

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 34

Settore Concorsuale: 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

TRATTAMENTO DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA: NUOVI SCENARI
DALLA BIOLOGIA MOLECOLARE ALLE NUOVE TECNOLOGIE

Presentata da: Elisa Mikus

Coordinatore Dottorato

Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Gaetano Domenico Gargiulo

Co-supervisore

Alberto Albertini

Esame finale anno 2022

Sommario

INTRODUZIONE	1
1.1 ANATOMIA DELLA VALVOLA AORTICA.....	2
1.1.1 Anatomia: Leonardo da Vinci e il suo genio	2
1.1.2 Anatomia: oggi sappiamo che.....	6
1.1.3 Varianti morfologiche e la loro classificazione.....	10
1.2 STENOSI VALVOLARE AORTICA	12
1.2.1 La stenosi valvolare aortica: definizione	12
1.2.2 Eziopatogenesi della stenosi valvolare aortica	12
1.2.3 Classificazione della stenosi valvolare aortica.....	15
1.2.4 Indicazione chirurgica.....	19
BIBLIOGRAFIA	22
Capitolo 2: LA STENOSI VALVOLARE AORTICA E IL METABOLISMO DEL CALCIO: RUOLO DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE.....	26
2.1 I MITOCONDRI.....	26
2.2 I MITOCONDRI E IL CUORE.....	28
2.3 RUOLO DEI MITOCONDRI NELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA.....	32
2.3.1 La disfunzione mitocondriale	35
2.3.2 La disfunzione mitocondriale e l'infiammazione.....	37
2.3.3 La sintesi di ossido nitrico	39
2.3.4 Autofagia	40
2.3.5 Conclusioni	41
BIBLIOGRAFIA.....	42
Capitolo 3: TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA	52
3.1 APPROCCIO CHIRURGICO TRADIZIONALE E MINI INVASIVO	52
3.1.1 Approccio tradizionale: la sternotomia mediana.....	52
3.1.2 Approcci mini-invasivi.....	53
3.1.3 Ministernotomia parziale superiore	54
3.1.4 Minitoracotomia anteriore destra.....	56
3.1.5 La chirurgia mini invasiva nei reinterventi	58
3.2 LE PROTESI VALVOLARI MECCANICHE E BIOLOGICHE	60

3.2.1 Protesi Meccaniche	60
3.2.2 Protesi Biologiche	64
3.2.3 Tecniche di impianto.....	67
3.2.4 Protesi meccanica o biologica: vantaggi e svantaggi	68
3.2.5 Sopravvivenza a distanza e libertà da reintervento	73
3.3 TECNICHE CHIRURGICHE ALTERNATIVE ALLA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA	76
3.3.1 Intervento di Ross.....	76
3.3.2 La Neocuspidalizzazione secondo Ozaki	77
3.4 TERAPIA TRANSCATETERE.....	79
3.4.1 Valvuloplastica percutanea con palloncino	79
3.4.2 Sostituzione valvolare aortica trans catetere	79
BIBLIOGRAFIA	84
Capitolo 4: STUDIO PROSPETTICO INTERVENTIVO MONOCENTRICO FRASER II: VALUTAZIONE MULTIFUNZIONALE DEL PAZIENTE ANZIANO PER INTERVENTI DI CARDIOCHIRURGIA ed INTERVENTISTICA STRUTTURALE	93
4.1 INTRODUZIONE	93
4.1.1 Razionale e obiettivi dello studio.....	94
4.2 MATERIALI E METODI	95
4.3 SCALE DI FRAGILITA'	97
4.4 RISULTATI	101
4.5 DISCUSSIONE	106
4.6 CONCLUSIONI.....	107
BIBLIOGRAFIA	108
Capitolo 5: STUDIO CHARARDE“A STUDY OF THE ROLE OF CLONAL HEMATOPOIESIS IN THE CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE”	112
5.1 INTRODUZIONE	112
5.2 METODI.....	115
5.3 RISULTATI E CONCLUSIONI.....	116
BIBLIOGRAFIA	118
Capitolo 6: SOTTOSTUDIO CHARADE: AUTOFAGIA E MITOFAGIA	121
6.1 INTRODUZIONE	121
6.2 METODI.....	121
6.3 ANALISI STATISTICA.....	122

6.4 RISULTATI	122
6.5 DISCUSSIONE e CONCLUSIONI	131
BIBLIOGRAFIA	133
Capitolo 7: PROTESI SUTURELESS	135
7.1 STORIA.....	135
7.2 CARATTERISTICHE E DIVERSI TIPI DI PROTESI.....	137
7.2.1 Medtronic 3f Enable.....	137
7.2.2 Edwards Intuity	138
7.2.3 Arbor Trilogly Aortic Valve System	140
7.2.4 Livanova Perceval S.....	141
7.3 SUTURELESS A CONFRONTO.....	148
7.3.1 Pro.....	149
7.3.2 Contro	151
7.4 LONG TERM FOLLOW UP	154
7.5 APPLICAZIONI OFF-LABEL E BORDER LINE.....	155
BIBLIOGRAFIA	159
Capitolo 8: CASISTICA MARIA CECILIA HOSPITAL.....	174
8.1 MATERIALI E METODI	174
8.1.1 Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche della popolazione generale di pazienti sottoposti ad impianto di protesi sutureless	174
8.1.2 Metodo statistico	176
8.2 RISULTATI	177
8.3 DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	182
8.4 SOTTOPOPOLAZIONE DI PAZIENTI TRATTATI CON SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA ISOLATA.....	183
8.4.1 Risultati.....	185
8.5 SOTTOPOPOLAZIONE DI PAZIENTI TRATTATI CON SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA ISOLATA CON CHIRURGIA MINI INVASIVA.....	188
8.5.1 Risultati.....	190
8.5.2 Discussione.....	192
8.6 PAZIENTI CON IMPIANTO DI PROTESI SUTURELESS SOTTOPOSTI ALLO STUDIO FRASER II E SOTTOSTUDIO CHARADE.....	193
8.6.1 Risultati.....	193
8.6.2 Conclusioni.....	198

PUBBLICAZIONI EFFETTUATE INERENTI IL PROGETTO DI RICERCA 199

INTRODUZIONE

La stenosi valvolare aortica è la più frequente patologia valvolare cardiaca nei paesi sviluppati come diretta conseguenza dell'aumentata aspettativa di vita. In Europa si stima che il numero di soggetti sintomatici per stenosi valvolare aortica aumenterà da 1.3 milioni nel 2025 a 2.1 milioni in 2050. Di conseguenza la stenosi aortica ha e avrà un forte impatto sulla salute pubblica e sui costi che ne determina, poiché spesso associata a un declino funzionale dei pazienti ed aumentata incidenza di ospedalizzazione. D'altra parte è noto che la stenosi valvolare aortica severa non trattata si associa a prognosi infausta con una sopravvivenza del 50% a 2 anni dall'insorgenza dei sintomi e del 20% a 5 anni. Ad oggi non esiste una terapia medica efficace per la stenosi valvolare aortica in quanto andando a costituire un'ostruzione meccanica, resta di competenza del cardiocirurgo o del cardiologo interventista. La sostituzione valvolare aortica, sia essa chirurgica o percutanea, resta pertanto il solo trattamento definitivo per la stenosi valvolare aortica. Nel tempo il rischio operatorio è estremamente diminuito e i vantaggi in termini di miglioramento della qualità di vita sono evidenti.

Questo progetto di ricerca prevede pertanto un'analisi delle più recenti tecnologie per il trattamento chirurgico della stenosi valvolare aortica a partire dalla tipologia di approccio chirurgico, se mini-invasivo o tradizionale, fino all'utilizzo delle più recenti protesi biologiche sutureless studiandone i vantaggi, svantaggi e risultati. Prima ancora, tuttavia, saranno analizzati i meccanismi di biologia molecolare alla base dell'eziologia della stenosi aortica al fine di poter identificare precocemente i pazienti, di prevedere l'andamento della patologia e forse, in futuro, anche di ipotizzare una terapia farmacologica mirata.

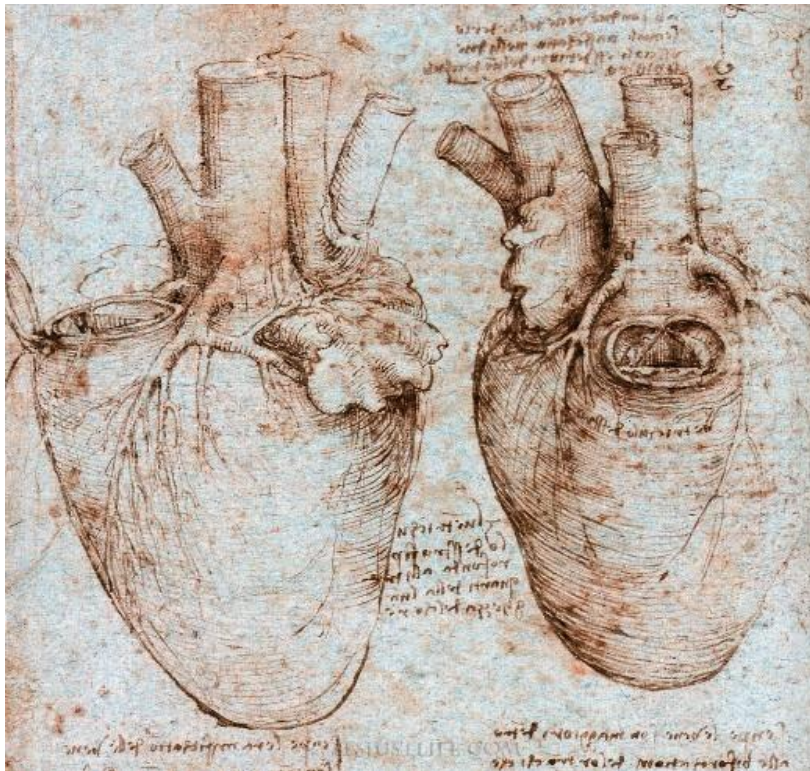
Capitolo 1: LA VALVOLA AORTICA

1.1 ANATOMIA DELLA VALVOLA AORTICA

1.11 Anatomia: Leonardo da Vinci e il suo genio

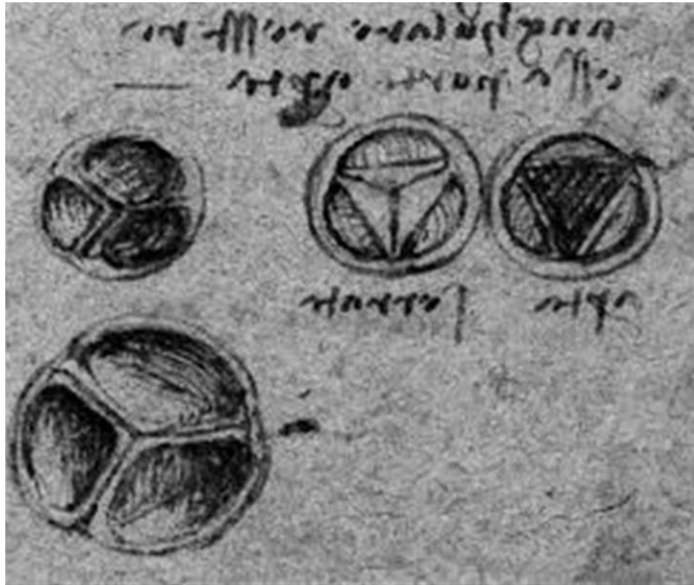
Le nostre conoscenze sulla valvola aortica, nella sua normale morfologia tricuspide e sulle sue varianti morfologiche nascono da un lungo percorso di osservazione e di studio del cuore e delle sue strutture valvolari che prende inizio fin dall'età greco romana. Fu probabilmente l'anatomista greco Erasistrato (304-250 a.C.) il primo a descrivere le tre membrane a livello degli orifici polmonare ed aortico (tre membrane totalmente sigmoidee). Successivamente fu certamente Leonardo Da Vinci (1452-1519) il protagonista e precursore di fondamenti su cui si basano le conoscenze del cuore e, nello specifico, della valvola aortica (fig 1). Nel folio 115 verso del “Corpus of the anatomical Studies” Leonardo Da Vinci riporta numerosi disegni della valvola aortica così come la sua valutazione delle diverse strutture [1].

Figura 1: Il cuore disegnato da Leonardo Da Vinci



Da sempre affascinato dal concetto di simmetria e di perfezione Leonardo riprodusse frequentemente una struttura tricuspide nei suoi disegni in una continua simbiosi fra scienza e arte (Fig.2).

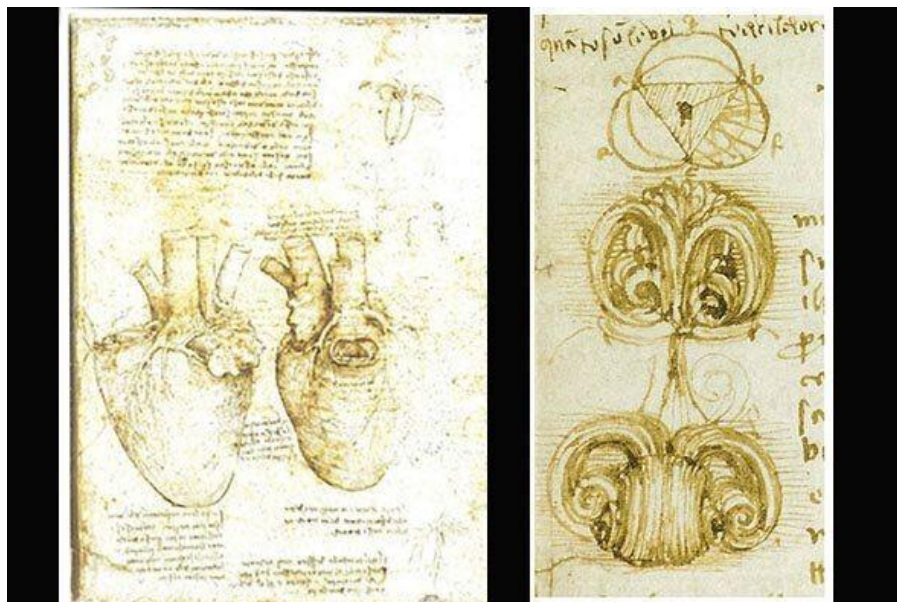
Figura 2: La valvola aortica



Il cuore quindi, e nello specifico la sua valvola, diventavano massima espressione di armonia, equilibrio, simmetria già definita da Vitruvio come “ la proporzione fra il tutto e le sue differenti componenti”. L’osservazione della forma comunque rappresentava il pilastro su cui fondare la teoria della funzione. Infatti, nel Codex Atlanticus, scrisse *“nessuno effetto in natura è senza ragione; intendi la ragione e non ti bisogna esperienza”* cioè *“niente in natura è senza motivo; capisci il motivo e non avrai bisogno di esperienza”*. Con una semplice domanda pertanto introdusse il concetto di *“Unità funzionale e morfologica”* della valvola aortica: *“perché l’orificio dell’arteria aortica è triangolare?”*. Nel pieno della sua osservazione e definizione morfologica affermò anche che i lembi valvolari aortici sono la miglior soluzione in termini di efficacia e durabilità perché la natura dispone un’estrema resistenza nella parte più bassa del cerchio e comprese chiaramente che la durabilità della valvola era in gran parte dipendente dal fatto che i lembi valvolari erano parte integrante della parete aortica avviando una personale valutazione anche della radice aortica e del flusso. Dall’osservazione dei suoi disegni risulta evidente che Da Vinci aveva anche capito che i lembi valvolari non si inserivano in maniera circolare ma piuttosto a corona (lo scheletro fibroso) delimitando piccole strutture triangolari di ventricolo, che sono state rivalutate recentemente. E’ adesso noto infatti che i triangoli *“interleaflet”* rappresentano il cono

cruciale nell'adeguato funzionamento della valvola aortica perché permettono l'azione indipendente dei seni [2].

Figura 3: Analisi del flusso a livello dei seni di Valsalva



Ma l'interesse di Leonardo come matematico andò al di là della semplice osservazione e il suo studio sulla fluido-dinamica lo spinse ad analizzare la valvola aortica nella sua funzione, e successiva alla fase di osservazione fatta di precisa scomposizione ed analisi di ogni singolo elemento costitutivo (“*li uscjoli*” i lembi, “*l’infima bassezza*” lo scheletro fibroso) seguì una fase di ricostruzione nella quale la sua fervida immaginazione giocò un ruolo fondamentale nel cercare di intuirne il fine meccanismo. Nel caso specifico, analizzando il flusso attraverso il vaso e i seni (Fig. 3) era stato in grado di intuire il fine contributo di ogni singolo elemento e come il compito della valvola aortica, all’interno di un gioco di equilibrio e simmetria, venisse svolto grazie all’apertura e la chiusura dei lembi. La valvola aortica quindi non è un mero successo di statica opera di un geometra divino; è un sottile esempio di progettazione cinetica che sfrutta i principi della fluidodinamica relativi al moto circolare. Grazie all’analisi della relazione fra struttura anatomica e flusso di sangue che costantemente la attraversa, egli concluse che la valvola aortica “*si apre dal sangue che incide e si chiude dal sangue che si riflette*”. Leonardo considerò che in presenza di sangue, la valvola aortica si divide in una parte centrale ed una porzione laterale formando delle circonvoluzioni a questo livello; dopo che il sangue, in seguito alla contrazione cardiaca, si è aperto strada fra le cuspidi, nel collo e nei seni dell’aorta, si producono una serie di vortici. La forma incurvata verso l’esterno dei

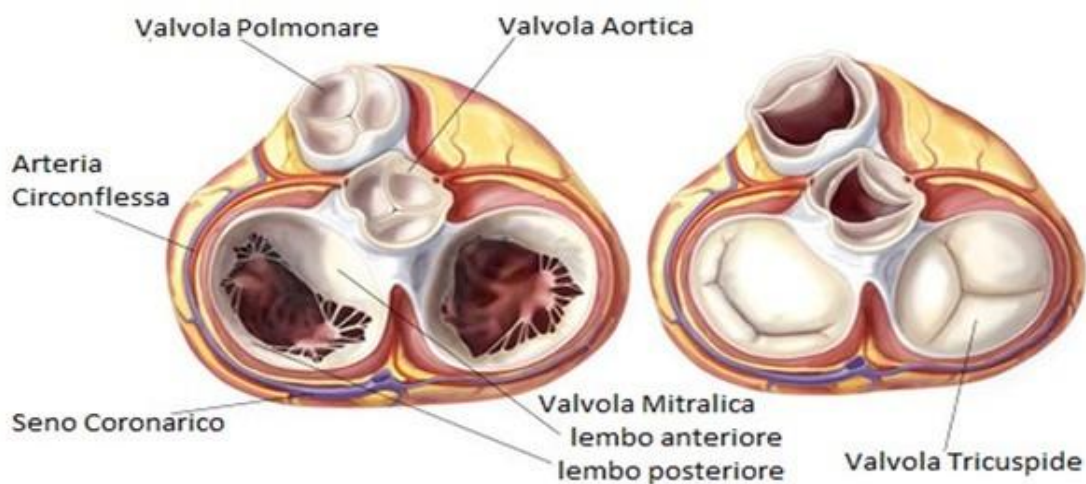
vortici primari è frutto di almeno tre fattori. Il primo è una legge fondamentale dell'idrodinamica enunciata nel libro "terzo" (sul passaggio dell'acqua attraverso i tubi), in cui si afferma che *"l'acqua che per canna surge, quella più s'innalza che sarà più remota dalle pariete d'essa canna"*. Ciò produce il progressivo ruotare all'infuori delle correnti esterne. Una rotazione intensificata dal secondo fattore, la percussione della massa, il veloce movimento di sangue emergente con la massa di ritorno in reflusso e la turbolenza che ne risulta genera una serie di vortici secondari. Il fattore in ultima istanza decisivo è la forma a fiasco del collo dell'aorta stessa. I vortici primari si muovono infine a spirale nelle concavità delle cuspidi ruotando con infallibile precisione secondo *"la sesta proposizione delle percussioni liquide"* e *"la quarta del moto circunvolubile"*. I vortici battendo contro le pareti interne delle cuspidi, producono la chiusura della valvola. Le cuspidi funzionano pertanto in modo soddisfacente solo nel contesto di questi vortici; una semplice pressione contraria, in assenza di moto circolare, non darebbe come risultato che l'afflosciarsi delle pareti interne. Con questa chiara descrizione dei vortici a livello dei seni, Leonardo spiegava quindi come la chiusura della valvola aortica non era soltanto dovuta ad un reflusso del sangue ma anche ad un perfetto effetto emodinamico a livello della radice aortica e anticipava così l'importanza degli equilibri e della simmetria a livello della radice che veniva quindi già considerata come unità funzionale e le alterazioni in questo fine meccanismo che possono derivarne in presenza di un'alterazione morfologica come la valvola aortica bicuspidale. Un altro importante ragionamento è quello riguardo la coaptazione dei lembi aortici. Infatti è chiaro che, per Leonardo, l'area di coaptazione era fondamentale nel mantenere le cuspidi chiuse, in modo tale che il sangue non refluisse in ventricolo e comprese che la coaptazione non si verificava a livello del bordo libero ma a livello della "pancia" dei lembi. Il meccanismo funzionale della valvola aortica può essere spiegato dalla presenza di pieghe a livello della tunica arteriosa delle cuspidi aortiche e Leonardo, con le sue semplici descrizioni, aveva spiegato elementi dimostrabili soltanto al microscopio. Dagli studi effettuati da Gross e Kugel [3,4], oggi sappiamo che i lembi aortici hanno tre tuniche istologiche: una nella parte ventricolare (inflow) chiamata "ventricularis", è costituita da fibre elastiche, una seconda, centrale, chiamata "spongiosa" costituita da collagene e fibre elastiche in una rete di proteoglicani e la terza (outflow) chiamata fibrosa, formata da fibre collagene disposte in maniera "corrugata". In presenza di pressione, questi solchi scompaiono, in quanto la lunghezza del lembo aumenta durante l'apertura mentre superficie di coaptazione si incrementa durante la chiusura. Questo è anche uno dei meccanismi grazie al quale la valvola aortica riesce a mantenere una corretta coaptazione in determinate situazioni soprattutto quando la radice appare dilatata. Sappiamo

ancora che, grazie a questo meccanismo, l'area di coaptazione aumenta del 40% durante la diastole con una conseguente riduzione del sovraccarico di pressione a livello del lembo. Come conseguenza della consapevolezza dell'importanza dell'area di coaptazione, è facile capire il perché Leonardo considerasse la configurazione tricuspide della valvola aortica quale quella più forte e più resistente allo stress immaginando come questa caratteristica possa essere alterata in una ipotetica conformazione bicuspidale. Questo concetto successivamente venne riconosciuto come fondamento di grande importanza nello studio delle alterazioni morfologiche e della patologia ad esse correlata, nel disegno e costruzione di protesi biologiche e nella pianificazione e sviluppo delle tecniche di chirurgia conservativa della valvola aortica.

1.1.2 Anatomia: oggi sappiamo che

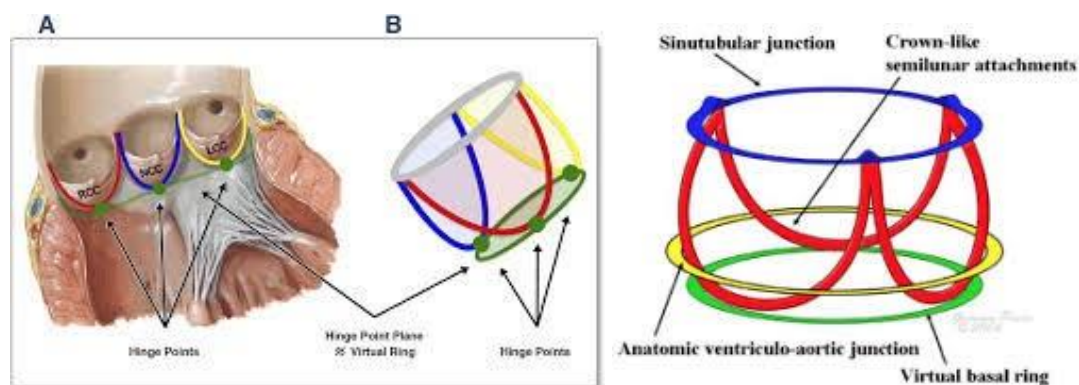
La valvola aortica si trova tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'aorta ascendente all'interno della porzione di aorta definita come "radice". Contrae rapporti anteriormente con la valvola polmonare, posterolateralmente con la valvola mitrale e postero-medialmente con la tricuspide (Fig.4). La sua funzione è quella di permettere il passaggio unidirezionale del sangue dal ventricolo sinistro all'aorta ascendente, durante la sistole e di prevenirne il rigurgito durante la diastole.

Figura 4: Anatomia della valvola aortica e suoi rapporti con le altre valvole cardiache



La valvola aortica è costituita da tre componenti fondamentali: l'anulus, le cuspidi e le commissure. L'*anulus*: nonostante il termine anulus si riferisca ad una struttura circolare, Anderson ha dimostrato come in realtà le cuspidi semilunari a causa della conformazione tridimensionale siano connesse ad un anello che ha una forma di corona "crown shaped". Nella pratica chirurgica, per anulus si intende il "virtual basal ring" che intrinseca il nadir di ogni cuspidi. La porzione tra l'anulus e la giunzione sino-tubulare è definita radice (Fig.5).

Figura 5: Conformazione della radice aortica. L'attacco delle cuspidi valvolari -in rosso- si estende per l'intera lunghezza del root, dalla giunzione sino - tubulare - in blu- sino all'anello basale virtuale -in verde-, prodotto dall'unione dei nadir di ogni singola cuspidi.

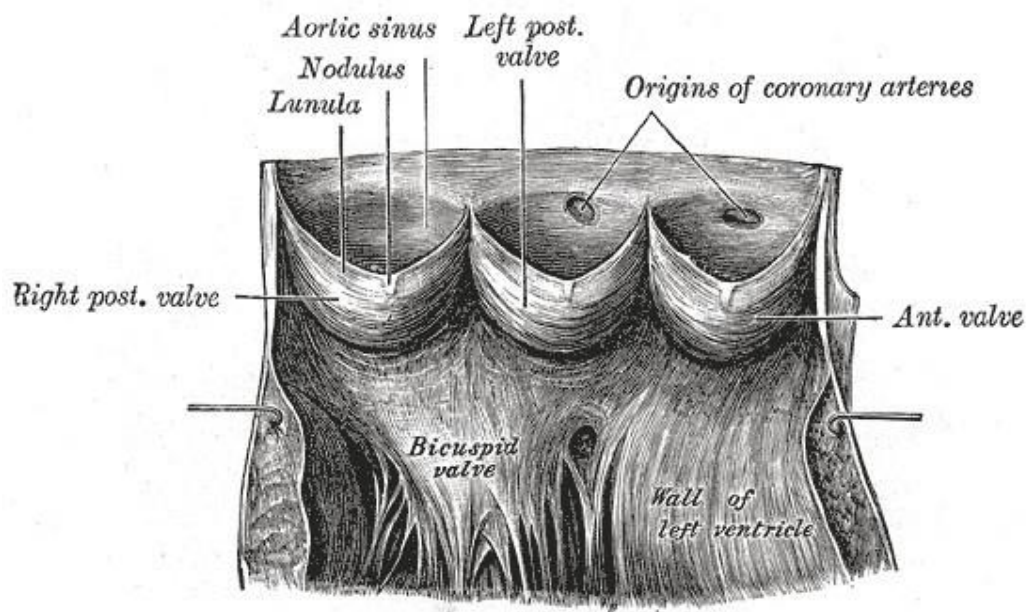


Le *cuspidi*: normalmente la valvola aortica è composta da tre cuspidi semilunari. Sopra ad esse la parete della radice aortica presenta tre dilatazioni che costituiscono i seni di Valsalva i quali si estendono dal nadir della cuspidi fino alla giunzione sino-tubulare. Nella maggior parte dei casi la valvola aortica è tricuspide (cuspidi coronarica destra, cuspidi coronarica sinistra e cuspidi non coronarica), raramente bicuspidi (circa 2% della popolazione), sporadicamente uni (0.02%) o quadricuspidi (0.012-0.033%). La valvola con i tre lembi rappresenta la valvola ideale perché la lunghezza dei margini liberi dei lembi è circa $6R$ (R =raggio) e coincide con la circonferenza ($2\pi R$) dell'aorta [5]. In questo modo si ottiene la completa apertura circolare nella sistole ed il flusso di sangue senza la distorsione dei lembi. Nelle valvole bi- o quadricuspidi, l'apertura circolare è possibile soltanto a scapito della grande alterazione della lunghezza del lembo e dello sviluppo dei carichi importanti che portano, con il tempo, all'usura e al precoce deterioramento valvolare. Gli osti coronarici sono collocati solitamente nei seni di Valsalva al di sotto pertanto della giunzione sino-tubulare. Solitamente anche in considerazione dell'origine embriologica comune, le cuspidi destra e sinistra hanno dimensioni simili, lievemente inferiori alla non coronarica. Ogni cuspidi ha un margine libero (che aggetta nel lume), un margine aderente (cardine) che connette la cuspidi

all'anulus ed un corpo (o ventre) con un versante ventricolare ed uno aortico. Al centro del margine libero vi è il nodulo di Aranzio, piccola protuberanza fibrosa il cui ruolo è facilitare la chiusura della valvola aortica. Il margine libero della cuspidè ha uno spessore diverso rispetto al ventre quasi trasparente (Fig.6). Inoltre, inferiormente al margine libero si differenzia una zona detta lunula (o margine di coaptazione). Quando la valvola è chiusa le cuspidi coaptano tra loro in corrispondenza delle lunulae. I lembi semilunari della valvola aortica prendono attacco in parte allo scheletro fibroso ed in parte alla porzione muscolare di uscita del ventricolo sinistro. In particolare, i lembi coronarici possiedono una predominante origine muscolare dalle pareti ventricolari sinistre alla base dei seni aortici. Tali porzioni fronteggiano il tronco polmonare. I leaflets, quindi, risalgono trovando origine a livello della parete aortica, fronteggiando lo spazio potenziale situato tra la stessa e l'infundibolo e tronco polmonare. La linea di attacco del lembo coronarico destro, procedendo dal punto di apposizione con il lembo coronarico sinistro, scende in direzione della parte muscolare del setto in vicinanza del setto membranoso. Quindi risale nuovamente verso il punto di apposizione col lembo non-coronarico. L'ancoraggio di questa parte posteriore del leaflet coronarico destro è parte integrante dello scheletro fibroso. L'origine del lembo non-coronarico ha una origine fibrosa ed è incorporato anch'esso nello scheletro fibroso. La metà dello stesso in relazione al lembo coronarico destro prende attacco in corrispondenza dell'area del setto membranoso. Da un punto di vista istologico il tessuto valvolare è rappresentato da tre strati, così disposti a partire dal versante ventricolare a quello arterioso: la **ventricolare** che si continua con l'endocardio ed è formata da fibre elastiche orientate in senso radiale perpendicolare al margine libero e fibre collagene parallele al margine libero. La faccia ventricolare di ogni cuspidè della valvola aortica contiene l'elastina ricco di fibre allineate in senso radiale, perpendicolarmente al margine libero del lembo. L'elastina è meccanicamente accoppiata al collagene. Lo scopo di elastina come la componente della cuspidè valvolare aortica è quello di mantenere una specifica configurazione della fibra di collagene e far tornare le fibre al loro stato iniziale una volta che le forze esterne del flusso di sangue si sono attenuate. Inoltre, vi è una parte di collagene "sdraiata" in parallelo al margine libero in modo circonferenziale. La **spongiosa**, strato istologico centrale, formata da fibroblasti collagene ed amminoglicani, è deputata ad assorbire lo shock meccanico dovuto alla chiusura della valvola. La **fibrosa o arteriosa** volge sul versante arterioso, è formata da collagene, amminoglicani, fibroblasti e da fibre elastiche orientate in direzione circolare; presenta una superficie corrugata, tale da consentire un allungamento in direzione radiale durante la fase di chiusura. La faccia aortica contiene un ricco strato di collagene denominato strato fibroso ondulato.

Queste fibre sono disposte in modo circonferenziale e, in uno stato di rilassamento, assumono un modello di forma d'onda. La faccia arteriosa e la ventricolare sono associate alle pareti corrispondenti aortiche e ventricolari, rispettivamente. Non c'è la demarcazione netta tra le parti esterne del lembo e la parete corrispondente. Questi formano un continuo con l'endotelio aortico o ventricolare. Questi strati principali del lembo aortico forniscono le necessarie proprietà biomeccaniche per il corretto funzionamento della valvola. Sulla faccia arteriosa (fibrosa) del lembo valvolare sono presenti le cellule endoteliali. Le cellule endoteliali sono normalmente allineate nella direzione di stress. In un'arteria, le cellule endoteliali sono allineate in direzione del flusso di sangue, perché lo stress maggiore è quello che produce il flusso del sangue. Tuttavia, le cellule endoteliali sulla cuspidi della valvola aortica sono disposte in un modo circonferenziale, cioè, sono disposte perpendicolarmente al flusso di sangue. Pertanto, lo stress del flusso del sangue attraverso la valvola aortica non è lo stress maggiore. Lo stress principale attraverso la valvola aortica è nella direzione circonferenziale ed è perpendicolare al flusso sanguigno.

Figura 6: Anatomia delle cuspidi valvolari aortiche. Henry Gray (1918) "Anatomy of the Human Body"



Le *commissure* e i *triangoli intercuspидali*. La valvola aortica presenta tre commissure. Gli apici dei triangoli dell'anulus "crown shaped" nel punto in cui le lunulae di due cuspidi prendono contatto tra loro e con la parete aortica a livello della giunzione sino-tubulare costituiscono le commissure. La loro funzione è quella di sospendere le cuspidi alla giunzione sino-tubulare dell'aorta. Al di sotto delle tre commissure, si estendono i triangoli

intercuspidali, estensioni del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Ogni triangolo si estende dal virtual basal ring alla giunzione sino-tubulare. Il triangolo tra i seni coronarici si affaccia sulla valvola polmonare e la sua base risiede nella componente settale del tratto di efflusso del ventricolo destro. Il triangolo tra seno coronarico destro e non coronarico è affacciato sull'atrio destro ed è in stretta connessione con il trigono fibroso destro e il setto interventricolare membranoso. In questa sede si trova inoltre il fascio di His che penetra attraverso lo scheletro fibroso del cuore e si immette nel setto membranoso. Infine il triangolo tra seno coronarico sinistro e non coronarico è in stretta correlazione con la connessione mitro-aortica e il lembo anteriore della mitrale ed è posto inferiormente al triangolo fibroso sinistro.

1.1.3 Varianti morfologiche e la loro classificazione

Le valvole unicuspidi e quadricuspidi sono rare e invariabilmente portano a stenosi funzionale severa nella seconda o terza decade di vita. La valvola unicuspidale si riscontra più frequentemente nella stenosi valvolare aortica nei bambini di età sotto di un anno. La valvola aortica bicuspidale ha una prevalenza che varia dallo 0,5% al 2%. Secondo la classificazione di Shaefer [6] si riconoscono tre tipi di valvole aortiche bicuspidi: il tipo 1, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica destra con la cuspidale coronarica sinistra caratterizzando una valvola aortica antero-posteriore, il tipo 2, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica destra con la cuspidale non coronarica o valvola latero-laterale, il tipo 3, molto raro, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica sinistra con la cuspidale non coronarica. Il fenotipo più frequente di BAV è rappresentato dalla fusione della cuspidale coronarica destra con la sinistra, ed è riportata nel 60% dei casi. La fusione della cuspidale coronarica destra e non coronarica è presente nel 10-15% dei casi, mentre la fusione tra la cuspidale coronarica sinistra e non coronarica è stata osservata con una frequenza del 5% [7-11]. In tutte e tre le forme si distinguono valvole bicuspidi con o senza rafe o cresta fibrosa, che rappresenta il sito di fusione congenita delle 2 parti della cuspidale congiunta. Nel 2007 Sievers ha invece definito un sistema classificativo nuovo che tiene conto di: 1) numero dei rafe; 2) orientamento spaziale delle cuspidi; 3) stato funzionale della valvola. Esiste dunque un ampio spettro di anatomie che va dalla completa assenza di una delle commissure, determinante una valvola aortica bicuspidale pura con due lembi simmetrici, due seni e due commissure, fino a forme caratterizzate da un maggior o minor sviluppo commissurale e delle cuspidi adiacenti, che determinano la formazione di uno o addirittura due rafe. La classificazione di Sievers (Fig.7)

è basata su categorie e sottocategorie, la presenza di rafe definisce la categoria principale detta tipo e definita come 0, 1 e 2 in relazione alla presenza di nessun, uno o due rafe. La prima sottocategoria definisce l'orientamento spaziale delle cuspidi: nel tipo 0 sono descritte le varianti antero-posteriore e latero-laterale, nel tipo 1 le varianti L-R, R-N ed N-L in relazione alle cuspidi interessate dalla fusione (dove R indica la cuspidi coronarica destra, L la coronarica sinistra ed N la non coronarica) e nel tipo 2 la variante L-R/R-N. La seconda sottocategoria definisce lo stato funzionale della valvola, indicando la condizione di insufficienza con la I, di stenosi con la S, di steno-insufficienza con la B (I + S) e di normale funzionamento con No. Ne risulta una definizione semplice e completa del sottotipo valvolare codificato in tre blocchi. I vari sottotipi descritti presentano una distribuzione epidemiologica differente, con l'88% dei soggetti portatori di bicuspidia valvolare aortica di tipo 1, di cui l'80% caratterizzati dalla variante LR seguita da quella R-N. Le categorie tipo 0 e tipo 2 costituiscono rispettivamente il 7% ed il 5%.

Figura 7: Classificazione di Sievers

Categoria principale: numero di rafe		0 rafe - TIPO 0		1 rafe - TIPO 1			2 rafe - TIPO 2
		21 (7)		269 (88)			14 (5)
1ª sottocategoria: orientamento spaziale delle cuspidi		lat 13 (4)	ap 7 (2)	L - R 216 (71)	R - N 45 (15)	N - L 8 (3)	L - R / R - N 14 (5)
2ª sottocategoria: stato funzionale							
I	I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
	B (I+S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
	No			3 (1)	1 (0.3)		

1.2 STENOSI VALVOLARE AORTICA

1.2.1 La stenosi valvolare aortica: definizione

Si definisce stenosi valvolare aortica il vizio della valvola aortica caratterizzato da una riduzione dell'ostio valvolare con conseguente ostacolo al passaggio anterogrado di sangue, espulso dalla sistole del ventricolo sinistro. Si tratta della più frequente valvulopatia trattata in Europa e in Nord America, colpisce il 2-7% dei soggetti di età superiore ai 65 anni. Sembra essere lievemente più frequente nel sesso maschile, ma senza una vera differenza statistica tra i due sessi. Quello che è certo è che la sua incidenza aumenta con l'età a causa soprattutto della degenerazione calcifica più frequente nell'anziano. Le cause di stenosi valvolare aortica possono essere sia congenite sia acquisite. Negli adulti con sintomatologia da stenosi aortica congenita il problema è spesso rappresentato da una valvola bicuspidia perché l'alterazione dell'architettura dovuta alla bicuspidia induce turbolenze responsabili della fibrosi e di calcificazione accelerata delle cuspidi. Le principali cause di stenosi acquisita includono la degenerazione calcifica (la più frequente) e la malattia reumatica. La degenerazione calcifica è dovuta a progressiva calcificazione dei lembi valvolari, risultato di uno stress emodinamico di lunga durata. I depositi di calcio coinvolgono anulus, cuspidi, seni di Valsalva e a volte si possono estendere all'aorta ascendente. In alcuni casi è compromessa la continuità mitro-aortica e il fascio di His con i conseguenti difetti di conduzione che ne possono derivare. Altre cause di stenosi aortica includono: vegetazioni ostruttive, ipercolesterolemia familiare tipo II, morbo di Paget, malattia di Fabry, alcaptonuria, radioterapia e lupus eritematoso sistemico (endocardite di Libman-Sacks).

1.2.2 Eziopatogenesi della stenosi valvolare aortica

La stenosi valvolare aortica è la più frequente patologia valvolare cardiaca nei paesi sviluppati e la sua prevalenza aumenta drammaticamente con l'età: negli Stati Uniti, la prevalenza di stenosi aortica moderata o severa è tra 0.02 e lo 0.1% in soggetti tra i 18 e 44 anni; mentre raggiunge range tra 2.8 e 4.6% in pazienti di 75 anni e oltre [12]. Trends simili sono descritti anche per la popolazione europea: The EuroHeart Survey ne ha valutata l'incidenza in 92 centri di 25 stati. L'età media dei pazienti affetti da valvulopatia cardiaca era 65 ± 14 anni e la stenosi aortica la patologia più frequente presente nel 43.1% dei pazienti. [13]. Come diretta conseguenza dell'aumentata aspettativa di vita, l'incidenza di stenosi valvolare aortica è

seriamente aumentata. In Europa si stima che il numero di soggetti sintomatici per stenosi valvolare aortica aumenterà da 1.3 milioni nel 2025 a 2.1 milioni in 2050. Di conseguenza la stenosi aortica ha e avrà un forte impatto sulla salute pubblica e sui costi che ne determina, poiché spesso associata a un declino funzionale dei pazienti ed aumentata incidenza di ospedalizzazione. D'altra parte è noto che la stenosi valvolare aortica severa non trattata si associa a prognosi infausta con una sopravvivenza del 50% a 2 anni dall'insorgenza dei sintomi e del 20% a 5 anni [14-15]. Al momento non esiste una terapia farmacologica disponibile, le sole strategie terapeutiche sono la sostituzione valvolare chirurgica o transcateretere. Da questo ne deriva che una diagnosi precoce è essenziale. Inoltre l'elevata probabilità di comorbidità nella popolazione anziana determina un aumento del rischio delle procedure invasive rendendo la necessità di diagnosi precoce ancora più importante. Certamente al fine di determinare la migliore strategia terapeutica è di fondamentale importanza capire i meccanismi multifattoriali coinvolti nella patogenesi della malattia. Nella popolazione adulta, soprattutto over 70, la degenerazione calcifica rappresenta il principale meccanismo coinvolto nello sviluppo della stenosi aortica. Si tratta di una patologia progressiva che ha inizio con uno stage asintomatico detto sclerosi valvolare caratterizzata da un ispessimento non uniforme dei lembi e da irregolare deposizione di calcio con preservata funzione valvolare. In seguito la degenerazione valvolare avanza fino alla fase "end-stage" della malattia, detta appunto stenosi aortica, caratterizzata da severa calcificazione dei lembi e da ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. Per anni si è ritenuto che la stenosi valvolare aortica fosse causata da cambiamenti degenerativi cronici dovuti all'avanzare dell'età. Oggi, è in larga parte riconosciuto che la stenosi valvolare aortica è un processo attivo e non passivo, che coinvolge meccanismi patologici multifattoriali. La fisiopatologia della stenosi aortica condivide diversi aspetti con l'aterosclerosi vascolare, pertanto i noti fattori di rischio aterosclerotici quali età, abitudine tabagica, ipercolesterolemia, obesità, e diabete sono anch'essi associati allo sviluppo della stenosi valvolare aortica [16]. La degenerazione calcifica della valvola aortica include meccanismi complessi quali la disfunzione endoteliale, lo stress ossidativo e l'infiammazione.

Stress meccanico

Durante il ciclo cardiaco, la valvola aortica è sottoposta a stress meccanico che può giocare un ruolo importante nella calcificazione valvolare, danneggiando l'integrità strutturale del tessuto dei lembi. Tale stress può determinare danno delle cellule endoteliali della valvola e conseguente disfunzione endoteliale con perdita della barriera contro insulti metabolici,

meccanici ed infiammatori. Il danno endoteliale è un punto cruciale dell'eziologia della stenosi valvolare aortica poiché consente l'infiltrazione di lipidi e cellule infiammatorie all'interno del tessuto interstiziale valvolare.

Deposito lipidico e stress ossidativo

La deposizione di lipidi e lo stress ossidativo giocano un ruolo importante nelle genesi della stenosi valvolare aortica. Come nelle fasi precoci della formazioni di placche aterosclerotiche, anche all'inizio del processo di stenosi valvolare aortica è stata evidenziata al microscopio la presenza di lipoproteina a bassa densità (LDLs) e di lipoproteina A [17]. Queste sottoposte a modificazioni ossidative, danno avvio alla cascata di segnali che porta alla calcificazione valvolare [18]. L'ossidazione delle LDLs si associa con il rilascio di radicali liberi, come il superossido e il perossido, e con la secrezione di citochine pro infiammatorie e profibrotiche che promuovono l'attività infiammatoria e la mineralizzazione. Le LDLs ossidate stimolano inoltre l'attività dei fibroblasti, che vanno a creare il core centrale per la deposizione di calcio [17;18].

