventi (morte o sostituzione valvolare) risultavano: 1) la velocità iniziale del jet; 2) il tasso di progressione annua della velocità del jet. Quest'ultimo risultava di $0.23 \pm 0.22 \text{ m/s}$ nel gruppo "event-free" e di $0.45 \pm 0.42 \text{ m/s}$ nei pazienti con eventi al follow-up ($p < 0.001$).

In un lavoro di Rossi et al.⁶⁰ su 108 pazienti con stenosi aortica moderata o severa, i fattori correlati alla prognosi a distanza risultavano lo spessore del setto interventricolare e il diametro telesistolico del ventricolo sinistro e non il gradiente pressorio transvalvolare; in questo studio peraltro non veniva preso in considerazione l'andamento temporale del gradiente.

Un contributo molto importante alla comprensione del fenomeno proviene dal lavoro di Rosenhek et al.⁶¹, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2000. In questo studio, eseguito su 126 pazienti con stenosi aortica severa con un follow-up medio di $22 \pm$

18 mesi, i fattori che influivano in misura maggiore sulla negatività della prognosi erano: 1) l'estensione e l'entità delle calcificazioni valvolari e 2) il tasso annuo di incremento di velocità del jet aortico al Doppler. Veniva introdotto il cut-off > 0.3 m/s/anno per discriminare i pazienti con progressione rapida e pessima prognosi, dai pazienti con progressione lenta e prognosi nettamente migliore.

Gli studi pubblicati finora, tuttavia, sono generalmente limitati dalla scarsa numerosità delle casistiche e dalla durata relativamente breve del follow-up; vi sono inoltre molti dati sulle stenosi aortiche moderate e soprattutto severe e pochissime informazioni sulle stenosi aortiche lievi. Alcuni nostri dati preliminari, presentati recentemente, possono fornire alcuni nuovi spunti di riflessione a questo proposito⁶². Abbiamo studiato 1040 pazienti (544 maschi, 496 femmine, età media 67 ± 11 anni) seguiti con un follow-up medio di 45 ± 32 mesi ognuno con 4 ± 3 esami ecocardiografici. In base alla velocità iniziale del jet aortico i pazienti venivano divisi in tre gruppi: stenosi aortica lieve ($V_{\max} < 3$ m/s) = 550 pazienti; stenosi aortica moderata ($V_{\max} 3.0-3.9$ m/s) = 304 pazienti; stenosi aortica severa ($V_{\max} = 4$ m/s) = 186 pazienti. Venivano considerati come eventi la morte cardiaca e la sostituzione valvolare aortica. L'incremento medio della $V_{\max}$ era 0.12 ± 0.28 m/s nelle forme lievi, 0.22 ± 0.28 m/s in quelle moderate, 0.15 ± 0.34 m/s in quelle severe ($p < 0.001$). Un pattern di progressione rapida (≥ 0.3 m/s/anno) si osservava nel 13.4% delle stenosi aortiche lievi, nel 28.3% di quelle moderate e nel 23.7% di quelle severe ($p < 0.001$). Si osservavano eventi nell'8.7% nelle forme lievi, nel 38.5% nelle moderate, nel 68.3% nelle severe. I pazienti con pattern di progressione rapida presentavano un numero maggiore di eventi nel gruppo con stenosi aortica inizialmente lieve (28.4 vs 5.7%; $p < 0.001$) e moderata (61.6 vs 29.4%; $p < 0.001$), mentre nelle stenosi aortiche severe non si registrava una differenza statisticamente significativa negli eventi (72.7 vs 66.9%; $p = \text{NS}$).

I nostri dati, raccolti su una popolazione molto ampia e con follow-up più lungo rispetto agli studi pubblicati precedentemente, indicano che la progressione emodinamica della severità è più accelerata durante la fase in cui la stenosi aortica è moderata, rispetto a quando essa è lieve o severa. Il pattern di progressione rapida inoltre è fortemente correlato ad una maggiore probabilità di eventi a distanza soprattutto nelle stenosi aortiche lievi e moderate, mentre in quelle severe, in controtendenza rispetto a quanto riportato da Rosenhek et al.⁶¹, esso sembra essere sostanzialmente ininfluenza. È esperienza comune d'altra parte che nei pazienti già noti portatori di stenosi aortica severa, il peggioramento clinico è dovuto spesso più che ad una riduzione ulteriore dell'area valvolare, con incremento del gradiente, ad una compromissione della funzione ventricolare sinistra, che al contrario si accompagna frequentemente ad una riduzione del gradiente stesso.

Conoscenza della progressione della stenosi aortica: quali ricadute pratiche?