Infiammazione

Monociti e linfociti T sono le principali cellule coinvolte nella patogenesi e nella progressione della stenosi valvolare aortica. L'aumento dell'espressione di molecole di adesione quali E-selectina, ICAM-1 (molecola di adesione intracellulare) e VCAM (molecola di adesione cellulare vascolare) permette a queste cellule di aderire e di infiltrarsi nel tessuto valvolare sottoendoteliale dove si differenziano in macrofagi e cellule T attivate, rilasciando fattori di crescita e citochine proinfiammatorie come interleuchina 1 (IL-1) e il TNF- α), questo promuovendo la fibrosi e la calcificazione. L'infiammazione locale stimola inoltre il processo di angiogenesi contribuendo alla progressione della calcificazione [19;20].

Rimodellamento della matrice extracellulare e deposizione tessuto osseo

Nelle fasi avanzate della patologia, le citochine infiammatorie promuovono un rimodellamento della matrice extracellulare grazie all'attivazione delle metallo proteinasi e della proliferazione di fibroblasti inducendo fibrosi, ispessimento e rigidità valvolare [21]. Con la progressione della patologia, si osserva la formazione e deposizione di tessuto osseo a livello valvolare. Le tipiche proteine della matrice ossea extracellulare (osteonectina, osteopontina e osteocalcina) sono state trovate in valvola calcifiche supportando l'idea che la calcificazione valvolare avviene con un meccanismo simile alla calcificazione ossea e cioè

con iniziale deposito di matrice collagene che pone le basi per la successiva calcificazione [22]. La deposizione di tessuto osseo a livello valvolare coinvolge l'attivazione di multipli segnali responsabili della differenziazione delle cellule interstiziali valvolari (le cellule più abbondanti a livello del tessuto valvolare) in miofibroblasti e cellule osteoblasti-like che danno origine alle calcificazioni [23]. Importante sottolineare che nelle valvole aortiche stenotiche è stato osservato un'aumentata espressione di proteine osteoblasti specifiche coinvolte nella formazione del tessuto osseo scheletrico come l' osteopontina, sialoproteina ossea and bone-forming proteins 2 and 4 [22; 24]. Negli stadi avanzati della malattia, sono implicati percorsi molto complessi coinvolti nella modulazione della differenziazione degli osteoblasti, quali il Notch, il Wnt/ β -catenin, and il RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B/receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin pathways (RANK/RANKL/OPG) [25; 26]. RANK è una proteina transmembrana, la cui espressione è stata dimostrata sia nei precursori degli osteoclasti sia in cellule valvolari interstiziali. Il legame tra RANK e il suo ligando (un membro della famiglia delle citochine TNF), determina effetti opposti nel tessuto osseo e nelle valvole aortiche. Nel tessuto osseo RANKL si lega a RANK e induce la differenziazione degli osteoclasti stimolando il riassorbimento osseo e il processo di demineralizzazione. Al contrario, nelle cellule valvolari interstiziali lo stesso legame tra RANKL e RANK promuove la differenziazione degli osteoblasti, inducendo calcificazione e deposizione di tessuto osseo, portando quindi alla stenosi aortica [27].

1.2.3 Classificazione della stenosi valvolare aortica

1) In base all'eziologia una stenosi aortica si divide in:

- Congenita:
 1. unicuspidale
 2. bicuspidale
 3. quadricuspidale
 4. diaframma a cupola
- Acquisita:
 1. calcifica (degenerativa)

2. aterosclerotica
3. reumatica
4. reumatoide
5. ocronosi con alcaptonuria

2) In base alla sede si distingue una stenosi:

- Sopravalvolare (sopraortica): restringimento fibroso del segmento prossimale dell'aorta ascendente, distalmente ai seni coronarici; fa parte di sindromi congenite, si associa frequentemente con la sindrome di Williams dove sono presenti malformazioni cranio facciali;
- Sottovalvolare (subaortica): può essere determinata dalla presenza di una membrana fibrosa al di sotto della valvola aortica (cresta), oppure dovuta all'ipertrofia della porzione prossimale del setto interventricolare che sporge nel tratto d'efflusso del ventricolo sinistro; può avere una forma parziale o circonferenziale (membrana discreta o circolare che interessa tutto il tratto d'efflusso).
- Valvolare

3) La stenosi può essere classificata a seconda della gravità :

- lieve
- moderata
- severa

Classificazione ecografica della gravità della stenosi valvolare aortica [12]

- Stenosi aortica **lieve**: area $>1,5 \text{ cm}^2$; gradiente medio $<25 \text{ mmHg}$; velocità massima $<3 \text{ m/sec}$, indice area valvolare $>0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Stenosi aortica **moderata**: area compresa tra 1 e $1,5 \text{ cm}^2$; gradiente medio tra 25 e 40 mmHg; velocità massima compresa tra 3 e 4 m/sec, indice area valvolare 0,6-0.85 cm^2/m^2 .

- Stenosi aortica **severa**: area $<1 \text{ cm}^2$; gradiente medio $>40 \text{ mmHg}$; velocità massima $>4 \text{ m/sec}$, indice area valvolare $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

L'ecocardiogramma individua quattro categorie per la stenosi aortica severa:

- 1 Stenosi aortica ad elevati gradienti (area $\leq 1 \text{ cm}^2$ o $\leq 0.6 \text{ cm}^2/2$; gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$, velocità di picco $\geq 4.0 \text{ m/s}$). La stenosi aortica risulta severa sia nel caso che la funzionalità ventricolare sia normale o ridotta
- 2 Stenosi aortica “low flow low gradient” con ridotta frazione di eiezione (area $\leq 1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, FE $<50\%$ e stroke volume index $\leq 35 \text{ ml/m}^2$). In questo caso l'utilizzo dell'ecostress con dobutamina è consigliato per identificare le stenosi severe e distinguerle dalle pseudostenosi in cui l'area valvolare diventa $>1.0 \text{ cm}^2$ quando si ottiene una normalizzazione del flusso transaortico [28].
- 3 Stenosi aortica “low flow low gradient” con conservata frazione di eiezione (area $\leq 1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, FE $\geq 50\%$ e stroke volume index $\leq 35 \text{ ml/m}^2$). Si tratta spesso di pazienti anziani con ventricoli piccoli, molto ipertrofici con una storia di ipertensione arteriosa da diversi anni [29]. Tale scenario si può inoltre sviluppare in caso di basso stroke volume come nella concomitante insufficienza mitralica moderata/severa o nell'insufficienza tricuspidalica severa, nella stenosi mitralica severa o ancora in occasione di ampio difetto interventricolare o disfunzione ventricolare destra. Si tratta di situazioni in cui può risultare difficile effettuare la diagnosi, in tale contesto può essere utile la TC al fine di definire e quantizzare le calcificazioni aortiche [valori soglia per la stenosi valvolare aortica severa (unità Agatston): uomini >3000 , donne >1600 = altamente probabile; uomini >2000 , donne >1200 =probabile; uomini <1600 , donne <800 = improbabile].
- 4 Stenosi aortica “Normal-flow, low-gradient” con conservata frazione di eiezione (area $\leq 1 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<40 \text{ mmHg}$, FE $\geq 50\%$ e stroke volume index $> 35 \text{ ml/m}^2$). Si tratta di pazienti che in genere sono affetti da stenosi aortica moderata [30;31].

Nella figura 8 estratta dalle linee guida sulle valvulopatie cardiache dell'ESC pubblicate nel 2021 [32] la valutazione imaging della valvulopatia aortica.

Figura 8: Valutazione della valvulopatia aortica

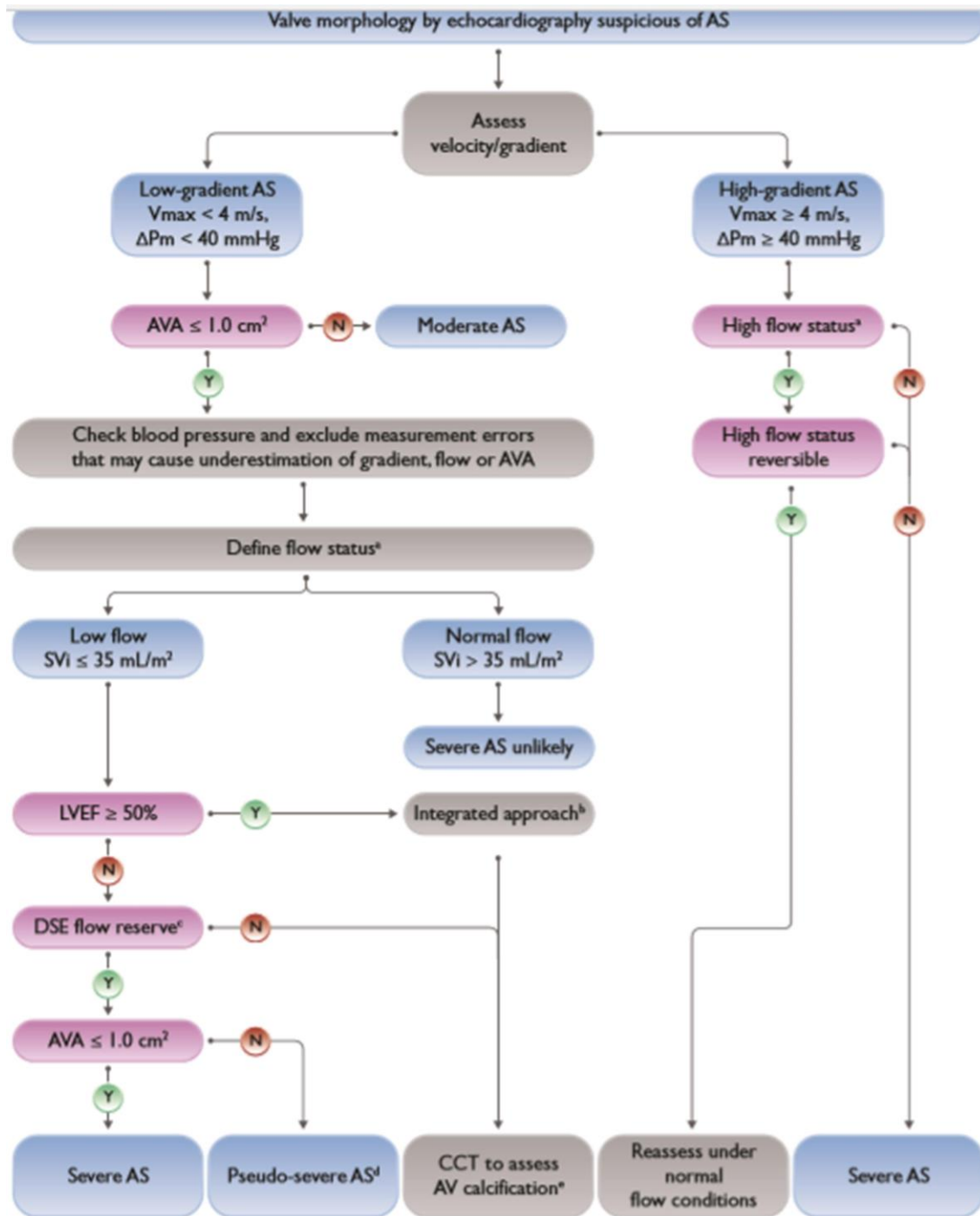


Figure 3 Integrated imaging assessment of aortic stenosis. AS = aortic stenosis; AV = aortic valve; AVA = aortic valve area; CT = computed tomography; ΔPm = mean pressure gradient; DSE = dobutamine stress echocardiography; LV = left ventricle/left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; SVI = stroke volume index; V_{max} = peak transvalvular velocity. *High flow may be reversible in patients with anaemia, hyperthyroidism or arterio-venous fistulae, and may also be present in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Upper limit of normal flow using pulsed Doppler echocardiography: cardiac index 4.1 L/min/m² in men and women, SVI 54 mL/m² in men, 51 mL/m² in women.¹⁵⁵ ^bConsider also: typical symptoms (with no other explanation), LV hypertrophy (in the absence of coexistent hypertension) or reduced LV longitudinal function (with no other cause). ^cDSE flow reserve = >20% increase in stroke volume in response to low-dose dobutamine. ^dPseudo-severe aortic stenosis = AVA >1.0 cm² with increased flow. ^eThresholds for severe aortic stenosis assessed by means of CT measurement of aortic valve calcification (Agatston units): men >3000, women >1600 = highly likely; men >2000, women >1200 = likely; men <1600, women <800 = unlikely.

1.2.4 Indicazione chirurgica

Il paziente affetto da stenosi valvolare aortica è solitamente asintomatico per un periodo prolungato, nonostante l'ostruzione e l'aumento del post carico. È stato stimato, già nel 1990 da Braunwald che la morte cardiaca improvvisa rappresenta il 3-5% di tutti i decessi in pazienti con stenosi valvolare aortica asintomatica. La progressione naturale della stenosi aortica prevede un restringimento dell'area valvolare di circa 0.1 cm² per anno. La velocità media del flusso sanguigno transaortico aumenta di quasi 0.3 m/s per ogni anno di malattia, mentre il gradiente è circa 7-10 mmHg/anno. Questo spiega l'importanza di un adeguato follow up clinico e strumentale [33]. La prognosi cambia drammaticamente con l'insorgenza di sintomi di angina, sincope, o insufficienza cardiaca, dopo un lungo periodo di latenza.

I Pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica hanno una prognosi scadente pertanto un trattamento precoce è altamente raccomandato, con la sola eccezione per coloro che hanno comorbidità severe con aspettativa di vita inferiore ad 1 anno. L'intervento è raccomandato secondo le attuali linee guida [32] in pazienti con stenosi aortica associata ad elevati gradienti indipendentemente dalla funzione ventricolare. La gestione dei pazienti affetti da stenosi aortica a bassi gradienti è più complessa. La funzione ventricolare normalmente migliora dopo l'intervento in caso di stenosi aortica "low flow, low gradient" quando la riduzione della frazione di eiezione è da attribuire all'aumento del postcarico. Diversamente il miglioramento della contrattilità è incerto in caso di cardiomiopatie o di esiti cicatriziali dovuti a pregressi infarti miocardici. Se la stenosi aortica severa è confermata all'ecostress l'intervento è raccomandato, in caso contrario se la stenosi aortica è pseudo-severa, è raccomandata la terapia anti-scompenso [34]. Nonostante l'outcome di pazienti senza riserva di flusso sia condizionato da un'elevata mortalità, sia la sostituzione valvolare aortica chirurgica che percutanea hanno mostrato un miglioramento sia clinico sia della contrattilità cardiaca [35]. I pazienti con stenosi aortica "normal-flow, low-gradient" e conservata contrattilità ventricolare sinistra dovrebbero essere rivalutati. Se si conferma la portata e il gradiente, solitamente, non sono affetti da stenosi valvolare aortica severa e non traggono benefici dall'intervento [36].

In caso di pazienti asintomatici l'intervento è raccomandato in caso di disfunzione ventricolare sinistra o se i sintomi compaiono sotto sforzo. La gestione dei pazienti asintomatici risulta tuttavia ancora controversa. I dati riportati dallo studio randomizzato controllato di Kang et al [37], mostra una riduzione significativa dell'endpoint primario (mortalità a 30 giorni o morte per eventi cardiovascolari durante il follow-up) nei pazienti

trattati con sostituzione valvolare aortica rispetto a coloro che hanno ricevuto una terapia conservativa [1% vs. 15%; hazard ratio 0.09; 95% confidence interval (CI), 0.010.67; P=0.003], ma ulteriori studi randomizzati sono necessari per le future raccomandazioni. I fattori predittivi dello sviluppo di sintomi ed eventi avversi includono caratteristiche cliniche (età avanzata, fattori di rischio per l'aterosclerosi), parametri ecocardiografici (calcificazione della valvola e velocità di picco, la funzione ventricolare, l'incremento del gradiente >20 mmHg con l'esercizio, una severa ipertrofia ventricolare sinistra, il volume atriale sinistro e lo stroke volume) e livelli di biomarker anormali (peptide natriuretico, troponina). Nel caso in cui tali fattori di rischio siano presenti in pazienti asintomatici con stenosi aortica severa l'intervento può essere preso in considerazione. Tuttavia anche una strategia attendista può essere appropriata.

Figura 9: Indicazioni chirurgiche secondo le attuali linee guida europee del 2021.

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^b	Level^c
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis [mean gradient ≥ 40 mmHg, peak velocity ≥ 4.0 m/s, and valve area ≤ 1.0 cm ² (or ≤ 0.6 cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe low-flow (SVI ≤ 35 mL/m ²), low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction (<50%), and evidence of flow (contractile) reserve. ^{32,237}	I	B
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation that the aortic stenosis is severe ^d (Figure 3).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CCT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention is not recommended in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or prolong survival >1 year.	III	C

B) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis		
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) without another cause. ^{9,238,239}	I	B
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and demonstrable symptoms on exercise testing.	I	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <55%) without another cause. ^{9,240,241}	IIa	B
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and a sustained fall in BP (>20 mmHg) during exercise testing.	IIa	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with LVEF >55% and a normal exercise test if the procedural risk is low and one of the following parameters is present: <ul style="list-style-type: none"> ● Very severe aortic stenosis (mean gradient ≥ 60 mmHg or $V_{max} > 5$ m/s).^{9,242} ● Severe valve calcification (ideally assessed by CCT) and V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year.^{164,189,243} ● Markedly elevated BNP levels (>3× age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements and without other explanation.^{163,171} 	IIa	B

Figura 10: Trattamento dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa

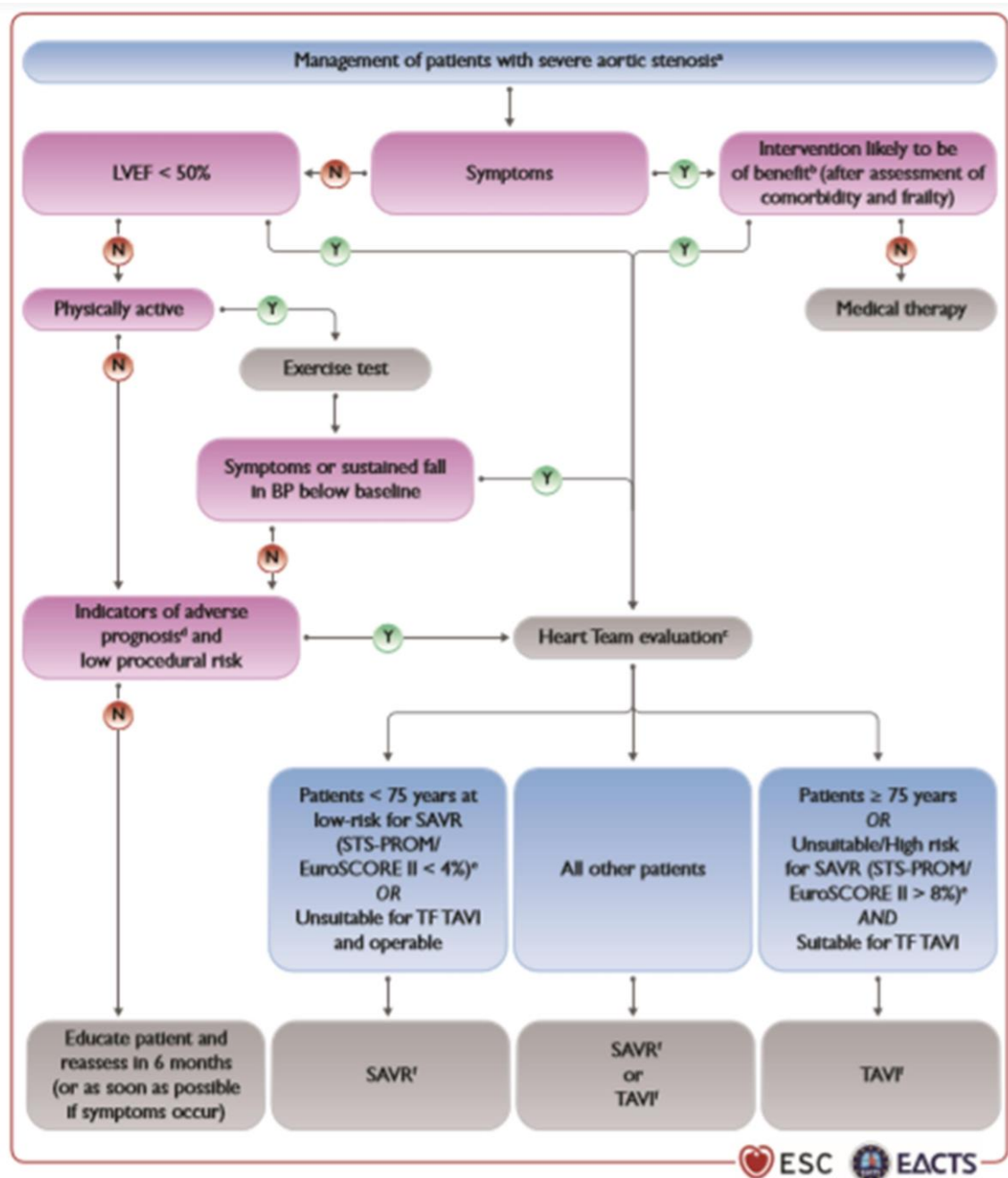


Figure 4 Management of patients with severe aortic stenosis. BP= blood pressure; EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF= left ventricular ejection fraction; SAVR= surgical aortic valve replacement; STS-PROM= Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality; TAVI= transcatheter aortic valve implantation; TF= transfemoral. ^aSee Figure 3: Integrated imaging assessment of aortic stenosis. ^bProhibitive risk is defined in *Supplementary Table 5*. ^cHeart Team assessment based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors (see *Table 6* and table on Recommendations on indications for intervention in symptomatic and asymptomatic aortic stenosis and recommended mode of intervention). The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice. ^dAdverse features according to clinical, imaging (echocardiography/CT), and/or biomarker assessment. ^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>. ^fIf suitable for procedure according to clinical, anatomical, and procedural factors (*Table 6*).

BIBLIOGRAFIA

1. Keele JD, Pedretti C. Leonardo da Vinci, Corpus of the anatomical studies. The Collection of her Majesty the Queen at Windsor Castel. London: Jhonson Reprint Co; 1979, p.3 2. W eyl H . Sym Press;1952 p.1.
2. Sutton JP3rd, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:419-427.
3. Gross L, Kugel MA. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol* 1931; 7:445-473.
4. Sabiston D C ; S Surgery of the chest. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1990:1566-1596.
5. B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: The Aortic Valve. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.68
6. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byersl PH, Ottol CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634-1638
7. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
8. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 44 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc*1999;74:14-26.
9. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, et al. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008;136:937-42.
10. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am Journal Cardiol* 2007;99:686-90.
11. Ciotti GR, Vlahos AP, and Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coartation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006;98:1096-102
12. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*.2006; 368:1005–1011.

13. Iung B, Butchart EG, Delahaye F et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24:1231–1243.
14. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56:565–571.
15. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1002–1012.
16. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS et al. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*. 2018; 277:60–65.
17. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart*. 2008; 94:1111–1112
18. Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2009; 135:4–13.
19. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T et al. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002; 88:348–351.
20. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170:205–211.
21. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14:80–87.
22. Wirrig EE, Hinton RB, Yutzey KE. Differential expression of cartilage and bone-related proteins in pediatric and adult diseased aortic valves. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 50:561–569.
23. Izquierdo-Gómez MM, Hernández-Betancor I, García-Niebla J et al. Valve calcification in aortic stenosis: etiology and diagnostic imaging techniques. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5178631.
24. Alfieri CM, Cheek J, Chakraborty S et al. Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction. *Dev Biol*. 2010; 338:127–135.
25. Nigam V, Srivastava D. Notch1 represses osteogenic pathways in aortic valve cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:828–834.

26. Pfister R, Michels G, Sharp SJ et al. Inverse association between bone mineral density and risk of aortic stenosis in men and women in EPIC-Norfolk prospective study. *Int J Cardiol.*2015;15:29–30.
27. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol.*2004;36:57–66.
28. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, Orwat S, Baumgartner H, Mascherbauer J, Mundigler G, Cavalcante JL, Larose É, Pibarot P, Clavel MA Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Feb 6;71(5):475-485.
29. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and lowflow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1259–1267).
30. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2329–2338.
31. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55-66.
32. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Aug 28;ezab389.
33. CohnLH. *Cardiac surgery in the adult.* 2011:McGrow-Hill;665-752
34. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426–2433
35. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/ low-gradient aortic stenosis

- without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865–1873.
36. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55–66).
37. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;382:111-119.

Capitolo 2: LA STENOSI VALVOLARE AORTICA E IL METABOLISMO DEL CALCIO: RUOLO DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

2.1 I MITOCONDRI

I mitocondri sono organelli intracellulari di forma tubulare, granulare o filamentosa, presenti in tutte le cellule eucariotiche. Secondo la teoria endosimbiontica i mitocondri derivano dall'incorporazione, da parte di cellule eucariotiche ancestrali, di organismi batterici indipendenti. La presenza di una doppia membrana, di un proprio genoma circolare (il DNA mitocondriale, mtDNA), ben distinto dal DNA nucleare, molto più simile al cromosoma batterico, insieme alla capacità di sintetizzare alcune proteine, rappresentano retaggi di questa discendenza batterica. Le due membrane che delimitano i mitocondri possiedono proprietà e funzioni biologiche distinte e sono separate da uno spazio intermembrana di circa 50-150 Å; il compartimento interno è la matrice mitocondriale. La membrana mitocondriale esterna (spessore 50-60 Å) contiene una notevole concentrazione di colesterolo ed è costituita per circa il 50% di fosfolipidi e per il restante 50% di proteine. Tale membrana è poco selettiva per via della presenza di particolari proteine denominate porine che, formando canali non selettivi all'interno del doppio strato fosfolipidico, permettono a tutte le sostanze di peso molecolare inferiore a 5000 Daltons di diffondere liberamente nello spazio intermembrana. La membrana mitocondriale interna, molto più impermeabile, si ripiega in un gran numero di invaginazioni, dette creste, che ne aumentano notevolmente la superficie. Essa è formata per l'80% da proteine coinvolte nella fosforilazione ossidativa e nel trasporto di metaboliti tra il citosol e il mitocondrio e per il 20% da fosfolipidi. Inoltre, discendendo dalla membrana batterica, possiede caratteristiche peculiari come un particolare lipide, la cardiolipina (difosfatidil-glicerolo), mentre risulta totalmente assente il colesterolo. A livello di questa membrana, grazie all'attività dei complessi respiratori, viene generato e conservato il gradiente elettrochimico mitocondriale che è necessario per promuovere il meccanismo della fosforilazione ossidativa. Tale gradiente, originatosi dal trasporto di elettroni lungo la catena respiratoria mitocondriale (CRM), viene sfruttato dall'ATP sintasi mitocondriale per sostenere la sintesi di molecole di adenosina trifosfato (ATP), a partire da ADP e Pi. La

matrice mitocondriale, invece, contiene copie multiple del mtDNA, tutte le proteine necessarie per la sua replicazione, trascrizione, traduzione e numerosi enzimi implicati in svariati processi metabolici. Il genoma mitocondriale umano è caratterizzato da un codice genetico specifico che differisce da quello del DNA nucleare ed è costituito da 16569bp. Differisce dal DNA nucleare poiché non possedendo introni risulta estremamente compatto e con alcuni geni sovrapposti. Contiene 37 geni che codificano per 22 transfer RNAs (tRNA), 2 RNA ribosomiali (rRNA), il 16S e il 12S, utilizzati per la traduzione delle proteine codificate dal genoma dell'organello, e 13 polipeptidi. Questi ultimi sono tradotti dai ribosomi mitocondriali presenti nella matrice (mitoribosomi) e rappresentano alcune subunità strutturali appartenenti ai complessi della respirazione cellulare. Il genoma mitocondriale viene ereditato per via materna poiché la maggior parte del citoplasma dello zigote deriva dalla cellula uovo. Il numero di mitocondri presenti in ogni cellula varia nei diversi tipi cellulari in base alle richieste energetiche. Anche la morfologia dei mitocondri va incontro a cambiamenti dinamici a seconda dello stato fisiologico della cellula: i mitocondri possono essere infatti presenti come singole entità dalla forma allungata, oppure possono fondersi tra loro formando un unico reticolo mitocondriale che attraversa l'intera cellula. Le caratteristiche del reticolo, morfologia ed estensione, vengono mantenute dall'equilibrio tra i meccanismi di fissione e fusione mitocondriale garantendo nella cellula la presenza di mitocondri funzionali e permettendo lo scambio di metaboliti, proteine e mtDNA tra mitocondri adiacenti o con altre strutture cellulari. In particolare, sono presenti molteplici siti di contatto tra la membrana mitocondriale esterna e la membrana del reticolo endoplasmatico dando origine ad una vera e propria frazione cellulare nota come membrane del reticolo endoplasmatico associate ai mitocondri (MAMs). A livello di questa piattaforma fisica e funzionale convergono e vengono elaborati una vasta gamma di input e segnali di stress. Questi microdomini, inoltre, non solo permettono un'interazione fisica, ma anche un'intensa comunicazione fra i due organelli, fondamentale in diversi processi quali trasferimento di segnali Ca^{2+} , infiammazione, apoptosi e trasporto di molecole. Il calcio (Ca^{2+}) agendo da secondo messaggero, integra segnali di varia natura ed innesca determinati eventi cellulari, pertanto, la sua concentrazione nel citoplasma è finemente regolata. Un rapido aumento dei livelli di Ca^{2+} , infatti, è direttamente correlato a diversi eventi fisiopatologici, tra cui proliferazione cellulare e apoptosi. In tale ottica, l'accumulo del catione nel mitocondrio risulta cruciale per la modulazione spaziale e temporale di svariati processi Ca^{2+} -sensibili e i mitocondri rivestono un ruolo di primaria importanza nella regolazione dell'omeostasi del Ca^{2+} .

2.2 I MITOCONDRI E IL CUORE

L'importanza di garantire il fabbisogno energetico in ogni singola cellula del muscolo cardiaco coadiuvato dal mantenimento dei suoi mitocondri in condizioni ottimali si pone come obiettivo primario della prevenzione cardiovascolare. Il nostro cuore può essere considerato come un'unica grande cellula poiché tutti i singoli miociti sono elettricamente e meccanicamente uniti fra loro attraverso le giunzioni comunicanti che garantiscono una contrazione dell'intero muscolo cardiaco quasi simultanea. I cardiomiociti sono cellule molto più piccole rispetto a quelle presenti nel comune tessuto muscolare scheletrico del corpo umano, possiedono un solo nucleo ma numerosi mitocondri i quali occupano gran parte del volume cellulare che può variare, secondo i più recenti studi, tra il 30 e il 40%. Nel cuore, esistono principalmente tre sub-popolazioni mitocondriali: 1) i mitocondri interfibrillari, disposti in righe tra le miofibrille; 2) i subsarcolemmali, situati in corrispondenza della superficie interna del sarcolemma; e 3) i mitocondri perinucleari disposti vicino al nucleo. Studi approfonditi condotti in cuore di scimmia, in seguito confermati anche in altre specie animali, hanno dimostrato l'esistenza di un'ulteriore distinzione basata su parametri morfologici e biochimici oltre a quelli di localizzazione subcellulare: i mitocondri perinucleari ad esempio, hanno forma sferica e una lunghezza tra gli 0,8 μm e 1,4 μm , possiedono delle cristae mitocondriali ben sviluppate e una matrice molto contenuta; gli interfibrillari invece sono più allungati (1,5 – 2,0 μm) con un mitocondrio per sarcomero; infine i subsarcolemmali sono molto più variabili in grandezza che varia tra gli 0,4 e i 3 μm e possiedono numerose cristae mitocondriali fortemente impaccate. In aggiunta, numerose osservazioni sperimentali suggeriscono anche differenze funzionali: è stato infatti ipotizzato che i mitocondri localizzati in zona perinucleare possano produrre ATP per sostenere il metabolismo mitocondriale; i mitocondri interfibrillari hanno un tasso di respirazione e di ossidazione di substrati molto più elevato e possono fornire ATP per la contrazione del muscolo, mentre quelli in corrispondenza del sarcolemma, invece, per la produzione di ATP nel trasporto attivo di elettroliti e metaboliti fra cellule adiacenti. Grazie all'elevato numero di mitocondri e alla loro dislocazione strategica all'interno della cellula, il cuore è un organo che riesce a sintetizzare un grande quantitativo di ATP (si stimano circa 30 kg ogni giorno), di cui circa il 90% è necessario al fabbisogno energetico che richiede la contrazione e il rilassamento muscolare. La fosforilazione ossidativa che vede la conversione di ADP in ATP come processo finale e altri percorsi bioenergetici associati come il ciclo di Krebs e la β -ossidazione degli acidi

grassi, sono cicli metabolici d'importanza fondamentale per l'utilizzo dell'ossigeno e di substrati da parte del cuore, senza di esso questo muscolo e i cardiomiociti che lo compongono morirebbero in pochi minuti come accade ad esempio durante un infarto. Se la morte cellulare coinvolge un'elevata percentuale di miociti, l'effetto potrebbe essere fatale e non compatibile con la vita: infatti il tessuto cardiaco essendo quasi del tutto privo di proprietà rigenerative sarebbe sostituito da un addensamento fibrotico cicatriziale privo di funzione contrattile. I mitocondri nel cuore, come nel resto di ogni cellula del corpo umano, sono degli organelli deputati alla gestione dello ione calcio come secondo messaggero intracellulare, mediatore di processi fisiologici (rilascio di neurotrasmettitori, contrazione muscolare e fertilizzazione) e patologici: uno dei più conosciuti è la permeabilità transitoria della membrana interna del mitocondrio nel danno da riperfusione. La prevenzione cardiovascolare ha visto negli ultimi anni un'attenzione crescente verso lo stato metabolico dei mitocondri per capire quanto sia importante la loro efficienza nel cuore e il loro utilizzo come bersaglio terapeutico quando una patologia è già in atto, per esempio è molto studiato il loro coinvolgimento nella più comune causa di morte nei paesi occidentali: l'infarto del miocardio. L'infarto del miocardio fa parte della più ampia categoria delle patologie ischemiche, una delle cause che portano ad insufficienza cardiaca insieme all'ipertensione, alle cardiomiopatie dilatative e ipertrofiche. Generalmente esse provocano una progressiva perdita della funzione ventricolare che non è più in grado di supportare il fabbisogno giornaliero del corpo umano. La maggior parte degli studi sulla funzione mitocondriale nell'insufficienza cardiaca deriva da esperimenti condotti comparando cuori di donatori sani e cuori da pazienti allo stadio terminale al momento del trapianto. Se da un lato sono state ben descritte le disfunzioni mitocondriali, come il decremento dell'attività della CRM, in particolare dei complessi I, III e IV, e della capacità di fosforilazione ossidativa, solo in parte giustificate da una perdita consistente del contenuto mitocondriale, dall'altro è difficile capire il loro coinvolgimento nello sviluppo della patologia; infatti occorrerebbero degli studi approfonditi in pazienti allo stadio primario, ma questi casi sono comprensibilmente tuttora molto rari. Si può affermare con certezza che, nonostante le manifestazioni cliniche delle patologie che portano a insufficienza cardiaca siano diverse, l'ultimo stadio è rappresentato dai medesimi cambiamenti chiave nel metabolismo mitocondriale. Nei pazienti affetti da infarto, una parziale o totale occlusione di un'arteria coronaria da parte di una placca aterosclerotica sottopone i tessuti a valle a una condizione d'ischemia più o meno prolungata comportando quindi il mancato afflusso di ossigeno e di nutrienti. Ciò impatta negativamente sui mitocondri che, trovandosi in ipossia, risentono di un declino nella produzione di ATP a

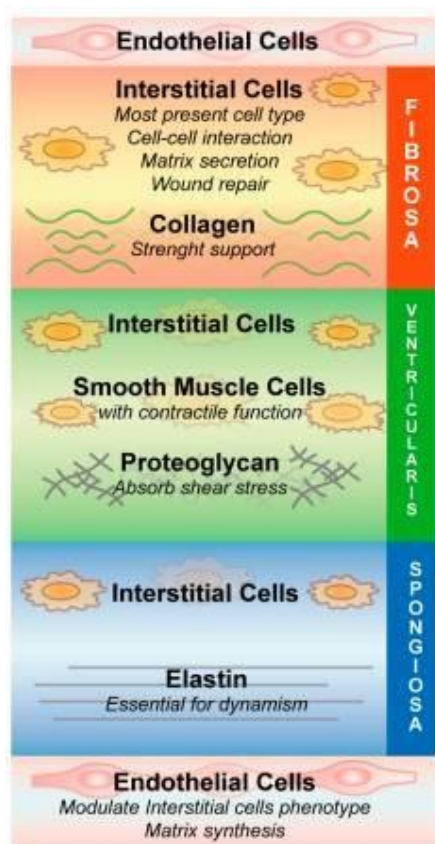
carico della catena respiratoria e ad uno scompenso nel metabolismo cellulare che passa alla via anaerobica nel tentativo di continuare a generare ATP, acidificando il pH. Meccanismi compensatori attuati dall'organismo coinvolgono lo scambiatore Na^+/H^+ che porta però, a sua volta, a un significativo influsso di ioni sodio e successivamente di ioni calcio, a un'incrementata produzione di ROS e a un decremento nel contenuto di citocromo c e cardiolipina nella membrana interna dell'organello. Questo è uno stress che danneggia il mitocondrio e che coinvolge indistintamente tutte le popolazioni mitocondriali del cardiomiocita. Un'elevata percentuale dei casi di infarto comprende un danno che interessa l'intera parete del muscolo cardiaco (danno transmurale); il rapido ripristino del flusso sanguigno del vaso occluso è una pratica clinica obbligata e di grande valenza per evitare il rimodellamento cardiaco, l'ipertrofia e nei casi più gravi il decesso del paziente; inoltre, ne limita i danni quantificati in area infartuata finale (migliorandone la prognosi) e condizioni di vita post-traumatiche. Alla luce di ciò, sebbene la riperfusione meccanica rappresenti la terapia standard per il trattamento delle patologie ischemiche, anch'essa risulta dannosa per i mitocondri promuovendone una grave disfunzione, diretta responsabile della morte cellulare per apoptosi e necrosi. Si tratta del cosiddetto danno da riperfusione, una variabile che causa circa il 40-50% del danno cardiaco totale in termini di area infartuata e disfunzione sistolica. Quando un vaso è rivascolarizzato, ciò che accade ai mitocondri interessati è un sovraccarico di ioni calcio nella matrice che causa uno stato di permeabilità transitoria (o irreversibile) della loro membrana interna, di per sé impermeabile. Il responsabile di questa permeabilità di membrana è noto essere, sin dagli anni '80, l'apertura di un canale proteico detto poro di membrana di permeabilità transitoria mitocondriale (dall'acronimo inglese mPTP) che determina uno scambio di soluti inferiori a 1,5 kDa tra il citosol e la matrice mitocondriale. In condizioni ischemiche, sebbene il mitocondrio sia danneggiato, il PTP non si apre perché il pH, uno dei maggiori modulatori dello stato del canale, resta basso; ciò è dovuto al fatto che gli ioni H^+ (protoni) inibiscono il legame del calcio al sito del PTP che ne promuove l'apertura. Le concentrazioni di calcio mitocondriale richieste per l'apertura di questo poro e il conseguente danno cellulare sono fortemente dipendenti dalle condizioni intracellulari che possono variarne la sua sensibilità. Inoltre, la CRM essendo esposta improvvisamente ad elevati livelli di ossigeno, lavora di più e più velocemente portando alla generazione di ROS e alla neutralizzazione del pH acido. In queste situazioni, il complesso dell'ATP sintasi può anche funzionare in modo inverso, ovvero l'ATP può essere idrolizzato causando un calo drastico dell'ATP citosolico generato dalla glicolisi; il metabolismo energetico è ulteriormente compromesso risultando in un ciclo continuo di variazione nell'omeostasi del

calcio, apertura del PTP, stress osmotico e danno mitocondriale. Dunque le cellule che sopravvivono all'insulto ischemico muoiono per il danno collaterale da ri-perfusione subito. La maggior parte delle terapie convenzionali in clinica hanno il solo scopo di rallentare la progressione della patologia ischemica; queste includono: le statine per ritardare la formazione della placca, gli antianginali per migliorare il flusso sanguigno; antiaggreganti per impedire la formazione di trombi e agonisti dei recettori β -adrenergici in grado di migliorare il rapporto esistente tra cristae e matrice aumentando il volume mitocondriale. Ci sono però ancora poche terapie per proteggere il miocardio una volta avvenuto l'evento ischemico irreversibile e, bersagliare il mitocondrio desensibilizzando l'apertura del mPTP al momento della ri-perfusione meccanica convenzionale, è una delle strategie promettenti e attualmente in via di sviluppo. Non si conosce ancora l'esatta composizione molecolare del PTP e questo è un primo traguardo da raggiungere per una terapia mirata e funzionale. Dati sperimentali dimostrano che entrambi i processi di morte apoptotica e necrotica contribuiscono all'area infartuata finale, ma in maniera differente: la necrosi avviene con più alta frequenza durante la fase ischemica dell'infarto a causa della severità dell'insulto al quale le cellule sono sottoposte e procede dalla zona subendocardica verso l'epicardio in maniera transmurale propagandosi attraverso le giunzioni comunicanti; essa costituisce il centro dell'infarto, un'area dal danno irreversibile; mentre l'apoptosi avviene al momento della ri-perfusione quando la produzione di ATP è ristabilita, insieme all'infiammazione, è un processo reversibile che può essere manipolato per salvare l'area a rischio del cuore intorno al core necrotico. Per questo motivo è importante prendere in considerazione il mitocondrio e il PTP come bersagli terapeutici. La durata e la modalità con cui avviene l'apertura del PTP e la percentuale dei mitocondri in cui esso si trova nel suo stato aperto sono considerati fattori determinanti lo stato patologico dei tessuti ri-perfusi.

2.3 RUOLO DEI MITOCONDRI NELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

La valvola aortica è una valvola unidirezionale, le cui performance resistono ad importanti stress meccanici. Si stima che la valvola aortica si apre e si chiude circa 60 volte/min per un totale di 3 bilioni nella vita media di un uomo [1]. Le cellule endoteliali ed interstiziali sono coinvolte nella fisiologia e biopatologia. Attraverso la loro interazione con la matrice extracellulare, i cambiamenti meccanici si traducono in stimoli che avviano messaggi per la riparazione tissutale [2].

Figura 1. Composizione cellulare del tessuto valvolare aortico

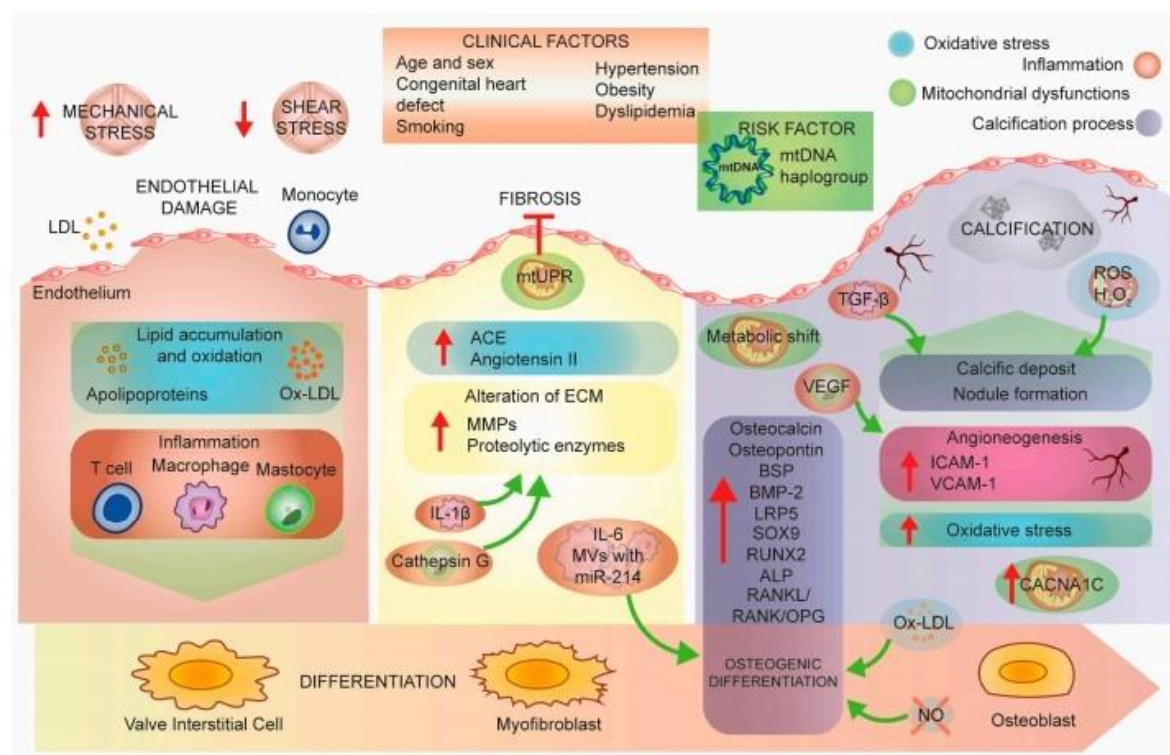


Le cellule endoteliali valvolari (VECs) differiscono da quelle degli altri endoteli vascolari; per esempio le cellule endoteliali valvolari aortiche porcine in risposta allo “shear stress” attivano diverse espressioni geniche [3]. Le VECs sono allineate perpendicolarmente all’orientamento dello “shear stress”, al contrario delle cellule endoteliali vascolari che sono orientate

parallelamente al flusso [3]. Inoltre le VECs hanno il potere di modulare il fenotipo e la sintesi della matrice delle cellule valvolari interstiziali (VIC) al fine di garantire l'integrità del tessuto valvolare [3]. Le VIC partecipano in diverse funzioni, come l'espressione delle metalloproteinasi (MMPs) implicate nel turnover tissutale e nel rimodellamento della matrice; la funzione di queste proteine è bilanciata da inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMPs) la cui espressione è stata riscontrata nelle valvole cardiache [4]. Le valvole aortiche umane presentano poche cellule muscolari lisce (SMCs) localizzate nello strato ventricolare del lembo caratterizzate da markers precoci e tardivi di differenziazione. In caso di valvole aortiche calcifiche i markers delle cellule muscolari lisce non sono espressi, suggerendo che siano proprio queste cellule quelle coinvolte nella progressione della calcificazione valvolare tipica della stenosi aortica [5]. L'energia cellulare e la sua attività metabolica si svolge attraverso i mitocondri, pertanto la disfunzione di quest'ultimi (causata da mutazioni genetiche del DNA mitocondriale, da alterata espressione delle proteine mitocondriali o da alterazioni delle vie metaboliche e di mitofagia) è considerata target per patologia cardiaca [6] e in dettaglio anche nelle patologie valvolari come suggerito nel 2006 da Shinde et al. [7]. Negli anni molti studi si sono focalizzati per esaminare l'incidenza e la progressione della calcificazione della valvola aortica. In particolare mentre un scarso consumo di alcool si correla ad un basso rischio di stenosi aortica, il fumo di sigarette, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'insufficienza renale e l'obesità sembrano correlate ad alto rischio di stenosi aortica [8]. Il meccanismo fisiopatologico alla base della degenerazione calcifica della valvola aortica è legato al processo dell'infiammazione che determina un graduale ispessimento della valvola a calcificazione dei lembi. La progressiva riduzione della motilità dei lembi e la riduzione dell'area valvolare aortica a loro volta contribuiscono alla generazione di ipertrofia ventricolare sinistra, fibrosi miocardica fino allo scompenso cardiaco [9]. La stenosi aortica si manifesta come stato di infiammazione dovuto alla discontinuità di membrana e a depositi di lipidi nel tessuto infiltrato dai macrofagi e da cellule T [10]. Il grado di infiammazione è correlato alla trasformazione dinamica tissutale e correla con il grado di patologia [11]. La normale struttura valvolare è costituita da una matrice extracellulare ben organizzata e la distribuzione di cellule valvolari interstiziali (VIC) permette il corretto funzionamento cardiaco. Tale precisa composizione tuttavia risulta assente nelle valvole bicuspidi stenotiche di pazienti pediatriche in cui si osserva disregolazione della matrice e danneggiamento dell'organizzazione delle VIC [12]. Nelle fasi precoci della patologia stenotica, le cellule endoteliali sono disfunzionanti, è aumentata la loro permeabilità, adesione e proliferazione [9] (Fig.2). Tale processo si definisce sclerosi aortica, è simile all'aterosclerosi, correlata

anch'essa alla disfunzione endoteliale che facilita la diffusione e deposizione di lipidi. Prelievi ematici in pazienti affetti da stenosi valvola aortica mostrano un incremento della lipoproteina nel plasma modificata da processi lipolitici ed ossidativi [13]. L'accumulo di apolipoproteine (apo) determina la progressione della stenosi e dello stato infiammatorio come già dimostrato dalla presenza di macrofagi e cellule T in prossimità delle lesioni [14-15]. Capoulade et al hanno mostrato una stretta associazione tra elevati livelli di lipoproteina a (Lp) e lipoproteina b fosfolipidica ossigenata (OxPL-apoB) e la rapida evoluzione della stenosi valvolare aortica tale da richiedere un trattamento chirurgico [16]. Tali risultati sono poi stati confermati da altri studi [17]. In vitro la somministrazione di lipoproteina a nelle cellule interstiziali di valvole aortiche umane induce la differenziazione osteogenica con accumulo di fosfati e calcio e aumento di apoptosi [18]. Inoltre uno studio recente in vitro ha mostrato il ruolo della lipoproteina a nell'induzione della calcificazione nelle cellule valvolari interstiziali di valvole aortiche umane oltre ad un anormale accumulo di apolipoproteine e fosfolipidi in valvole malate [19].

Figura 2: Processo di sclerosi aortica



Un altro studio in vitro ha mostrato che le cellule valvolari interstiziali partecipano allo sviluppo della stenosi valvolare aortica differenziandosi in fenotipi patologici in risposta all'irrigidimento della matrice extracellulare [20]. Inoltre la condizione di infiammazione

porta alla differenziazione di una sottopopolazione di cellule valvolari interstiziali in miofibroblasti, responsabili della formazione di tessuto fibroso e del rimodellamento della matrice extracellulare [21]. L'aumento dell'infiammazione, l'attivazione dei leucociti attraverso la secrezione di TNF- α (tumor necrosis factor α) e dei macrofagi, le cellule T, cellule B e mastociti stimolano i miofibroblasti valvolari a proliferare e ad aumentare l'espressione di metalloproteinasi (MMPS) [22,23]. L'upregulation, cioè la sovra espressione, delle MMPs e di altri enzimi proteolitici è la peculiarità della cuspidi aortiche affette da stenosi valvolare, la cui espressione è influenzata dalle forze che si generano sulla superficie dei tessuti e causate dall'aumento della pressione a cui sono soggette. Un'altra caratteristica relativa alla stenosi aortica è il processo di calcificazione: il grado di calcificazione si associa con l'espressione di osteopontina, proteina presente nei depositi di calcio valvolari [24] che modula la calcificazione tissutale [25]. Valvole cardiache calcificate mostrano stati di ossificazione con formazione di osso lamellare e tessuto ematopoietico [26]. Il processo di calcificazione della valvola aortica, infatti, comporta numerose analogie con quello che avviene per lo sviluppo dell'osso in quanto le seguenti proteine vengono tutte attivate e overespresso; tra queste la BSP ("bone sialoprotein") e la BMP-2 ("bone morphogenetic protein-2" ligando del TGF- β) [27], Lrp5 ("low-density lipoprotein receptor-related protein 5"), SRY-box 9, RUNX2 ("runt-related transcription factor 2"), osteocalcina, osteopontina e fosfatasi alcalina [28,29]. La segnalazione cellulare del NOTCH1 "homolog 1 translocation-associated" (NOTCH1) è anch'essa coinvolta nella calcificazione valvolare. NOTCH1 normalmente reprime la funzione di RUNX2 coinvolta nella attivazione degli osteoblasti; quando mutato NOTCH1 causa un inizialmente un danneggiamento valvolare poi un processo di calcificazione della stessa [30-32]. Infatti, le aree di calcificazione delle valvole aortiche umane hanno bassi livelli di NOTCH1 e studi in vitro hanno dimostrato che l'inibizione di NOTCH1 determina la calcificazione valvolare attraverso la via di regolazione SOX9 [33]. In seguito alle sollecitazioni meccaniche le cellule valvolari interstiziali producono e accumulano microparticelle mineralizzate [34].

2.3.1 La disfunzione mitocondriale

I mitocondri sono numerosi nelle cellule cardiache a causa dell'elevata richiesta energetica per l'attività contrattile del cuore. La diretta conseguenza è che una disfunzione mitocondriale può portare a diverse patologie cardiovascolari. Inoltre i mitocondri effettuano ruoli chiave nella regolazione dell'apoptosi, nella produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e

nell'omeostasi del calcio [6,35,36,37], ma anche coinvolti nello sviluppo, nelle vie di segnalazione del sistema immunitario e nell'autofagia [38,39]. Il potenziale di membrana mitocondriale ($\Delta\Psi_m$) è alla base della produzione di ATP durante la fosforilazione ossidativa, ma ha un ruolo anche nella rimozione dei mitocondri danneggiati (mitofagia) [40]. In considerazione del ruolo cruciale dei mitocondri, essi hanno importanza anche nelle patologie cardiovascolari. In caso di disfunzione mitocondriale, ne consegue un'anormale produzione di radicali liberi, e un danno del mtDNA, considerato uno dei meccanismi molecolari alla base dell'avvio del processo di aterosclerosi [36,41,42]. E' noto che la stenosi valvolare aortica ha un'etiologia simile all'aterosclerosi oltre a comuni fattori di rischio [43], evidenza di disfunzione endoteliale [44], stress ossidativo [45] e altri determinanti [46]. Oxidized low-density lipoproteins (OxLDLs) (lipoproteine ossidate a bassa densità) sono fattori pro-apoptotici presenti sia nelle placche aterosclerotiche che nelle valvole aortiche calcifiche, esse controllano le vie di segnalazione mitocondriale che comportano il rilascio di fattori apoptotici a causa di una disregolazione del calcio e all'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP) e attivazione delle caspasi [45]. Queste vie di segnalazione possono essere associate alla stenosi valvolare aortica. Recenti evidenze hanno sottolineato il ruolo dei mitocondri nella genesi e sviluppo della stenosi valvolare aortica. Alterazioni delle sequenze di mtDNA sono correlate con la severità della patologia. L'aplogruppo H potrebbe essere considerato un fattore di rischio per la stenosi aortica, mentre Uk sarebbe protettivo, per lo meno nella popolazione spagnola [47]. Biopsie atriale e ventricolari in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica presentano un incremento nell'espressione del glucose transporter (GLUT) 1 and 4 e si è osservata una diminuzione dell'espressione di proteine correlate alla beta ossidazione, al ciclo di krebs e alla fosforilazione ossidativa, suggerendo una fondamentale correlazione tra la funzione dei mitocondri e la progressione della patologia [48]. L'omeostasi del calcio, Ca^{2+} , potrebbe inoltre associarsi con la stenosi valvolare aortica; I livelli di espressione dell'mRNA del gene RUNX2 sono sovraregolati nelle valvole calcifiche. Inoltre, il gene della subunità alfa 1 C del canale voltaggio-dipendente del calcio (CACNA1C), che codifica per una subunità di un canale del calcio dipendente dal voltaggio [49], è stato trovato anche sovraregolato nelle valvole stenotiche, implicando un legame tra la via del segnale Ca^{2+} e lo sviluppo di stenosi aortica.

2.3.2 La disfunzione mitocondriale e l'infiammazione

L'infiammazione è il processo meglio studiato nella genesi della stenosi valvolare aortica. Gli infiammatori pathways sono amplificati ed aumentati in molte patologie cardiovascolari e legati alla loro progressione [50,51,52]. I mitocondri sono organelli che decodificano i segnali relativi allo stato proinfiammatorio e regolano le cellule immunitarie durante le infezioni e i danni tissutali [53]. Questi organelli agiscono attraverso meccanismi redox-sensitive e contribuiscono all'attivazione dell'inflammasoma [54,55], le quali sono multiproteine complesse che stimolano la caspase-1 e promuovono il rilascio di interleuchina (IL) 1 β e IL-18 dai precursori inattivi. In particolare, durante l'infiammazione si osserva un'eccessiva produzione di ROS (radicali liberi) dai mitocondri, che portano al danno cellulare. Questi mitocondri danneggiati vengono normalmente rimossi attraverso l'autofagia [56]. Il ruolo chiave dei ROS mitocondriali è stato associato all'ossidazione del mtDNA e attivazione di NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3)-inflammasoma; entrambi la generazione di ROS e l'attivazione dell'inflammasoma sono soppresse dall'inibizione del canale anionico dipendente dal voltaggio (VDAC), cruciali per l'attività mitocondriale [57]. Il ruolo dell'infiammazione nella degenerazione valvolare aortica è fondamentale e alla base del processo di calcificazione; pertanto comprendere come le cellule immunitarie sono coinvolte nella stenosi valvolare aortica potrebbe aiutare a sviluppare nuovi approcci terapeutici. Inoltre il danneggiamento mitocondriale precedentemente descritto è una peculiarità di questa patologia che è strettamente collegato allo stato infiammatorio. Alti livelli infiammatori sono stati riscontrati in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica e confermati alla PET, mostrando una correlazione tra la severità della malattia [58] e la numerosità di cellule immunitarie (macrofagi e linfociti T) localizzati a livello delle lesioni delle stenosi aortiche [10]. I macrofagi attivati a livello del tessuto valvolare avviano il processo infiammatorio e rilasciano citochine come IL-6. Attraverso un approccio trascrittomico, è stato identificato un nuovo meccanismo nelle VIC in base al quale la funzione di IL-6 è controllata dal recettore purinergico P2Y2 (P2Y2R) e AKT, che sono in grado di modulare il fattore nucleare kappa-light-chain-enhancer della cellula B attivata (NF- κ B), promuovendo il processo di mineralizzazione [59]. I macrofagi si classificano in macrofagi M1 solitamente attivati dall'interferone gamma (IFN- γ) e dal lipopolissaccaride (LPS) e i macrofagi M2 attivati da altre citochine dedite alla riparazione tissutale. L'infiltrazione di macrofagi M1 nelle valvole aortiche calcifiche è aumentata rispetto a M2 e la secrezione di TNF- α e IL-6 promuove la differenziazione osteogenica [60]. I macrofagi inoltre secernono TNF- α , una citochina

pleiotropica; se le HAVICs (“human aortic valve interstitial cells”) vengono trattate con TNF- α , si osserva un’importante aumento dell’espressione dei marker della calcificazione come *ALP*, *BMP-2*, e distal-less homeobox 5 (*Dlx5*), determinanti l’accelerazione della calcificazione di HAVICs rispetto ad un gruppo di controllo [61]. Come precedentemente descritto studi su valvole aortiche calcifiche hanno mostrato un’importante infiltrazione leucocitaria e la presenza di IL-1 β e MMP-1. Il ruolo di IL-1 β si correla al rimodellamento di ECM attraverso il controllo dell’espressione di MMP [62] nelle lesioni aterosclerotiche umane. IL-1 β e TNF- α aumentano l’attività di MMP in vitro portando alterazioni dell’ ECM [63]. Inoltre linfociti CD8⁺ T attivati sono presenti e rilasciano alti livelli di IFN- γ , ostacolando il riassorbimento del calcio da parte degli osteoclasti valvolari e dando il via all’inizio della calcificazione [64]. Il reale pattern di citochine infiammatorie non è al momento completamente noto anche se un report del 2012 caratterizza gli infiltrati cellulari in valvola aortiche calcifiche severe e mostra la presenza di linfociti CD4⁺ T, linfociti CD20⁺ B- lymphocytes, cellule plasmatiche policlonali, istiociti e mastociti [65]. Le valvole aortiche con stenosi severe contengono cloni di cellule T con vari gradi di policlonalità, in un rapporto direttamente proporzionale ai livelli di calcificazione [66]. La presenza di cellule B nel tessuto valvolare correla con un peggioramento della stenosi; sono cellule attivate dal rilascio da parte dei macrofagi di B cell-activating factor (BAFF), membro della famiglia del TNF. Il grado di calcificazione è legato all’espressione dei recettori per BAFF [67]. Anche i mastociti partecipano alla progressione della stenosi valvolare aortica [68], quando attivate queste cellule producono catepsina G che porta ad un rimodellamento del tessuto valvolare e alla frammentazione dell’elastina [69]. Inoltre queste cellule hanno un ruolo essenziale nella regolazione dell’angiogenesi nella stenosi aortica, grazie alla produzione di VEGF che promuove la vascolarizzazione [70]. Lo stato infiammatorio è fortemente supportato dall’angiogenesi che si verifica nei tessuti circostanti alla valvola e nelle vicinanze dei siti di calcificazione. ICAM-1 e VCAM-1 sono marker di attivazione infiammazione endoteliale; il fatto che siano stati trovati in prossimità della nascita di nuovi vasi sanguigni indica che i due processi sono attivi nella stessa sede e che probabilmente “si parlano” [71].

La disfunzione mitocondriale e di conseguenza la generazione alterata di radicali liberi porta inevitabilmente ad un importante stress ossidativo, ad un danno del DNA, ad una perossidazione di proteine e lipidi ed attivazione di della morte cellulare guidata dai mitocondri (i.e., meccanismo nel quale è coinvolta l’apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP) [72]. Tali alterazioni cellulari sono evidenti in varie

patologie cardiache compresa la stenosi aortica; quest'ultima infatti mostra un aumento dei livelli di oxLDL. Per 20 anni alti livelli di oxLDL sono stati associati con l'apoptosi [73,74]. Inoltre, oxLDL può attivare la risposta immunitaria promuovendo l'infiltrazione di cellule infiammatorie nel tessuto [75]. È stata osservata un'associazione tra i livelli circolanti di oxLDL e la presenza di fibrosi e calcificazione nei pazienti affetti da stenosi aortica severa [76]. Un'ipotesi per spiegare la progressione della stenosi valvolare aortica consiste nella differenziazione dei miofibroblasti in osteoblasti a livello del tessuto valvolare; tale ipotesi è supportata dagli alti livelli di Lrp5, osteocalcina e altri markers osteocondrogenici riscontrati in valvole aortiche calcifiche [28].

2.3.3 La sintesi di ossido nitrico

L'ossido nitrico nell'endotelio (Endothelium-derived nitric oxide) (NO) è prodotto dall'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) ed è un regolatore fondamentale sia dell'apoptosi sia della crescita cellulare, inoltre grazie alla sua azione di vasodilatatore ha anche proprietà antitrombotiche [77]. Grazie a studi in vivo e in vitro, si è inoltre scoperto un ruolo dell'ossido nitrico come segnale da VECs a VICs per la prevenzione della calcificazione attraverso la modulazione della via di segnalazione (del NOTCH1) [78]. Il ruolo fondamentale del NO è stato confermato in vivo e in vitro: la mancanza di NO in VECs attiva NF-κB in HAVICs, stimolando l'espressione di dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) e la differenziazione osteogenica. Inoltre, in vitro, il trattamento, in modelli animali, con sitagliptina, inibitore di DPP4, porta ad un significativo miglioramento in termini di ridotta calcificazione. Più tardi, l'effetto positivo nato dall'inibizione di DPP4 è stato correlato in vitro al potenziamento del segnale dell'insulin-like growth factor-1 [79]. Recenti studi hanno messo in evidenza la presenza di diversi geni implicati nell'avvio e nella progressione della stenosi valvolare aortica tra cui, *NOS3*, si presenta down-regulated dopo stress meccanico in vitro [80], e tale disfunzione porta al disaccoppiamento di eNOS, aumento dello stress ossidativo e danno endoteliale [81]. Studi in vivo su topi in cui eNOS non è presente hanno mostrato un'alta incidenza di valvole aortiche bicuspidi [82], suggerendo una correlazione tra l'espressione eNOS e lo sviluppo della valvola. Infatti, studi in vivo su topi eNOS - / - (che non presentano il gene che codifica per eNOS) hanno mostrato un aumento del processo fibrotico della valvola aortica e, in particolare, le BAV sono maggiormente predisposte alla calcificazione anche senza altri fattori di rischio identificabili rispetto alle valvole aortiche a

tre lembi [83]. Tali osservazioni sono state confermate su tessuto umano, confermando uno stretto legame tra i livelli di proteina eNOS e l'anatomia della valvola aortica [84].

2.3.4 Autofagia

L'autofagia è un processo fondamentale per mantenere l'omeostasi e rimuovere proteine o organelli disfunzionanti. Questi costituenti citoplasmatici (organelli, membrane) sono intrappolati in vescicole e distrutti dalla fusione con i lisosomi [85,86]. In dettaglio, la mitofagia è un tipo di autofagia che elimina i mitocondri danneggiati. Autofagia e mitofagia sono processi fondamentali a livello cardiaco per rimuovere mitocondri disfunzionanti e l'accumulo di proteine misfoldate oppure non correttamente ripiegate [87]. Il danneggiamento dell'autofagia o mitofagia si associa con la patogenesi di molte patologie cardiovascolari [56], quali la cardiopatia ischemica [88], la cardiopatia ipertrofica [89], lo scompenso cardiaco [90], l'aterosclerosi [91] e la cardiomiopatia dilatativa [92]. Il primo articolo che correla l'autofagia alla calcificazione della valvola aortica è datato 2006 in cui gli autori affermarono che l'autofagia era la responsabile del processo di calcificazione [93]. Tali conclusioni dovevano però essere confermati da studi con una popolazione più ampia e dall'utilizzo di altre tecniche. Più recentemente uno studio del 2017 mostra l'esatto contrario: nelle cellule HAVICs i livelli di autofagia erano superiori nei lembi sani rispetto a quelli calcifici [94]. Questo lavoro è in disaccordo anche con quello di Somers et al. [93], probabilmente a causa dell'utilizzo di diversi markers dell'autofagia. Carracedo et al. Recentemente hanno confermato i risultati dello studio del 2006 trovando un upregulation dell'autofagia nel tessuto calcifico valvolare determinato dall'aumentata espressione di LC3-II e ATG oltre ad una downregulation di ULK1 [95]. La spiegazione del processo era tuttavia differente dai precedenti report: qui l'autofagia rappresenta un meccanismo di sopravvivenza nelle HAVICs al fine di garantire una sorta di protezione dalla calcificazione.

Attualmente tuttavia non ci sono risultati definitivi sul ruolo dell'autofagia, resta di fatto che è certamente associata positivamente o negativamente alla calcificazione dei lembi valvolari aortici.

2.3.5 Conclusioni

Nonostante il coinvolgimento della disfunzione mitocondriale in molteplici patologie cardiovascolari, il suo coinvolgimento nella stenosi valvolare aortica è ampiamente dimostrato dal processo infiammatorio e correlato allo stress ossidativo. Probabilmente è il risultato dell'attivazione anche di altri meccanismi come la disregolazione del calcio e le dinamiche mitocondriali. L'implicazione dell'autofagia nella stenosi aortica non è chiara, pochi e controversi risultati sono riportati.

Non è ancora chiaro se la stenosi valvolare aortica è il risultato della patologia infiammatoria o se l'infiammazione è correlata ad un meccanismo che deriva dal danno tissutale e dal conseguente meccanismo di riparazione. Pertanto, se e come i farmaci anti infiammatori possano diminuire o bloccare i livelli di calcificazione e l'osteogenesi generata dai mediatori dell'infiammazione è ancora una domanda a cui manca la risposta. Ad oggi in caso di stenosi valvolare aortica severa le sole opzioni valide restano quella chirurgica o quella transcateretere, nessuna terapia medica è capace di bloccare o regredire il processo di calcificazione aortica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L., Heistad D.D., Simmons C.A., Masters K.S., Mathieu P., O'Brien K.D., et al. Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124:1783–1791.
2. Yetkin E., Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int. J. Cardiol*. 2009;135:4–13.
3. Butcher J.T., Nerem R.M. Valvular endothelial cells regulate the phenotype of interstitial cells in co-culture: Effects of steady shear stress. *Tissue Eng*. 2006;12:905–915. doi: 10.1089/ten.2006.12.905.
4. Dreger S.A., Taylor P.M., Allen S.P., Yacoub M.H. Profile and localization of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in human heart valves. *J. Heart Valve Dis*. 2002;11:875–880.
5. Latif N., Sarathchandra P., Chester A.H., Yacoub M.H. Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur. Heart J*. 2015;36:1335–1345.
6. Bonora M., Wieckowski M.R., Sinclair D.A., Kroemer G., Pinton P., Galluzzi L. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: Therapeutic potential and obstacles. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019;16:33–55.
7. Shinde S., Kumar P., Mishra K., Patil N. Defect in mitochondrial functions in damaged human mitral valve. *Indian J. Clin. Biochem*. 2006;21:156–160.
8. Larsson S.C., Wolk A., Back M. Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J. Intern. Med*. 2017;282:332–339.
9. Dweck M.R., Boon N.A., Newby D.E. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll Cardiol*. 2012;60:1854–1863.
10. Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Gown A.M., O'Brien K.D. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844–853.

11. Cote N., Mahmut A., Bosse Y., Couture C., Page S., Trahan S., Boulanger M.C., Fournier D., Pibarot P., Mathieu P. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation*. 2013;36:573–581.
12. Hinton R.B., Jr., Lincoln J., Deutsch G.H., Osinska H., Manning P.B., Benson D.W., Yutzey K.E. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ. Res*. 2006;98:1431–1438.
13. Lehti S., Kakela R., Horkko S., Kummu O., Helske-Suihko S., Kupari M., Werkkala K., Kovanen P.T., Oorni K. Modified lipoprotein-derived lipid particles accumulate in human stenotic aortic valves. *PLoS ONE*. 2013;8:e65810.
14. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M., Kuusisto J., Alpers C.E., Otto C.M. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 1996;16:523–532.
15. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 1999;19:1218–1222.
16. Capoulade R., Chan K.L., Yeang C., Mathieu P., Bosse Y., Dumesnil J.G., Tam J.W., Teo K.K., Mahmut A., Yang X., et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66:1236–1246.
17. Zheng K.H., Tsimikas S., Pawade T., Kroon J., Jenkins W.S.A., Doris M.K., White A.C., Timmers N., Hjortnaes J., Rogers M.A., et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;73:2150–2162.
18. Yu B., Hafiane A., Thanassoulis G., Ott L., Filwood N., Cerruti M., Gourgas O., Shum-Tim D., Al Kindi H., de Varennes B., et al. Lipoprotein(a) Induces Human Aortic Valve Interstitial Cell Calcification. *JACC. Basic Transl. Sci*. 2017;2:358–371.
19. Yu B., Khan K., Hamid Q., Mardini A., Siddique A., Aguilar-Gonzalez L.P., Makhoul G., Alaws H., Genest J., Thanassoulis G., et al. Pathological significance of lipoprotein(a) in aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2018;272:168–174.
20. Yip C.Y., Chen J.H., Zhao R., Simmons C.A. Calcification by valve interstitial cells is regulated by the stiffness of the extracellular matrix. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2009;29:936–942.
21. Tamura K., Jones M., Yamada I., Ferrans V.J. Wound healing in the mitral valve. *J. Heart Valve Dis*. 2000;9:53–63.

22. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R., Fischer C.S., Vocke D.C., Kilic R., Sarikoc A., Pinol R., Hagl S., Lang S., et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2005;14:80–87.
23. Lee S.H., Choi J.H. Involvement of immune cell network in aortic valve stenosis: Communication between valvular interstitial cells and immune cells. *Immune Netw.* 2016;16:26–32.
24. Mohler E.R., 3rd, Adam L.P., McClelland P., Graham L., Hathaway D.R. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:547–552.
25. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Ferguson M., Giachelli C., Alpers C.E., Otto C.M. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation.* 1995;92:2163–2168.
26. Mohler E.R., 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103:1522–1528.
27. Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R., Vahl C.F., Hagl S., Brueckmann M., Haase K.K., Dempfle C.E., Borggrefe M. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2004;13:560–566.
28. Caira F.C., Stock S.R., Gleason T.G., McGee E.C., Huang J., Bonow R.O., Spelsberg T.C., McCarthy P.M., Rahimtoola S.H., Rajamannan N.M. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:1707–1712.
29. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D., Stock S.R., Donovan J., Springett M., Orszulak T., Fullerton D.A., Tajik A.J., Bonow R.O., et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation.* 2003;107:2181–2184.
30. Garg V., Muth A.N., Ransom J.F., Schluterman M.K., Barnes R., King I.N., Grossfeld P.D., Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437:270–274.
31. Ferrari R., Rizzo P. The Notch pathway: A novel target for myocardial remodelling therapy? *Eur. Heart J.* 2014;35:2140–2145.

32. Rizzo P., Miele L., Ferrari R. The Notch pathway: A crossroad between the life and death of the endothelium. *Eur. Heart J.* 2013;34:2504–2509.
33. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N., Nichols H.A., Galindo C.L., Garner H.R., Merrill W.H., Hinton R.B., Garg V. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS ONE.* 2011;6:e27743.
34. Bouchareb R., Boulanger M.C., Fournier D., Pibarot P., Messaddeq Y., Mathieu P. Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014;67:49–59.
35. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19:713–730.
36. Giorgi C., Marchi S., Simoes I.C.M., Ren Z., Morciano G., Perrone M., Patalas-Krawczyk P., Borchard S., Jedrak P., Pierzynowska K., et al. Mitochondria and reactive oxygen species in aging and age-related diseases. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2018;340:209–344.
37. Pinton P., Leo S., Wieckowski M.R., Di Benedetto G., Rizzuto R. Long-term modulation of mitochondrial Ca²⁺ signals by protein kinase C isozymes. *J. Cell Biol.* 2004;165:223–232.
38. Morciano G., Pedriali G., Sbrana L., Iannitti T., Giorgi C., Pinton P. Intersection of mitochondrial fission and fusion machinery with apoptotic pathways: Role of Mcl-1. *Biol. Cell.* 2016;108:279–293.
39. Tahrir F.G., Langford D., Amini S., Mohseni Ahooyi T., Khalili K. Mitochondrial quality control in cardiac cells: Mechanisms and role in cardiac cell injury and disease. *J. Cell Physiol.* 2019;234:8122–8133.
40. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., et al. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018;552:50–59.
41. Ballinger S.W., Patterson C., Knight-Lozano C.A., Burow D.L., Conklin C.A., Hu Z., Reuf J., Horaist C., Lebovitz R., Hunter G.C., et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation.* 2002;106:544–549.
42. Chen J., Mehta J.L., Haider N., Zhang X., Narula J., Li D. Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells. *Circ. Res.* 2004;94:370–376.

43. Mohler E.R., Sheridan M.J., Nichols R., Harvey W.P., Waller B.F. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors—a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin. Cardiol.* 1991;14:995–999.
44. Dweck M.R., Jones C., Joshi N.V., Fletcher A.M., Richardson H., White A., Marsden M., Pessotto R., Clark J.C., Wallace W.A., et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2012;125:76–86.
45. Vindis C., Elbaz M., Escargueil-Blanc I., Auge N., Heniquez A., Thiers J.C., Negre-Salvayre A., Salvayre R. Two distinct calcium-dependent mitochondrial pathways are involved in oxidized LDL-induced apoptosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:639–645.
46. Ginhina C., Florian A., Beladan C., Iancu M., Calin A., Popescu B.A., Jurcut R. Calcific aortic valve disease and aortic atherosclerosis—two faces of the same disease? *Rom. J. Intern. Med.* 2009;47:319–329.
47. Serrano-Teruel M.E., Garcia-Vieites M., Rego-Perez I., Domenech-Garcia N., Blanco-Garcia F., Cuenca-Castillo J.J., Bautista-Hernandez V. Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of aortic stenosis. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2019;27:5–10.
48. Heather L.C., Howell N.J., Emmanuel Y., Cole M.A., Frenneaux M.P., Pagano D., Clarke K. Changes in cardiac substrate transporters and metabolic proteins mirror the metabolic shift in patients with aortic stenosis. *PLoS ONE.* 2011;6:e26326.
49. Hennessey J.A., Boczek N.J., Jiang Y.H., Miller J.D., Patrick W., Pfeiffer R., Sutphin B.S., Tester D.J., Barajas-Martinez H., Ackerman M.J., et al. A CACNA1C variant associated with reduced voltage-dependent inactivation, increased CaV1.2 channel window current, and arrhythmogenesis. *PLoS ONE.* 2014;9:e106982.
50. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T., Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21:169–176.
51. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1685–1695.
52. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K., Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2129–2138.

53. Zhong Z., Liang S., Sanchez-Lopez E., He F., Shalpour S., Lin X.J., Wong J., Ding S., Seki E., Schnabl B., et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2018;560:198–203.
54. Missiroli S., Patergnani S., Caroccia N., Pedriali G., Perrone M., Previati M., Wieckowski M.R., Giorgi C. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation. *Cell Death Dis*. 2018;9:329.
55. Rimessi A., Previati M., Nigro F., Wieckowski M.R., Pinton P. Mitochondrial reactive oxygen species and inflammation: Molecular mechanisms, diseases and promising therapies. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2016;81:281–293.
56. Morciano G., Patergnani S., Bonora M., Pedriali G., Tarocco A., Bouhamida E., Marchi S., Ancora G., Anania G., Wieckowski M.R., et al. Mitophagy in cardiovascular diseases. *J. Clin. Med*. 2020;9:892.
57. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011;469:221–225.
58. Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A., Lee S.J., Dolinay T., Lam H.C., Englert J.A., Rabinovitch M., Cernadas M., Kim H.P., et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat. Immunol*. 2011;12:222–230.
59. El Husseini D., Boulanger M.C., Mahmut A., Bouchareb R., Laflamme M.H., Fournier D., Pibarot P., Bosse Y., Mathieu P. P2Y2 receptor represses IL-6 expression by valve interstitial cells through Akt: Implication for calcific aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2014;72:146–156.
60. Li G., Qiao W., Zhang W., Li F., Shi J., Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2017;153:1318–1327.e1.
61. Yu Z., Seya K., Daitoku K., Motomura S., Fukuda I., Furukawa K. Tumor necrosis factor-alpha accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011;337:16–23.
62. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R., Tran H.T., Kilic R., Sarikoc A., Brueckmann M., Vahl C., Hagl S., Haase K.K., et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2003;170:205–211.

63. Siwik D.A., Chang D.L., Colucci W.S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ. Res.* 2000;86:1259–1265.
64. Nagy E., Lei Y., Martinez-Martinez E., Body S.C., Schlotter F., Creager M., Assmann A., Khabbaz K., Libby P., Hansson G.K., et al. Interferon-gamma released by activated CD8(+) T lymphocytes impairs the calcium resorption potential of osteoclasts in calcified human aortic valves. *Am. J. Pathol.* 2017;187:1413–1425.
65. Steiner I., Krbal L., Rozkos T., Harrer J., Laco J. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathol. Res. Pract.* 2012;208:231–234.
66. Wu H.D., Maurer M.S., Friedman R.A., Marboe C.C., Ruiz-Vazquez E.M., Ramakrishnan R., Schwartz A., Tilson M.D., Stewart A.S., Winchester R. The lymphocytic infiltration in calcific aortic stenosis predominantly consists of clonally expanded T cells. *J. Immunol.* 2007;178:5329–5339.
67. Natorska J., Marek G., Sadowski J., Undas A. Presence of B cells within aortic valves in patients with aortic stenosis: Relation to severity of the disease. *J. Cardiol.* 2016;67:80–85.
68. Wypasek E., Natorska J., Grudzien G., Filip G., Sadowski J., Undas A. Mast cells in human stenotic aortic valves are associated with the severity of stenosis. *Inflammation.* 2013;36:449–456.
69. Helske S., Syvaranta S., Kupari M., Lappalainen J., Laine M., Lommi J., Turto H., Mayranpaa M., Werkkala K., Kovanen P.T., et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur. Heart J.* 2006;27:1495–1504.
70. Syvaranta S., Helske S., Laine M., Lappalainen J., Kupari M., Mayranpaa M.I., Lindstedt K.A., Kovanen P.T. Vascular endothelial growth factor-secreting mast cells and myofibroblasts: A novel self-perpetuating angiogenic pathway in aortic valve stenosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30:1220–1227.
71. Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R., Storti S., Vittorini S., Sbrana S., Gianetti J., Bevilacqua S., Glauber M., Biagini A., et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:1670–1676.

72. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp. Mol. Med.* 2019;51:1–13.
73. Walter D.H., Haendeler J., Galle J., Zeiher A.M., Dimmeler S. Cyclosporin A inhibits apoptosis of human endothelial cells by preventing release of cytochrome C from mitochondria. *Circulation.* 1998;98:1153–1157.
74. Yang L., Sinensky M.S. 25-Hydroxycholesterol activates a cytochrome c release-mediated caspase cascade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;278:557–563.
75. Mathieu P., Bouchareb R., Boulanger M.C. Innate and adaptive immunity in calcific aortic valve disease. *J. Immunol. Res.* 2015;2015:851945.
76. Cote C., Pibarot P., Despres J.P., Mohty D., Cartier A., Arsenault B.J., Couture C., Mathieu P. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart.* 2008;94:1175–1180.
77. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kroller-Schon S., Munzel T., Li H. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:187.
78. Bosse K., Hans C.P., Zhao N., Koenig S.N., Huang N., Guggilam A., LaHaye S., Tao G., Lucchesi P.A., Lincoln J., et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013;60:27–35.
79. Varennes O., Mary A., Bricca G., Kamel S., Bellien J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents vascular calcification by potentiating the insulin-like growth factor-1 signaling pathway. *JACC. Basic Transl. Sci.* 2019;4:113–115.
80. 130. Liu M., Luo M., Sun H., Ni B., Shao Y. Integrated bioinformatics analysis predicts the key genes involved in aortic valve calcification: From hemodynamic changes to extracellular remodeling. *Tohoku J. Exp. Med.* 2017;243:263–273.
81. Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M., Richenbacher W.E., Pena-Silva R., Heistad D.D. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:843–850.
82. Lee T.C., Zhao Y.D., Courtman D.W., Stewart D.J. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2000;101:2345–2348.
83. El Accaoui R.N., Gould S.T., Hajj G.P., Chu Y., Davis M.K., Kraft D.C., Lund D.D., Brooks R.M., Doshi H., Zimmerman K.A., et al. Aortic valve sclerosis in mice

- deficient in endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;306:1302–1313.
84. Aicher D., Urbich C., Zeiher A., Dimmeler S., Schafers H.J. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;83:1290–1294.
85. Doria A., Gatto M., Punzi L. Autophagy in human health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1845.
86. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25:486–541.
87. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., Zablocki D.K., Sadoshima J. Aging and autophagy in the heart. *Circ. Res.* 2016;118:1563–1576.
88. Hamacher-Brady A., Brady N.R., Gottlieb R.A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 2006;281:29776–29787.
89. Weng L.Q., Zhang W.B., Ye Y., Yin P.P., Yuan J., Wang X.X., Kang L., Jiang S.S., You J.Y., Wu J., et al. Aliskiren ameliorates pressure overload-induced heart hypertrophy and fibrosis in mice. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2014;35:1005–1014.
90. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., Taneike M., Takeda T., Tamai T., Oyabu J., Murakawa T., Nakayama H., Nishida K., et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature.* 2012;485:251–255.
91. Martinet W., Schrijvers D.M., Timmermans J.P., Bult H. Interactions between cell death induced by statins and 7-ketocholesterol in rabbit aorta smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 2008;154:1236–1246.
92. Choi J.C., Muchir A., Wu W., Iwata S., Homma S., Morrow J.P., Worman H.J. Temsirolimus activates autophagy and ameliorates cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. *Sci. Transl. Med.* 2012;4:144ra102.
93. Somers P., Knaapen M., Kockx M., van Cauwelaert P., Bortier H., Mistiaen W. Histological evaluation of autophagic cell death in calcified aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2006;15:43–47.
94. Deng X.S., Meng X., Venardos N., Song R., Yamanaka K., Fullerton D., Jagers J. Autophagy negatively regulates pro-osteogenic activity in human aortic valve interstitial cells. *J. Surg. Res.* 2017;218:285–291.

95. Carracedo M., Persson O., Saliba-Gustafsson P., Artiach G., Ehrenborg E., Eriksson P., Franco-Cereceda A., Back M. Upregulated autophagy in calcific aortic valve stenosis confers protection of valvular interstitial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1486.

Capitolo 3: TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

Ad oggi non esiste una terapia medica efficace per la stenosi valvolare aortica in quanto andando a costituire un'ostruzione meccanica, resta di competenza chirurgica. La sostituzione valvolare aortica resta pertanto il solo trattamento definitivo per la stenosi valvolare aortica [1]. Nel tempo il rischio operatorio è estremamente diminuito, attualmente la mortalità ospedaliera per sostituzione valvolare aortica isolata è del 2-5% in pazienti di età inferiore ai 70 anni, mentre può raggiungere il 5-15% nei più anziani, nei quali tuttavia si osserva comunque un miglioramento della qualità di vita [2-4]. Fattori associati con un'aumentata mortalità includono lo stato di emergenza, classe NYHA III-IV, scarsa frazione di eiezione senza riserva contrattile, ipertensione polmonare, concomitante coronaropatia, fibrillazione atriale, pregresso intervento oltre ai fattori demografici (età, sesso femminile) e alle comorbidità associate ed in particolare la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza renale e la polivasculopatia periferica. I risultati a distanza dipendono principalmente dalla compromissione cardiaca preoperatoria, da complicanze correlate alla protesi (e alla sua performance emodinamica) e dalle comorbidità del paziente [5].

3.1 APPROCCIO CHIRURGICO TRADIZIONALE E MINI INVASIVO

3.1.1 Approccio tradizionale: la sternotomia mediana

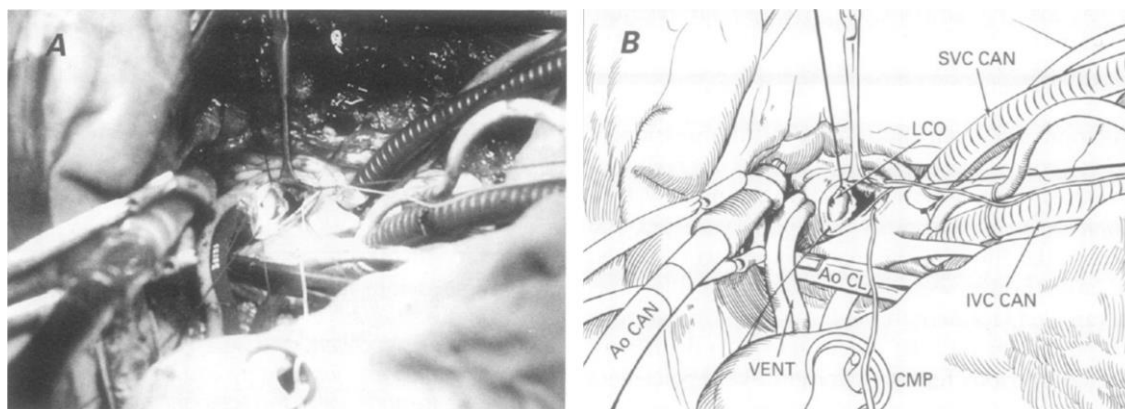
La sternotomia mediana longitudinale è la via di accesso più utilizzata in cardiocirurgia, sia per interventi in circolazione extracorporea che a cuore battente. Il Paziente è in posizione supina. L'incisione cutanea si estende longitudinalmente dal giugulo al processo xifoideo, successivamente i tessuti soprasternali vengono incisi fino all'esposizione per periostio sternale con l'ausilio del bisturi elettrico per agevolare l'emostasi. Lo sterno viene aperto lungo la linea mediana con una sega elettrica indistintamente dall'alto verso il basso o viceversa. L'interruzione momentanea della ventilazione durante la sternotomia permette con

maggior probabilità di mantenere le pleure integre. Aperto lo sterno si procede con un'accurata emostasi delle pareti sternali. Si posiziona il divaricatore sternale e si libera la parete anterosuperiore del pericardio dal timo o dai suoi residui fino al tronco venoso. A questo punto si procede con l'apertura del pericardio anteriormente e la conseguente esposizione del cuore. La cannulazione è preferenzialmente centrale, utilizzando l'aorta ascendente distale per la cannulazione arteriosa e l'atrio destro per quella venosa. Il ventaggio del ventricolo sinistro si ottimizza tramite il posizionamento un vent ventricolare per routinariamente si posiziona in vena polmonare superiore destra, ma che può anche essere posizionato in arteria polmonare. Una volta avviata la circolazione extracorporea, si clampata l'aorta ascendente e si somministra la cardioplegia anterograda. L'aorta viene incisa, la valvola aortica rimossa e la protesi posizionata come di routine. Si sutura l'aortotomia, l'aorta declampata, si posizionano gli elettrodi epicardici e si procede con lo svezzamento dalla circolazione extracorporea. L'ecocardiogramma trans-esofageo è sempre utilizzato per verificare il buon funzionamento della protesi, l'assenza di leak intra o periprotetici oltre alla valutazione della funzionalità cardiaca. Alla fine della procedura si posizionano i drenaggi pericardici e dopo un'adeguata emostasi la chiusura sternale viene effettuata con punti di acciaio.