Le informazioni desumibili dagli studi longitudinali di progressione possono essere molto utili ai fini di una più corretta gestione clinica dei pazienti con stenosi aortica asintomatica. Vi sono infatti almeno due questioni, tuttora piuttosto dibattute, nelle quali la conoscenza di questo fenomeno può giocare un ruolo determinante: 1) quale strategia di follow-up adottare (ovvero: a che distanza di tempo è ragionevole programmare i controlli ecocardiografici?); 2) cosa fare in un paziente candidato a bypass aortocoronarico portatore di stenosi aortica lieve o moderata (ovvero: operare solo le coronarie o procedere subito ad un intervento combinato?).

Quale strategia di follow-up?

Le ultime linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association⁹, verosimilmente per motivi legati agli elevati costi dell'ecocardiografia nel sistema sanitario americano, sono piuttosto restrittive nel raccomandare l'esecuzione di ecocardiogrammi seriati nel paziente con stenosi aortica asintomatica. Viene considerato appropriato infatti programmare un controllo annuale solo nei pazienti con stenosi aortica severa, per monitorare eventuali modificazioni della funzione ventricolare sinistra, più che la riduzione dell'area valvolare. Nei pazienti con stenosi aortica moderata e lieve, invece, viene ritenuto sufficiente un esame ecocardiografico ogni 2 e ogni 5 anni, rispettivamente.

A nostro avviso un simile atteggiamento rischia talvolta di essere inadeguato, in quanto durante intervalli di tempo così prolungati in molti casi la stenosi aortica può progredire inaspettatamente verso una forma severa, la funzione ventricolare sinistra si può deteriorare e molti pazienti possono iniziare a sviluppare sintomi, che sfuggono all'attenzione del medico.

Nella nostra casistica⁶², un terzo circa dei pazienti con stenosi aortica lieve e due terzi di quelli con stenosi aortica moderata, in presenza di pattern di progressione rapida, presentavano eventi maggiori ad un follow-up medio di 4 anni. È da sottolineare, inoltre, che nel contesto di un moderno laboratorio di ecocardiografia clinica la programmazione di ecocardiogrammi seriati ad intervalli ragionevoli (ad esempio annuali), consente di seguire i pazienti con attenzione anche dal punto di vista clinico oltre che strumentale. Il riscontro, a titolo esemplificativo, di un progressivo peggioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra, in un paziente che si definisce asintomatico, può guidare verso un'anamnesi più attenta e mirata. In questo modo si è in grado di valutare anche sintomi iniziali, talora misconosciuti, e di cogliere tempestivamente quelle modifiche della condizione clinica, che incidono drammaticamente sulla storia naturale della malattia, in par-

ticolare nel paziente anziano. L'importanza del dato clinico nel contesto del laboratorio di ecocardiografia è stato recentemente enfatizzato da Chambers⁶³ che a questo proposito si chiede provocatoriamente: "should we ever treat the echo rather than the patient?".

Il paziente con stenosi aortica lieve o moderata da sottoporre a bypass aortocoronarico

Negli ultimi anni sono apparsi numerosi lavori sull'argomento, a partire dalle prime segnalazioni a metà degli anni '90 incentrate sul rischio operatorio aumentato (mortalità del 14-19%) nei pazienti che andavano incontro a sostituzione valvolare aortica a distanza di pochi anni da un precedente intervento di rivascularizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico⁶⁴⁻⁶⁶. Un aspetto tecnico da non sottovalutare sarebbe il rischio di danno iatrogeno alla mammaria interna o agli innesti venosi nel corso del secondo intervento.

Questi dati peraltro non sono confermati da altri autori, secondo i quali la mortalità del reintervento sulla valvola aortica, quando necessario, non sarebbe significativamente diversa rispetto a quella dei pazienti sottoposti ad intervento combinato fin dall'inizio^{67,68}.

Rahimtoola⁶⁹, in una recente rassegna, analizzando criticamente i lavori pubblicati su questo tema, tende a privilegiare la tesi attendista, sottolineando il numero elevato di interventi di sostituzione valvolare teoricamente non necessari, in caso di intervento combinato eseguito a tutti; l'autore peraltro conclude che i dati a disposizione non sono ancora definitivi e raccomanda l'esecuzione di trial randomizzati e controllati al fine di dirimere la controversia.

I dati di progressione possono essere utili ai fini di una decisione, che comunque va individualizzata al singolo paziente (è ben diverso decidere se operare un paziente asintomatico con una stenosi aortica moderata e velocità del jet di 3.8 m/s o un altro con stenosi aortica lieve e velocità del jet di 2.3 m/s!). Nella nostra esperienza⁷⁰, i pazienti con stenosi aortica lieve e moderata hanno una probabilità rispettivamente del 26 e del 79% di sviluppare una stenosi aortica severa a 5 anni. Nell'anziano questa informazione può assumere rilevanza decisiva, in quanto è possibile che dopo questo intervallo di tempo un reintervento non sarà più proponibile, pregiudicando un possibile allungamento della prospettiva di vita.