3.1.2 Approcci mini-invasivi

Nel 1993 Rao è il primo ad utilizzare un approccio alternativo alla sternotomia mediana per la sostituzione valvolare aortica, proponendo una toracotomia destra [6] (Fig.1). Successivamente, dal 1996, sono state proposte numerose tecniche tra cui la mini sternotomia a "J" o "H" e gli approcci parasternali [7].

Figura 1: Toracotomia destra proposta da Rao.



Oggi, la ministernotomia e la minitoracotomia anteriore destra, sono senza dubbio le tecniche di scelta se si vuole approcciare la sostituzione valvolare aortica in modo mini invasivo. L'aumentato numero dei pazienti anziani e fragili ha determinato l'ampio sviluppo di tali tecniche al fine di facilitare il decorso postoperatorio e di ridurre le complicanze. La chirurgia mini invasiva per la sostituzione valvolare aortica è caratterizzata da numerosi vantaggi quali riduzione dei tempi di ventilazione (grazie al mantenimento dell'integrità totale o parziale dello sterno) e ricovero in terapia intensiva, minor necessità di emotrasfusione, bassa incidenza di deiscenza della ferita, a fronte di una veloce curva di apprendimento per il chirurgo.

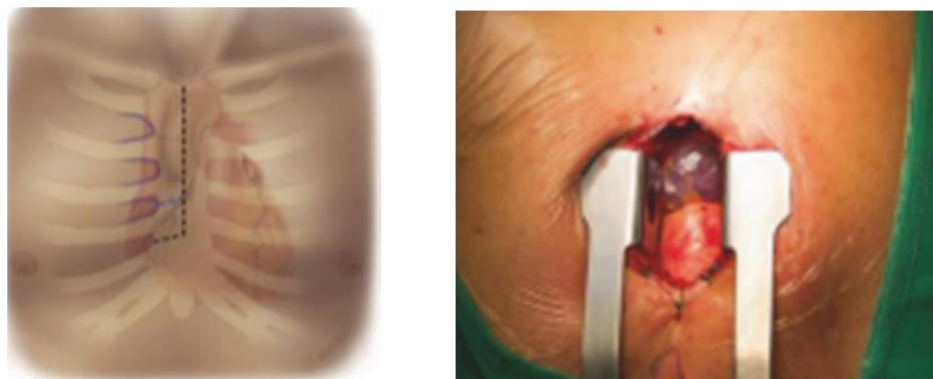
3.1.3 Ministernotomia parziale superiore

E' senza dubbio l'approccio mini invasivo più utilizzato per la sostituzione valvolare aortica. I pionieri della chirurgia mini invasiva per la sostituzione valvolare aortica furono Cosgrove e Sabik della Cleveland Clinic [7] i quali nel 1996 proposero un'incisione parasternale di circa 10 cm con resezione della cartilagine costale e la legatura dell'arteria e vena mammaria destra. La circolazione extracorporea era avviata mediante la cannulazione periferica dei vasi femorali. Tale tecnica è stata presto abbandonata per l'elevata incidenza di erniazione polmonare e instabilità delle coste. Sono state successivamente introdotte tecniche alternative quali la ministernotomia a "J", "I", "C", "L", "T invertita" e "V" [8-12]. Attualmente la tecnica di scelta è la ministernotomia parziale superiore a "J" descritta da Svensson nel 1997 [13,14]. Tale approccio consente infatti una buona finestra per la visualizzazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, consentendo di effettuare procedure sia sulla valvola aortica che sulla aorta ascendente e bulbo in più del 90% dei pazienti.

Tecnica chirurgica

Ugualmente a quanto avviene per la sternotomia mediana il paziente viene operato in anestesia generale, intubato con tubo endotracheale monolume e sempre posizionata la sonda dell'ecocardiografia trans-esofagea. Diversamente a quanto avviene per l'approccio tradizionale in caso di chirurgia mini invasiva le piastre del defibrillatore esterno vengono sempre posizionate. Si effettua un'incisione di 4-8 cm e la sternotomia viene effettuata dal giugulo fino al III-IV spazio intercostale a livello del quale lo sterno viene sezionato a destra a "J" cercando di non causare lesioni a livello dell'arteria e vena mammaria destra (Fig.2).

Figura 2: Ministernotomia.



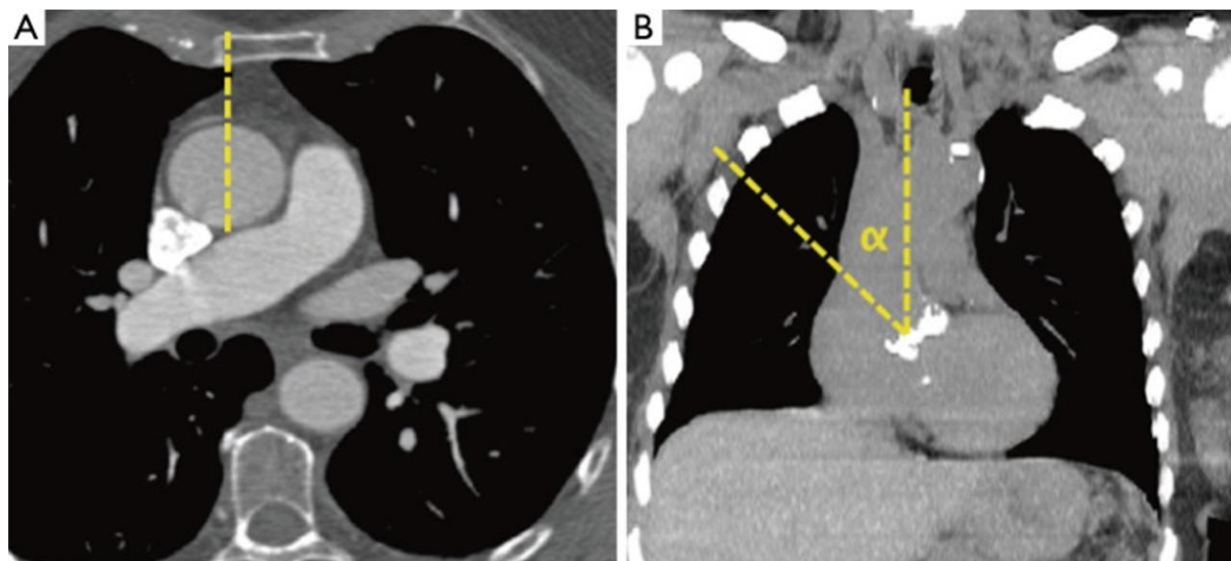
Si utilizza un divaricatore di dimensioni ridotte rispetto al tradizionale divaricatore sternale, successivamente si apre il pericardio e si posizionano i punti di esposizione con i quali il pericardio stesso viene tirato e i suoi margini caricati dal divaricatore in modo da ottenere la migliore visualizzazione possibile grazie alla mobilizzazione anteriore della radice aortica e aorta ascendente. Quasi sempre è possibile effettuare una cannulazione centrale per la circolazione extracorporea come negli approcci tradizionali, in aorta ascendente e atrio destro. Nei casi in cui non fosse possibile la cannulazione arteriosa in aorta ascendente, l'arteria femorale o ascellare sono le opzioni di scelta. Una volta avviata la circolazione extracorporea (spesso l'utilizzo del vacuum aiuta ad ottenere un migliore drenaggio venoso), si clampava l'aorta e si somministra la cardioplegia anterograda. Il ventricolare viene posizionato come di routine in vena polmonare superiore destra o in alternativa in arteria polmonare o transaortico. L'aorta viene incisa, la valvola aortica rimossa e la protesi posizionata come di routine. È noto fin dal 1967 che l'insufflazione di anidride carbonica (CO₂) aiuta a prevenire danni cerebrali o miocardici dovuti all'embolia aerea [15]. L'anidride carbonica riempie la cavità toracica per gravità e sostituisce l'aria se adeguatamente insufflato. Perché la solubilità della CO₂ è migliore di quella dell'aria, dell'occlusione o del flusso si ritiene che l'interruzione delle arterie del cervello o del cuore sia ridotta. Tale ausilio diventa fondamentale nella chirurgia mini invasiva in cui le manovre effettuate routinariamente per il de-airing non sono sempre effettuabili o efficaci. L'aortotomia viene suturata, l'aorta declampata e si procede con lo svezzamento dalla circolazione extracorporea. Preferenzialmente gli elettrodi epicardici vengono posizionati prima del declampaggio, quando il ventricolo è ancora vuoto e ne facilita il posizionamento. L'ecocardiogramma trans-esofageo è sempre utilizzato per verificare il buon funzionamento della protesi, l'assenza di leak intra o peripotesici oltre alla valutazione della funzionalità cardiaca. Alla fine della procedura si posizionano i drenaggi pericardici

passati sotto lo xifoide. In alternativa i drenaggi possono essere posizionati nel V° spazio intercostale, facendo attenzione a non aprire la pleura o danneggiare l'arteria e vena mammaria. La chiusura sternale viene effettuata come di routine con punti di acciaio.

3.1.4 Minitoracotomia anteriore destra

La minitoracotomia anteriore destra prevede un'incisione di 4-6 cm effettuata al terzo spazio intercostale. E' certamente meno popolare rispetto alla mini sternotomia, in quanto ritenuta tecnicamente più complessa, ma offre comunque un'ottima visualizzazione della valvola aortica. I dati di lettura riportano quali vantaggi la bassa incidenza di deiscenza/infezione della ferita, la riduzione del sanguinamento postoperatorio, dei tempi di ventilazione assistita e dell'ospedalizzazione, nonostante sia accompagnata da tempi di circolazione extracorporea e clampaggio mediamente più lunghi [16-21]. Anche la necessità, di utilizzare spesso una cannulazione periferica è annoverata tra le limitazioni di questa tecnica [22-24]. Solitamente si suggerisce l'esecuzione di una TC torace al fine di pianificare meglio l'intervento in quanto fornisce informazioni sulla parete toracica, sui polmoni il mediastino e l'anatomia e calcificazione dell'aorta ascendente [25].

Figura 3: Misurazioni TC per la valutazione preoperatoria della fattibilità della minitoracotomia.



In caso di severa sopraelevazione del diaframma, di pectus excavatum estremo o carenato (Haller index >3.2 [26]) e adesioni pleuriche, è meglio evitare un approccio in minitoracotomia destra, optando per un'eventuale ministernotomia. Non bisogna dimenticare

che l'esecuzione di TC preoperatoria può dare importanti informazioni anche relativamente alla posizione dell'aorta e ai suoi rapporti con lo sterno, oltre ad identificare lo spazio intercostale più idonea. Infatti come riportato da Glauber [25] la minitoracotomia destra è suggerita se la distanza tra la cute e l'aorta ascendente a livello della biforcazione polmonare è inferiore a 10 cm (Fig.3 A) e se l'angolo (α) tra la "midline" e l'asse dell'aorta ascendente è maggiore di 45°.

Tecnica chirurgica

Il paziente viene intubato con un tubo doppio lume e posizionato in decubito laterale mediante l'ausilio di un cuscino o sacca a pressione posizionata sotto la spalla destra. Come di routine l'ecocardiogramma trans-esofageo viene posizionato per la valutazione del cuore e della protesi.

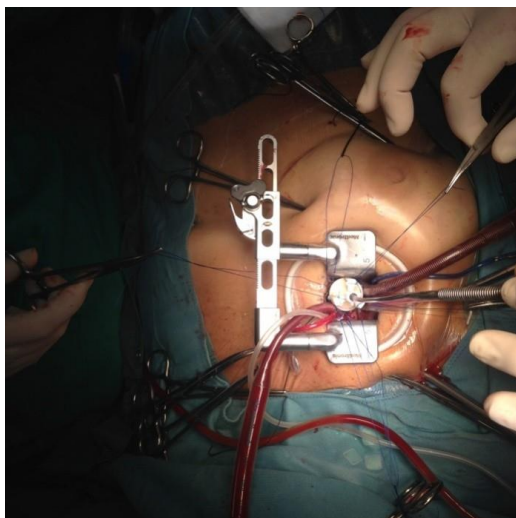
Figura 4. Incisione cutanea al terzo spazio intercostale.



L'incisione cutanea di 4-6 cm viene effettuata al terzo spazio intercostale, raggiunto lo spazio si divaricano le coste facendo attenzione a non fratturarle e a non lesionare l'arteria mammaria (Fig.4). Per agevolare l'esposizione si utilizza un "soft tissue retractor" (CV MICS Sorin Group, the Edwards ThruPort™ Systems or the Covidien SurgiSleeve). Il pericardio viene inciso ad adeguata distanza dal nervo frenico e posizionati i punti di esposizione pericardici. Spesso si preferisce la cannulazione periferica per lo meno della vena femorale se non di entrambe, arteria e vena. Esistono tuttavia centri che favoriscono una cannulazione centrale, effettuata come nell'approccio tradizionale con la cannula arteriosa in aorta ascendente e la venosa in atro destro. Anche l'ago per la cardioplegia e il vent polmonare sono posizionati come avviene routinariamente rispettivamente in aorta ascendente e in vena

polmonare superiore destra. La cardioplegia viene somministrata per via anterograda, l'aorta incisa e la valvola aorta rimossa. Relativamente alla tecnica di impianto, possono essere utilizzate tutte le tecniche descritte in precedenza, sia a sutura continua con prolene 2/0 che a punti staccati con o senza pledget (Fig.5). Come precedentemente descritto per l'accesso in sternotomia parziale, l'utilizzo dell'anidride carbonica è un presidio prezioso per ridurre l'incidenza di eventuali emboli cerebrali o miocardici ed ottimizzare il de-airing.

Figura 5: Impianto di bioprotesi con approccio in minitoracotomia



La sutura dell'aorta e lo svezzamento dalla circolazione extracorporea avvengono come di routine. Solitamente si posizionano 2 drenaggi uno pleurico ed uno mediastinico [27].

3.1.5 La chirurgia mini invasiva nei reinterventi

Nel 1997, Tam et al. [28] furono i primi a pubblicare l'utilizzo della sternotomia parziale superiore a "J" in caso di reintervento di sostituzione valvolare aortica. Da allora diversi articoli sono stati pubblicati riportando risultati eccellenti e riduzione del trauma chirurgico grazie principalmente al fatto che la dissezione delle aderenze è ridotta al minimo, traducendosi in una riduzione delle trasfusioni di sangue [29,30]. La tecnica è molto simile a quella precedentemente descritta con qualche differenza. La Tomografia computerizzata preoperatoria è sempre raccomandata, come in tutti i casi di reintervento, al fine di poter conoscere tutte le strutture mediastiniche, la distanza tra il cuore e lo sterno, la posizione della valvola aortica e il decorso di eventuali bypass aorto-coronarici [31,32]. Risulta pertanto

preziosa per poter pianificare esattamente la sede e la lunghezza della sternotomia parziale. Inoltre l'esecuzione della TC consente di valutare i vasi femorali, che spesso vengono utilizzati per la cannulazione. La dissezione chirurgica del resto del cuore e dei by-pass non forniscono alcun ulteriore beneficio e possono essere potenzialmente dannosi.

Tecnica chirurgica

Il posizionamento accurato delle piastre del defibrillatore esterno è necessario perché in questi casi le piastre interne non possono essere introdotte. Dopo l'esecuzione della sternotomia parziale con lo sternotomo oscillante, si procede con la lisi delle aderenze a livello dell'aorta ascendente e dell'atrio destro. Quando è possibile si effettua una cannulazione centrale in aorta ascendente e atrio destro, in casi contrari vengono utilizzate principalmente la vena e l'arteria femorale. In alternativa, l'accesso ascellare destro e la cannulazione della vena femorale per via percutanea è un setup particolarmente indicato. Nel caso in cui vi siano bypass effettuati con l'arteria mammaria questa solitamente non viene isolata al fine di non rischiare di danneggiarla. La cardioplegia ematica è effettuata solitamente per via anterograda come di routine ad eccezione del fatto che se vi sono bypass pervi viene ripetuta ad intervalli di tempo più brevi. L'aortotomia sarà condizionata dalla posizione dell' eventuale innesto del precedente by-pass. In alcuni casi un'aortotomia standard trasversale o obliqua può essere eseguita, ma in alcuni casi un'aortotomia modificata a "S" o un'aortotomia verticale laterale potrebbe essere necessaria in base alla presenza dell'anastomosi prossimale dei bypass. Sempre in caso di bypass pervi, durante l'intervento ci sarà un flusso refluo dal troco comune a causa della perfusione della arteria mammaria interna sinistra che può rendere un po' più complesso l'impianto della protesi. Durante débridement e posizionamento della sutura nella zona coronarica sinistra, il flusso può essere ridotto per poco tempo per facilitare l'esposizione. Al fine di ottenere una migliore protezione del cuore nonostante la pervietà dell'arteria mammaria Kaneko et al [33] hanno proposto di raffreddare il paziente a 25-30°C e se ne caso ricomparisse attività cardiaca pochi minuti dopo la somministrazione di cardioplegia, di aggiungere una dose addizionale di potassio al fine di raggiungere livelli ematici di 6-6.8 mEq. L'ultrafiltrazione si rendeva successivamente necessaria a fine procedura per riportare i livelli di potassio a valori fisiologici. Nella nostra esperienza, confermata da altri autori in letteratura, lasciare la mammaria aperta durante il periodo di clampaggio senza raffreddare il paziente e senza dosi aggiuntive di potassio non determina un danno da cattiva protezione miocardica, come dimostrato dall'assenza di infarti perioperatori [29].

3.2 LE PROTESI VALVOLARI MECCANICHE E BIOLOGICHE

E' noto che la sostituzione valvolare aortica è il trattamento di scelta in caso di patologia della valvola aortica non suscettibile di riparazione. La sostituzione valvolare prevede l'utilizzo di protesi valvolari di tipo meccanico, con necessità di terapia anticoagulante a vita, oppure, in alternativa l'utilizzo di protesi biologiche ottenute con tessuto eterologo, porcino, bovino o equino. Sin dai primi interventi di sostituzione valvolare, le protesi meccaniche hanno subito una continua evoluzione al fine di ridurre l'incidenza di tromboembolie, trombosi ed emorragie relative all'utilizzo di anticoagulante e deficit di integrità strutturale. Durante gli anni Settanta le protesi biologiche divennero più popolari in quanto riducevano il rischio di tromboembolie ed emorragie correlate all'anticoagulazione, a costo di una minor durata nel tempo dovuta alla degenerazione del tessuto che determinava la necessità di un reintervento. Nei primi anni Ottanta questo limite determinò un ritorno delle protesi meccaniche con nuovi design caratterizzati da minor trombogenicità. Contemporaneamente si sono sviluppate valvole biologiche con trattamenti che ne riducono la calcificazione permettendo una più lenta degenerazione oltre a miglior performance emodinamiche. In questo scenario, nel 2002 è stata impiantata la prima valvole aortica percutanea ad opera di Alain Cribier che ha aperto un nuovo capitolo sul trattamento della sostituzione valvolare aortica ad oggi sempre più attuale.

3.2.1 Protesi Meccaniche

Nel 1952 Charles Hufnagel impiantò in aorta toracica discendente un tubo protesico contenente una palla in metacrilato (negli anni successivi in nylon rivestito da silicone) per correggere un'insufficienza aortica [34].

Figura 6: Protesi ideata da Hufnagel e protesi caged ball, prima ad essere impiantata in sede valvolare



Il primo impianto di protesi in sede valvolare per stenosi aortica risale al 1960 ad opera di Dwight Harken con una protesi *caged-ball* [35]. Da allora le protesi caged-ball sono diventate

lo standard per la sostituzione valvolare aortica per almeno un decennio e le protesi Starr-Edwards, quelle che hanno ottenuto più consensi e rimaste funzionali per 40 anni [36]. La protesi caged-ball operano sul semplice principio che la palla è obbligata a posizionarsi su un lato della gabbia in base alla direzione del flusso. Quando la pressione endoventricolare supera quella aortica la palla è spinta verso l'alto, andando ad aprire la valvola, a fine sistole la pressione endoventricolare si riduce e la palla viene tirata in basso dalla pressione negativa. Nella valvola nativa il flusso passa attraverso il centro, in queste protesi non esiste un flusso centrale bensì tutto periferico; il lavoro cardiaco che permettere l'eiezione è superiore a quello routinario. La prestazione emodinamica pertanto non era soddisfacente, in quanto c'erano tre aree di potenziale ostruzione del flusso: la dimensione anulare dell'anello suturato (l'area effettiva dell'orifizio della valvola), la distanza tra la gabbia e le pareti dell'aorta ascendente (in particolare nella piccola radice aortica) e ostruzione al flusso da parte della palla a valle dell'anello. Nonostante il principio della "palla" funzionasse, questa non era la soluzione ottimale, sia per la direzione del flusso sia per l'emolisi dovuta alla collisione con la palla. Per questa ragione alla fine degli anni Sessanta sono state introdotte le protesi a disco, dapprima le forme "*non-tilting disc*" (disco non oscillante) con movimento in senso longitudinale all'interno di una gabbia (protesi di Kay-Shilley e protesi di Beall-Surgitool e protesi di Cooley-Cutter). Successivamente vennero introdotti i modelli con "*tilting disc*" con rotazione del disco oscillante che rappresentavano un'evoluzione tecnica estremamente importante rispetto alla caged-ball (protesi di Björk-Shiley con disco piatto poi con disco concavo convesso, protesi di Lillehei-Kastr, protesi Omniscience e protesi di Hall-Kaster) (Fig.7). Innovatori come Bjork, Hall, Kaster e Lillehei svilupparono tre modelli delle valvole a disco che sono diventate la seconda generazione di dispositivi comunemente usati per la sostituzione della valvola aortica tra il 1968 e il 1980. Queste protesi erano costituite da un singolo disco trattenuto da due supporti meccanici (struts) attaccati all'anello di metallo. Tali supporti concedevano al disco un solo movimento che garantiva un'unidirezionalità del flusso. Il principio di apertura e chiusura era sovrapponibile a quello delle caged ball. Il disco aprendosi con un angolo di 60-80° consentiva un flusso attraverso la valvola più naturale e riducendone l'emolisi. Tuttavia i supporti del disco mostrarono una tendenza alla frattura nel tempo.

Figura 7: protesi “tilting disc”

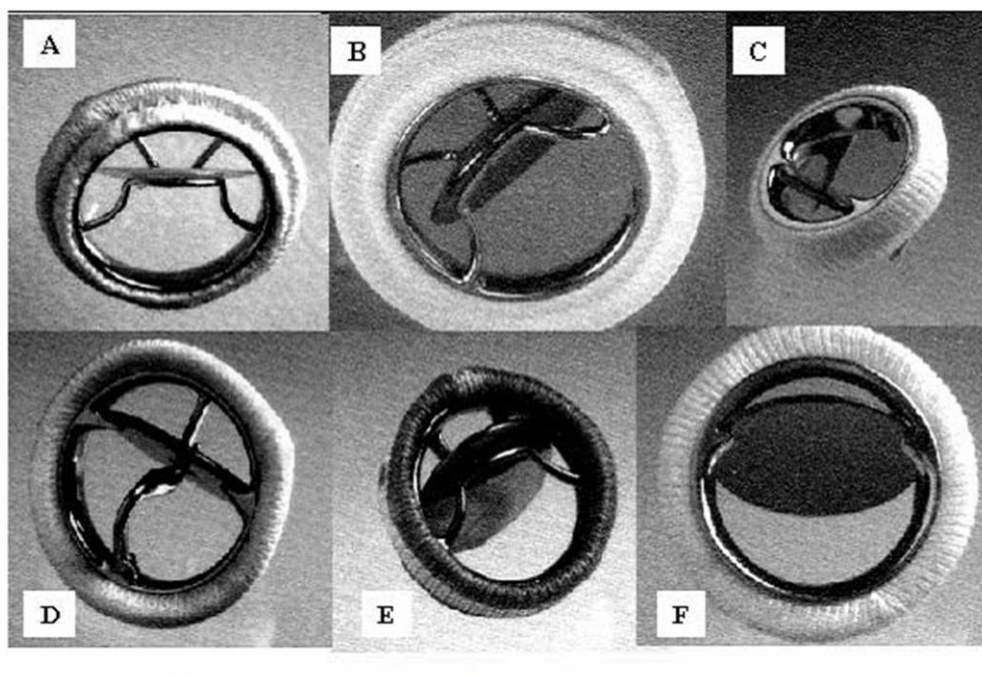
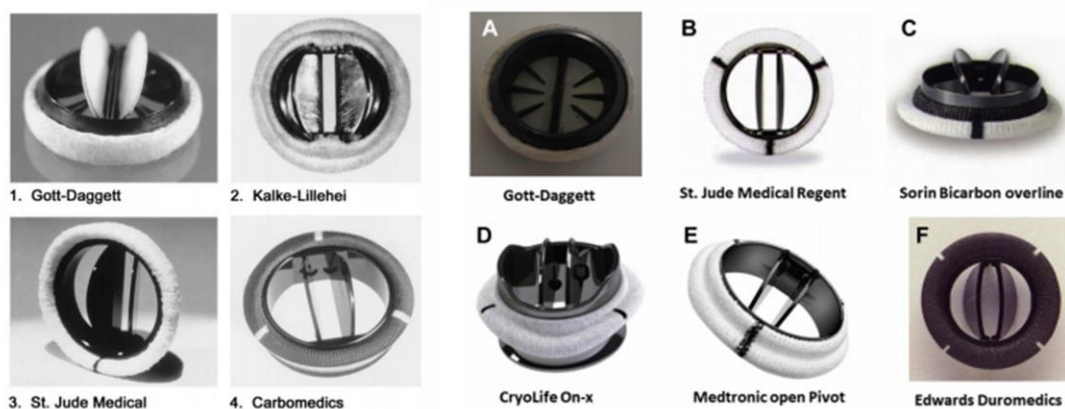


Figure 4.: Tilting disc valves of the 1970s. (a) Bjork-Shiley Delrin valve, (b) Bjork-Shiley standard, (c) Lillehei-Kaster, (d) Medtronic-Hall, (e) Zorin and (f) Omniscience.

Le problematiche relative al cedimento strutturale e fenomeni trombotici portarono ad un ulteriore evoluzione grazie all'introduzione delle protesi meccaniche *a due emidischi*. In realtà il primo modello di valvola aortica bidisco fu la protesi di Gott Daggett impiantata nel 1963. Gli emidischi in dacron impregnato di silicone si aprivano lateralmente come le ali di una farfalla, senza avere un orifizio centrale. La mancanza di un adeguato washout della superficie di efflusso era probabilmente la causa della marcata trombogenicità che ne interruppe l'uso clinico. Nel 1968 fu impiantata per la prima ed unica volta la protesi di Kalke-Lillehei prototipo delle attuali protesi. Protesi in titanio i cui i due emidischi avevano un angolo di apertura di 60° creando un orifizio centrale e due laterali. I due dischi non erano fissati da cerniere ma ciascuno tramite piccoli perni. Basandosi su questo modello nel 1977 venne proposta la protesi St Jude impiantata per primi da Nicoloff e colleghi. In questa protesi il titanio venne sostituito dal carbonio pirolitico, permettendo una maggior resistenza, l'angolo di apertura dei dischi fu aumentato a 85° , ottenendo un flusso centrale quasi laminare, inoltre i recessi per i perni furono resi più aperti (questo insieme ad una quota di insufficienza di circa il 10-15% ha facilitato il washout prevenendo la formazione di trombi). Nel 1982 venne introdotta la Duromedics, la cui prima versione fu ritirata nel 1968 per fratture dei dischi; tornò sul mercato con il nome di Edwards-Duromedics successivamente

modificato in Edwards-Tekna. Fu la prima bidisco ruotabile all'interno, inoltre la curvatura dei dischi ne migliorava il flusso e la chiusura. Da notare la forte rumorosità. Nel 1986 la Carbomedics (successivamente acquistata da Sorin poi da Livanova) ha introdotto la sua protesi bileaflets costituita in un anello in carbonio pirolitico e due dischi in carbonio che ricoprono un nucleo di grafite e tungsteno. E' ruotabile, l'angolo di apertura è di 78°. Successivamente sono state sviluppate due versioni la Carbomedics R con minore diametro esterno e la Carbomedics TopHat sopraanulare.

Figura 8: Protesi bidisco



Nel 1991 è stata introdotta la St Jude HP con area aumentata e migliori risultati emodinamici. In seguito altre aziende hanno proposto vari modelli: ATS Medical (Medtronic), la Bicarbon con dischi concavi-convessi rivestiti da carbofilm (Sorin 1990), la Regent (St Jude) sopraanulare con i perni che protrudono nel tratto di efflusso che possiede un' "effective orifice area" maggiore consentendo una regressione della massa ventricolare sinistra. La Edwards MIRA (Edwards) con emidischi ricurvi e il corpo in titanio e la On-X (On-X) sempre sopra-anulare con eccellenti performance emodinamiche grazie alla flangia nel tratto di efflusso.

Nonostante le buone performance emodinamiche e la durabilità delle protesi meccaniche la necessità di terapia anticoagulante a vita (per protesi di terza generazione INR tra 2 e 3) resta un problema attivo.

3.2.2 Protesi Biologiche

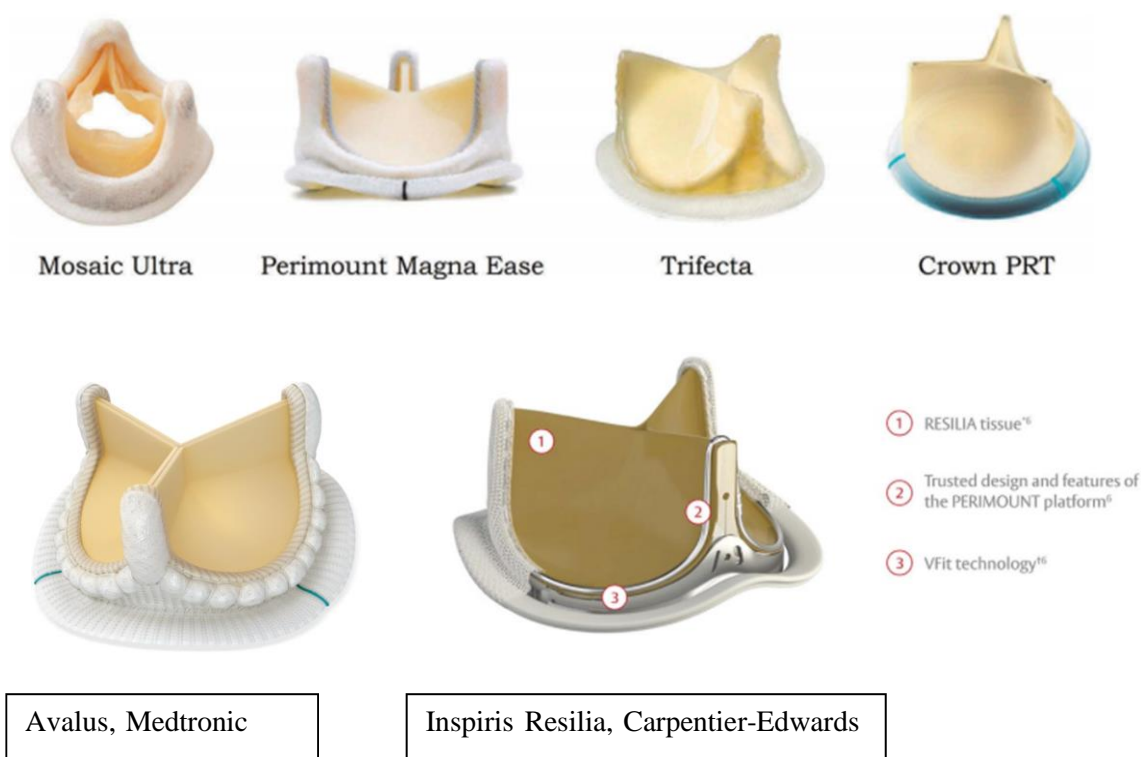
Le bioprotesi porcine sono state impiantate dal 1971, prima fra tutte la Hancock Standard con buoni risultati in termini di episodi tromboembolici ed emorragici, ma gravate dalla ridotta durata nel tempo a causa dei fenomeni degenerativi. Le protesi biologiche si distinguono in stented (con componenti artificiali) e stentless (completamente biologiche).

Protesi Stented

Sono costituite da una componente biologica di animale e da uno scheletro di materiale artificiale. Le più utilizzate sono le bioprotesi porcine o in pericardio bovino. L'introduzione della gluteraldeide ad opera di Carpentier nel 1969 al fine di migliorare la conservazione e diminuire l'antigenicità dei tessuti biologici, costituisce una tappa fondamentale per lo sviluppo delle bioprotesi. La prima generazione di bioprotesi progettate per essere posizionate in sede intra-anulare, realizzata con fissazione mediante gluteraldeide ad alta pressione. Facevano parte della prima generazione la Hancock Standard (che aveva il difetto di una ridotta apertura della cuspidi destra per la presenza di una banda muscolare tipica dell'animale), la Modified Orifice (in cui la cuspidi destra veniva sostituita da un lembo di un'altra valva per ovviare a questo problema) e la Carpentier-Edwards Standard con uno stent di cobalto-nichel ed anello di silicone rivestito da teflon, che ha mostrato buoni risultati a distanza. La seconda generazione di protesi è fissata a bassa pressione o pari a zero e trattata con polisorbato o sodio dodecil solfato. Alcune protesi di questa categoria sono sopra-anulari permettendo un "sizing" maggiore. Fanno parte di tale categoria la Hancock II, la Medtronic Intact (1984- con stent in resina ricoperta da dacron), la Carpentier-Edwards sopraanulare (1981) e la St Jude BioImplant. Alla seconda generazione appartengono anche le bioprotesi in pericardio bovino. Il primo prototipo è stata la valvola di Ionescu-Shiley, realizzata nel 1966 con fascia lata bovina montata su stent in titanio, modificata in pericardio bovino montato su uno stent ricoperto da dacron nel 1970 poi in resina nel 1981. Fu poi ritirata dal commercio per rapido deterioramento. Fanno parte di questa categoria la Carpentier-Edwards Perimount, la Pericarbon (Sorin). Nella terza generazione, oltre al fissaggio in gluteraldeide a bassa pressione o pari a zero, le protesi vengono sottoposte ad un processo di antimineralizzazione per ridurre lo stress e l'accumulo di calcio. Gli stent sono sempre più sottili, flessibili ed a basso profilo. Fanno parte di questo gruppo la Medtronic Mosaic (fissata in ambiente fisiologico a 40 mmHg su entrambi i versanti con una risultante di pressione zero), la St Jude Medical Epic (caratterizzata dal basso profilo che ostacola in minor misura gli osti

coronarici), la Carpentier Edwards Perimount Magna sopraannulare, la Mitroflow (ora Crown, rimossa dal mercato europeo ma ancora in uso in America) con pericardio esterno agli stent. Negli ultimi anni sono state inoltre introdotte altre protesi biologiche tra cui la St Jude Trifecta, la Medtronic Avalor e la più recente Inspiris Resilia (Fig.9) che rappresenta l'innovazione più recente nel ventaglio delle bioprotesi valvolari aortiche chirurgiche Edwards, riunendo in sé il tessuto resilia (costituito da pericardio bovino trasformato mediante la copertura stabile dei gruppi di aldeidi libere e la glicerolizzazione. Grazie a questa tecnologia innovativa, i gruppi di aldeidi libere, note cause di calcificazione e deterioramento valvolare, vengono bloccati in modo permanente all'interno del tessuto. In questo modo si elimina anche la necessità di conservare la valvola in glutaraldeide, permettendone la conservazione in ambiente asciutto senza dover effettuare il risciacquo prima dell'uso), design e funzionalità comprovate dall'esperienza di Perimount e potenzialità per future procedure valve-in valve.

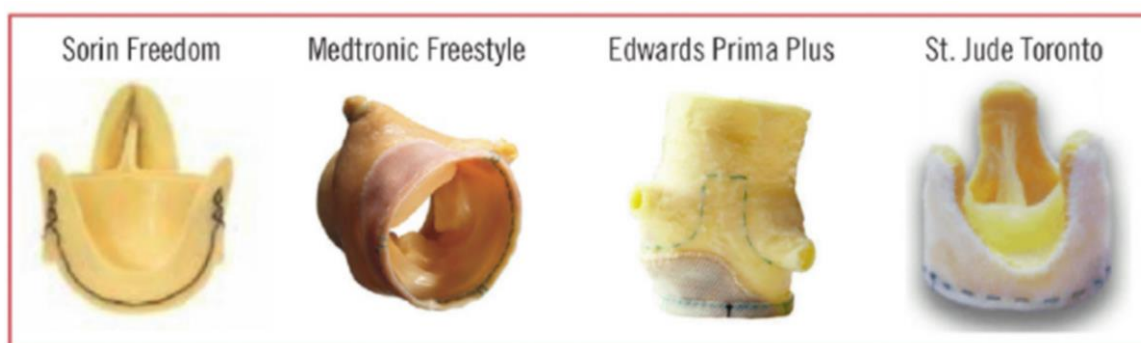
Figura 9: Protesi biologiche



Protesi Stentless

Sono valvole completamente costituite da pericardio o cuspidi valvolari, in assenza di un supporto rigido. I primi xenotrapianti di valvole porcine o bovine trattate con formaldeide senza supporti sono stati condotti nel 1965 da Binet [37]. A partire dall'anno successivo prima O'Brien (1966) [38] poi David (1980) [39] ne hanno fatto largo uso permettendone l'ingresso nella pratica clinica. Fu proprio Tyrone David a riportare una parziale deiscenza delle protesi stentless con leak paravalvolare nell'area in corrispondenza alla banda muscolare della cuspidi destra; per tale ragione la parete esterna della stentless porcina venne rivestita da un fine panno di dacron, risolvendo in questo modo il problema del leak paravalvolare. Diversi concetti innovativi sono associati nelle varie valvole aortiche porcine stentless recentemente sviluppate. La Bravo Cardiovascular Model, valvola disegnata da O'Brien era ottenuta da tre cuspidi non coronariche di valvole porcine fissate con gluteraldeide a bassa pressione. La Edwards Prima è un root aortico porcino fissato con gluteraldeide a bassa pressione, con una striscia di dacron lungo il suo inflow; le arterie coronarie sono escisse dal root. Può essere utilizzata per sostituire l'intero root aortico o i seni aortici possono essere eliminati e la valvola inserita in posizione subaortica. La Freestyle Medtronic è un root aortico porcino fissato in gluteraldeide. Le arterie coronarie sono isolate, legate e lasciate in situ; inoltre la valvola viene trattata con acido alfa aminoleico, un agente che ne riduce la calcificazione. Può essere impiantata in posizione subaortica o in sostituzione con il root.

Figura 10: Protesi stentless



La Toronto SPV (St Jude) è una valvola porcina, fissata in gluteraldeide a bassa pressione con la parete esterna ricoperta da un fine strato di dacron. Si impianta con due suture continue. Tra le altre stentless ricordiamo la ATS 3f in pericardio equino, la Sorin Pericarbon Freedom e la sua variante Pericarbon Freedom SOLO ed infine la Shelhigh Stentless Compositive Valve. Grazie all'assenza dello stent le protesi stentless possono essere spesso impiantate con size

maggiori e questo consente migliori performance emodinamiche, al prezzo di una tecnica di impianto più complessa [40].

Homograft

Si tratta di una radice aortica o del tronco polmonare espianatati da cadavere o ottenuti in caso di trapianto cardiaco. Diversamente da quanto avviene per le protesi biologiche, gli homograft non sono sottoposti a trattamenti con fissativi, ma solamente ad antibiotici e a decellularizzazione seguita dal congelamento o stoccati a 4°C fino all'impianto. La durata nel tempo non si è dimostrata soddisfacente e sono più difficili da impiantare rispetto alle protesi meccaniche o biologiche tradizionali. In aggiunta il non sempre semplice reperimento ne ha ulteriormente ridotto l'utilizzo.

3.2.3 Tecniche di impianto

Indipendentemente dalla tipologia di accesso chirurgico, se tradizionale o mini invasivo, dopo la sospensione del pericardio, la somministrazione di eparina e l'avvio della circolazione extracorporea, si effettua l'aortotomia. Quest'ultima può essere obliqua (in cui l'estremità inferiore dell'incisione è diretta verso il seno non coronarico), trasversale (solitamente ad 1 cm sopra l'origine della coronaria destra) o a "S" italica (quest'ultima soprattutto in casi di reinterventi in cui vi sia l'anastomosi prossimale di un precedente bypass in aorta ascendente). Si suggerisce di passare tre punti di sospensione a livello delle commissure al fine di avere una migliore visualizzazione della valvola aortica. Successiva escissione delle cuspidi valvolari aortiche ed accurata decalcificazione dell'anulus; particolare attenzione va portata durante la decalcificazione a livello delle aree di passaggio delle vie di conduzione che può determinare complicanze aritmiche transitorie o permanenti. Misurazione della protesi ed inserimento della stessa. Esistono diverse tecniche di impianto: a punti singoli, con punti ad U con pledget evertenti (dalla superficie aortica a quella ventricolare), con punti ad U con pleget sul versante ventricolare o infine con 3 suture continue in prolene 2/0 o 3/0. In seguito i punti vengono passati sulla protesi, ad eccezione della tecnica con e suture continue che prevede il passaggio nell'anulus aortico e successivamente nella protesi. Si procede con la legatura dei punti solitamente partendo dalla cuspidi coronarica sinistra poi destra ed infine non coronarica. Nel caso in cui venga impiantata una protesi meccanica è necessario verificare la

corretta apertura e chiusura della valvola, in caso contrario può essere ruotata. Inoltre è buona norma controllare la pervietà degli osti coronarici sinistro e destro. L'aortotomia solitamente viene chiusa con una doppia sutura in polipropilene costituito da una sutura da materasso sottostante e un'ulteriore più superficiale over-and-over. Il paziente si mette in posizione di Trendelenburg, il cuore si riempie, si avvia il vent e si rimuove il cross-clamp. Dopo la rianimazione e de-aerazione del cuore la procedura è completata e il paziente viene trasferito nel reparto di terapia intensiva.

3.2.4 Protesi meccanica o biologica: vantaggi e svantaggi

Entrambe le tipologie di protesi sia meccanica che biologica hanno vantaggi e svantaggi [41-43] da un lato le protesi meccaniche hanno una lunga durata ma elevata trombogenicità e necessitano di terapia anticoagulante quoad vitam; dall'altro le bioprotesi hanno dimostrato eccellenti performance emodinamiche simili alle native ma la cui durata è limitata dall'inevitabile degenerazione, nota come SVD (structural valve deterioration) che può portare alla necessità di un reintervento [44,45]. La SVD è un processo irreversibile caratterizzato da cambiamenti a livello della protesi su base degenerativa quali la crescita di panno, la fibrosi e calcificazione dei lembi, delaminazione del tessuto connettivo, rottura e perforazione dei lembi. Questo determina un rapido peggioramento delle performance della valvola in termini di stenosi o insufficienza. I meccanismi sottostanti alla SVD sono solo parzialmente noti. Studi recenti hanno mostrato che sono coinvolti molteplici processi che includono la reazione immunitaria a distanza e il rimodellamento tissutale simile al processo aterosclerotico [46]. Solitamente l'iniziale deterioramento strutturale si ha dopo 7-8 anni dall'impianto, con una percentuale di libertà da reintervento che si riduce sostanzialmente dopo i 10-15 anni [46,47]. La scelta se optare per una protesi biologica o meccanica è determinata dalla valutazione del rischio di sanguinamento e tromboembolismo della protesi meccanica rispetto al rischio di SVD della protesi biologica prendendo in considerazione non solo l'aspettativa di vita del paziente ma anche la preferenza del paziente. Le protesi biologiche dovrebbero essere predilette in paziente con aspettativa di vita minore della protesi, a maggior ragione in caso di comorbidità che possano richiedere un intervento chirurgico e in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento. In donne che desiderino una gravidanza, in considerazione dell'alto rischio di complicanze tromboemboliche con una protesi meccanica durante la gravidanza e il relativo basso rischio di un reintervento elettivo incentiva l'impianto di una bioprotesi nonostante la prevedibile rapida degenerazione.

Figura 11: Raccomandazioni relative all’impianto di protesi meccanica o biologica secondo le attuali linee guida europee del 2021.

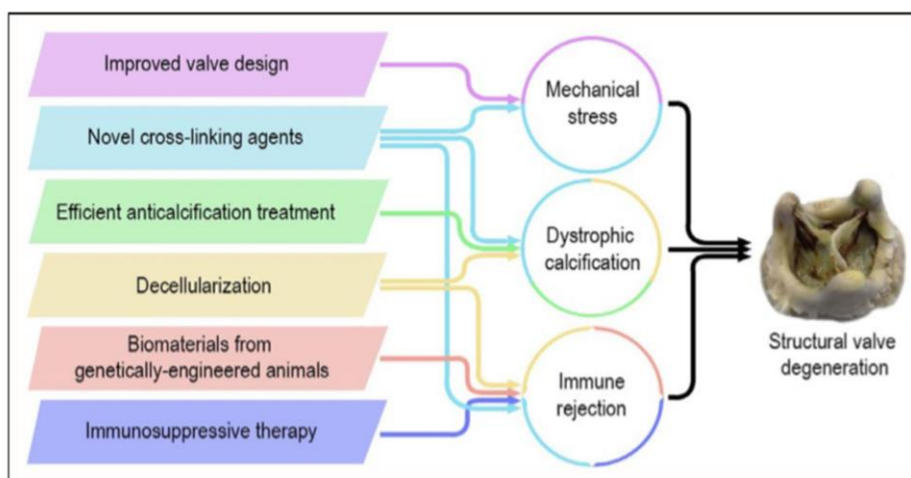
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Mechanical prostheses		
A mechanical prosthesis is recommended according to the desire of the informed patient and if there are no contraindications to long-term anticoagulation. ^c	I	C
A mechanical prosthesis is recommended in patients at risk of accelerated SVD. ^d	I	C
A mechanical prosthesis should be considered in patients already on anticoagulation because of a mechanical prosthesis in another valve position.	IIa	C
A mechanical prosthesis should be considered in patients aged <60 years for prostheses in the aortic position and aged <65 years for prostheses in the mitral position. ^{462, 464 e}	IIa	B
A mechanical prosthesis should be considered in patients with a reasonable life expectancy for whom future redo valve surgery or TAVI (if appropriate) would be at high risk. ^f	IIa	C
A mechanical prosthesis may be considered in patients already on long-term anticoagulation due to the high risk for thromboembolism. ^f	IIb	C
Biological prostheses		
A bioprosthesis is recommended according to the desire of the informed patient.	I	C
A bioprosthesis is recommended when good-quality anticoagulation is unlikely (adherence problems, not readily available), contraindicated because of high bleeding risk (previous major bleed, comorbidities, unwillingness, adherence problems, lifestyle, occupation) and in those patients whose life expectancy is lower than the presumed durability of the bioprosthesis. ^g	I	C
A bioprosthesis is recommended in case of reoperation for mechanical valve thrombosis despite good long-term anticoagulant control.	I	C
A bioprosthesis should be considered in patients for whom there is a low likelihood and/or a low operative risk of future redo valve surgery.	IIa	C
A bioprosthesis should be considered in young women contemplating pregnancy.	IIa	C
A bioprosthesis should be considered in patients aged >65 years for a prosthesis in the aortic position or aged >70 years in a mitral position.	IIa	C
A bioprosthesis may be considered in patients already on long-term NOACs due to the high risk for thromboembolism. ^{466–469 f}	IIb	B

Deterioramento strutturale

Come precedentemente descritto le valvole aortiche native sono costituite da un sistema complesso che si autoregola in cui le cellule valvolari interstiziali (VICs) producono e rimodellano la matrice extracellulare (ECM) consentendo una risposta adattativa alle variazioni idrodinamiche e biochimiche. In assenza delle cellule valvolari interstiziali la durata della protesi biologica dipende dalla durata della matrice extracellulare. I meccanismi che sottostanno alla SVD sono vari sia attivi che passivi. In primis la calcificazione dovuta ad un processo passivo che determina la precipitazione di fosfati di calcio sui residui cellulari e i componenti fibrosi delle bioprotesi. In condizioni fisiologiche le cellule delle valvole native mantengono bassi i livelli di calcio grazie all’ATPasi e al canale del calcio, mentre il trattamento con gluteraldeide delle bioprotesi determina morte cellulare, le pompe ioniche smettono di funzionare e questo determina accumulo di calcio nella cellula il cui citosol si presenta ricco di fosfato. Questo favorisce la calcificazione della protesi. Tale processo è inoltre favorito dalla perdita di proteoglicani e dal danno delle fibre collagene che porta a stress ossidativo ed attività enzimatica delle bioprotesi. Inoltre diversamente dal collagene,

l'elastina viene degradata facilmente dalla glutaraldeide pertanto è stato osservato che la somministrazione di inibitori di metallo proteinasi riduce la calcificazione dell'elastina nei topi [48]. In secondo luogo bisogna considerare la degenerazione meccanica. Le protesi valvolari lavorano in condizioni idrodinamiche complesse caratterizzate da importante "shear stress" e tensione dei lembi. Esse sono più suscettibili alla degenerazione in quanto a causa della sua alterata struttura, la matrice extracellulare non è capace di autoripararsi. Le valvole native differiscono dalle protesi in quanto sono costituite da tre strati di matrice extracellulare: spongiosa, fibrosa e ventricolare con differenti proprietà meccaniche che permettono di rispondere allo stress. Nelle protesi non si osserva una netta distinzione dei tre strati a causa del trattamento chimico che determina inoltre una perdita di proteoglicani ed elastina determinando una minor capacità di reazione allo stress. Sempre a causa del trattamento con glutaraldeide i lembi diventano più rigidi. Inoltre, nelle bioprotesi stented si osserva anche che il meccanismo di interazione tra i lembi e l'anulus è compromesso. Pertanto le differenti caratteristiche meccaniche attribuibili al trattamento chimico e all'anatomia differente portano ad un aumentato stress meccanico sui lembi causandone la degenerazione. Il terzo meccanismo coinvolto nella SVD è la reazione immunitaria ad un corpo estraneo quale è la protesi. Il sistema del complemento e la fibrinolisi vengono attivate immediatamente al momento dell'impianto della protesi in risposta all'insulto chirurgico portando l'adesione delle piastrine e dei leucociti attivati nell'area di impianto. La risposta immunitaria all'impianto porta alla crescita di tessuto in corrispondenza del contatto tra protesi e anulus, favorendone in primo luogo l'adesione, ma se eccessivo provoca panno (cellule endoteliali, miofibroblasti, macrofagi, neutrofili, linfociti....) che può contribuire a danneggiare i lembi.

Figura 12: Meccanismi attivi e passivi del deterioramento strutturale



Riassumendo l'SVD è un complesso processo multifattoriale che comprende meccanismi attivi e passivi. Il deterioramento passivo è inevitabile a causa dell'assenza di cellule vive capaci di mantenere l'omeostasi e di riparare i danni della matrice extracellulare all'interno della protesi. Altro meccanismo passivo è la precipitazione di fosfati di calcio sui lembi valvolari: La risposta immunomediata umorale e cellulare è invece un meccanismo attivo: le protesi biologiche vengono infiltrate da cellule del sistema immunitario che producono enzimi proteolitici, proteine che legano il calcio e radicali dell'ossigeno. Inoltre tali protesi non sono adeguatamente resistenti alla degradazione ossidativa e alla frattura dei proteoglicani. In certe condizioni, la reazione infiammatoria generata dalla bioprotesi può mimare il fenotipo dell'aterosclerosi, in cui la deposizione ed ossidazione delle LDL può determinare la disfunzione di protesi. Infine, il tessuto protesico può indurre la produzione di anticorpi verso α -Gal e NeuGc, stimolando il reclutamento di cellule del sistema immunitario e l' associata calcificazione. Sembra che meccanismi attivi e passivi della SVD agiscano simultaneamente e all'unisono.

Emorragia da terapia anticoagulante

L'emorragia cerebrale rappresenta una complicanza molto seria spesso con conseguenti severe disabilità, è noto che tale complicanza si associa più frequentemente all'uso di terapia anticoagulante se confrontata a quella antiaggregante [49]. D'altra parte bisogna considerare che vi sono altri fattori di rischio che possono comportare un aumentato rischio emorragico tra cui anche l'età avanzata [50,51]. A tale proposito nel 2019 Ville Kytö et al hanno pubblicato i dati derivanti da una popolazione di 4227 pazienti over 70 anni in cui confrontavano i risultati delle protesi biologiche e delle meccaniche; il rischio di sanguinamenti maggiori con protesi meccanica era del 2.7%-12.2% e 37% rispettivamente a 1-5 e 10 anni. Relativamente ai portatori di protesi di biologica tale rischio si abbassava a 1.9% a 1 anno, 9.7% a 5 anni e 18.8% a 10 anni; con un HR per sanguinamento maggiore di 1.77 (95% CI, 1.25 to 2.49; P = .001). Entrambi i sanguinamenti gastrointestinali (26.5% vs 8.9%; HR, 2.63; 95% CI, 1.63 to 4.23; P < .001) e quelli cerebrali (8.8% vs 6.0%; HR, 2.12; 95% CI, 1.09 to 4.15; P = .028) erano significativamente più frequenti nei portatori di protesi meccaniche [52]. Relativamente alla popolazione più giovane di età compresa tra i 50 e 70 anni in cui la scelta tra le due tipologie di protesi è certamente più complessa, nel 2019 Diaz pubblica una meta-analisi (con dati di follow-up a dieci anni) in cui le due tipologie di protesi

vengono messe a confronto. Anche in questo caso I sanguinamenti maggiori risultavano più frequenti con le protesi meccaniche: IRR = 1.84 (95% CI, 1.47-2.3; P < .001) (Q test con P value = .94; I² = 0%), a fronte tuttavia di risultati migliori in termini di sopravvivenza a distanza (Rischio di mortalità: HR di 0.86; 95% CI, 0.76-0.97; P = .01) [53].

Ictus ischemico

Per quanto riguarda l'incidenza di stroke ischemico, non sembra vi siano differenze sia nella popolazione più giovane (IRR = 1.00 (95% CI, 0.79-1,28; P = 1.00), Q test P value= 0.28) [53, 54] sia in quella più anziana, rischio di stroke a 10 anni del 18.9% per protesi meccaniche e del 16.1% con protesi biologiche (HR, 1.25; 95% CI, .80 to 1.91; P = .341) [52].

Endocardite

L'endocardite è una severa complicanza che spesso comporta la necessità di un reintervento: Relativamente ai pazienti più giovani di età tra i 50 e i 70 anni il rischio di endocardite su protesi meccanica risulta dello 0.1% a 30 giorni, 2.0% a 1 anno, 2.5% a 5 anni e 3.7% a 10 anni. Per le protesi biologiche le percentuali sono più elevate: 0.1% a 30 giorni, 3.4% a 1 anno, 5.8% a 5 anni e 7.3% a 10 anni. Tale differenza risulta inoltre statisticamente significativa (HR, 0.46; 95% CI, 0.24-0.88; P=.018) [54]. Simili risultati, in una popolazione decisamente più piccola, erano stati già riportati nel 2015 da Roumieh ed altri, in cui i pazienti di età compresa tra 55 e 65 anni le protesi biologiche si associavano ad un rischio statisticamente più elevato di endocardite (P=0.05) a distanza di 10-15 anni [55]. Nella popolazione più anziana non sono riportate differenze con un incidenza del 2.3% a 1 anno, 3.7% a 5 e 10 anni per le meccaniche e del 1% a 1 anno, 2.2% a 5 e 2.8% a 10 anni per le biologiche (HR, 1.63; 95% CI, .72 to 3.68; P = .242) [52].

Patient-prosthese mismatch

Il "Patient prosthesis mismatch" (PPM) è stato proposto da Rahimtoola e definito come area valvolare aortica effettiva indicizzata (indexed effective aortic valve orifice area) $\leq 0.85 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$, se moderato e $\leq 0.65 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ se severo, considerati i limiti oltre ai quali si osserva un aumento della velocità di flusso transvalvolare e dei gradienti trans protesici [56,57]. L'incidenza generale di PPM moderata è del 15-60% e severa è del 1-10% dopo intervento di sostituzione valvolare aortica. Diversi studi, inclusa una meta analisi di Head et al hanno dimostrato l'effetto negativo del severo PPM sull'aspettativa di vita e sulla regressione

dell'ipertrofia ventricolare sinistra, oltre a persistenza di dispnea e scompenso cardiaco [58-60]. In una recente pubblicazione di Luthra et al [61] i fattori predittivi di PPM sono risultati il sesso femminile, l'ipertensione arteriosa, l'obesità (BMI > 30 kg/m²) e una valvola di piccolo diametro (≤ 21 mm), ma non il tipo di protesi se biologica o meccanica. Tuttavia è importante ricordare che il PPM è un importante fattore di rischio per precoce SVD nelle bioprotesi [62].

Figura 12: Valori di “effective orifice areas” derivati dai dati di letteratura relativi alle protesi biologiche e meccaniche più utilizzate.

	Valve size (mm)					
	19	21	23	25	27	29
Stented bioprostheses						
Mosaic	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.4
Hancock II	—	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2
CE Perimount	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.4	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4
CR Magna ^a	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.1 ± 0.4	2.3 ± 0.5	—	—
Biocor (Epic) ^a	—	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.8 ± 0.4	—	—
Mitroflow ^a	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2	—	—
Stentless bioprostheses						
Medtronic Freestyle	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.4	2.3 ± 0.5	—
SJM Toronto SPV	—	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.7 ± 1.0
Mechanical prostheses						
Medtronic Hall	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	—	—	—	—
Medtronic Advantage ^a	—	1.7 ± 0.2	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.9 ± 0.7
SJM Standard	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.5	2.1 ± 0.4	2.7 ± 0.6	3.2 ± 0.3
SJM Regent	1.6 ± 0.4	2.0 ± 0.7	2.2 ± 0.9	2.5 ± 0.9	3.6 ± 0.13	4.4 ± 0.6
On-X	1.5 ± 0.2	1.7 ± 0.4	2.0 ± 0.6	2.4 ± 0.8	3.2 ± 0.6	3.2 ± 0.6
CarboMedics	1.0 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.0 ± 0.4	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.4

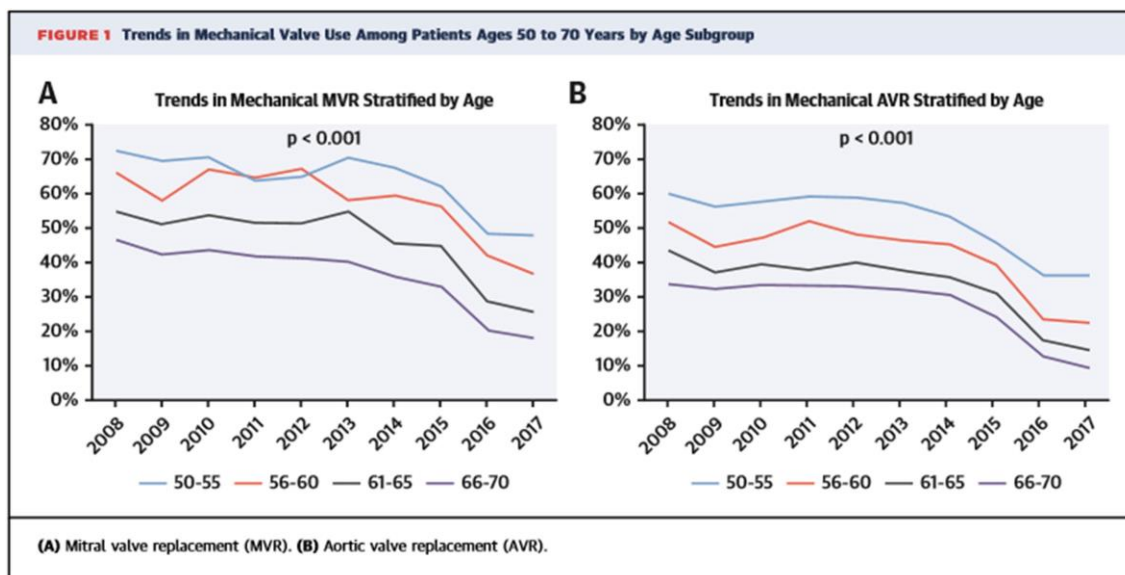
Reproduced with permission of Pibarot et al.⁵⁸
CE, Carpentier-Edwards; SJM, St Jude Medical
^aResults are based on a limited number of patients.

3.2.5 Sopravvivenza a distanza e libertà da reintervento

La sostituzione valvolare aortica è ad oggi un intervento ben riproducibile con brevi tempi di circolazione extracorporea e clampaggio. Tuttavia, soprattutto nella popolazione di pazienti giovani questo determina una riduzione dell'aspettativa di vita. Goldstein et al nel 2017 hanno pubblicato un'importante coorte di 9942 pazienti di età compresa tra i 45 e 54 anni mostrando una mortalità a 15 anni del 30.6% in quelli trattati con bioprotesi rispetto al 26.4% di quelli trattati con protesi meccanica (30.6% vs. 26.4% at 15 years; hazard ratio, 1.23; 95% confidence interval [CI], 1.02 to 1.48; P = 0.03); tale differenza non è più significativa se si considera la popolazione di pazienti con età compresa tra i 55 e i 64 anni (P=0.60) [63]. Relativamente alle protesi meccaniche, una meta-analisi di Takkenberg et al relativamente a

pazienti di età inferiore ai 55 anni mostrava una mortalità di 1.55%/anno con una sopravvivenza media a 10 anni dell'84.5% [64]. Hanno inoltre effettuato un test di simulazione basato sull'età del paziente al momento dell'intervento: un paziente operato a 45 anni sottoposto a sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica ha un'aspettativa di vita stimata di 19 anni (raggiungimento dei 64 anni di età), a fronte di un'aspettativa di vita di 34 anni della popolazione generale (79 anni). Questo equivale circa ad una riduzione di quasi il 50% dell'aspettativa di vita. Risultati simili sono riportati anche da Bouhout et al che hanno studiato 450 pazienti di età inferiore ai 65 anni sempre sottoposti a sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica trovando una sopravvivenza a 10 anni dell'87% con una libertà da reintervento dell'82% sempre a 10 anni [65]. Nonostante diversi studi, sia randomizzati che osservazionali, abbiano dimostrato migliori risultati con l'uso di protesi meccaniche nella popolazione dei giovani/adulti, negli ultimi anni si è osservato un'importante aumento dell'utilizzo di bioprotesi anche in questa popolazione di pazienti [66-68].

Figura 13: Trend di utilizzo di protesi biologiche e meccaniche nella popolazione di pazienti di età compresa tra i 50 e i 70 anni.



Tale incremento è dovuto principalmente al desiderio di evitare la terapia anticoagulante (ed i conseguenti rischi emorragici e neurologici), al rumore derivante dalla protesi e alla volontà di avere una migliore qualità di vita. Inoltre i promettenti risultati ottenuti dalla terapia transcateretere hanno ulteriormente spinto la popolazione giovane a prediligere la bioprotesi. Mihaljevic et al [69] in 3049 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica biologica,

mostrano come la popolazione anziana abbia un'aspettativa di vita sovrapponibile alla popolazione generale, mentre i giovani l'hanno ridotta. In modo similare altri studi riportano una mortalità con bioprotesi in "non-elderly" del 2.6%/anno con una sopravvivenza del 78.1% a 10 anni [70] e del 48% a 20 anni [71]. E' inoltre doveroso nel momento in cui viene impiantata una bioprotesi in un giovane prendere in considerazione la forte probabilità di un reintervento. La libertà da reintervento è infatti pari al 7.7 anni in pazienti di età inferiore ai 40 anni e di 12.9 anni in quelli con età compresa tra 40 e 60 anni [72]. Risultati simili sono riportati da Sharabianiet al con una libertà da reintervento nella popolazione di giovani adulti del 75% a 12 anni [73]. Necessaria anche la citazione di una recente meta-analisi ad opera di Diaz et al che dimostra come le protesi biologiche, se confrontate alle meccaniche in pazienti di età compresa tra i 50 e i 70 anni siano gravate da una ridotta sopravvivenza. In realtà la differenza è molto piccola nei primi anni, ma aumenta negli anni successivi [53]. Tale risultato si discosta tuttavia da quello riportato quest'anno, 2021 da Rodríguez-Caulo et al [74] che supporta le linee guida confermando che la bioprotesi può essere una scelta ragionevole in pazienti di età compresa tra i 50 e 65 anni, grazie ai dati di sopravvivenza a distanza (Log rank test P value= .49; hazard ratio 1.14; 95% confidence interval, 0.88-1.47) e ai bassi rischi di sanguinamenti maggiori osservati invece con le protesi meccaniche. Come pure i dati di Bozso et al nel cui studio la sopravvivenza a 7.8 anni è risultata del 93% sia in donne di età inferiore ai 50 anni con protesi sia meccaniche che biologiche [75]. E' comunque inevitabile considerare un potenziale/probabile reintervento, del quale il paziente deve essere adeguatamente informato.

Relativamente alla popolazione più anziana over 70 è importante citare il lavoro pubblicato da Kitō et al in cui per le protesi meccaniche la sopravvivenza ad 1-5-10 anni risultava rispettivamente del 86.5% - 66.1% e 46.1%. Mentre con le protesi biologiche la sopravvivenza è riportata 91.9% a 1 anno, 78.0% a 5 anni e 57.8% a 10 anni. La "mortality hazard" entro i 10 anni dalla chirurgia è significativamente più elevata per i pazienti in cui era stata impiantata una protesi meccanica. (HR, 1.48; 95% CI, 1.21 to 1.80; P < .001), with 10-year NNH of 7.0 (95% CI, 4.8 to 14.3) [52].

3.3 TECNICHE CHIRURGICHE ALTERNATIVE ALLA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

3.3.1 Intervento di Ross

Nel 1967 Donald Ross ha eseguito per la prima volta la “switch operation” successivamente noto come intervento di Ross, [76] che prevede la sostituzione della valvola aortica e/o della radice con la valvola polmonare dello stesso paziente (autograft) e l’impianto di un homograft in sede polmonare. Il rationale della tecnica si basa sul fatto che le cuspidi aortiche e polmonari hanno la stessa origine embriologica, pertanto dovrebbero essere in grado di sopportare i medesimi regimi pressori. In aggiunta il graft polmonare ha performance emodinamiche superiori a quelle delle protesi, non comporta rischi tromboembolici, non necessita di anticoagulazione e sembra possa andare incontro ad un accrescimento, caratteristica che rende questa tipologia di intervento molto utilizzata nella cardiocirurgia pediatrica. L’intervento di Ross tuttavia è gravato da una maggiore difficoltà tecnica e dal rischio di trasformare una patologia monovalvolare in bivalvolare. A metà degli anni 80 Stelzer e Elkins [77] hanno pubblicato la tecnica di sostituzione della radice (“full freestanding root autograft implantation technique”) rendendo la tecnica più semplice rispetto all’impianto sottocoronarico proposto da Ross; questo ha portato ad un aumento dell’interesse generale nei confronti di tale procedura, diventando in molti centri l’intervento di scelta nei giovani adulti affetti da patologia aortica. Tale entusiasmo ha portato negli anni 90 alla nascita del “International Registry of the Ross Procedure” [78]; tuttavia nei successivi 10 anni la complessità tecnica, la maggior mortalità, la dilatazione dell’autograft e la disfunzione della valvola sia in sede aortica e polmonare hanno ridotto drasticamente l’utilizzo di tale tecnica. Ad oggi non sono molti i chirurghi che effettuano l’intervento di Ross, la serie maggiore è riportata nel German Ross Registry, che include 1779 procedure [79]. Questi chirurghi si sono fortemente dedicati a tale procedura raffinando la tecnica, facendo particolare attenzione alla misurazione dell’anulus, re-introducendo la tecnica di impianto sottocoronarico, modificando la tecnica di “full root replacement” e rinforzando l’autograft con tessuto autologo o materiale protesico (“cylinder in a cylinder”). Una recente casistica Australiana ha riportato eccellenti risultati su 392 Ross operation, con mortalità a 30 giorni dello 0.3% [80] confermando che selezionati chirurghi dedicati a tale tipologia di intervento possono raggiungere eccellenti risultati. Di centrale importanza è inoltre la corretta selezione del paziente oltre ad una tecnica studiata e affinata negli anni. Simili conclusioni sono state riportate quest’anno nel 2021 da

Stelzer et al. con mortalità ospedaliera dell' 1% [81]. Nell'attuale società in cui i pazienti desiderano una vita attiva e indipendente dalla terapia anticoagulante, i chirurghi sono spinti verso tecniche riparative o sostitutive con protesi biologiche piuttosto che meccaniche. Pertanto la procedura di Ross è probabilmente ancora attuale come propone Pettersson sul un editorial comment intitolato “*Is it Time to Reconsider Use of the Ross Procedure for Adults?*” [82].

3.3.2 La Neocuspidalizzazione secondo Ozaki

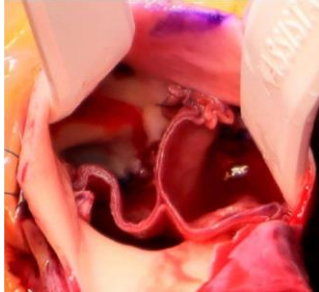
Come mostrato precedentemente, la necessaria terapia anticoagulante protratta per decenni (per l'intera durata della vita) rappresenta un importante fattore predittivo di morbilità e mortalità in termini di eventi emorragici e tromboembolici in caso di impianto di protesi meccanica; per tale ragione anche molti giovani adulti prediligono l'impianto di bioprotesi consapevoli dell'inevitabile rischio di reintervento. Negli anni '60 prima Bjoerk poi Bahnson [83] avevano proposto l'utilizzo del pericardio per la ricostruzione della valvola aortica. Il pericardio però andava incontro a una rapida degenerazione e calcificazione con conseguente disfunzione valvolare e necessità di re-intervento. Questa problematica è stata risolta grazie all'introduzione del trattamento del pericardio con la glutaraldeide al 0.6% per 10 minuti, introdotta da Love nel 1986 e successivamente ripresa prima da Duran nel 1995 [84] ed infine da Ozaki nel 2014 [85].

Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica introdotta da Shigeyuki Ozaki prevede il prelievo di una porzione di pericardio autologo di 7x8 cm. trattato con una soluzione di glutaraldeide al 0.6% per 10 minuti e successivamente con soluzione salina per tre volte della durata ognuna di 6 minuti. Come di routine viene poi avviata la circolazione extracorporea e fermato il cuore. Si esegue un aortotomia trasversa 0,5 a circa 1,5 cm dall'ostio della coronaria destra. La valvola aortica viene rimossa ed effettuata un'attenta decalcificazione. La distanza tra le commissure è misurata tramite appositi sizer. Il pericardio viene quindi tagliato con appositi template in modo da creare 3 nuove cuspidi aortiche: neocuspidalizzazione. Il margine delle cuspidi viene quindi suturato all'annulus aortico nativo mediante una specifica tecnica di sutura continua in prolene 4/0. La tenuta della neo-valvola e l'adeguata coaptazione vengono inizialmente controllate grazie alla pressione negativa effettuata dal vent posizionato nel ventricolo sinistro. Al momento dello svezamento dalla circolazione extracorporea quando il cuore ha ripreso la

sua contrazione, viene nuovamente controllato il funzionamento valvolare mediante ecocardiogramma trans- esofageo intraoperatorio.

Figura 14: Risultato finale dell'intervento di neocuspidalizzazione



Si calcolano attualmente oltre 4000 casi effettuati al mondo con questa tecnica di cui il 50% effettuato in centri giapponesi, nonostante vi siano alcune pubblicazioni con serie consistenti di casi, queste sono riportate in riviste del settore, ma senza un rilevante fattore di impatto trattandosi sempre di casistiche monocentriche. Inoltre vi sono ancora numerosi aspetti controversi che necessitano di essere chiariti ed eventualmente ottimizzati. Questi ultimi sono essenzialmente legati alla preparazione del pericardio ed agli aspetti biomeccanici in diverse tipologie di bulbo aortico ed anulus [86-87].

3.4 TERAPIA TRANSCATETERE

3.4.1 Valvuloplastica percutanea con palloncino

Nel 1986, Cribier introdusse per la prima volta il concetto di valvuloplastica aortica percutanea con palloncino in pazienti con stenosi valvolare aortica severa. Si tratta di una procedura percutanea in cui un catetere con palloncino viene condotto in sede valvolare aortica per via retrograda tramite l'accesso femorale. L'inflazione del palloncino all'interno della valvola ne dilata l'orifizio rompendo le commissure e/o le calcificazioni. L'entusiasmo iniziale per questa tecnica, propagandata come alternativa alla sostituzione chirurgica della valvola aortica, diminuì per i successivi ampi registri che dimostrarono il fallimento della procedura nel modificare il decorso naturale della stenosi aortica calcifica spesso con restenosi a distanza di un anno [88]. La mortalità a 18 mesi dopo questo trattamento risultava inoltre pari al 60% simile ai soggetti non trattati [89]. Per molti anni, la valvuloplastica è stata utilizzata pertanto come trattamento palliativo in pazienti severamente sintomatici non suscettibili di un trattamento chirurgico a causa dell'età o comorbidità. Come vedremo in seguito tale tecnica è ritornata in auge grazie all'introduzione della sostituzione della valvola aortica trans catetere (TAVR). Tramite il suo uso nella pre-dilatazione della valvola stenotica per facilitare la distribuzione della protesi, la valvuloplastica ora svolge un ruolo fondamentale nella maggior parte delle procedure TAVR, oltre ad essere effettuata come procedura "bridge" in attesa della sostituzione valvolare aortica o trans-catetere nel caso in cui queste ultime debbano essere dilazionate a causa dell'intercorrente stato clinico del paziente.

3.4.2 Sostituzione valvolare aortica trans catetere

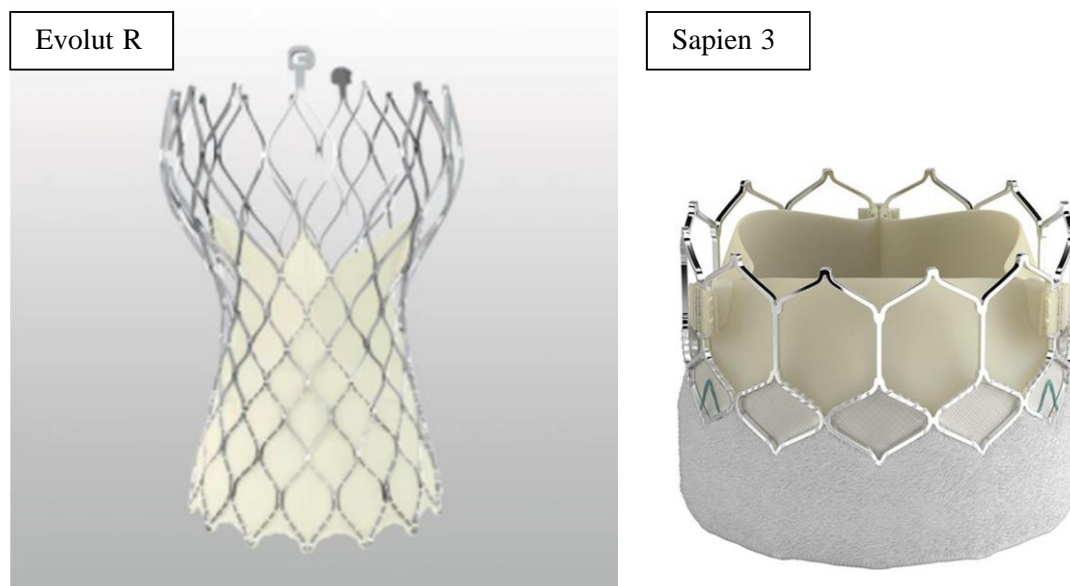
Il concetto di valvola "transcater balloon expandable" è stato introdotto negli anni 80 da un ricercatore danese, H. R. Anderson, che per primo le testò nei maiali. Nel 2002 Alain Cribier realizzò il primo impianto di valvola aortica percutanea in un paziente di 57 anni in shock cardiogeno in cui l'intervento chirurgico era controindicato per l'elevato rischio e il trattamento con valvuloplastica non era risultato efficace. Il Paziente è sopravvissuto solo 4 mesi poi deceduto per complicanze non cardiache, ma da quel momento si è aperta l'era delle procedure trans-catetere (TAVI oTAVR), ad oggi in continua espansione. Nel 2012, la FDA approvò la TAVR per paziente ad elevato rischio chirurgico. Nel 2015 l'indicazione è stata espansa a procedure di "valve in valve" per degenerazione di bioprotesi. Nel 2016 sempre

l'FDA ne ha approvato l'uso in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa a rischio intermedio. In aggiunta sulla base dei risultati del PARTNER-3 trial pubblicati nel 2019 la FDA ha ulteriormente ampliato l'indicazione includendo anche i pazienti a basso rischio. Ad oggi è una procedura effettuata da un team multidisciplinare composto da un cardiologo interventista/emodinamista, un cardiocirurgo, un cardiologo ecocardiografista, anestesista ed equipe infermieristica specializzata.

Controindicazioni

Le principali controindicazioni a tale tecnica consistono nell'aspettativa di vita inferiore all'anno per cause non cardiache, un infarto miocardico recente (entro i 30 giorni), valvole aortiche non calcifiche, piccola distanza tra anulus ed ostio coronarico (<1.3 cm), evidenza di trombosi o vegetazioni a livello valvolare, una severa ipertensione polmonare con disfunzione ventricolare destra, insufficienza mitralica severa [90].

Figura 15: Protesi autoespandibile e balloon expandable



Attualmente la tecnologia delle protesi trans-catetere ha portato allo sviluppo di diversi dispositivi ad applicazione clinica certificata. Per semplicità di catalogazione, si possono distinguere in due grossi gruppi: (1) protesi valvolari ad impianto con pallone espandibile (“balloon expandable”) e (2) protesi autoespandibili. Il primo gruppo è rappresentato da un unico modello protesico, la protesi Sapien in pericardio bovino (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), arrivato ormai alla terza generazione (Sapien 3). Il secondo gruppo, self expandable, invece, presenta diversi modelli che si possono a loro volta, sinteticamente, distinguere in (a) parzialmente recuperabili (“partially retrievable”) come l’Acurate (Boston Scientific) e (b)

totalmente recuperabili (“totally retrievable”) tra cui Evolut R in pericardio porcina montata su uno stent in nitinolo auto espandibile (evoluzione della Medtronic CoreValve) (Medtronic) e la Portico (Abbott). La Sapien e la Evolut R hanno già ricevuto sia il marchio CE sia l’approvazione FDA.

L’ *heart team* multidisciplinare valuta preoperatoriamente i pazienti candidati alla procedura tramite esame ecocardiografico e angioTC toraco-addominale al fine di poter analizzare e visualizzare l’anatomia della valvola (inclusa la misurazione dell’anulus per determinare il corretto *sizing* della protesi), le calcificazioni e gli accessi vascolari periferici per scegliere l’approccio migliore (transfemorale, transascellare, trans aortico, trans carotideo.....). La presenza di patologie dell’aorta toracica o addominale (aneurismi dissezioni croniche, precedente endoprotesi, severe tortuosità...) come pure patologie vascolari periferiche, diametri vascolari ridotti, severe calcificazioni o angolazioni degli assi iliaci-femorali, solitamente spingono ad optare per un accesso non transfemorale. La coronarografia viene effettuata sia per una misurazione invasiva dei gradienti pressori ma principalmente per valutare un’eventuale concomitante coronaropatia.

Tecnica chirurgica transfemorale

La procedura viene effettuata in sala ibrida da un team multidisciplinare come precedentemente descritto (cardiologo interventista, cardiocirurgo ed anestesista); viene guidata dall’angiografia o più raramente mediante l’ecocardiogramma trans-esofageo. In generale, oggi, l’approccio di scelta è il transfemorale; se questo non attuabile vi sono diverse alternative tra cui quello, trans-apicale, trans-ascellare, trans-aortico e trans-carotideo..

La tecnica di impianto può variare da centro a centro ma in linea di massima il paziente viene trattato con una profilassi antibiotica endovenosa come nella chirurgia tradizionale (2g di cefazolina). L’accesso diagnostico può essere femorale o radiale; l’introdotto della protesi viene posizionato in arteria femorale e l’elettrocatteter per il *pacing* temporaneo viene posizionato in ventricolo destro (per lo più passando dalla vena femorale o dalla vena giugulare). Solitamente viene somministrata una dose di eparina pari a 100U/kg al fine di raggiungere un “activated clotting time” superiore a 250 secondi. Viene effettuato il *crossing* della valvola aortica con la guida e successivamente impiantata la protesi. Tale gesto viene agevolato da un *pacing* ad elevata frequenza di 180-200 bpm. Prima dell’impianto del *device*, la valvola nativa può venire predilatata secondo la tecnica della valvuloplastica aortica percutanea, sempre utilizzando un breve ciclo di *pacing* ventricolare. Il corretto

posizionamento della valvola avviene mediante controllo radiologico (utilizzando come punto di repere le calcificazioni della valvola), aortografia (iniettando circa 20 cc del contrasto) ed, in alcuni casi, anche sotto guida ecocardiografica (ecocardiogramma transesofageo). In caso di leak para-valvolare, la protesi può essere dilatata con palloncino riducendo o risolvendo la perdita soprattutto se causata dall'espansione asimmetrica della valvola e della mancata aderenza della protesi all'anulus aortico.

Dopo la procedura, il paziente viene ricoverato in terapia intensiva per un'adeguata monitoraggio e successivamente trasferito nel reparto di degenza.

Complicanze

Tra le possibili complicanze ricordiamo disturbi di conduzione con necessità di impianto di un pacemaker definitivo, stroke, leak paravalvolare, complicanze a livello dei siti di cannulazione, sanguinamento, rottura dell'annulus, dislocazione della protesi, perforazione del ventricolo sinistro, tamponamento cardiaco, infarto miocardico acuto, insufficienza renale, infezione, ipotensione e morte.

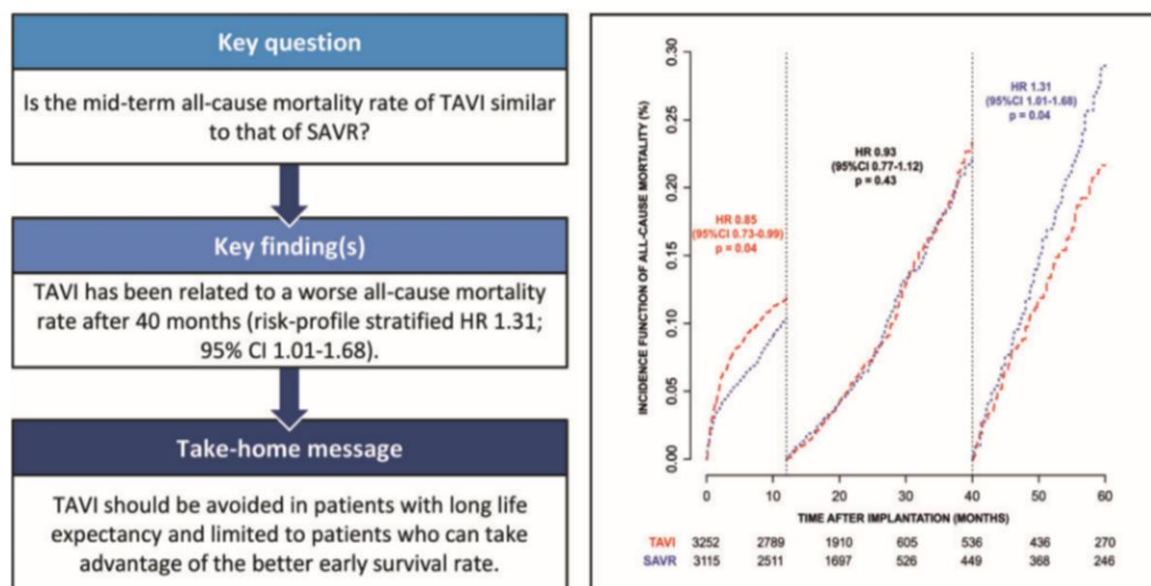
Stato dell'arte

Attualmente, la protesi ad impianto con pallone espandibile Sapien 3 valve (Edwards Lifesciences, Irvine, California) e l'autoespandibile R/Evolut PRO valve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) sono le protesi transcateretere più utilizzate nel mondo. Il confronto tra le due in una recente meta-analisi [91] mostra l'assenza di differenza in termini di incidenza di stroke a 30 giorni, (range 0.5%-5.4%) (risk ratio [RR] 0.95, 95% confidence interval [CI] 0.34 to 2.66), di complicanze vascolari maggiori (range 1.8%-14%) (RR 1.03, 95% CI 0.63 to 1.68), insufficienza renale acuta (range 0%-9.3%) (RR 1.17, 95% CI 0.78 to 1.77), successo del device (RR 1.00, 95% CI 0.97 to 1.04) ed insufficienza valvolare aortica residua di grado moderato-severo (range 0%-3.4%) (RR 0.49, 95% CI 0.20 to 1.17). La Sapien 3 ha un minor rischio di impianto di pacemaker definitivo (19.2% rispetto al 24.9% dell'Evolut R) (RR 0.66, 95% CI 0.55 to 0.80), ma gradienti transprotesici più elevati (Gradiente medio 11.73 mmHg rispetto a 7.63 mmHg dell'Evolut R) (mean difference 3.95 mmHg, 95% CI 3.37 to 4.56), oltre ad una minore mortalità ospedaliera (range 1.6%-3.1% rispetto a 1.3%-3.9% dell'Evolut R) (RR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.90).

Nello scenario attuale non si può tuttavia non citare i dati emersi del PARTNER 3 pubblicati nel 2019 [92] trial randomizzato e controllato i cui risultati arrivano dopo quelli del PARTNER 1 e 2 relativi a pazienti ad elevato e moderato rischio chirurgico. Nel PARTNER

3, i pazienti a basso rischio affetti da stenosi valvolare aortica severa trattati con sostituzione valvolare aortica percutanea hanno avuto un tasso composto di mortalità, stroke, riospedalizzazione a 1 anno significativamente inferiore rispetto a quelli trattati con la chirurgia tradizionale. Risultato che ha portato nella comunità scientifica stupore e in alcuni casi perplessità, tanto che, un anno, dopo Barili et al. [93] pubblicano una meta-analisi in cui la mortalità delle procedure endovascolari, rispetto alla chirurgia, risulta inferiore nei primi mesi, tuttavia dopo i 40 mesi la TAVI risulta essere un fattore di rischio per tutte le cause di morte (risk-profile stratified HR 1.31, 95% CI 1.01-1.68; P = 0.04), suggerendo di evitare tale procedure in pazienti con una lunga aspettativa di vita. Simili risultati sono inoltre riportati anche da altre meta-analisi e studi randomizzati [94-95]. Il dibattito pertanto soprattutto relativo ai pazienti a basso rischio rimane aperto. La procedura percutanea da ottimi risultati nell'immediato, ma l'elevata incidenza, tuttora presente, di alterazioni della conduzione che necessitano l'impianto di pacemaker e di leak paravalvolari, creano dubbi sull'effettiva durata nel tempo di queste protesi.

Figura 16. Risultati della pubblicazione “Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan–Meier-derived individual patient data” Barili et al. 2020 [93].



BIBLIOGRAFIA

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Oct;42(4):S1-44.
2. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:747–756.
3. Chuckwemeka A, Borger MA, Ivanov et al Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve disease* 2006;15:15:191-6.
4. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand ST, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2— isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S23–S42.
5. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983–988.
6. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Tex Heart Inst J.* 1993;20:307–8.
7. Cosgrove DM III, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:596–7
8. Karimov JH, Santarelli F, Murzi M, Glauber M. A technique of an upper V-type mini sternotomy in the second intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(6):1021–2.
9. Aris A. Reversed “C” ministernotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1806–7.

10. Von Segesser LK, Westaby S, Pomar J, Loisançe D, Groscurth P, Turina M. Less invasive aortic valve surgery: rationale and technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):781–5.
11. Concistrè G, Miceli A, Chiaramonti F, Farneti P, Bevilacqua S, Varone E, Solinas M, Glauber M. Sutureless aortic valve implantation through an upper V-type ministernotomy: an innovative approach in high-risk patients. *Innovations (Phila).* 2013;8(1):23–8.
12. Granov N, Kacila M, Mujicic E, Hadzimehmedagic A, Custovic F, Kulic M. V-type mini sternotomy in aortic valve replacement. *Med Arch.* 2012;66(3):213–4.
13. Svensson LG. Minimal-access “J” or “j” sternotomy for valvular, aortic, and coronary operations or reoperations. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1501–3.
14. Malaisrie SC, Barnhart GR, Farivar RS, Mehall J, Hummel B, Rodriguez E, Anderson M, Lewis C, Hargrove C, Ailawadi G, Goldman S, Khan J, Moront M, Grossi E, Roselli EE, Agnihotri A, Mack MJ, Smith JM, Thourani VH, Duhay FG, Kocis MT, Ryan WH. Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):6–14.
15. Selman MW, McAlpine WA, Albregt H, Tatan R. An effective method of replacing air in the chest with CO₂ during open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967 May;53(5):618-22.
16. Murtuza B, Pepper JR, Satnbridge RD, Jone C, Rao C, Darzi A, et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1121–31.
17. Tabata M, Umakanthan R, Cohn L, Bolmann RM II, Shekar PS, Chen FY, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:537–41.
18. Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, Kallushi E, Miceli A, Glauber M. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:837–43.
19. Plass A, Scheffel H, Alkadhi H, Kaufmann P, Genoni M, Falk V, Grünenfelder J. Aortic valve replacement through a minimally invasive approach: preoperative planning, surgical technique, and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1851–6.
20. Glower DD, Desai BS, Hughes GC, Milano CA, Gaca JG. Aortic valve replacement via right minithoracotomy versus full median sternotomy: a propensity score analysis. *Innovations (Phila).* 2014;9(2):75–81.

21. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1499–511.
22. Ruttmann E, Gilhofer TS, Ulmer H, Chevtchik O, Kocher A, Schistek R, et al. Propensity score-matched analysis of aortic valve replacement by mini-thoracotomy. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:606–14.10.
23. Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, Ferrarini M, Bevilacqua S, Farneti M, Solinas M. Right anterior minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: a propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1222–6.
24. Sansone F, Punta Sansone F, Punta G, Parisi F, Dato GM, Zingarelli E, Flocco R, Forsennati PG, Bardi GL, del Ponte S, Casabona R. Right minithoracotomy versus full sternotomy for the aortic valve replacement: preliminary results. *Heart Lung Circ.* 2012;21:169–73.
25. Glauber M, Miceli A. Minimally Invasive Aortic Valve Surgery, *Cardiac Surgery, A Complete Guide*; 2019;46:421-8.
26. Klein P, Klop IDG, Kloppenburg GLT, et al. Planning for minimally invasive aortic valve replacement: key steps for patient assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:ii3-ii8.
27. Mikus E, Turci S, Calvi S, Ricci M, Dozza L, Del Giglio M. Aortic valve replacement through right minithoracotomy: is it really biologically minimally invasive? *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):826–30.
28. Tam RK, Garlick RB, Almeida AA. Minimally invasive redo aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(4):682–3.
29. Mikus E, Calvi S, Tripodi A, Dozza L, Lamarra M, Del Giglio M. Minimally invasive reoperative aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):67–70.
30. Gosev I, Neely RC, Leacche M, McGurk S, Kaneko T, Zeljko D, Loberman D, Javed Q, Cohn LH, Aranki SF. The impact of a minimally invasive approach on reoperative aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2015;24(2):181–6.
31. Gaeta R, Lentini S, Raffa G, Pellegrini C, Zattera G, Viganò M. Aortic valve replacement by ministernotomy in redo patients with previous left internal mammary artery patent grafts. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jun;16(3):181–6.
32. Zeitani J, Pugliese M, Mvondo CM, Chiariello G, Bellos K, Simonetti G, Chiariello L. Surgical approach to aortic valve replacement after previous bilateral internal thoracic artery grafting. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(2):170–2.

33. Kaneko T, Loberman D, Gosev I, Rassam F, McGurk S, Leacche M, Cohn L. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):155–62.
34. Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. *Bull Georgetown Univ Med Cent*1953;6:60-1.
35. Harken DE et al Aortic valve replacement with caged ball valve. *Am J cardiol* 1962;9:292-9.
36. Gao G, Wu Y; Grunkemeier GL et al Forty-year survival with the Starr-Edwards heart valve prosthesis. *J Heart Valve Disease* 2004;13:91-6.
37. Binet JP, Duran CG, Carpentier A et al. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet* 1965;2:1275.
38. O'Brien MF, Clarebrough JK. Preliminary communication heterograft aortic valve transplantation for human valve disease. *Med J Aust* 1966;2:228-230.
39. David TE, Pollick C, Bos J. Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:113-8.
40. Borger MA, Carson SM, Ivanov J et al. Stentless aortic valve are hemodynamically superior to stented valve during mid-term follow up: a large retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2180-5.
41. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, et al. 2017 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
42. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159–e1195.
43. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2183–2191
44. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular

- Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38:3382–3390.
45. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijeysondera HC, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018;137:388–399.
 46. Cote N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32:123–129.
 47. Bourguignon T, Espitalier F, Pantaleon C, Vermes E, El-Arid JM, Loardi C, Karam E, Candolfi P, Ivanes F, Aupart M. Bioprosthetic mitral valve replacement in patients aged 65 years or younger: long-term outcomes with the Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54:302–309.
 48. Simionescu DT. Prevention of calcification in bioprosthetic heart valves: challenges and perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4: 1971–1985.
 49. Romem R, Tanne D, Geva D, Einhorn-Cohen M, Shlomo N, Bar-Yehuda S, Harnof S. Treatment Prior to Intracerebral Hemorrhage: Analysis in the National Acute Stroke Israeli Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov; 27(11):3380-3386.
 50. Christersson C, Lindahl B, Berglund L, Siegbahn A, Oldgren J. The utility of coagulation activity for prediction of risk of mortality and cardiovascular events in guideline-treated myocardial infarction patients. *Ups J Med Sci* 2017;122:224–233.
 51. Koller L, Rothgerber DJ, Sulzgruber P, El-Hamid F, Forster S, Wojta J, Goliash G, Maurer G, Niessner A. History of previous bleeding and C-reactive protein improve assessment of bleeding risk in elderly patients (≥ 80 years) with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2015;114:1085–1091.
 52. Kytö V, Myllykangas ME, Sipilä J, Niiranen TJ, Rautava P, Gunn J. Long-term Outcomes of Mechanical Vs Biologic Aortic Valve Prosthesis in Patients Older Than 70 Years. *Ann Thorac Surg*. 2019 Nov;108(5):1354-1360.
 53. Diaz R., Hernandez-Vaquero D., Alvarez-Cabo R., Avanzas P., Silva J., Moris C., et al.: Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: pp. 706-714.e18.

54. Kytö V, Sipilä J, Ahtela E, Rautava P, Gunn J. Mechanical Versus Biologic Prostheses for Surgical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jul;110(1):102-110.
55. Roumieh M, Ius F, Tudorache I, Ismail I, Fleissner F, Haverich A, Cebotari S. Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jul;48(1):129-36.
56. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis - patient mismatch. *Circulation.* 1978;58:20 - 24. 2. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis - patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1136 - 1139.
57. Daneshvar SA, Rahimtoola SH. Valve prosthesis - patient mismatch (VP - PM): a long term perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13): 1123 - 1135.
58. Florath I, Albert A, Rosendahl U, Ennker IC, Ennker J. Impact of valve prosthesis patient mismatch estimated by echocardiographic - determined effective orifice area on long - term outcome after aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2008 Jun;155(6):1135 - 1142.
59. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, et al. The incidence and consequence of prosthesis - patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):14 - 22.
60. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, et al. The impact of prosthesis - patient mismatch on long - term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta - analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient - years. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1518 - 1529.
61. Luthra S, Malvindi PG, Olevano C, Zingale A, Salem H, Ohri SK. Impact of valve size, predicted effective and indexed effective orifice area after aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2021 Mar;36(3):961-968.
62. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123–2129.
63. Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., et. al.: Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med* 2017; 377: pp. 1847-1857).

64. Korteland N.M., Etnel J.R.G., Arabkhani B., et. al.: Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: Meta-analysis and microsimulation. *Eur Heart J* 2017; 38: pp. 3370-3377.
65. Bouhout I., Stevens L.M., Mazine A., et. al.: Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: pp. 1341-1346. e1341.
66. Brown J.M., O'Brien S.M., Wu C., et. al.: Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: pp. 82-90.
67. Glaser N., Jackson V., Holzmann M.J., et. al.: Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J* 2016; 37: 2658-2667.
68. Alkhouli M, Alqahtani F, Kawsara A, Pislaru S, Schaff HV, Nishimura RA. National Trends in Mechanical Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70 Years. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 1;76(22):2687-2688 .
69. Mihaljevic T., Nowicki E.R., Rajeswaran J., et. al.: Survival after valve replacement for aortic stenosis: Implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: pp. 1270-1278. discussion 1278-1279)
70. Bourguignon T., El Khoury R., Candolfi P., et. al.: Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards perimount aortic valve in patients aged 60 or younger. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: pp. 853-859
71. Forcillo J., El Hamamsy I., Stevens L.M., et. al.: The perimount valve in the aortic position: Twenty-year experience with patients under 60 years old. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: pp. 1526-1532.
72. Chan V., Malas T., Lapierre H., et. al.: Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation* 2011; 124: pp. S75-S80.
73. Sharabiani M.T., Dorobantu D.M., Mahani A.S., et. al.: Aortic valve replacement and the Ross operation in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: pp. 2858-2870.
74. Rodríguez-Caulo EA, Blanco-Herrera OR, Berastegui E, Arias-Dachary J, Souaf-Khalafi S, Parody-Cuerda G, Laguna G; SPAVALVE Study Group. Biological versus mechanical prostheses for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Feb 5:S0022-5223(21)00217-8)

75. Bozso SJ, White A, Kang JJH, Hong Y, Norris CM, Lakey O, MacArthur RGG, Nagendran J, Nagendran J, Moon MC. Long-term Outcomes Following Mechanical or Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Young Women. *CJC Open*. 2020 Jun 30;2(6):514-521.
76. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967 Nov 4;2(7523):956-8.
77. Stelzer P, Elkins RC. Pulmonary autograft: an American experience. *J Card Surg* 1987;2: 429–33.
78. Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, Lamberti JJ, Duran CM. The Ross procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S162–5.
79. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJ, Hörer J, Lange R, Franke U, Albert M, Gorski A, Leyh RG, Riso A, Sachweh J, Moritz A, Hetzer R, Hemmer W. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):212-8.
80. Buratto E, Shi WY, Wynne R, et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1337–44.
81. Paul Stelzer, Javier Mejia, Robin Varghese. Operative risks of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Mar;161(3):905-915.e3.
82. Pettersson GB, et al. Is it Time to Reconsider Use of the Ross Procedure for Adults? *J Am Coll Cardiol*. 2018.
83. Bahnson HT, Hardesty RL, Baker LD Jr, Brooks DH, Gall DA. Fabrication and evaluation of tissue leaflets for aortic and mitral valve replacement. *Ann Surg*. 1970 Jun;171(6):939-47.
84. Duran CM, Gometza B, Kumar N, Gallo R, Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Aug;110(2):511-6.
85. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jan;147(1):301-6.
86. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2379-2387.

87. Nguyen DH, Vo AT, Le KM, Vu TT, Nguyen TT, Vu TT, Pham CVT, Truong BQ. Minimally Invasive Ozaki Procedure in Aortic Valve Disease: The Preliminary Results. *Innovations (Phila)*. 2018 Sep/Oct;13(5):332-337.
88. Bernard Y, Etievent J, Mourand JL et al. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patient more than 75 years old. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:796-801.
89. Rugarli C. *Medicina interna sistematica*. IV Ed.Elsevier; 2010.p.222-7.
90. Wilson R, McNabney C, Weir-McCall JR, Sellers S, Blanke P, Leipsic JA. Transcatheter Aortic and Mitral Valve Replacements. *Radiol Clin North Am*. 2019 Jan;57(1):165-178.
91. Alperi A, Faroux L, Muntané-Carol G, Rodés-Cabau J. Meta-analysis Comparing Early Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Evolut Versus Sapien 3 Valves. *Am J Cardiol*. 2021 Jan 15;139:87-96.
92. Mack MJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705.
93. Barili F, Freemantle N, Pillozzi Casado A, Rinaldi M, Folliguet T, Musumeci F, Gerosa G, Parolari A. Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Aug 1;58(2):221-229.
94. Zhang XL, Zhang XW, Lan RF, Chen Z, Wang L, Xu W, Xu B. Long-term and Temporal Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic-valve Replacement in Severe Aortic Stenosis: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021 Mar 1;273(3):459-466.
95. Çelik M, Milojevic MM, Durko AP, Oei FBS, Bogers AJJC, Mahtab EAF. Mortality in low-risk patients with aortic stenosis undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement: a reconstructed individual patient data meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 Nov 1;31(5):587-594.

Capitolo 4: STUDIO PROSPETTICO INTERVENTIVO MONOCENTRICO FRASER II: VALUTAZIONE MULTIFUNZIONALE DEL PAZIENTE ANZIANO PER INTERVENTI DI CARDIOCHIRURGIA ed INTERVENTISTICA STRUTTURALE

4.1 INTRODUZIONE

In Italia, l'aspettativa di vita alla nascita ha raggiunto gli 80 anni negli uomini e gli 85 anni nelle donne. La percentuale di individui che raggiungono gli 80 anni è in costante crescita per effetto di cure più efficaci, della migliore qualità di vita e della minore letalità di molte malattie. Per contro, è aumentato il peso delle malattie croniche, spesso coesistenti in quadri definiti di comorbidità. Tali condizioni aumentano nell'anziano il rischio di morte e riducono l'autonomia funzionale e, quindi, devono essere attentamente considerate, per identificare gli anziani cosiddetti fragili [1]. La fragilità è frutto della progressiva inefficienza dei meccanismi di mantenimento dell'omeostasi biologica e si manifesta con la riduzione della performance fisico-funzionale. Malattie acute e croniche possono contribuire alla fragilità riducendo le riserve funzionali e slantizzando deficit fino a quel momento compensati. Di conseguenza, l'approccio all'anziano ospedalizzato per malattia cardiaca, che spesso è caratterizzato da fragilità, multimorbidità e, talvolta, disabilità, non può limitarsi alla valutazione e al trattamento della sola malattia cardiaca, ma deve assumere una valenza globale.

L'epidemiologia delle malattie cardiovascolari, come dimostrato tra gli altri dall'Oxford Vascular Study, mostra un chiaro andamento età-dipendente, in quanto il numero di eventi e la loro incidenza aumentano con l'età, e circa la metà si concentra oltre i 75 anni [2]. Inoltre, alcuni studi osservazionali condotti su pazienti anziani hanno suggerito un'associazione tra fragilità e malattie cardiovascolari: fragilità e malattie cardiovascolari condividono un comune *pathway* biologico, e le malattie cardiovascolari possono a loro volta accelerare la comparsa della fragilità [3]. La sindrome della fragilità è stata identificata nel 25%-50% dei

pazienti con malattie cardiovascolari, a seconda della scala di valutazione utilizzata e della popolazione studiata [4]. Pazienti fragili con malattie cardiovascolari, in particolare quelli sottoposti a procedure invasive o affetti da malattia coronarica e valvulopatia aortica, hanno una probabilità molto più alta, rispetto ai soggetti non fragili, di sviluppare eventi avversi e complicanze, suggerendo la necessità di una più accurata stratificazione funzionale e di una più attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio di alcune procedure invasive [5][6][7]. In particolare, uno studio prospettivo in pazienti anziani sottoposti a chirurgia cardiaca maggiore ha mostrato come una bassa velocità di cammino fosse associata con un aumento pari a 3 volte della mortalità post-operatoria [6]. Allo stesso modo, dopo intervento di sostituzione valvolare aortica transcateretere, è stato dimostrato che la fragilità è uno dei maggiori fattori predittivi di morte, infarto miocardico, ictus o scompenso cardiaco [8][9][10][11].

4.1.1 Razionale e obiettivi dello studio

La limitata disponibilità di dati sulla fragilità di pazienti candidati a interventi di chirurgia cardiaca valvolare e a procedure di interventistica cardiologica strutturale e del valore prognostico delle diverse scale e score di fragilità sono il substrato che ha portato a ideare lo studio FRASER II. Lo studio FRASER II si prefigge di:

- descrivere lo stato di fragilità tramite diverse scale e score di una popolazione consecutiva sottoposta a interventi di chirurgia valvolare tradizionale o procedure di interventistica strutturale.
- stimare l'impatto prognostico di diverse scale e score di fragilità
- nello specifico alla luce dei dati dello studio FRASER l'obiettivo principale è stimare l'impatto prognostico dello score SPPB nella popolazione oggetto di studio
- stimare quali approcci interventistici o farmacologici sono maggiormente idonei in base alla condizione di fragilità del singolo paziente

4.2 MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio investigator-driven, osservazionale, monocentrico, prospettico. Nello studio verranno inclusi 450 pazienti consecutivi con età ≥ 65 anni che rientrano in almeno uno dei seguenti gruppi:

- pazienti ricoverati per essere sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica (gruppo 1)
- pazienti ricoverati per essere sottoposti a intervento chirurgico di riparazione/sostituzione della valvola mitralica (gruppo 2)
- pazienti ricoverati per essere sottoposti a intervento di impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI) (gruppo 3)
- pazienti ricoverati per essere sottoposti a intervento di MitraClip (gruppo 4)

Lo studio prevede per tutti i pazienti arruolati le seguenti valutazioni cliniche e funzionali:

1. Ecocardiogramma transtoracico completo (prima dell'intervento)
2. Handgrip test (prima dell'intervento e alla dimissione)
3. Short physical performance battery (SPPB, prima dell'intervento e alla dimissione).
 - Clinical frailty scale (prima dell'intervento)
 - Edmonton frailty scale (prima dell'intervento)
 - Multidimensional prognostic index (prima dell'intervento)
 - Charlson Comorbidity Index
 - Geriatric Index of Comorbidity

Infine i pazienti verranno monitorati con cadenza annuale per gli eventi avversi fino al 5 anno dall'ospedalizzazione.

E' prevista l'archiviazione delle immagini ecocardiografiche per successive analisi off-line. I pazienti ripeteranno un ecocardiogramma transtoracico completo di follow-up a distanza di 6 mesi dall'ospedalizzazione.

Criteri di Inclusione.

Firma del consenso informato

Età \geq 65 anni

e almeno uno dei seguenti criteri:

ricovero per eseguire intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica

ricovero per eseguire intervento chirurgico di riparazione/sostituzione della valvola mitralica

ricovero per eseguire impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI)

ricovero per eseguire intervento di MitraClip

Criteri di esclusione

grave deterioramento cognitivo (SPMSQ < 4)

incapacità a mantenere la stazione eretta

aspettativa di vita <12 mesi per cause non cardiache

Endpoints dello studio

ENDPOINT PRIMARIO COMPOSITO:

morte e ospedalizzazione per tutte le cause.

ENDPOINT SECONDARI:

singoli componenti dell'endpoint primario composito

morte per causa cardiovascolare

infarto miocardico acuto

TIA/ictus

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco

Ospedalizzazione per causa cardiologica

accessi al Pronto Soccorso per qualunque causa

4.3 SCALE DI FRAGILITA'

HANDGRIP TEST (HGT).

L'handgrip test misura la forza di contrazione dei muscoli flessori delle dita della mano attraverso l'utilizzo di un dinamometro. Dalla letteratura è noto come tale indice correli con l'eventuale malnutrizione del soggetto, con la sua capacità di recupero e ripresa funzionale post-intervento chirurgico, oltre che ad essere in relazione con l'età [12]. La misurazione verrà effettuata sotto la sorveglianza e assistenza del personale medico. In ogni paziente verranno svolte tre misurazioni. Sarà preso in considerazione per lo studio il valore più alto. La misurazione sarà eseguita come indicato dalle correnti linee guida, con paziente seduto, con la mano dominante e gomito flesso di 90°. Sono ben noti i limiti della metodica e la sua variabilità [13]. Contemporaneamente questa metodica è stata scelta perché non indagativa, virtualmente a costo zero, ben somministrabile in tutti i pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta o valvulopatia e quindi ben identificabile come metodica di grossolano screening in pazienti anziani senza diagnosi nota di "anziani fragili" ma a rischio di esserlo. Tutto il personale medico coinvolto nello studio ha eseguito un corso specifico per imparare adeguatamente la gestione ed esecuzione dello screening con HGT e ha esperienza personale adeguata nella sua effettuazione.

SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY (SPPB).

Lo scala SPPB è una breve batteria di Test nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori dal Dott. Guralnik e collaboratori nel 1994 [14]. Questa batteria è costituita da 3 sezioni diverse una diretta a valutare l'equilibrio con 3 prove: il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10 secondi poi la posizione semi-tandem ed infine tandem sempre per 10 secondi. Il punteggio di questa sezione varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10 secondi ad un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove. La seconda sezione di prove è diretta a valutare il cammino su 4 metri lineari ed a seconda del tempo della performance il punteggio della sezione varia da 0 se incapace, ad un punto se la performance ha una durata maggiore di 8,7 secondi, ad un massimo di 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,80 sec. La terza sezione della batteria indaga la capacità di eseguire, per 5 volte consecutive,

l'alzarsi da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che a tale proposito devono stare incrociati davanti al petto. Anche in questo caso il punteggio varia da 0 se incapace oppure la performance ha una durata maggiore di 60 secondi, ad un massimo di 4 se tale performance è

svolta in meno di 11,20 secondi. Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12. Un punteggio tra 4 e 9 evidenzia anziani ancora autonomi, ma con performance fisica ridotta, che quindi possono essere considerati fragili e ad elevato rischio, meritevoli di particolari attenzioni e specifici interventi, atti a ridurre il rischio di conseguenze avverse. Dati della letteratura confermano come l'SPPB corredi con il rischio di sviluppare disabilità, in maniera proporzionale al decrescere del punteggio SPPB, indipendentemente da età, sesso e presenza di alcune malattie croniche. Il punteggio SPPB emerge quindi come potente fattore predittivo di disabilità e mortalità nella popolazione anziana. La batteria SPPB si è dimostrata un valido predittore della prognosi in soggetti cardiopatici: in anziani ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco cronico, il punteggio SPPB alla dimissione era in grado di predire la mortalità a lungo termine in modo indipendente dalla frazione di eiezione e dalla classificazione funzionale NYHA [15][16][17][18].

ECOCARDIOGRAMMA TRANSTORACICO

Verrà eseguito un ecocardiogramma transtoracico con raccolta dei dati di funzione sistodiastolica biventricolare e delle dimensioni cavitari.

La valutazione standard prevedrà:

- diametro telediastolico ventricolare sinistro
- spessori settali e parietali
- diametro radice aortica
- volumi telediastolico/telesistolico con calcolo della frazione di eiezione
- pattern di flusso transmitralico
- Doppler tissutale su anello mitralico
- valutazione morfologica/funzionale del ventricolo destro
- valutazione completa delle valvulopatie

MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX (MPI)

Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) è un test di valutazione multidimensionale del paziente fragile ed è costituito da diversi questionari che, integrati, forniscono un unico score. I test compresi nel MPI sono: Activities Of Daily Living (ADL), Instrumental ADL (IADL), Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), Comorbidity Index (CIRS-CI), Mini Nutritional Assessment (MNA), Exton Smith Scale (ESS), numero di farmaci assunti, rete di supporto del paziente (es. istituzionalizzazione ecc). I valori ottenuti nei singoli questionari vengono divisi per 8 al fine di ottenere un punteggio finale compreso tra 0 (assenza di problematiche) e 1 (problematiche maggiori determinanti un alto rischio di pessima prognosi).

Il questionario MPI fornisce una valutazione multiparametrica e per questo completa del paziente, è stato validato nei pazienti anziani ricoverati in ospedale o con diagnosi di neoplasia maligna, malattia neurologica e scompenso cardiaco e ha dimostrato di essere strettamente correlato con la mortalità a breve e a lungo termine [19][20].

CLINICAL FRAILTY SCALE (CFS)

La CFS è una semplice e veloce scala di valutazione validata da Rookwood et al. Il punteggio varia da 1 (paziente “very fit”, ovvero paziente che non ha problematiche in atto tali da limitare uno stile di vita attivo) a 9 (paziente “terminally ill”, ossia un paziente in condizioni terminali con un’aspettativa di vita pari o inferiore ai 6 mesi). Questo test di valutazione si basa su semplici domande guidate da ciascun livello di fragilità previsto dallo score. E’ stato dimostrato che il passaggio da un livello di fragilità a quello successivo aumenta il rischio di morte e di riospedalizzazione [21].

EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)

La Edmonton Frail Scale (EFS) è una scala di valutazione della fragilità che indaga 9 ambiti (stato cognitivo, stato di salute, autonomia funzionale, supporto familiare e/o sociale, farmaci assunti, stato di nutrizione, tono dell’umore, continenza e performance funzionale). Il punteggio finale varia da 0 a 17. I pazienti vengono classificati in 3 categorie a seconda del punteggio, dove più alto è lo score, maggiore è il livello di fragilità. Nello specifico le categorie sono: Not frail (≤ 5 points), Apparently vulnerable ($6 \leq n \leq 11$ points) and Severe frailty ($12 \leq n \leq 17$). La EFS richiede pochi minuti e può essere eseguita anche senza un training di formazione geriatrica [22].

Dati di letteratura dimostrano che maggiore è il punteggio ottenuto maggiore è la mortalità dei pazienti con malattia cardiovascolare [23].

CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)

Il Charlson Comorbidity Index è il test di valutazione delle comorbilità maggiormente studiato. Si tratta di un indice che prende in considerazione il numero e la severità di diverse condizioni patologiche; la severità valutata viene indicata da un numero che va da 1 (per condizioni come l’infarto del miocardio o l’epatopatia di grado lieve) a 6 (valore assegnato ad AIDS o tumori metastatici). I diversi livelli di severità vengono poi sommati ad ottenere uno score che quanto è maggiore tanto maggiore è il peso delle comorbilità. Questo indice si è dimostrato predittore di mortalità ad un anno, di ospedalizzazione e di variazione della capacità funzionale [24].

GERIATRICS INDEX OF COMORBIDITY (GIC)

Il Geriatrics Index of Comorbidity è uno score che valuta le 15 condizioni patologiche più frequenti (cardiopatía ischemica o organica, aritmia primaria, cardiopatía di origine non organica e non ischemica, ipertensione arteriosa, ictus, vasculopatía periferica, diabete mellito, anemia, malattia gastrointestinale, epatopatía, malattia renale, pneumopatía, parkinsonismo o malattia neurologica non vascolare, disordini muscoloscheletrici e tumori maligni) ed assegna ad ognuna di queste un punteggio da 0 a 4 a seconda della gravità delle stesse: 0 se la patologia è assente, 1 se il paziente è asintomatico, 2 se i sintomi sono controllati dalla terapia, 3 se i sintomi non sono controllati da terapia, 4 se la patologia è presente nella sua forma più severa o se mette a rischio la vita del paziente. Una volta attribuito il livello di gravità si ottiene un punteggio che permette di classificare il paziente in una di diverse categorie che vanno dalla 1 (presenza di una o più patologie con grado di severità uguale o maggiore a 1) alla 4 (presenza di una patologia con severità pari a 3 o una o più patologie con severità pari a 4) [25]. Questo indice ha dimostrato di essere il miglior predittore di outcomes tra vari score di comorbidità; per i pazienti nella categoria 3 o 4 il rischio di morte si è dimostrato 30 volte maggiore e il rischio di prolungare l'ospedalizzazione o di istituzionalizzazione 8-9 volte maggiore rispetto ai pazienti con lo score più basso [26].

4.4 RISULTATI

La popolazione dello studio comprendeva 328 pazienti di cui la maggioranza (76.5%) sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica isolata. Le caratteristiche basale sono descritte in tabella 1: l'età media era di 77 ± 5 anni, il 52.4% era di sesso maschile, l'88.4% erano ipertesi e il 65.8% dislipidemic. Il diabete tipo 2 era presente nel 22.9%. Il 22.3% dei pazienti presentava una classe funzionale NYHA III-IV. Il 18% dei pazienti era affetto da polivasculopatia, mentre la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) risultava essere una comorbidità nel 9.6%. All'ecocardiogramma preoperatorio la Frazione di eiezione e il volume telediastolico ventricolare sono risultati mediamente pari arispettivamente $60\% \pm 11$ e $108 \text{ ml} \pm 51$. L'STS-PROM medio all'ingresso era di 2.62 ± 1.95 ; i pazienti classificati ad elevato rischio secondo $\text{STS-PROM} \geq 4$ risultavano essere l'14.2% della popolazione.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione.

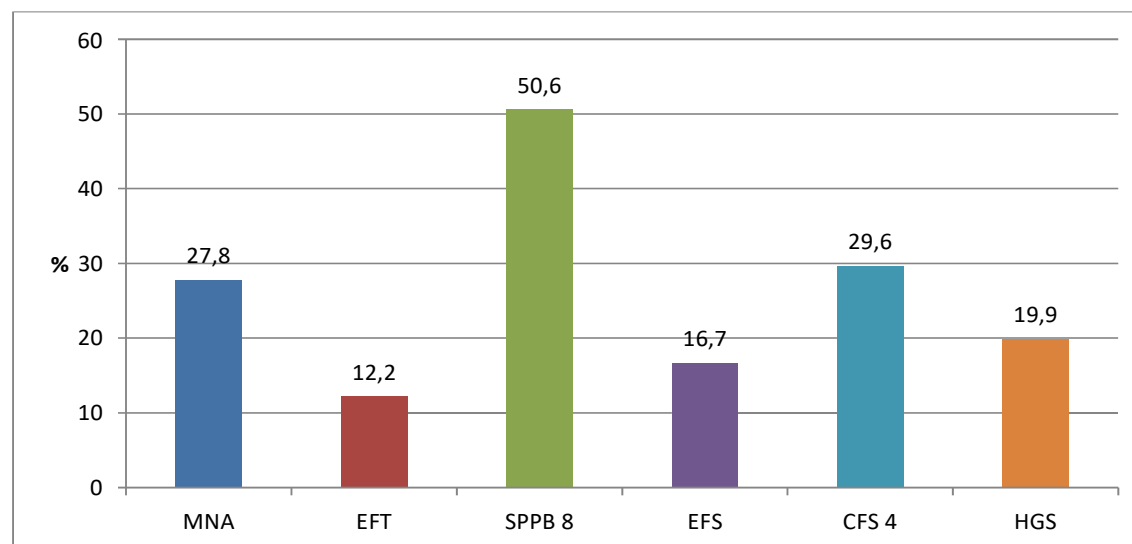
Popolazione di Pazienti	
n°328	
Variabili Pre-Operatorie	
Età (anni)	77 ± 5 ; 77[73-80]
Sesso Maschile	172 (52.4%)
Body Mass Index, (Kg/m ²)	27.3 ± 4.2 ; 26.6[24.4-29.7]
Ipertensione	289 (88.4%)
Dislipidemia	212 (65.8%)
Diabete Mellito	74 (22.9%)
Classe NYHA III/IV	73 (22.3%)
Polivasculopatia	58 (18%)
Fibrillazione Atriale	81 (25%)

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva	21 (9.6%)
Precedente Ictus	13 (7.1%)
Cardiopatia Ischemica Post-Infartuale	36 (11.1%)
Precedente Intervento Cardiochirurgico	23 (11.7%)
Emoglobina, (g/dl)	13±1.6; 60[47-75]
Albumina, (g/dl)	4.2±0.4; 4.2[4.0-4.4]
VFG, (ml/min)	63±23; 60[47-75]
Frazione di eiezione, (%)	60±11; 62[55-68]
Volume Telediastolico, (ml)	108±51; 96[72-129]
Euroscore II	3.99±4.75; 2.40[1.46-4.55]
Euroscore Logistico	8.92±7.84; 6.19[4.48-10.92]
STS Score STS-PROM	2.62±1.95; 2.08[1.45-3.14]
STS-PROM ≥4	42 (14.2%)
Variabili Intra e Post-Operatorie	
Tempo di Circolazione Extracorporea, (min)	76±34; 69[49-90]
Tempo di Clampaggio Aortico, (min)	63±31; 58[38-77]
CABG associati	43 (13.1%)
Sternotomia mediana	123 (20.%)
Ministernotomia	152 (46.6%)
Minitoracotomia destra	51 (15.6%)
SVA isolata	251 (76.5%)

SVA + CABG	41 (12.5%)
SVA+ PLM/SVM	22 (6.7%)
SVA+PLT	1 (0.3%)
SVA+PLM/SVM+PLT	11 (3.4%)
SVA+PLM/SVM+CABG	2 (0.6%)
Giorni di Degenza in Terapia Intensiva	3±4; 2[2-3]
Giorni di Degenza in Ospedale	10±4; 9[8-11]
Mortalità a Ospedaliera	9 (2.7%)
Mortalità a 1 Anno	17 (9.1%)

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile), quelle categoriche come percentuale.

Figura 1: Prevalenza della fragilità secondo diverse scale.



Relativamente alla fragilità, la prevalenza dei pazienti definiti fragili variava a seconda della scala utilizzata raggiungendo la più alta percentuale utilizzando SPPB con cut-off 8 (50,6% nei pazienti totali) e l'MNA-SF con cut-off < a 12 (27,8% dei pazienti). L'SSPB mediano è risultato essere di 8[7-10], l'MNA 13[11-14], il CSF 3[2-4], l'EFS 4 [2-6] e l'EFT 1 [0-2].

L'Handgrip mediano è risultato di 20 Kg [17-24] per le donne e di 32 Kg [28-38] per gli uomini.

Tabella 2: Prevalenza della fragilità secondo scale continue/dicotomiche.

	N°
MNA	12±2; 13[11-14]
MNA mal or at risk	85 (27.8%)
EFT	1±1; 1[0-2]
EFT frail	35 (12.2%)
SPPB	8±3; 8[7-10]
SPPB frail 8	163 (50.6%)
SPPB frail 10	108 (33.5%)
EFS	4±3; 4[2-6]
EFS vuln or frail	54 (16.7%)
CFS	3±1; 3[2-4]
CFS-4	95 (29.6%)
CFS-5	26 (8.1%)
HGS -uomo	33±9; 32 [28-38]
- donna	20±5; 20 [17-24]
HGS basso	56 (19.9%)

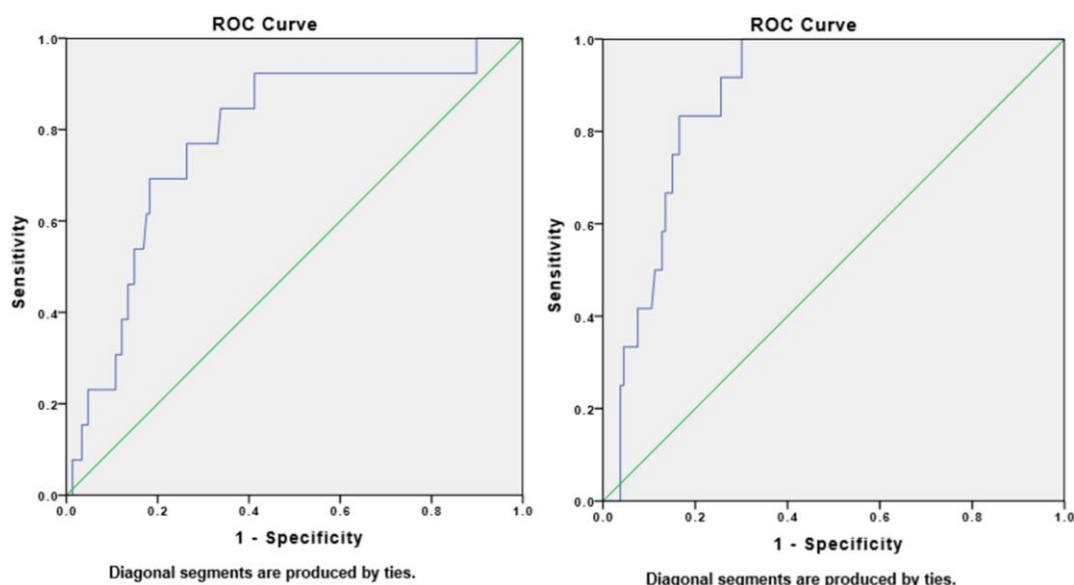
Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile), quelle categoriche come percentuale.

L'STS è risultato predittivo sulla mortalità (AUC "Area Under the Curve" pari a 0.779; $p=0.001$). MNA, EFT e EFS, quando aggiunti all'STS, aumentano la performance del modello in entrambi i gruppi, ma solo l'MNA in modo significativo (Δ AUC =0.098). Al contrario, SPPB, CFS e HGS non incrementano il potere predittivo del STS (Tab.3 e Fig.2).

Tabella 3: Valore incrementale delle scale di fragilità.

	AUC	P value
STS	0.779	0.001
STS + MNA	0.877	<0.001
STS + EFT	0.780	0.003
STS + SPPB	0.715	0.010
STS + EFS	0.782	0.001
STS + CFS	0.757	0.002
STS + HGS	0.765	0.002

Figura 2. Curve "Receiver Operating Characteristics" (ROC) di STS e di STS+MNA come fattori predittivi di mortalità



4.5 DISCUSSIONE

Afilalo et al. [27] già nel 2017 hanno mostrato come scale di fragilità validate conferiscano un valore predittivo incrementale sulla mortalità totale post chirurgica quando aggiunte ai tradizionali score di rischio chirurgici come l'STS. E' stato osservata la tendenza alla sovrastima del rischio di morte in pazienti sottoposti a chirurgia valvolare usando l'EUROscore e ad una sottostima con l'STS [28-29]. Tali score infatti sono determinati da aspetti demografici, clinici e strumentali, ma non prendono in considerazione le variabili biologiche [30-31]. I risultati iniziali del nostro studio, tuttora in corso, hanno mostrato che secondo l'STS (STS \geq 4) una percentuale di pazienti anziani operati di sostituzione valvolare aortica isolata o combinata a sostituzione/plastica mitralica e/o rivascolarizzazione miocardica, pari al 14.2% viene definita ad elevato rischio chirurgico; tale percentuale risulta in linea di massima inferiore rispetto alla percentuali di pazienti definiti fragili dalle scale multiparametriche. Rappresentando la fragilità un fattore prognostico negativo, l'STS potrebbe sottostimare il rischio operatorio. Tuttavia la capacità predittiva prognostica dell'STS associato a ciascuna scala di fragilità risulta aumentata solo quando viene considerato lo stato nutrizionale del paziente (MNA - Mini Nutritional Assessment). La malnutrizione può essere definita come uno stato cronico caratterizzato da eccessiva o scarsa nutrizione con conseguente stato pro-infiammatorio che modifica la composizione corporea ed è una condizione comune in pazienti anziani ospedalizzati con una prevalenza stimata fra il 12 e il 75%. Infatti Goldfarb et al hanno dimostrato come l'MNA-SF sia un predittore di mortalità in pazienti anziani sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica chirurgica o percutanea per stenosi aortica sintomatica [32].

4.6 CONCLUSIONI

Conoscere lo stato di fragilità del paziente anziano con indicazione a trattamento chirurgico è di cruciale importanza per il corretto inquadramento del paziente e al fine di poter decidere la migliore opzione terapeutica se effettivamente chirurgica, medica o quando possibile percutanea. Dai dati preliminari dello studio Fraser II, solo l'assetto nutrizionale aggiunge potere prognostico incrementale quando associato allo score di rischio chirurgico STS.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernabei R, Carbonin P, Di Bari M, et al., Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. Collana "Quaderni del Ministero della Salute", n. 6, novembre-dicembre 2010.
2. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366:1773-83.
3. Gambassi G, Cesari M, Tosato M, Vetrano LD, Martone AM, Bernabei R, In 6 minuti al cuore della fragilità: il test del cammino in cardiologia geriatrica, *G Ital Cardiol* 2013;14(3 Suppl. 1):19S-25S.
4. Cooper R, Kuh D, Hardy R; Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 9;341:c4467. doi: 10.1136/bmj.c4467.
5. Volpato S, Cavalieri M, Guerra G, Sioulis F, Ranzini M, Maraldi C, Fellin R, Guralnik JM. Performance-based functional assessment in older hospitalized patients: feasibility and clinical correlates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Dec;63(12):1393-8.
6. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
7. Lee DH, Buth KJ, Martin B-J, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010;121:973-8.
8. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:222-8.
9. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J* 2010;160:1113-20.
10. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M,

- Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Aug. 29
11. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.
 12. Savino E, Martini E, Lauretani F, Pioli G, Zagatti AM, Frondini C, Pellicciotti F, Giordano A, Ferrari A, Nardelli A, Davoli ML, Zurlo A, Lunardelli ML, Volpato S. Handgrip Strength Predicts Persistent Walking Recovery After Hip Fracture Surgery. *Am J Med*. 2013 Sep 17.
 13. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, et al. (2011) A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing* 40: 423–429.
 14. Guralnik J., Simonsick E., Ferrucci L., Glynn R., Berkman L. Et coll. “A SPPB assessing lower extremity function: association with self reported disability and prediction of mortality and nursing home admission” *Journal of Gerontology Medical Sciences*. 1994, 49(2):85-94.
 15. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-61.
 16. Di Bari M, Virgillo A, Matteuzzi D, et al. Predictive validity of measures of comorbidity in older community-dwellers: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54: 210-6.

17. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, et al. Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail* 2010;16:390-5.
18. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, Guerra G, Maraldi C, Zuliani G, Fellin R, Guralnik JM. Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Jan;66(1):89-96. doi: 10.1093/gerona/glq167.
19. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients.. *Rejuvenation Res*. 2008;11(1):151-6.
20. Volpato S, Bazzano S, Fontana A, et al. Multidimensional Prognostic Index predicts mortality and length of stay during hospitalization in the older patients: a multicenter prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(3):325-31.
21. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95
22. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526–9; Partridge JSL, Judith SL, Fuller M, Harari D, Taylor PT, Martin FC, Dhesi JK. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular surgical patients and affect postoperative outcomes. *Int J Surg*. 2015;18:57–63
23. Graham et al., Frailty and Outcome in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome, *Canadian J of Cardiology*
24. Charlson M et al, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J Chron Dis* Vol. 40, No. 5, pp. 373-383, 1987
25. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Barbisoni P, Sabatini T, Ranieri P, et al. Geriatric index of comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing* 2002;31:277e85.
26. Zekrya D et al., Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores, *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (2010) 1036e1044.
27. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Gagnéux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG,

- Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):689-700.
28. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Matsumura T, Morita T, Amano A. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56:455-62.
 29. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, Pacini D, Tremoli E, Alamanni F. EuroSCORE performance in valve surgery: a metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 2010;89:787-93.
 30. Poullis M, Pullan M, Chalmers J, Mediratta N. The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015 Feb;20(2):172-7.
 31. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, Kempfert J, Falk V, Mohr FW. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Utility of Risk Stratification With EuroSCORE. *Ann. Thorac. Surg.* 2009 May;87(5):1440-5.
 32. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, Martucci G, Lachapelle K, Noiseux N, Kim DH, Popma JJ, Lefèvre T, Labinaz M, Lamy A, Peterson MD, Arora RC, Morais JA, Morin JF, Rudski LG, Afilalo J. Malnutrition and Mortality in Frail and Non-Frail Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20):2202-2211.

Capitolo 5: STUDIO CHARARDE“A STUDY OF THE ROLE OF CLONAL HEMATOPOIESIS IN THE CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE”

5.1 INTRODUZIONE

La calcificazione valvolare aortica può essere asintomatica o portare ad un rimodellamento del tessuto tale da determinare alterazioni emodinamiche (stenosi valvolare aortica). L'ecocardiogramma permette di fare diagnosi di stenosi valvolare ma non è in grado di prevederne l'evoluzione e quindi non permette di intervenire negli stadi precoci della malattia [1]. Vari biomarkers sono stati studiati nell'ambito della patologia aterosclerotica. Già nel 1997 in uno studio su 5,201 soggetti over 65 anni, la Lp(a) (lipoproteina A) (OR: 1.23) e la LDL (OR: 1.12) sono associate alla calcificazione della valvola aortica (CAVD) [2]. Più recentemente, è stato scoperto che la SNP in Lp(a) (“single-nucleotide polymorphism”, tipo di mutazione, genericamente si può parlare di una mutazione a Lp(a)) è associata a calcificazioni della valvola aortica [3]; lo stesso studio ha mostrato che i livelli geneticamente determinati di Lp(a) si associavano con calcificazione della valvola aortica, indicando che alti livelli di Lp(a) causano un aumentato del rischio di CAVD. Al contrario, bassi livelli di Lp(a) determinati geneticamente sono associati alla riduzione del 37% del rischio di CAVD [4].

L'importanza che i fattori genetici hanno a livello delle patologie valvolari cardiache sta diventando evidente. Le mutazioni a NOTCH1 (un gene coinvolto nelle comunicazioni intercellulari) sono associate calcificazioni della valvola aortica [5]. Ad oggi solo poche varianti genetiche sono state stabilite come causa di malattie, si spera che, come accaduto per altre malattie cardiovascolari, la disponibilità di nuove tecnologie genetiche porterà all'identificazione di ulteriori geni implicati nella malattia valvolare umana [6].