Conclusioni

Quale sia la migliore strategia operativa nel paziente con stenosi aortica asintomatica rimane una questione per certi versi ancora aperta. Gli studi di storia naturale e di progressione della malattia ci hanno insegnato molto, anche se rimane problematica la decisione nel singolo paziente, in particolare se di età avanzata. Nei

pazienti con stenosi emodinamicamente severa la decisione sul "timing" chirurgico rimane comunque, allo stato attuale, di pertinenza strettamente clinica, ma estrema attenzione va posta all'effettivo livello di asintomaticità e, nei casi dubbi, la prova da sforzo può essere dirimente. La progressione della severità della stenosi aortica nelle forme lievi e moderate è difficilmente prevedibile nel singolo paziente, ma vi sono sottogruppi di pazienti con velocità di progressione molto accelerata, in cui la prognosi è negativa in tempi relativamente brevi; questi pazienti possono essere identificati da ecocardiogrammi seriati ad intervalli ragionevoli.

Alla luce degli studi pubblicati, un'attenzione particolare va posta soprattutto ai pazienti in dialisi e con massiva calcificazione delle cuspidi. Si è visto che la presenza di fattori di rischio dell'aterosclerosi è in grado di accelerare la progressione del vizio valvolare ed è verosimile che misure di prevenzione possano rallentare il processo, tanto che è stata raccomandata la necessità di avviare studi clinici randomizzati *ad hoc*, in particolare per testare l'efficacia a lungo termine della terapia ipocolesterolemizzante. Le linee guida americane, che limitano gli accessi all'ecocardiografia nei pazienti con stenosi aortica, vanno forse implementate e riviste alla luce delle nuove evidenze.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'elemento più importante rimane senz'altro un atteggiamento attento e prudente, con massima integrazione tra informazioni desumibili dall'ecocardiografia e dalla clinica, come sintetizzato mirabilmente da Otto⁷¹ nel suo "aortic stenosis: listen to the patient, look at the valve", in cui l'autorevole commentatrice enfatizza l'importanza prognostica e decisionale da un lato del grado di calcificazione delle cuspidi valvolari aortiche e dall'altro di un'anamnesi scrupolosa e paziente, la migliore risorsa che abbiamo, in definitiva, per compiere il minor numero di errori possibili.

Riassunto

In questa rassegna viene analizzato il problema della gestione clinica del paziente asintomatico con stenosi valvolare aortica, in particolare in relazione alle informazioni attualmente disponibili sulla progressione temporale del vizio valvolare. Vengono discussi gli studi longitudinali di outcome pubblicati in letteratura ed i fattori coinvolti con l'accelerazione del fenomeno. La conoscenza di questi dati può essere molto utile nella gestione routinaria di questi malati, in particolare per la programmazione di una corretta strategia di follow-up clinico-ecocardiografico e per decidere se operare o meno di sostituzione valvolare un paziente con stenosi aortica lieve o moderata, candidati ad intervento di rivascularizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico.

Parole chiave: Ecocardiografia; Prognosi; Stenosi aortica.