L'ematopoiesi clonale dal potenziale indeterminato (CHIP) (“Clonal hematopoiesis of indeterminate potential”) è definita come la presenza nel sangue cloni di cellule somatiche che presentano mutazioni associate alla leucemia in persone senza altre anomalie ematologiche. CHIP è comune nelle persone anziane la sua associazione con patologie tumorali ematologiche è da tempo nota. Recentemente è stato dimostrato che CHIP è anche associata ad un importante aumento del rischio di patologie cardiovascolari quali infarto miocardico ed

aterosclerosi [7]. Le mutazioni identificate nei cloni di cellule somatiche dei pazienti CHIP interessano per lo più 4 geni: DNMT3A, TET2, ASXL1, e JAK2 ed è stato dimostrato che la presenza di ognuno di questi geni mutata è associata individualmente ad aumentato rischio di patologia coronarica. I soggetti che presentano CHIP con queste mutazioni hanno anche una maggiore calcificazione delle arterie coronariche, un marker di aterosclerosi coronarica.

Le mutazioni CHIP meglio caratterizzate sono quelle in TET2 e DNMT3A, due geni coinvolti nella regolazione epigenetica

Il meccanismo con cui mutazioni di TET2 e DNMT3A favoriscono lo sviluppo di patologie cardiovascolari sono noti solo in parte. Tuttavia, in modelli animali transgenici è stato visto che l'alterazione di questi geni favorisce il reclutamento dei macrofagi all'endotelio promuovendo uno stato infiammatorio che si crede possa essere alla base del rapido sviluppo della placca aterosclerotica [8]. La patogenesi della calcificazione valvolare aortica condivide diversi aspetti con il processo di aterosclerosi. L'infiammazione mediata dai macrofagi gioca un ruolo nella calcificazione della valvola aortica [9] ed anche Notch1 è stato frequentemente associato all'attivazione dei macrofagi [10]. Recentemente è stato dimostrato che l'assenza di Hes1, Notch target gene, incrementa l'espressione di cxcl1, una chemochina interessata nell'adesione macrofagica all'endotelio [11]. Mutazioni di TET2 possono causare l'aumento di mediatori dell'infiammazione incluso cxcl1 [7] e Tet2 è capace di controllare epigeneticamente Notch [12]. Tali dati suggeriscono che mutazioni di Tet2 nei macrofagi possano portare ad una deregolazione di Notch e pertanto predisporre alla stenosi valvolare aortica e/o alla sua progressione.

Appare inoltre possibile che lo sviluppo di cloni ematopoietici con mutazioni somatiche di CHIP possano, similmente a quello che accade nell'aterosclerosi, costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di stenosi valvolare aortica. Più recentemente è stato visto che la presenza di CHIP è associata ad aumentato rischio di morte in pazienti con stenosi della valvola aortica dopo 9 mesi dalla sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVI) [13]. L'ipotesi del presente studio è che pazienti con stenosi valvolare aortica abbiano un'elevata frequenza di mutazioni delle cellule ematopoietiche se confrontati a pazienti di età e fattori di rischio simili e che pertanto queste possano costituire un marker di patologia. Stratificando i pazienti sulla base delle mutazioni CHIP potremo identificare quelli a più elevato rischio di sviluppare una stenosi aortica.

L'obiettivo principale è valutare se la frequenza di CHIP è nei pazienti con stenosi della valvola aortica è elevata rispetto a soggetti della stessa età senza stenosi aortica in una popolazione che comprende pazienti che necessitano di sostituzione della valvola aortica sia

chirurgica che via TAVI. Verrà poi valutato la mortalità dopo 12 mesi nei pazienti con CHIP in confronto a quelli senza CHIP. In una seconda fase dopo aver stabilito l'associazione tra CHIP e la stenosi aortica, verrà studiato il possibile ruolo di CHIP come fattore causale della calcificazione della valvola aortica: A questo scopo RNA verrà estratto dalle valvole prelevate chirurgicamente provenienti da pazienti con o senza CHIP e la presenza di specifiche alterazioni nei pazienti CHIP verrà valutata studiando il profilo trascrittomico della valvola tramite RNAseq.

5.2 METODI

Sono stati raccolti i campioni biologici di 168 pazienti con stenosi della valvola aortica sottoposti a sostituzione della valvola con TAVI o AVR presso l'Ospedale Maria Cecilia, Cotignola (RA). La popolazione di studio include pazienti ≥ 65 anni arruolati per lo studio FRASER II (capitolo 4).

Una porzione della valvola aortica rimossa durante l'intervento chirurgico è stata immediatamente fissata in formalina tamponata neutra al 10% per 24 ore e quindi incorporate in paraffina per futuri studi istologici. Una seconda parte del campione valvolare è stata immediatamente immersa in RNAlater (ThermoFisher) per preservare l'RNA per futura estrazione.

Un prelievo di sangue proveniente dai pazienti è stato utilizzato per l'estrazione del DNA con kit QiAmp DNA Blood Mini (Qiagen). Il DNA estratto è stato sequenziato nel seguente modo: le librerie di DNA sono state preparate utilizzando il kit di arricchimento personalizzato Agilent SureSelect XT HS. Le librerie indicizzate sono state raggruppate a concentrazioni equimolari e sequenziate su un NextSeq500 Illumina in 150 letture paired-end con una copertura media di 200X.

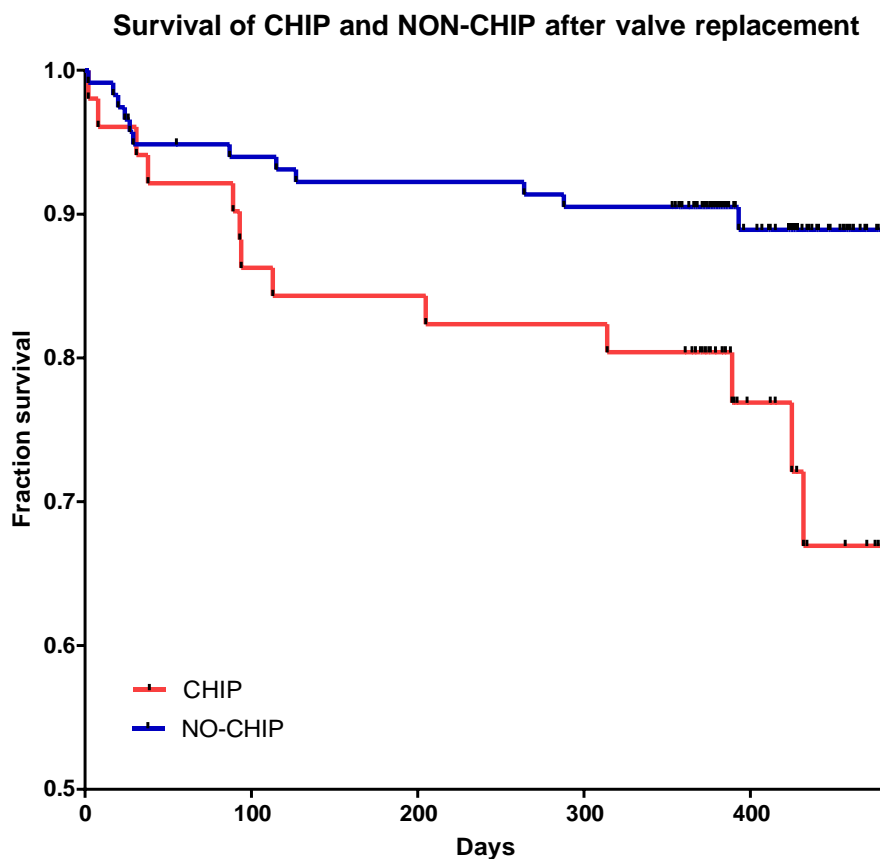
Per determinare la presenza di CHIP è stato sequenziato un pannello di 9 geni tra i più frequenti in CHIP [7]. Nel dettaglio sono: DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2; NOTCH1, TP53, KDNM6A, CBL e NF1. I pazienti sono stati considerati positivi a CHIP quanto presentavano una mutazione su uno di questi geni con una frequenza allelica (VAF%) compresa tra il 2 e il 40% [7].

5.3 RISULTATI E CONCLUSIONI

La presenza di CHIP è stata indagata sul DNA estratto da 168 pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica. Di questi pazienti 112 sono stati sottoposti a sostituzione chirurgica della valvola e 56 per mezzo di TAVI.

Complessivamente abbiamo individuato 51 soggetti su 168 con CHIP (30.3%). Le mutazioni più frequenti sono state TET2 e DNMT3A rispettivamente in 22 e 24 soggetti. La frequenza di CHIP è fortemente associata alla 'età, come previsto, a la frequenza di CHIP sui pazienti è più bassa nei pazienti AVR pari al 25.9% (29 su 112) e più alta nei pazienti TAVI (22 su 56) pari al 39.3%. Come ipotizzato la frequenza di CHIP tra i pazienti con stenosi della valvola aortica è più alta rispetto alla popolazione generale nella stessa fascia età [7] e sovrapponibili ai recenti dati in una coorte di pazienti con stenosi della valvola aortica sottoposti a TAVI [13]. La mortalità a 12 ± 2 mesi dall'intervento tra i pazienti CHIP sottoposti a sostituzione è risultata molto più alta nei soggetti con CHIP (33%) rispetto ai pazienti che non presentavano CHIP (7%).

Figura 1: Curve di sopravvivenza dei pazienti con CHIP rispetto ai pazienti che non presentano CHIP



In conclusioni i dati in linea con report precedenti [13]. In nostri dati suggeriscono che l'aumentata frequenza di CHIP nei soggetti con stenosi della valvola aortica suggerisce una possibile relazione causale tra CHIP e stenosi. Inoltre l'incremento di mortalità nei pazienti CHIP (Fig.1) conferma l'importanza di CHIP come fattore prognostico. Ulteriori studi sono in corso sui campioni valvolari per evidenziare il possibile ruolo causale delle mutazioni CHIP nella patologia della valvola.

BIBLIOGRAFIA

1. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, Chirinos JA, Ferrari G, Rader DJ. Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Apr;37(4):623-632. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308615. PMID: 28153876.
2. B F Stewart, D Siscovick, B K Lind, J M Gardin, J S Gottdiener, V E Smith, D W Kitzman, C M Otto. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):630-4. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3.
3. George Thanassoulis , Catherine Y Campbell, David S Owens, J Gustav Smith, Albert V Smith, Gina M Peloso, Kathleen F Kerr, Sonali Pechlivanis, Matthew J Budoff, Tamara B Harris, Rajeev Malhotra, Kevin D O'Brien, Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard, Anne Tybjaerg-Hansen, Matthew A Allison, Thor Aspelund, Michael H Criqui, Susan R Heckbert, Shih-Jen Hwang, Yongmei Liu, Marketa Sjogren, Jesper van der Pals, Hagen Kälsch, Thomas W Mühleisen, Markus M Nöthen, L Adrienne Cupples, Muriel Caslake, Emanuele Di Angelantonio, John Danesh, Jerome I Rotter, Sigurdur Sigurdsson, Quenna Wong, Raimund Erbel, Sekar Kathiresan, Olle Melander, Vilmundur Gudnason, Christopher J O'Donnell, Wendy S Post, CHARGE Extracoronary Calcium Working Group Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1109034.
4. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Won HH, Peloso GM, Stitzel NO, Nomura A, Zekavat SM, Bick AG, Gupta N, Asselta R, Duga S, Merlini PA, Correa A, Kessler T, Wilson JG, Bown MJ, Hall AS, Braund PS, Samani NJ, Schunkert H, Marrugat J, Elosua R, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Willer C, Abecasis GR, Felix JF, Vasani RS, Lander E, Rader DJ, Danesh J, Ardissino D, Gabriel S, Saleheen D, Kathiresan S; CHARGE-Heart Failure Consortium; CARDIoGRAMExome Consortium. Phenotypic Characterization of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 27;68(25):2761-2772. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.033. PMID: 28007139

5. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005 Sep 8;437(7056):270-4. doi: 10.1038/nature03940. Epub 2005 Jul 17. PMID: 16025100.
6. LaHaye S, Lincoln J, Garg V .Genetics of valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(6):487. doi: 10.1007/s11886-014-0487-2.
7. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neubergh D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.PMID: 28636844.
8. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, Chia-Ling Wu, Sano S, Muralidharan S, Rius C, Vuong J, Jacob S, Muralidhar V, Robertson AAB, Cooper MA, Andrés V, Hirschi KK, Martin KA, Walsh K. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice *Science*. 2017 Feb 24;355(6327):842-847. doi: 10.1126/science.aag1381.
9. Li XF , Wang Y, Zheng DD, Xu HX, Wang T, Pan M, Shi JH, Zhu JH. M1 Macrophages Promote Aortic Valve Calcification Mediated by microRNA-214/TWIST1 Pathway in Valvular Interstitial Cells, *Am J Transl Res*. 2016 Dec 15;8(12):5773-5783.eCollection 2016. PMID: 28078049.
10. Aquila G, Fortini C, Pannuti A, Delbue S, Pannella M, Morelli MB, Caliceti C, Castriota F, De Mattei M, Ongaro A, Pellati A, Ferrante P, Miele L, Tavazzi L, Ferrari R, Rizzo P, Cremonesi Al. Distinct gene expression profiles associated with Notch ligands Delta-like 4 and Jagged1 in plaque material from peripheral artery disease patients: a pilot study. *J Transl Med*. 2017. PMID: 28472949.
11. Shang Y, Coppo M, He T, Ning F, Yu L, Kang L, Zhang B, Ju C, Qiao Y, Zhao B, Gessler M, Rogatsky I, Hu X. The transcriptional repressor Hes1 attenuates inflammation by regulating transcription elongation. *Nat Immunol*. 2016. PMID: 27322654.
12. Li C, Lan Y, Schwartz-Orbach L, Korol E, Tahiliani M, Evans T, Goll MG. Overlapping Requirements for Tet2 and Tet3 in Normal Development and Hematopoietic Stem Cell Emergence *Cell Rep*. 2015 Aug 18;12(7):1133-43.doi: 10.1016/j.
13. Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, Dorsheimer L, Rieger MA, Dimmeler S, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative

aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2020 Feb 21;41(8):933-939. doi: 10.1093/eurheartj/ehz591. PMID: 31504400; PMCID: PMC7033916.

Capitolo 6: SOTTOSTUDIO CHARADE: AUTOFAGIA E MITOFAGIA

6.1 INTRODUZIONE

Come già descritto in precedenza il processo di calcificazione valvolare è legato a fenomeni infiammatori, a deposizione di lipidi, a stress ossidativo, a disfunzione mitocondriale ed ad una riprogrammazione genetica in favore di un'espressione osteogenica. Negli ultimi 14 anni dal primo studio che ha ipotizzato un presunto ruolo dell'autofagia nella stenosi valvolare aortica [1], non molti passi avanti sono stati effettuati. Per tale ragione abbiamo deciso di creare un sottostudio del progetto CHARADE al fine di investigare il trend di autofagia nelle cellule valvolari aortiche interstiziali in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa.

6.2 METODI

Prelievi ematici effettuati appena prima della rimozione valvolare aortica sono stati eseguiti in 44 pazienti con stenosi valvolare aortica e in 15 con insufficienza valvolare. Le cuspidi aortiche una volta rimosse sono state inviate al laboratorio e isolate come descritto [2]. I prelievi ematici sono stati centrifugati entro 2 ore a 1700 giri a 4°C per 15 minuti. Il siero ottenuto conservato a -80°C.

Sono stati calcolati dal prelievo sierico i livelli di secrezione di IL-1 β e di IL-18. In accordo con studi precedenti [3], abbiamo calcolato i livelli sierici di ATG-5 e Parkin, come pure per la concentrazione di Beclin 1 e Human PTEN induced putative kinase 1 (PINK1).

6.2.1 Microscopia a fluorescenza ed analisi quantitative della Mitofagia

Le analisi microscopiche per valutare i livelli di mitofagia sono state pubblicate in [4]. Brevemente, HAVICs sono state seminate su vetri da 24mm in terreno completo. Prima degli esperimenti le cellule sono state incubate con LysoTracker Red DND-99 al fine di marciare in rosso le strutture lisosomiali (red) e in verde i mitocondri con MitoTracker Green FM (Life Technologies). Il grado di colocalizzazione dei mitocondri con i lisosomi è stato misurato

tramite microscopia cellulare a 37° C e atmosfera di CO2 al 5% utilizzando un microscopio confocale Nikon Swept Field dotato di obiettivo CFI Plan Apo VC60XH / apertura numerica 1.4, set di filtri appropriati e una telecamera. Le immagini confocali di singoli piani sono state acquisite e analizzate con impostazioni identiche. La valutazione statistica della colocalizzazione è stata effettuata utilizzando il contatore di colocalizzazione JACOP disponibile con il software Fiji.

6.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica comprende il t-test (tra i due gruppi), one-way ANOVA con multiple comparazioni (tre o più gruppi) e il coefficiente di correlazione di Pearson's eseguito con GraphPad Prism 8.2 (Prism, La Jolla, CA, USA). Un valore di $p < 0.05$ è considerato significativo.

6.4 RISULTATI

La valvole aortiche calcifiche presentano un incremento dell'autofagia e della morte cellulare rispetto alle non calcifiche. Al fine di valutare l'autofagia nelle stenosi valvolari aortiche, direttamente a livello delle cuspidi, le cellule valvolari aortiche interstiziali umane (HAVICs) sono state isolate sia da pazienti affetti da stenosi aortica che da insufficienza, sottoposti ad intervento cardiocirurgico. Al fine di valutare l'autofagia nella stenosi valvolari aortiche sono stati identificati due marker ATG5 e BECN1 presenti nel siero dei pazienti: 44 pazienti affetti da stenosi aortica, 15 con insufficienza aortica e 45 da volontari sani (Tab.1) [6].

Tabella 1: Caratteristiche cliniche della popolazione in studio

	Stenosi Aortica (n=44)	Insufficienza Aortica (n=15)	<i>p</i>
Età (anni)	76 [72-78]	70 [65-78]	0.139
Sesso maschile	19 (43)	11 (73)	0.05
Indice di massa corporea (kg/m ²)	28 [24-30]	27 [24-29]	0.644

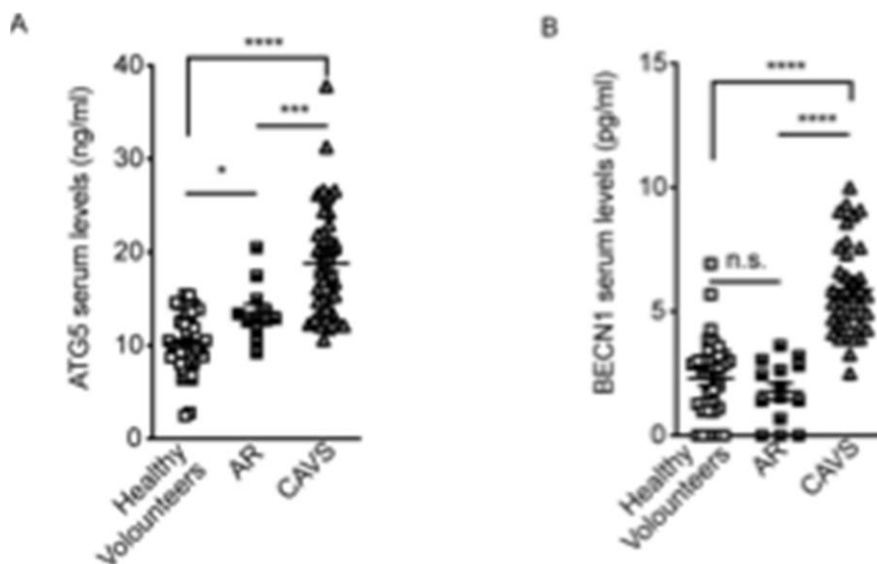
Comorbidità			
Iperensione	38 (86)	15 (100)	0.322
Dislipidemia	33 (75)	10 (67)	0.522
Diabete Mellito	3 (7)	0 (0)	0.564
Fumatore			0.604
- No	16 (36)	4 (22)	
- In passato	21 (48)	8 (45)	
- Attuale	7 (16)	6 (33)	
Patologia coronarica	18 (41)	6 (40)	0.951
Precedente ictus	1 (2)	0 (0)	0.999
Polivasculopatia	7 (16)	2 (13)	0.999
Fibrillazione atriale	9 (21)	5 (33)	0.316
BPCO	7 (16)	2 (13)	0.999
Dati di Laboratorio			
Emoglobina (g/dl)	13.4 [12.7-14.3]	13.7 [12.4-14.5]	0.887
Glicemia (mg/dl)	101 [93-110]	95 [90-121]	0.917
eGFR (ml/min)	68 [57-90]	57 [43-79]	0.133
Albumina (g/dl)	4.2 [4.1-4.4]	4.4 [4.1-4.7]	0.116
LDL (mg/dl)	95 [75-115]	92 [76-99]	0.746
Dati			
Echocardiografici			
LV EDVi (ml/m ²)	44 [36-56]	87 [72-119]	<0.001
LV ESVi (ml/m ²)	18 [12-22]	41 [25-49]	<0.001
LV EF (%)	62 [55-68]	59 [45-65]	0.241
LVMI (g/m ²)	114 [98-138]	141 [108-191]	0.067
AV MPG (mmHg)	45 [38-53]	8 [6-21]	<0.001
AV velocità di picco (m/s)	4.3 [4.0-4.6]	1.9 [1.7-2.9]	<0.001

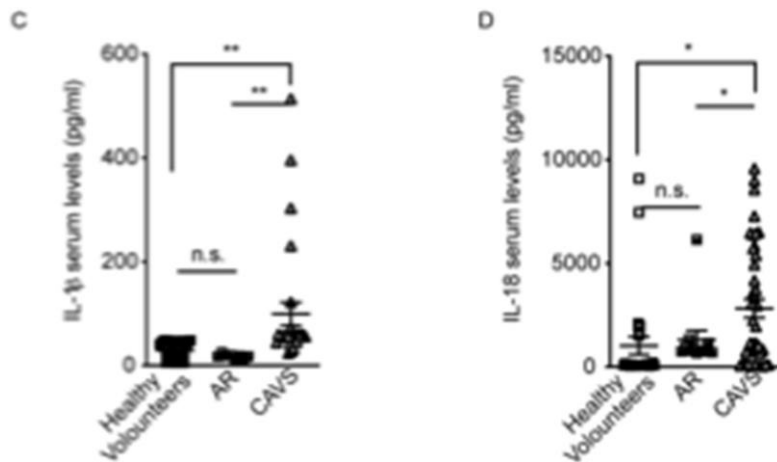
Le variabili continue sono presentate come mediana[range interquartile], mentre quelle categoriche sono presentate numericamente e con la percentuale. BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; eGFR, Filtrato glomerulare stimato; LV, ventricolo sinistro; EDVi/ESVi, volume a fine diastole/sistole indicizzato; EF, frazione di eiezione; LVMI, Indice di massa del ventricolo sinistro; AV, valvola aortica; MPG, gradiente pressorio mediot. Il confronto tra i gruppi è effettuato con t-test, Mann-Whitney U-test, Pearson's Chi-squared test o Fisher's exact test, a seconda di quello risultato più appropriato.

Tutti i pazienti esaminati hanno firmato un consenso informato prima di essere inclusi nello studio in accordo con la Dichiarazione di Helsinki.

Sono stati osservati valori incrementali di ATG5 e BECN1 dai volontari ($10,17 \pm 0,46$ ng/ml for ATG5 and $2,30 \pm 0,28$ pg/ml for BECN1) passando per i pazienti affetti da insufficienza aortica ($13,54 \pm 0,87$ ng/ml for ATG5 and $1,77 \pm 0,33$ pg/ml for BECN1) raggiungendo i valori più elevati in pazienti con stenosi aortica ($18,80 \pm 0,88$ ng/ml for ATG5 and $5,89 \pm 0,30$ pg/ml for BECN1). In generale, pazienti affetti da stenosi aortica hanno un maggior numero di proteine autofagiche nel circolo se confrontati ai soggetti sani e a quelli con insufficienza aortica (Fig. 1A, B).

Figura 1: A e B: Valoti di ATG5 (A), BECN1 (B), IL-1 β (C) e IL-18 (D) in pazienti affetti da insufficienza valvolare aortica e stenosi valvolare





Anche i livelli di citochine infiammatorie sono alti in pazienti con stenosi aortica ($99,28 \pm 22,18$ pg/ml for IL-1 β and $2817 \pm 447,4$ pg/ml for IL-18) in rapporto agli altri due gruppi (volontari sani : $28,66 \pm 3,21$ pg/ml for IL-1 β and $1025 \pm 425,7$ pg/ml for IL-18; insufficienza aortica: $17,93 \pm 1,38$ pg/ml for IL-1 β and 1310 ± 443 pg/ml for IL-18) (Fig. 1C, D). Entrambi i biomarker dell'autofagia erano strettamente correlati con IL-1 β (Spearman's $R=0.54$ for ATG5 and 0.66 for BECN1).

Al fine di esplorare dei potenziali legami tra i livelli di autofagia e le caratteristiche dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica in tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche delle due popolazioni: quelli affetti da stenosi e quelli da insufficienza valvolare aortica. Tra i due gruppi si evidenziamo molteplici differenze ma non statisticamente significative pertanto le comorbidity e i fattori di rischio risultano simili. Lo stesso vale per le variabili laboratoristiche. Come atteso, pazienti con insufficienza aortica hanno mostrato un maggiore volume sistolico e diastolico finale, mentre quelli con stenosi un più alto gradiente transvalvolare.

I pazienti affetti da stenosi valvolare aortica sono stati stratificati in base ai valori medi di ATG5 (17ng/ml) e BECN1 (5ng/ml). Come mostrato, i pazienti con livelli di ATG5 e BECN1 sopra alla media hanno maggiori volume ventricolari sinistri (LV ESVi, $p < 0.05$), indicative di una condizione patologica più critica e avanzata.

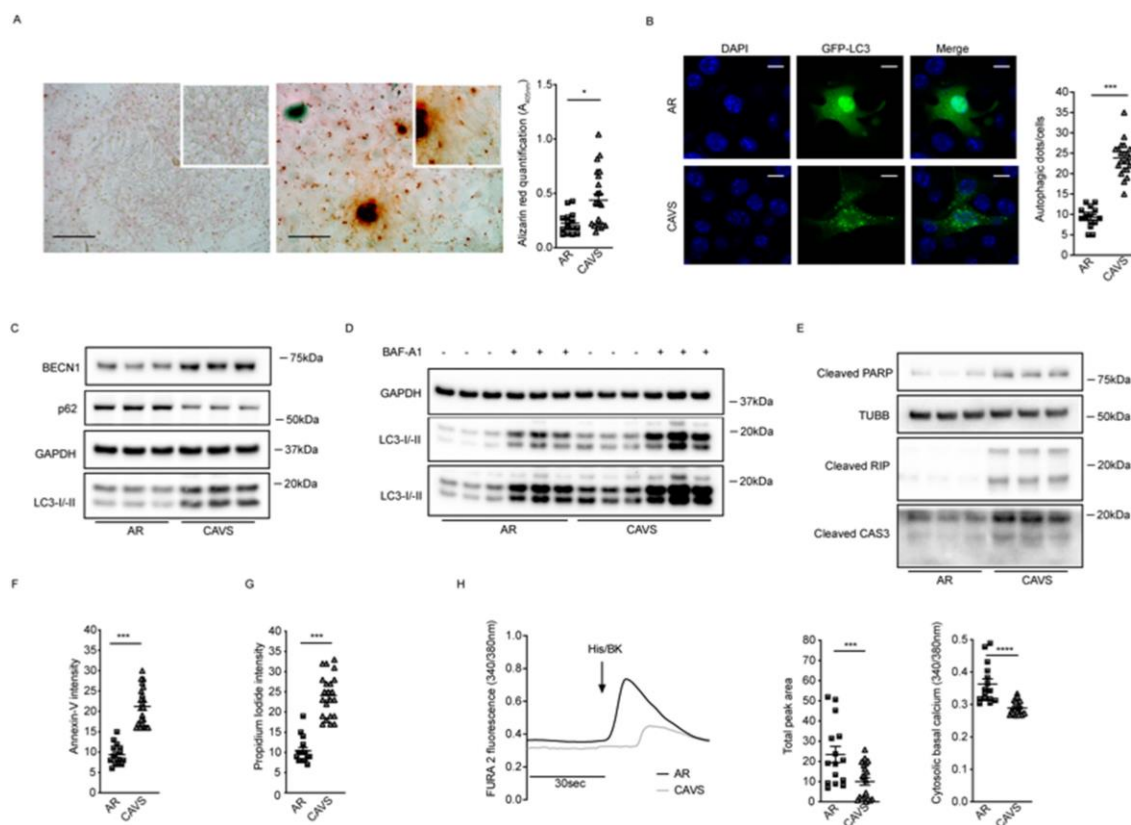
Le valvole aortiche calcifiche hanno un aumento dell'autofagia

Al fine di svolgere lo scopo della nostra ricerca, l'autofagia è stata misurata nelle valvole aortiche calcifiche. A causa dell'elevato grado di calcificazione dei lembi, non tutte le valvole

hanno prodotto cellule vitali, la resa è risultata di circa il 50%. L'immunofluorescenza effettuata sulle HAVICs confermava una più alta espressione di Vimentina, come pure di altre proteine coinvolte nel processo di calcificazione come RUNX2 e Osteocalcina in valvole stenotiche confrontate a quelle affette da insufficienza; queste sono state utilizzate in un secondo tempo come controlli (valvole aortiche non calcifiche), non potendo disporre dei lembi aortici dei pazienti sani. Inoltre, il saggio di Alizarina rossa, indicatore del calcio (Ca^{2+}) contenuto negli osteociti, ha confermato il fenotipo delle valvole aortiche stenotiche, risultando il doppio rispetto a quello delle valvole insufficienti (Fig.2A). L'autofagia veniva stimata attraverso l'immunofluorescenza, tramite il rilevamento di markers specifici per l'autofagia p62, LC3-II e BECN1. L'aumento dell'espressione di BECN1 e LC3-II insieme alla riduzione dell'espressione dei livelli di p62 (Fig.2C) riscontrati nei prelievi delle stenosi valvolari aortiche confermano che l'autofagia è aumentata nelle stenosi se confrontate alle insufficienze valvolari aortiche. Al fine di determinare se l'incremento dell'autofagia era dovuto ad un'effettiva attivazione del flusso autofagico o ad un'inibizione della fusione autofagosoma-lisosoma, abbiamo trattato le cellule con Bafilomycina A1 (BAF-A1), un inibitore dell'acidificazione lisosomiale ampiamente utilizzato per mimare il blocco del flusso autofagico (Fig.2D). L'espressione di LC3-II a seguito del trattamento con BAF-A1 risulta aumentata nelle cellule sia delle valvole stenotiche che in quelle insufficienti. Tale risultato conferma che le valvole delle stenosi hanno prolungati livelli di autofagia rispetto ai prelievi effettuati nelle valvole con insufficienza e dimostra che questa caratteristica non è dovuta ad alterazioni del flusso autofagico (Fig.2D). La figura 2E-G mostra la morte cellulare nelle cellule di valvole stenotiche in confronto a quelle delle valvole insufficienti. Si osserva un importante aumento della morte cellulare nelle cellule delle stenosi come mostrato dagli elevate livelli sia di PARP, RIP, caspase 3 (CAS3) clivato sia dall'aumentato segnale fluoroscopico delle sonde Annexin V e propidium iodide (PI) (Fig.2E-G). Le analisi derivate in cellule viventi hanno anche mostrato la presenza di una disregolazione del Ca^{2+} . Il Ca^{2+} citosolico nelle cellule delle stenosi è ridotto rispetto a quello presente nelle cellule delle insufficienze, in termini sia di Ca^{2+} basale sia in risposta ad agonista (Fig.2H). Studi effettuati in diverse condizioni patologiche hanno dimostrato che i flussi di Ca^{2+} intracellulare e l'autofagia sono fondamentali per il mantenimento della corretta bioenergetica [6]. In dettaglio, il grado di autofagia e i livelli di calcio attivano e modulano la fosforilazione ossidativa mitocondriale e la produzione di ATP[7]. In considerazione degli alterati livelli di Ca^{2+} e dell'aumentata autofagia nelle cellule delle stenosi aortiche, abbiamo deciso di valutare lo stato di respirazione mitocondriale in queste cellule. Usando approcci di metabolomica,

abbiamo registrato nelle stenosi, una diminuzione significativa del consumo di ossigeno mitocondriale (OCR) (Figure 3A), una scarsa produzione di ATP e un'inferiore capacità respiratoria massimale (MRC) sempre confrontando i risultati con quelli ottenuti dalle cellule delle insufficienze aortiche, suggerendo un disaccoppiamento mitocondriale (Figura 3B). Tali cambiamenti risultano inoltre concomitanti all'aumento della produzione di lattati (Figure 3C), probabilmente a causa dello sforzo anaerobio di produrre ATP attraverso l'attività glicolitica.

Figura 2: Aumento dell'autofagia nelle cellule delle valvole aortiche stenotiche

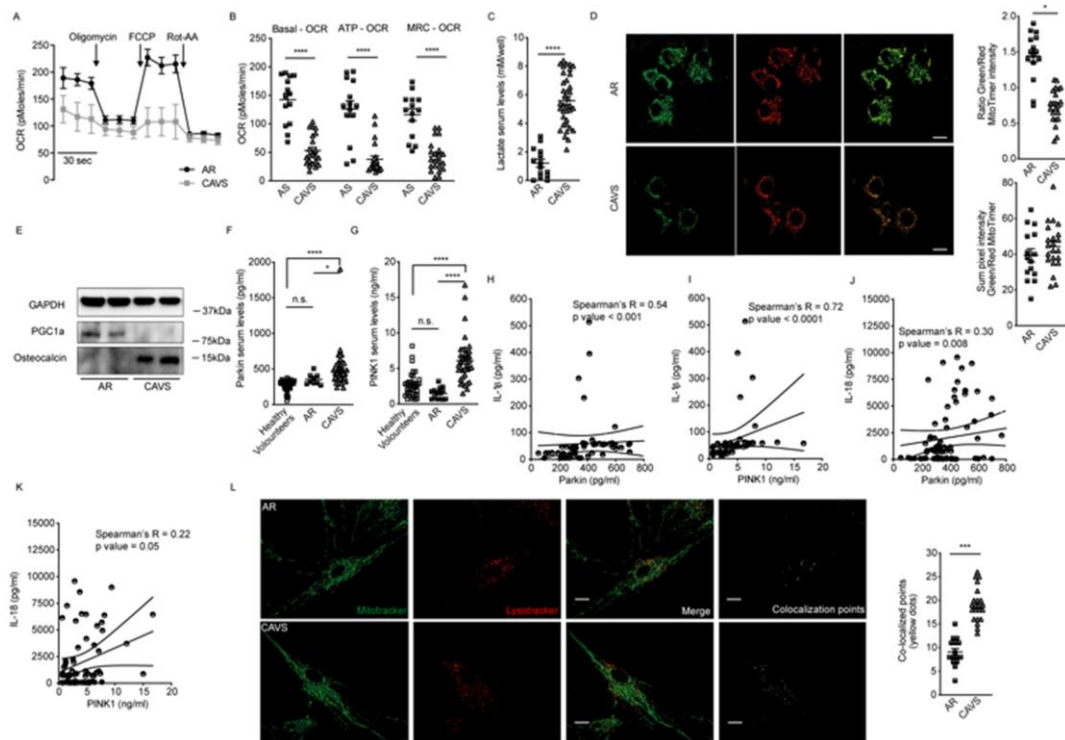


La funzione mitocondriale e la mitofagia nelle stenosi valvolari aortiche

I dati riportati nella figura 3 si riferiscono al processo il cui scopo è il controllo della qualità mitocondriale e la funzione delle HAVICs. Al fine di preservare una popolazione di mitocondri ben funzionanti, le cellule devono sostituire i mitocondri disfunzionanti con quelli nuovi. Tale turnover mitocondriale è garantito da diversi meccanismi il più importante dei quali è il rapporto tra la mitofagia e la biogenesi mitocondriale. Per studiare il turnover mitocondriale è stato utilizzato il plasmide fluorescente MITO TIMER, il quale evidenzia in

verde i nuovi mitocondri appena sintetizzati ed in rosso la popolazione dei vecchi mitocondri. La fluorescenza ottenuta mostra che i mitocondri delle cellule delle valvole aortiche stenotiche sono più vecchi e meno funzionanti dei mitocondri delle cellule delle insufficienze (Figure 3D). Tutti questi dati insieme, un aumento della morte cellulare accompagnato da una ridotta biogenesi e aumento della popolazione di mitocondri anziani, suggerisce un difetto del turnover mitocondriale.

Figura 3: Aumento della mitofagia nelle cellule delle valvole aortiche stenotiche, con difetto del turnover mitocondriale



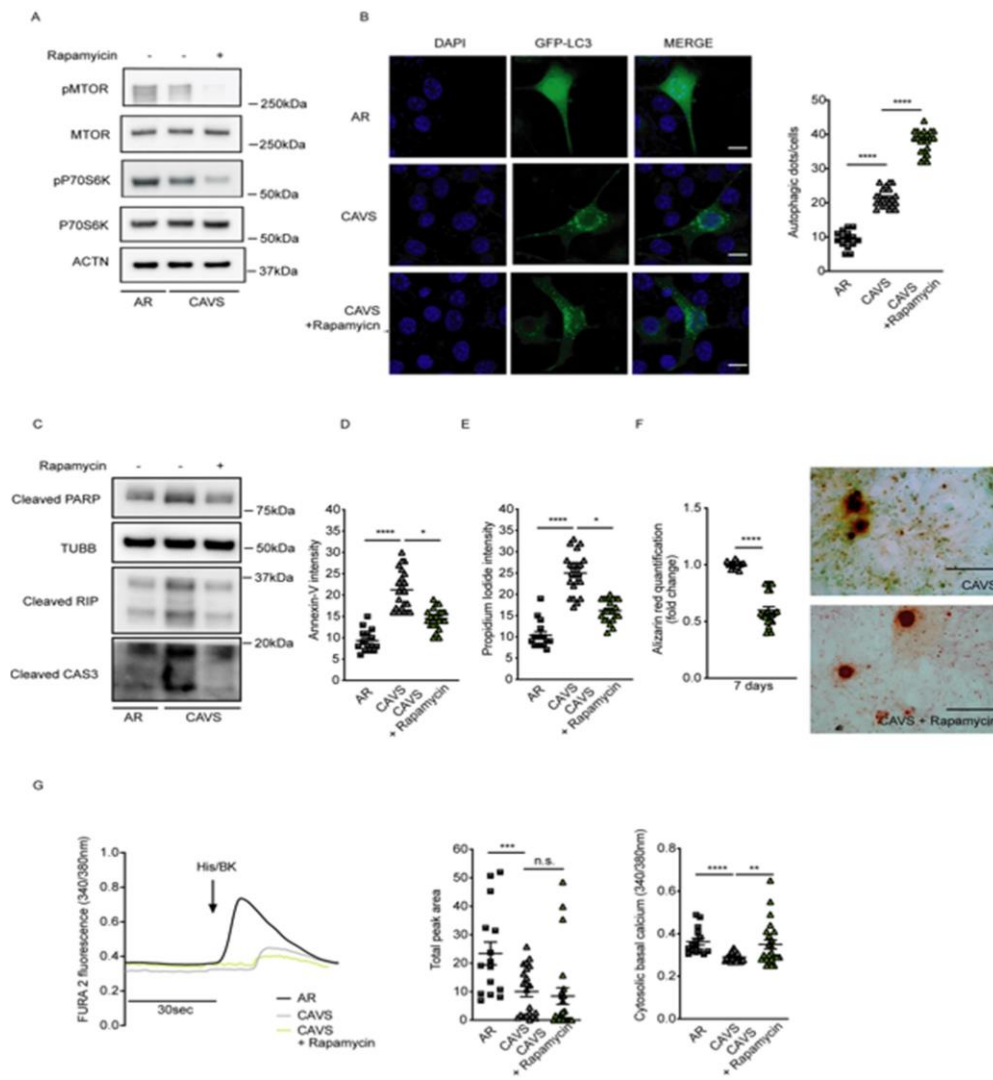
La mitofagia è stata quindi misurata in termini di Parkin and PINK1 biomarkers nel siero. I livelli di mitofagia si confermano superiori nel gruppo delle stenosi ($482,6 \pm 38,61$ pg/ml for Parkin and $6,08 \pm 0,53$ for PINK1) rispetto alle insufficienze ($353,8 \pm 25,41$ for Parkin and $1,49 \pm 0,21$ for PINK1) e ai volontari sani ($271,3 \pm 10,91$ for Parkin and $2,65 \pm 0,30$ for PINK1) (Figure 3F, G). Questi biomarker, come quelli per l'autofagia sono strettamente correlati con la produzione di IL-1 β (Figure 3H, I) e solo debolmente con l'espressione di IL-18 (Figure 3J,K). Un ulteriore approfondimento effettuato su HAVICs isolate conferma l'aumento della

mitofagia, dato misurato dall'analisi di co-localizzazione tra sonde fluorescenti lysotracker (marker per lisosomi) e mitotracker (marker per mitocondri) (Figure 3L).

L'induzione dell'autofagia fa regredire molte caratteristiche del fenotipo delle cellule delle stenosi aortiche.

I nostri dati hanno dimostrato che le cellule delle stenosi valvolari aortiche sono caratterizzate da aumentata autofagia, morte cellulare e mitofagia, con mitocondri anziani non più capaci di essere rinnovati.

Figura 4: Un trattamento di 7 giorni con rapamicina migliora il fenotipo calcifico riducendo il calcio contenuto negli osteociti



Abbiamo pertanto ipotizzato che un'ulteriore stimolazione dell'autofagia avrebbe aumentato l'eliminazione di cellule morte e limitato il processo di calcificazione. La rapamicina è un noto induttore dell'autofagia [8] grazie alla modulazione di mTOR pathway e il suo substrato P70S6K. La figura 4 mostra che il trattamento con rapamicina sopprime mTOR fosforilato e P70S6K (Figure 4A). Allo stesso tempo, la figure 4B mostra che nelle cellule stenotiche trattate con rapamicina aumenta l'autofagia come da misurazione con la fluorescenza GFP-LC3. Tale autofagia farmacologicamente indotta riduce la morte cellulare come valutato tramite le proteine clivate PARP, caspase 3 and RIP, oltre che Annexin V and PI (Figure 4C-E). Un trattamento di 7 giorni con rapamicina migliora il fenotipo calcifico riducendo il calcio contenuto negli osteociti (Figure 4F). La Rapamicina, tuttavia, non ristora completamente l'omeostasi del calcio, in quanto agisce solo sul calcio basale. (Figure 4G).

L'autofagia è upregulated nel siero dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica e correla con peggiore outcome

Al fine di capire se esiste un legame tra gli alti livelli di autofagia e l'outcome clinico, i Pazienti affetti da stenosi valvolare aortica sono stati stratificati sulla base dei livelli ATG5 (17ng/ml).I Pazienti con livelli di ATG5 al di sotto del valore mediano avevano volume ventricolari sinistri minori, mentre coloro che presentavano livelli di ATG5 superiori alla mediana avevano una dilatazione ventricolare (LVESD).

6.5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La necessità di strategie farmacologiche per il trattamento della stenosi valvolare aortica ha portato alla stretta collaborazione tra i clinici e i biologi del laboratorio traslazionale. Al momento esistono pochi studi concentrate sul ruolo dell'autofagia nella stenosi valvolare aortica, ma soprattutto non esistono dati sul ruolo della disfunzione mitocondriale in questa patologia. Il riscontro di alti livelli di ATG5 e Beclin 1 nei prelievi sierici (Figure 3A,B), l'aumentata espressione di GFP-LC3 dots e Beclin1/LC3-II associate ad una parallela riduzione di p62 nelle cellule dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica (Figure 1B-D) rispetto a quelle dei controlli conferma i dati preliminari di Somers in 2006 [1] e Carracedo in 2019 [9]. Ovvero, l'autofagia è aumentata nei pazienti con stenosi piuttosto che in quelli affetti da insufficienza aortica.