Bibliografia

1. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 119-23.
2. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 91-8.
3. Ledley GS, Kotler MN. Epidemiology, etiology, and prognosis of valvular heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1992; 7: 203-8.
4. Choughlin CM, Crawford MH. Pathophysiology and natural history of acquired valve disease. *Curr Opin Cardiol* 1993; 8: 200-5.
5. Antonini-Canterin F, Burelli C, Pavan D, Cassin M, Nicolosi GL. Valvulopatia aortica. In: Santini M, ed. *Trattato di cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 1757-90.
6. Rahimtoola SH. Valvulopatie aortiche. In: Hurst. *Il cuore. Arterie e vene* (IX edizione italiana). Milano: McGraw-Hill Italia, 1998: 1977-2007.
7. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 37 (Suppl 1): 61-7.
8. Hancock EW. Timing of valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 1990; 82: 310-2.
9. 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.
10. Badano L, Antonini-Canterin F. Stenosi valvolare aortica moderata/severa in paziente asintomatico: quando pensare all'intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1683-94.
11. Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, et al. Primary isolated aortic valve replacement. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 675-94.
12. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990; 82: 124-39.
13. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl E): 57-64.
14. Chizner MA, Pearle DL, de Leon AC. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99: 419-24.
15. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 123-30.
16. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 471-83.
17. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-7.
18. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-70.
19. Chambers J. Exercise testing to guide surgery in aortic stenosis. (editorial) *Heart* 1999; 82: 7-8.
20. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
21. Nottestad SY, Zabalgaitia M. Echocardiographic recognition and quantitation of prosthetic valve dysfunction. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 797-817.
22. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-8.
23. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1018-20.
24. Braunwald E. Commentary. *Cardiol Rev* 1993; 1: 349-50.
25. Bogart DB, Murphy BL, Wong BYS, Pugh DM, Dunn MI. Progression of aortic stenosis. *Chest* 1979; 76: 391-6.
26. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J* 1979; 98: 689-700.
27. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation* 1982; 65: 709-12.
28. Cha SD, Naeem SM, Maranhao V, Gooch AS. Sequential study of left ventricular function in aortic valvular stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8: 145-54.
29. Nestico PF, DePace NL, Kimbiris D, et al. Progression of isolated aortic stenosis: analysis of 29 patients having more than 1 cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1054-8.
30. Jonasson R, Jonsson B, Nordlander R, Orinius E, Szamosi A. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis. *Acta Med Scand* 1983; 213: 51-4.
31. Ng ASH, Holmes DR Jr, Smith HC, et al. Hemodynamic progression of adult valvular aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986; 12: 145-50.
32. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119 (Part 1): 331-8.
33. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 1992; 70: 229-33.
34. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; 103: 1715-9.
35. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 305-10.
36. Davies SW. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. (letter) *Chest* 1994; 105: 1902.
37. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: a complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47: 119-22.
38. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992; 67: 236-9.
39. Raine AEG. Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 159-68.
40. McFalls EO, Archer SL. Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 1990; 120: 206-8.
41. Fujise K, Amerling R, Sherman W. Rapid progression of mitral and aortic stenosis in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Br Heart J* 1993; 70: 282-4.
42. Malergue MC, Urena P, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90: 1595-601.
43. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility

- after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95: 197-202.
44. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981; 71: 371-84.
45. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82: 953-6.
46. Ouchi Y, Akishita M, de Souza AC, Nakamura T, Orimo H. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification-reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 1993; 676: 297-307.
47. Wongpraparut N, Apiyasawat S, Crespo G, Yazdani K, Jacobs LE, Kotler MN. Determinants of progression of aortic stenosis in elderly patients. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl A): 491.
48. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chron Dis* 1984; 37: 407-15.
49. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, et al. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410-8.
50. Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fernicola DJ, Gersh BJ. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10: 86-90.
51. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1044-8.
52. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
53. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis. Implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
54. Chui MC, Newby DE, Panarelli M, Bloomfield P, Boon NA. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? *Clin Cardiol* 2001; 24: 52-5.
55. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients ≥ 60 years of age. *Am J Cardiol* 2001; 87: 807-9.
56. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986; 58: 572-4.
57. Antonini-Canterin F, Capanna M, Manfroni A, et al. Association between mitral annular calcium and carotid artery stenosis and role of age and gender. *Am J Cardiol* 2001; 88: 581-3.
58. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132: 408-17.
59. Roger VL, Tajik AJ. Progression of aortic stenosis in adults: new insights provided by Doppler echocardiography. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 114-8.
60. Rossi A, Tomaino M, Golia G, Anselmi M, Fucà G, Zardini P. Echocardiographic predictors of clinical outcome in medically treated patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2000; 140: 766-71.
61. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-7.
62. Antonini-Canterin F, Sbaraglia F, Iengo R, et al. Outcome in asymptomatic aortic stenosis: relationship with the rate of hemodynamic progression. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl A): 491.
63. Chambers J. Should we ever treat the echo rather than the patient? *Heart* 1999; 82: 652-3.
64. Collins JJ, Aranki SF. Management of mild aortic stenosis during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1994; 9 (Suppl 2): 145-7.
65. Fighali SF, Avendano A, Elayda MA, et al. Early and late mortality of patients undergoing aortic valve replacement after previous coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): II163-II168.
66. Odell JA, Mullany CJ, Schaff HV, Orszulack TA, Daly RC, Morris JJ. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1424-30.
67. Hoff SJ, Merrill WH, Stewart JR, Bender HW Jr. Safety of remote aortic valve replacement after prior coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1689-92.
68. Sundt TM, Murphy SF, Barzilai B, et al. Previous coronary artery bypass grafting is not a risk factor for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 651-8.
69. Rahimtoola SH. Should patients with asymptomatic mild or moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery also have valve replacement for their aortic stenosis? *Heart* 2001; 85: 337-41.
70. Antonini-Canterin F, Faggiano P, Gualeni A, et al. Hemodynamic progression of mild/moderate aortic stenosis and aortic valve sclerosis: a 12-year follow-up echocardiographic study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 481.
71. Otto CM. Aortic stenosis - listen to the patient, look at the valve. *N Engl J Med* 2000; 343: 652-4.