I nostri dati, tuttavia riportano delle novità. L'autofagia si associa alla morte cellulare (Figure 1E-G) e potrebbe essere dovuto ad un'insufficiente rimozione degli organelli e il riciclo di proteine per sostenere la vita cellulare nel tempo (Figure 4I) inoltre stimolando alti gradi di autofagia utilizzando la rapamicina, i principali fenotipi delle cellule delle stenosi aortiche regrediscono (Figure 2F-J). Questo a sostegno che se l'autofagia non è sufficientemente triggerata si hanno dei danni in quanto essa è un supporter della vita cellulare e un protettore contro la calcificazione cellulare. Trattamenti a lungo termine (7 giorni) con rapamicina, riducono il calcio contenuto negli osteociti (Figure 2I). Nonostante gli incoraggianti iniziali risultati legati all'uso di rapamicina, alcune discrepanze permangono sulla disregolazione del calcio che viene ripristinato solo in parte (Figure 2J). Questo spiegherebbe il perché non tutte le caratteristiche delle stenosi aortiche severe possono regredire. Da un punto di vista clinico, potrebbe essere importante diagnosticare le stenosi aortiche in fase precoce prima che raggiungano il livello di severità e di calcificazione importante. Resta di fatto che i risultati osservati relative al trasporto del calcio e alle funzioni mitocondriali costituiscono una nuova conoscenza all'interno di questa patologia. I flussi di Ca^{2+} intracellulare seguono specifici vie di segnalazione spazio-temporali (vie specifiche???) in cui il Ca^{2+} passa dallo spazio extracellulare nel cytosol dove viene immediatamente tamponato dai mitocondri [7]. Qui si potrebbe speculare che avviene un ulteriore disregolazione del trasporto del calcio a livello mitocondriale collegata alla riduzione di OCR, produzione di ATP e MRC (Figure 2A-C). Tale affermazione richiede tuttavia ulteriori ricerche e conferme. Tuttavia i nostri dati si

trovano in disaccordo con quelli di Deng e colleghi [10] che hanno osservato aumento dell'attività autofagica in lembi valvolari non malati

BIBLIOGRAFIA

1. Somers P, Knaapen M, Kockx M, Van Cauwelaert P, Bortier H, Mistiaen W. Histological evaluation of autophagic cell death in calcified aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006 Jan;15(1):43-7; discussion 48.
2. Meng X, Ao L, Song Y, Babu A, Yang X, Wang M, Weyant MJ, Dinarello CA, Cleveland JC Jr, Fullerton DA. Expression of functional Toll-like receptors 2 and 4 in human aortic valve interstitial cells: potential roles in aortic valve inflammation and stenosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008 Jan;294(1):C29-35. doi: 10.1152/ajpcell.00137.2007.
3. Patergnani S, Castellazzi M, Bonora M, Marchi S, Casetta I, Pugliatti M, Giorgi C, Granieri E, Pinton P. Autophagy and mitophagy elements are increased in body fluids of multiple sclerosis-affected individuals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Apr;89(4):439-441. doi: 10.1136/jnnp-2017-316234.
4. Carelli V, Musumeci O, Caporali L, Zanna C, La Morgia C, Del Dotto V, Porcelli AM, Rugolo M, Valentino ML, Iommarini L, Maresca A, Barboni P, Carbonelli M, Trombetta C, Valente EM, Patergnani S, Giorgi C, Pinton P, Rizzo G, Tonon C, Lodi R, Avoni P, Liguori R, Baruzzi A, Toscano A, Zeviani M. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations. *Ann Neurol.* 2015 Jul;78(1):21-38. doi: 10.1002/ana.24410.
5. Castellazzi M, Patergnani S, Donadio M, Giorgi C, Bonora M, Bosi C, Brombo G, Pugliatti M, Seripa D, Zuliani G, Pinton P. Autophagy and mitophagy biomarkers are reduced in sera of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep.* 2019 Dec 27;9(1):20009. doi: 10.1038/s41598-019-56614-5.
6. Bonora M, Wieckowski MR, Sinclair DA, Kroemer G, Pinton P, Galluzzi L. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: Therapeutic potential and obstacles. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:33-55.
7. Giorgi C, Marchi S, Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:713-730.
8. Noda T, Ohsumi Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast. *J Biol Chem.* 1998;273:3963-3966

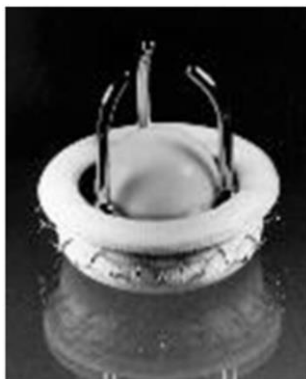
9. Carracedo M, Persson O, Saliba-Gustafsson P, Artiach G, Ehrenborg E, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Bäck M. Upregulated Autophagy in Calcific Aortic Valve Stenosis Confers Protection of Valvular Interstitial Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 25;20(6):1486. doi: 10.3390/ijms20061486.
10. Deng XS, Meng X, Venardos N, Song R, Yamanaka K, Fullerton D, Jagers J. Autophagy negatively regulates pro-osteogenic activity in human aortic valve interstitial cells *J Surg Res.* 2017 Oct;218:285-291. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.088

Capitolo 7: PROTESI SUTURELESS

7.1 STORIA

Come già precedentemente descritto, la prima protesi sutureless nella storia della chirurgia cardiaca fu la valvola che Hufnagel inserita in aorta toracica discendente nel 1950 [1]. Bisogna aspettare il 1960 quando il cardiocirurgo George Magovern a Pittsburgh, assieme all'ingegnere meccanico Harry Cromie svilupparono due nuove protesi con fissaggio sutureless una per la valvola aortica ed una per la mitrale (fig.1) [2]. La metodica di fissaggio è stata applicata al pre esistente modello di protesi caged-ball che era dotata di un sistema di fissaggio con uncini equidistanti che si ancoravano all'anello aortico. Successivamente all'impianto veniva posizionata la biglia di silastic nella gabbia [3]. Questa procedura aveva il vantaggio di accelerare e facilitare l'impianto oltre a migliorarne le performance emodinamiche grazie ad un'area funzionale superiore data l'assenza dell'ingombro dato dall'anello di impianto. Il primo impianto risale al 1962 ma i risultati sui primi 10 pazienti furono resi noti l'anno successivo. I tempi di clampaggio erano certamente ridotti (clampaggio medio di 30 minuti) ma su 10 pazienti si sono verificati ben 5 decessi [2]. Nei successivi 52 pazienti il tempo di clampaggio raggiunge i 18 minuti [4].

Figura 1: Protesi aortica caged-ball sutureless di Magovern-Cromie



I principali problemi legati a questa protesi consistevano nei leaks paravalvolari, negli eventi tromboembolici, nella degenerazione protesica (ball variance) ed endocardite; [5] pertanto nonostante negli anni siano state impiantate quasi 7300 protesi di questo tipo, tale device è

andato progressivamente in disuso. La produzione della protesi Magovern-Cromie cessò nel 1980, anche se Magovern ha continuato a impiantarle fino al 1991 [5]. Zolotnick nel 2008 ha riportato il caso più longevo noto in letteratura per questa protesi, che si dimostrava funzionante a 42 anni dall'impianto [6]. Nel periodo 1964-1965 vennero impiantate a Torino 12 protesi di questo tipo con tempi di CEC tra 8-10 minuti e con risultati anche a distanza favorevoli. Indubbiamente questo dispositivo mantiene ancora oggi un fascino per la genialità e per la filosofia di rapidità di impianto.

Oggi grazie all'introduzione delle tecniche trans-catetere e all'avanzare dell'età media della popolazione cardiocirurgica, è rinato l'interesse per le valvole sutureless al fine di consentire interventi caratterizzati da tempi operatori più brevi.

7.2 CARATTERISTICHE E DIVERSI TIPI DI PROTESI

7.2.1 Medtronic 3f Enable

La protesi aortica 3f Enable è stata progettata intorno al 2000 dall'ATS Medical (Minneapolis, MN, USA), compagnia successivamente acquisita dalla Medtronic (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA). Rappresenta la prima protesi sutureless di “nuova generazione” e il suo nome deriva dalla sua forma il cui disegno ricalca l'anatomia dei Seni di Valsalva (3f: form follow function) (Fig.2). Tale protesi nasce dal modello di protesi sutureless 3f Aortic Bioprosthesis in pericardio equino che è normalmente impiantata con suture chirurgiche. Sulla protesi 3f è stata inserita una maglia in nitinolo ricoperta da poliestere che consente, grazie alle forze radiali, il posizionamento corretto. Nasce così la 3f Enable impiantata per la prima volta nel 2005 al John Paul Hospital di Cracovia [7]. La protesi in pericardio equino trattato con glutaraldeide deve essere risciacquata in soluzione fisiologica per tre volte, ciascuna della durata di 2 minuti. E' disponibile nella misura 19 mm, 21 mm, 23 mm, 25 mm, 27 mm e 29 mm.

Figura 2: Protesi sutureless 3f Enable, nata dal modello della protesi sutureless 3f Aortic Bioprosthesis



Tecnica di impianto

Dopo l'avvio della circolazione extracorporea, il clampaggio artico e l'infusione della cardioplegia, l'aortotomia viene effettuata a 1.5 cm di distanza dalla giunzione sinotubulare. La valvola aortica nativa viene rimossa, la protesi misurata e lavata. Questa protesi come

detto precedentemente ha una parte biologica fissata all'interno di uno stent autoespandibile in nitinolo. Questo stent può essere ripiegato o collassato con pinze chirurgiche, cosicché la protesi possa essere impiantata anche attraverso accessi chirurgici mini-invasivi con buona visibilità nel posizionamento (Fig 3). È consigliato l'impiego di 1 o 2 suture di fissaggio da associare all'auto-tenuta dello stent. Per questa valvola non è necessaria la post dilatazione.

Figura 3: Tecnica di collassamento della protesi 3f Enable



Risultati clinici

I primi risultati dopo l'approvazione FDA e del marchio CE sono stati pubblicati da Wendt et al nel 2008 [8] mostrando un'elevata incidenza di leak perivalvolare che ha portata alla modifica della protesi nel rivestimento "double flange inflow design". Il suo primo utilizzo in chirurgia mini invasiva è stato pubblicato da Martens nel 2010 [9], il cui gruppo ha pubblicato i dati relativi al follow up a 5 anni in uno studio multicentrico che coinvolgeva 140 pazienti [10]. Nonostante i successivi incoraggianti risultati in termini di riduzione dei tempi di clampaggio aortico e circolazione extracorporea, oltre a migliori risultati in termini di performance emodinamica se confrontata con protesi sutureate [11], la produzione di questa protesi è cessata. Questa decisione presumibilmente influenzata dai dati relativi all'incidenza di leak e di dislocazione della protesi [12-13].

7.2.2 Edwards Intuity

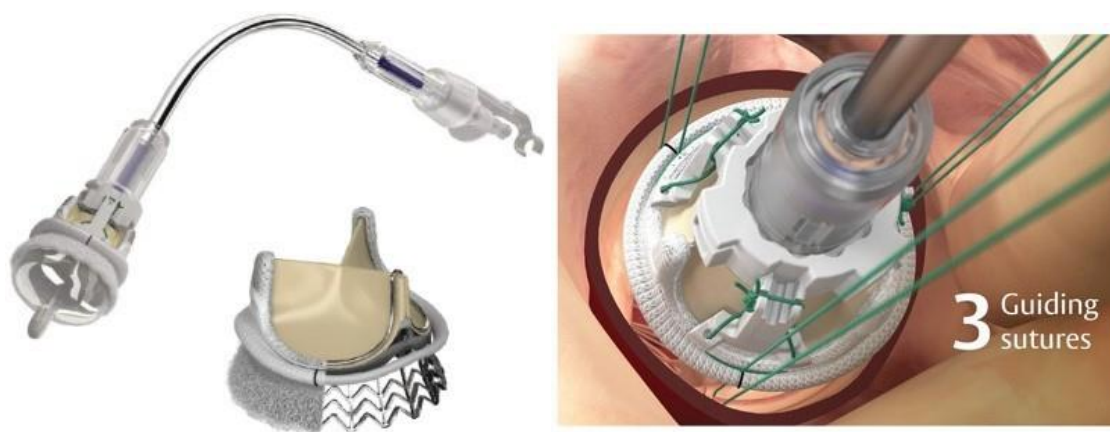
La protesi Edwards Intuity Valve System (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA) è la più recente protesi sutureless entrata in commercio, si basa sul modello convenzionale Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease. È costituita da lembi di pericardio bovino all'interno di un anello di fissaggio attraverso il quale normalmente sono passati dei punti di sutura. Alla base di questo anello in direzione ventricolare è presente uno stent in metallo non autoespandibile

bensi “balloon-expandable”, rivestito in poliestere che andrà a posizionarsi in sede subanulare. Il pericardio bovino è fissato mediante il processo ThermaFix (Edwards) e glutaraldeide. La protesi è disponibile nelle misure 19 mm, 21 mm, 23 mm, 25 mm e 27 mm. L’Edwards Intuity Valve System, ha ottenuto il marchio CE nel 2012, mentre la versione Elite nel 2014.

Tecnica di impianto

Come già descritto per la 3f Enable, dopo l’avvio della circolazione extracorporea, il clampaggio artico e l’infusione della cardioplegia, viene effettuata l’aortotomia (effettuata a qualsiasi altezza, in base alla preferenza del chirurgo) e la valvola aortica nativa rimossa, la protesi misurata e lavata mediante due risciacqui in soluzione fisiologica della durata di un minuto circa. A differenza della 3f Enable non deve essere collassata. La protesi, attraverso tre punti chirurgici “guida”, è spinta all’interno dell’anulus aortico e lì impiantata (Fig.4). Lo stent viene aperto e fissato attraverso una dilatazione con catetere a pallone gonfiato a 3-5 atm per 10 minuti al fine di consentire l’espansione dello stent. I tra fili guida vengono quindi annodati. La presenza di questi tre punti di sutura annodati fa sì che questa protesi non sia considerata strettamente sutureless, ma preferibilmente denominata “rapid deployment system”, per la possibilità di impianto più rapido rispetto ad una protesi convenzionale.

Fig.4 Edwards Intuity Valve System e tecnica di impianto attraverso 3 punti guida



Risultati clinici

Il primo trial clinico d’investigazione di questa protesi è stato il TRITON iniziato nel 2010. Sono stati coinvolti 6 centri europei e i risultati sui primi 146 pazienti sono stati pubblicati da

Kocher et al nel 2013 [14]. La protesi è stata impiantata scegliendo un approccio sia tradizionale (69.9%) sia mini invasivo (ministernotomia 29.5% e minitoracotomia 0.7%). A distanza di un anno il follow up è risultato completo in 96 pazienti con una mortalità del 2.1%; sono state espianate 6 protesi e l'incidenza di impianto di pacemaker definitivo è risultato del 5%. La fattibilità dell'impianto di tale protesi con approccio mini invasivo è stato successivamente confermato da diversi studi anche recenti [15-16]. I risultati del follow up a 5 anni del TRITON, in 287 pazienti sono stati pubblicati nel 2017 da Laufer et al [17], mostrando una sopravvivenza a 5 anni del $85.7 \pm 3.4\%$ per coloro che erano stati sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata e del $75.2 \pm 4.9\%$ per le procedure combinate. La libertà di morte correlata alla valvola è riportata di $98.2 \pm 0.8\%$. Anche la performance emodinamica a 5 anni è incoraggiante con gradiente medio e massimo rispettivamente di 10.5 ± 5.4 mmHg e 18.9 ± 9.3 mmHg. Tali risultati hanno pertanto dimostrato ottime performance emodinamiche e accettabili risultati a distanza. Nel contempo nel Giugno 2012 partiva il TRANSFORM Trial al fine di valutare la protesi per l'approvazione FDA. Il TRANSFORM (Trial Multicentrico con Rapid Deployment Edwards Valve System INTUITY per la sostituzione della valvola aortica) è uno studio clinico prospettico, non randomizzato, multicentrico, a braccio singolo [18]. Tra il 2012 e il 2015 sono stati arruolati 889 pazienti in 29 centri. Il follow-up a 1 anno è risultato completo al 96,3%. I pazienti di età media di 73,5 anni sono stati trattati sia mediante sternotomia. Il tasso di complicanze chirurgiche a 30 giorni riportato è stato molto basso, con mortalità del 0,8% (7 su 839) a fronte tuttavia di un'elevata incidenza di impianto di pacemaker definitivo (11,9%). Le ottime performance emodinamiche riportate dallo studio TRITON venivano confermate anche dal TRANSFORM (EOA media di 1,7 cm² e gradiente medio di 10,3 mmHg). Considerati nell'insieme, questi dati dimostrano profili di prestazioni eccellenti del sistema valvolare INTUITY. Inoltre, anche i risultati in termine di incidenza di leak perivalvolari (PVL) sono assolutamente accettabili. Nel trial TRANSFORM, infatti, il tasso di PVLS moderato o severo ad un anno è rispettivamente del 1,2% e del 0,4%.

7.2.3 Arbor Trilogy Aortic Valve System

L'Arbor Trilogy Aortic Valve System (Arbor Surgical Technologies Irvine, CA, USA) è un'altra valvola sutureless che, tuttavia, ha avuto minor successo. E' costituita da due componenti: la "valve crown", trilobata di pericardio bovino montata su uno stent di nitinolo ed il "SecuRing" un anello con un filo di nitinolo la cui funzione è quella di mantenere la

forma circolare dell'anello e il posizionamento della protesi in sede sopra-anulare. La protesi è stata sviluppata nelle taglie 21 mm e 23 mm.

Tecnica di impianto

Dopo l'avvio della circolazione extracorporea, il clampaggio artico e l'infusione della cardioplegia, l'aortotomia viene effettuata a 2 cm sopra la giunzione sinotubulare. La valvola aortica nativa viene rimossa, la protesi misurata e lavata. Il SecuRing viene assicurato alla radice aortica tramite 12 clip in nitinolo, successivamente viene montata la valve crown. Per questa protesi non è necessaria alcuna post-dilatazione con pallone.

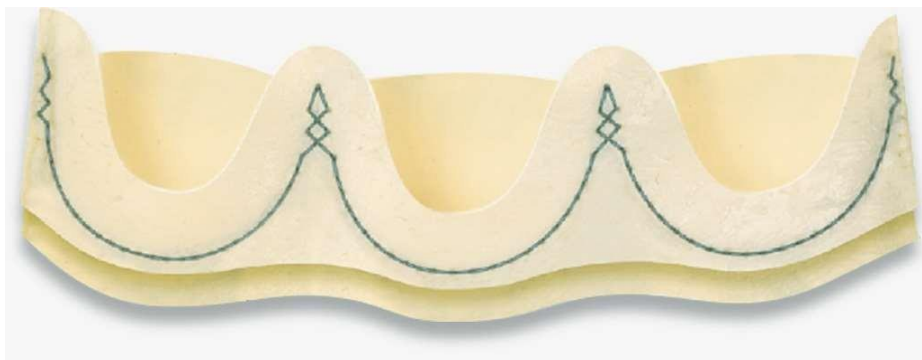
Risultati clinici

I primi risultati sono stati pubblicati da Breitenbach nel 2010 e comprendono 32 pazienti [19]. La valvola è stata impiantata con successo in 30 pazienti, mentre in 2 è stata sostituita con una tradizionale protesi suturata. I tempi di circolazione extracorporea e clampaggio sono stati rispettivamente di 111 ± 42 minuti e 70 ± 23 minuti. Il gradiente transvalvolare medio e massimo alla dimissione erano 10 ± 3 mm Hg e 20 ± 7 mm Hg con un EOA di 1.9 ± 0.4 cm². Al follow up di 2 anni i gradienti si sono mantenuti bassi pari a 7 ± 3 mm Hg (medio) e 14 ± 4 mm Hg (picco), come pure l'area (1.9 ± 0.3 cm²). Al follow up sono risultati deceduti due pazienti, la cui morte tuttavia non correla con la protesi. Un paziente è stato rioperato per endocardite a distanza di 22 mesi dall'intervento.

7.2.4 Livanova Perceval S

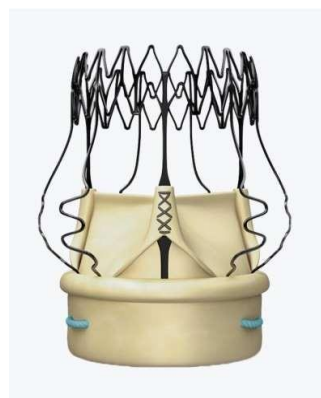
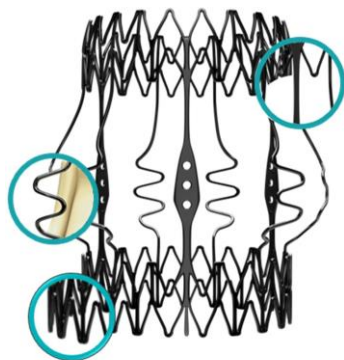
La valvola Perceval (Gruppo Livanova, Saluggia, Italia) è una bioprotesi valvolare cardiaca in pericardio bovino concepita per un rapido impianto. La Perceval è una bioprotesi sutureless anche detta "self-anchoring", per la completa mancanza di suture di fissaggio. La parte funzionale, come detto, è in pericardio bovino mentre lo stent super elastico autodilatante è in nitinolo. La protesi viene collassata attraverso una attrezzatura dedicata e montata su uno specifico sostegno o "holder" per essere poi guidata nell'anulus aortico. La Perceval nasce dalla piattaforma già esistente della Pericarbon Freedom (Sorin S.p.A., Saluggia, Italy), valvola stentless costituita da un doppio strato pericardico: un primo strato funzionale interno a forma tricuspidaica, suturato ad un secondo strato esterno mediante un filo rivestito da carbonio (Fig.5).

Figura 5: Strato funzionale interno suturato allo strato di supporto esterno



Il pericardio viene fissato con gluteraldeide e successivamente viene applicato un trattamento di neutralizzazione dei residui insaturi di aldeide con acido omocisteico, conservando le caratteristiche strutturali, ma eliminando la tossicità e rallentando la calcificazione della valvola. Prima dell'utilizzo non è necessario alcun lavaggio. Il sistema di ancoraggio si basa su uno stent in nitinolo (lega di nichel e titanio) che consente deformazioni reversibili, si tratta quindi di un materiale super elastico. Grazie a questo materiale la valvola può essere collassata e successivamente dopo l'impianto si ri-espande naturalmente adattandosi all'anatomia della radice aortica. L'ancoraggio della protesi è garantito da 3 pilastri dritti commissurali (straight commissural struts) e 6 pilastri sinusoidali (sinusoidal struts). La porzione inferiore è costituita dall'inflow ring che si posiziona a livello dell'anulus aortico, mentre la porzione superiore, outflow ring si adatta alla giunzione sinotubulare (Fig.6). La protesi ha inoltre un doppio colletto di rivestimento sia interno che sopra anulare al fine di prevenire i leak perivalvolari. A livello del colletto intra-anulare, ci sono 3 asole che servono per il corretto posizionamento della valvola attraverso 3 fili guida che non vengono legati, ma rimossi.

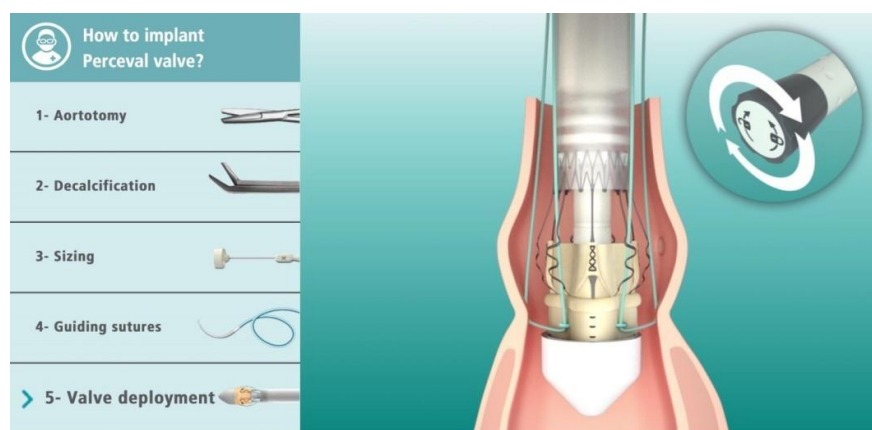
Figura 6: Stent in nitinolo costituito dall'Outflow ring posizionato a livello della giunzione sinotubulare, dai pilastri sinusoidali (Seni di Valsalva) e dall'Inflow ring a livello dell'anulus.



Tecnica di impianto

Come precedentemente descritto, dopo l'avvio della circolazione extracorporea, il clampaggio aortico e l'infusione della cardioplegia, l'aortotomia trasversale a circa 3-3.5 cm dalla presunta posizione dell'anulus aortico, a circa 1 cm dalla giunzione sinotubulare (in linea generale solitamente in corrispondenza del fascio preaortico di Concato o corpuscolo del Calori). La valvola aortica nativa viene rimossa e la protesi misurata. La protesi è stata sviluppata nelle taglie small S (19-21 mm), medium M (21-23 mm), large L (23-25 mm) ed extra large XL (25-27 mm). Al fine di scegliere il corretto "sizing", sono forniti dei misuratori costituiti da due otturatori: uno trasparente-giallo intraanulare, che deve attraversare l'anulus aortico con facilità e un otturatore bianco il quale corrisponde alla misura superiore di protesi e che non deve superare l'anulus (o passarlo con difficoltà) (Fig.7).

Figura 7: Misuratori e tecnica di impianto

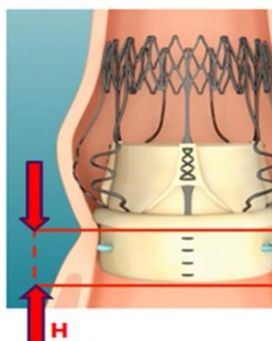


Una volta deciso il sizing corretto la protesi viene collassata (e non crimpata, come accade per le valvole transcaterete) e montata sull'holder. L'impianto della protesi attraverso l'holder è guidato nella discesa dalla presenza di 3 suture posizionate al nadir degli spazi intercommissurali, fatte passare nelle tre asole precedentemente descritte, posizionate a livello del colletto intra anulare. Quando la protesi è in posizione corretta, lo stent viene aperto e la protesi rilasciata ruotando la vite di rilascio dell'holder. La fase di rilascio è suddivisa in due momenti : nella prima viene disteso l'inflow ring a livello dell'anulus, la seconda in cui la valvola viene totalmente dispiegata. Segue una dilatazione con palloncino di fissaggio (30 secondi a 4 atm di pressione, instillando soluzione salina calda per agevolare il riprestino pre-collassamento dello stent in nitinolo) al fine di ottimizzare l'area di contatto tra la protesi valvolare e l'anulus aortico. Quando la protesi è correttamente posizionata, le suture guida vengono rimosse e non legate.

Perceval Plus

Il primo impianto Perceval Plus è stato eseguito nel 2018 dal Prof. Hermann Reichenspurner e dal Prof. Evaldas Girdauskas del Dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica presso l'University Heart Center di Amburgo in Germania. Dopo un rilascio commerciale limitato in centri europei selezionati e dopo aver ottenuto l'approvazione di due anni di conservabilità, Perceval Plus è ora ampiamente disponibile nelle aree geografiche dipendenti dal marchio CE. Perceval plus nasce dalla piattaforma Perceval introducendo ulteriori innovazioni. Le innovazioni chiave con Perceval Plus includono il trattamento anticalcificazione, per la durata della valvola, insieme a modifiche progettuali intese a migliorare i risultati. L'esclusivo trattamento per i tessuti anticalcificazione chiamato FREE combina la riduzione dei fosfolipidi e la neutralizzazione dell'aldeide con una conservazione senza aldeidi rendendo il tessuto comparabile a quello della valvola nativa. Tale combinazione migliora le proprietà di anticalcificazione incrementando la durata della valvola nel tempo. Non richiede inoltre un lavaggio della protesi. Sono stati, inoltre, introdotti miglioramenti del design, abbinati a un dimensionamento più efficiente della valvola, con l'obiettivo di ridurre l'uso del pacemaker. Relativamente al design della protesi, la protusione della stessa al di sotto dell'anulus aortico può danneggiare il fascio di His generando turbe della conduzione che possono portare alla necessità di impianto di pace-maker definitivo: La taglia XL è quella che presenta la maggior protusione rispetto alle taglie più piccole pertanto si è proceduto a ridurre la "gonna" sotto-aortica. Tale riduzione non pregiudica il corretto posizionamento della protesi (Fig. 8).

Figura 8: design a doppio collare della valvola Perceval con colletto di rivestimento sopra e intra anulare per ridurre il rischio di leak paravalvolare. Il porzione intra anulare della size XL della Perceval plus è stata ridotta



Questa valvola è una soluzione versatile che può essere utilizzata in procedure complesse o combinate (anche con altre valvole) e come base per potenziali future procedure Valve-in-Valve. Infine il sistema di collasso facilita la chirurgia mini-invasiva: la soluzione chirurgica veramente senza suture offre ai chirurghi una migliore visibilità dell'annulus e delle strutture anatomiche.

Risultati clinici

Tre studi clinici europei multicentrici prospettici consecutivi non randomizzati (Pilot, Pivotal e CAVALIER) sono stati progettati per valutare la protesi valvolare aortica Perceval nei pazienti anziani. Il Perceval Pilot Trial aveva come obiettivo la valutazione della sicurezza a 30 giorni dall'impianto della valvola Perceval. L'obiettivo primario era pertanto mortalità e morbilità in 30 pazienti sintomatici, di almeno 75 anni. Gli end point secondari erano la valutazione della mortalità e morbilità, la valutazione dello stato clinico sulla base della New York Heart Association (NYHA) classificazione funzionale, e la valutazione della performance emodinamica a 1, 3, 6 e 12 mesi dalla impianto, rispettivamente. Un totale di 30 pazienti sono stati arruolati in questo studio e follow-up a 5 anni è stato completato.

Il Perceval Pivotal Trial aveva come obiettivo primario la valutazione delle prestazioni della valvola Perceval a 3-6 mesi dopo l'impianto in 150 pazienti sintomatici di età ≥ 75 anni, richiedenti un intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica. L'end point primario era la valutazione della protesi Perceval in termini di sicurezza e le prestazioni a 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico. End point secondari includevano la valutazione della valvola Perceval in termini di miglioramento dello stato clinico, prestazioni emodinamiche mediante

ecocardiografia, e valutazione dei tassi di mortalità e morbilità alla dimissione e 12 mesi dopo l'impianto, rispettivamente.

Questi primi due Trial hanno consentito alla Perceval di ottenere il marchio CE il 31 gennaio 2011, tuttavia rimaneva indicata per pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni.

Il terzo Trial è il CAVALIER (Safety and Effectiveness Study of Perceval S Valve for Extended CE Mark), multicentrico europeo con coinvolgimento di un'ampia popolazione di pazienti di età superiore ai 65 anni [20]. Tale studio è iniziato nel 2010 e l'arruolamento dei pazienti è terminato nel 2014. L'endpoint primario consiste sempre nella sicurezza e efficacia ma a 12 mesi dopo l'impianto in termini di mortalità, morbilità, classe NHYA, performance emodinamica ed eventi avversi (trombosi valvolare, tromboembolia, leak paravalvolare, endocardite, emolisi, disfunzione strutturale, reintervento...). Oltre ad abbassare il limite di età per i pazienti più giovani (65 anni o maggiore), questo studio ha incluso due formati protesivi aggiuntivi: Taglia L (da febbraio 2010) e taglia XL (da luglio 2012). E' stato grazie ai risultati di questo trial che Perceval ha ottenuto il marchio CE "esteso" il 18 settembre 2012, potendo essere impiantata in pazienti più giovani (dai 65 anni in su) e a quelli affetti da stenosi insufficienza aortica (e non la sola stenosi valvolare aortica pura). Nel 2013 infine è stato ottenuto il marchio CE anche per la taglia XL e nel 2014 è stato esteso consentendo l'impianto della valvola nell'adulto ad ogni età.

Nel 2014 Shresta et al pubblicano i dati riassuntivi di questi tre trial multicentrici [21] confermando ulteriormente l'efficacia e sicurezza della Perceval, soprattutto nella popolazione anziana ed in caso di necessità di procedure associate alla sostituzione valvolare aortica.

Per quanto riguarda l'approvazione FDA negli Stati Uniti, è stata ottenuta nel 2016 grazie ai risultati dello studio "Perceval S Aortic Heart Valve Study-North America" che prevedeva l'arruolamento di 300 pazienti condotto in oltre 25 centri ospedalieri all'interno degli Stati Uniti.

Successivamente, le pubblicazioni relative all'utilizzo delle Perceval sono state numerose, ma doveroso citare lo studio PERSIST-AVR (Perceval Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement trial), si tratta di un trial multicentrico, prospettico, randomizzato, il cui scopo è la dimostrazione di non inferiorità delle protesi sutureless (Perceval, LivaNova plc, London, United Kingdom) confrontata alle protesi aortiche suture tradizionali.

utilizzando sia la sternotomia mediana sia approcci mini invasivi. Il trial include l'arruolamento di 914 pazienti di cui randomizzati 910 presso 47 centri in Europa, Canada, Stati Uniti, Cile ed Israele a partire da Marzo 2016 a Settembre 2018. Della popolazione totale 453 pazienti sono stati assegnati al gruppo sutureless mentre i restanti 457 al gruppo stented. I risultati riportano che le valvole sutureless consentono una riduzione dei tempi operatori ed una non inferiorità rispetto alle protesi sutureate relativamente a complicanze maggiori ad un anno [22].

7.3 SUTURELESS A CONFRONTO

Il confronto tra protesi sutureless attualmente in commercio si riassume essenzialmente nel raffronto tra la Perceval, unica protesi sutureless (SU-AVR) e l'Intuity meglio definita come a rapido rilascio (RD-AVR). Recentemente, Flynn et al hanno pubblicato una meta-analisi per mettere a confronto le due protesi [23]. I tempi di circolazione extracorporea e clampaggio risultano più brevi con SU-AVR rispetto a RD-AVR, affermazione che tuttavia può essere messa in discussione dall'eterogeneità dei gruppi. La diversità dei tempi operatori non si traduce in differente mortalità, come pure nell'incidenza di stroke. I punti dolenti di entrambe le protesi consistono nei leak perivalvolari e nell'incidenza di impianto di pace maker definitivo. Relativamente alla presenza di leak e conseguente insufficienza paravalvolare, questa meta-analisi mostra che solo l'1% della popolazione ha sviluppato un'insufficienza moderata o severa, senza trovare differenze tra le due tipologie di protesi sutureless e a rapido rilascio. Rigurgiti di grado lieve sono presenti nel 6.7% della popolazione, con incidenza più elevata per le sutureless. Rammentiamo che la presenza di leak è un'evenienza comune anche dopo sostituzione valvolare aortica con protesi sutured riportata con un'incidenza variabile tra il 2 e il 6 % [24-25]. Dall'esperienza fatta con le valvole sutured sappiamo che un leak lieve può essere associato ad emolisi, ma non comporta effetti importanti sulla performance cardiaca e sulla mortalità [26], benché esistano in letteratura pareri discordanti [27]. Per quanto riguarda l'incidenza di impianti di pacemaker definitivo non si sono osservate differenze, la frequenza è risultata di 8.22%, valore alto se confrontato al 1.9-2.7% riportato per le protesi aortiche convenzionali [28-31]. Sempre dalla medesima meta analisi, troviamo che il gradiente medio transvalvolare per le perceval risulta di 2.46 mmHg più elevato rispetto all'Intuity. Le ottime performance emodinamica di quest'ultima sono state più volte riportate in letteratura e attribuite alla presenza di una "gonna" sottoanulare aortica espansa dal catetere a palloncino, che permette un allargamento del tratto di efflusso del ventricolo sinistro [32-35]. Se effettivamente questi 2.5 mmHg abbiano un significato clinico non è noto. Sfortunatamente nello studio non è stato possibile valutare l'incidenza di patients prosthesis mismatch (PPM). Risultati simili sono stati riportati anche nella meta-analisi pubblicata nel 2021 da Sohn et al [36] in cui si evince che i gradienti medi sono leggermente inferiori nel gruppo delle RD-AVR rispetto ad SU-AVR rispettivamente (10.72 vs 13.36 mmHg), ma essi riportano anche una differente incidenza di impianto di pacemaker a favore dell'Intuity [RR (95% CI) =0.69 (0.50, 0.94), I²=0%]. Tali differenze però non si traducono in diversa

incidenza in termini di mortalità, revisione per sanguinamento e stroke. Necessario inoltre citare il SURD-IR, ampio registro multicentrico retrospettivo-prospettico che coinvolge 18 centri in Europa, Australia e Canada. Nel SURD-IR, l'incidenza di pacemaker raggiunge il 8.9% senza differenza statisticamente significativa tra le due protesi [37], inoltre si sottolinea come tale incidenza sia influenzata dalla "learning curve effect", con un netto miglioramento nel tempo (20.6% a 5.6%) [38-40]. La nota riduzione dei tempi operatori, inoltre, ha favorito l'utilizzo delle protesi sutureless e a rapido rilascio in pazienti sottoposti a chirurgia mini invasiva. Nel registro SURD-IR l'utilizzo di entrambe le protesi in approcci mini invasivi appare sicuro e riproducibile [39], La protesi Perceval si associa spesso a tempi operatori più brevi ed è preferita in caso di approcci in minitoracotomia, anche grazie al fatto che la protesi è collassabile nell'holder, facilitando una migliore visualizzazione anche in un campo operatorio ristretto, l'Intuity sembra avere performance emodinamiche superiori, dato riportato anche da D'Onofrio et al. [41].

7.3.1 Pro

Al momento esistono solo due protesi sutureless in commercio o meglio una protesi sutureless la Perceval-S (Livanova, London, United Kingdom) ed una a rapido rilascio, l'Intuity (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif). Diverse sono le pubblicazioni relative a questi device i cui principali vantaggi consistono nella riduzione dei tempi chirurgici in termini di circolazione extracorporea e clampaggio e nella semplificazione dell'impianto valvolare in procedure con approcci mini invasivi. Pareri discordanti sussistono sulla performance emodinamica se confrontate a protesi suture.

Riduzione dei tempi operatori di circolazione extracorporea e clampaggio aortico

E' noto da tempo che una maggior durata di circolazione extracorporea e clampaggio aortico si associano ad aumentata mortalità e morbilità precoce [42-45]. Alcuni report riportano una velocità di impianto superiore per la Perceval, rispetto all'Intuity [41], spiegata sia grazie al fatto che sia una protesi collassabile, ottimizzando la visualizzazione di impianto, sia per la presenza di Centri che impiantano Perceval con elevati volumi di impianto che rendono i chirurghi estremamente confidenti con tale tecnica. Quello che viene riportato più e più volte [46-47] è comunque che i tempi operatori sono più bassi di quelli necessari per l'impianto di una protesi suturata tradizionale (STS Database riporta: clampaggio: 78 minuti e circolazione extracorporea: 106 minutes) [48-50]. Esistono tuttavia ancora dubbi sull'effettivo vantaggio,

dato al paziente grazie al risparmio di tempo operatorio soprattutto nel contesto di interventi chirurgici brevi quali la sostituzione valvolare aortica. Tale caratteristica risulta invece più preziosa in contesti di procedure combinate con conseguenti tempi operatori più prolungati. Nissinen e coll. riportano un'analisi effettuata su 3280 pazienti sottoposti a una serie di operazioni cardiache, proponendo un valore critico di soglia (circolazione extracorporea > 240 minuti e clampaggio >150 minuti) associati ad una maggior insorgenza di eventi avversi indipendentemente dalla tipologia di intervento cui venivano sottoposti [51]. Oppure come vedremo in seguito in approcci mini invasivi in cui la ridotta visualizzazione del campo operatorio (può rendere tecnicamente più complesso e lungo il gesto chirurgico) può essere superata grazie a tali devices [15].

Utilizzo in approcci mini invasivi

Nonostante la mancanza di trial randomizzati, studi retrospettivi e meta analisi hanno dimostrato che gli approcci mini invasivi (rispetto alla tradizionale sternotomia mediana) per la sostituzione valvolare aortica offrono una riduzione delle complicanze postoperatorie [52-53]. Inoltre, recentemente sono stati riportati dati che supporterebbero vantaggi anche in termini di sopravvivenza [54-55]. Come già detto precedentemente le protesi sutureless e quelle a rapido rilascio sono state introdotte con lo scopo di facilitare l'impianto, di ridurre i tempi operatori e migliorare le performance emodinamiche. Queste loro caratteristiche le hanno rese estremamente attraenti in caso di approcci mini-invasivi, nei quali a causa della limitata visuale del campo operatorio, i tempi operatori tendono ad allungarsi. I vantaggi dell'utilizzo combinato di chirurgia mini invasiva e protesi sutureless e a rapido rilascio sono sostenuti da molti. Paparella ha pubblicato nel 2021 i risultati del nostro gruppo: si tratta di una popolazione di 3402 pazienti trattati con approcci mini invasivi (mini sternotomia o minitoracotomia) operati in 11 ospedali del Gruppo Villa Maria, conclude che l'uso di protesi sutureless facilita gli approcci mini invasivi riducendo i tempi operatori (Cross-clamp times [48 (40-62) vs 63 min (48-74); P = 0.001]) [47]. Tale dato tuttavia era già stato reso noto in precedenza grazie a meta analisi e altre pubblicazioni inerenti [15,16,56]. In questo contesto l'approccio in minitoracotomia, tecnicamente più complesso rispetto alla ministernotomia, gravato pertanto da tempi operatori mediamente più lunghi ha tratto grossi vantaggi dall'utilizzo di queste protesi [58-61].

Performance emodinamica

I risultati relativi alle performance emodinamiche delle protesi sutureless e a rapido rilascio sono discordanti. Sebbene vi siano molteplici pubblicazioni, [35, 62-63] incluse meta-analisi tra cui quella di Meco et al. che riportano ottime performance emodinamiche, delle sutureless e delle protesi a rapido rilascio rispetto alle tradizionali sutured (12.3 ± 6.2 versus 13.2 ± 7.1 mm Hg; mean difference: -1.14 ; [95% CI, -2.79 to 0.50 ; $P=0.18$) [64] non tutte le pubblicazioni sono unanimi. La recente pubblicazione dello studio PERSIST mostra performance emodinamiche sovrapponibili per protesi sutureless e sutured alla dimissione e al follow up ad un anno [46] risultati simili a quelli riportati precedentemente da altri quali A. Nguyen (Gradiente di picco 22 ± 7 mm Hg vs 24 ± 9 mm Hg, $P = 0.58$; gradiente medio 13 ± 5 mm Hg vs 13 ± 6 mm Hg, $P = 0.24$, rispettivamente per le valvole a rapido rilascio e le sutured), [65] e dalla meta analisi di Sohn (“no significant differences in the mean pressure gradient between the 2 groups in the overall (MD, -1.19 ; 95% CI, -2.49 to 0.10 mm Hg) and adjusted results (MD, -0.83 ; 95% CI, -1.68 to 0.02 mm Hg”) [66]. Altri autori riportano dati diametralmente opposti, come quelli derivati dal German Aortic Valve Registry [67]. Tuttavia, è importante sottolineare che tali gradienti sembrano stabili nel tempo o addirittura ridursi. Questi sono i risultati del CAVALIER trial, recentemente pubblicati, relativi alle protesi sutureless Perceval (gradiente massimo e medio a 5 anni di 17.8 ± 11.3 mm Hg e 9.0 ± 6.3 mm Hg) [22] che confermano precedenti pubblicazioni [68]. La stabilità dei gradienti al follow up è stata inoltre riportata anche per le Intuity sia dal TRITON trial sia dal registro INTU-ITA [17,69].

7.3.2 Contro

Come descritto precedentemente, le informazioni pubblicate relative alle sutureless e alle protesi a rapido rilascio sono estremamente incoraggianti, ma esistono ancora due problematiche aperte: l'incidenza di impianto di pacemaker definitivo e la presenza di leak periprotetico.

Incidenza di impianto di pacemaker definitivo

Tra le prime obiezioni rivolte a Perceval ed ad Intuity è appunto il rate di impianto di pacemaker definitivo, definito da alcuni più elevato di quello che ci si aspetterebbe o meglio più elevato rispetto alle protesi sutured [70-71] riportato tra 3.1 e 23% [72-73]. Senza dubbio

l'incidenza di impianto di pacemaker definitivo è un'indicatore importante della performance valvolare, anche perché sembra correlato con una ridotta aspettativa di vita [31,74]. Il PERSIST trial [22]) riporta un'incidenza di impianto di pacemaker statisticamente più elevata per le sutureless (10.6%) rispetto alle sutured (3.2%), soprattutto in caso di anulus di grandi dimensioni che richiedano l'impianto di una Perceval XL. Tale problematica dovrebbe essere almeno in parte risolta grazie alle modifiche effettuate sulla Perceval Plus. Risultati simili sono inoltre riportati dal CAVALIER trial con un'incidenza a 30 giorni del 8.2% [75] e dalla recente metanalisi di Moscarelli et al pubblicata nel 2021 [76] che include 9492 pazienti di 26 studi, identificando un'incidenza di impianto di pacemaker del 7%, sottolineando tuttavia una certa variabilità attraverso le diverse pubblicazioni (range tra 1.8 e 24.1%) [77-78]. A fronte di questi dati esistono tuttavia pubblicazioni che mettono in risalto una riduzione dell'incidenza di impianto di pacemaker nel tempo, presumibilmente correlato alla tecnica e modalità di impianto di queste protesi. Il registro internazionale SURD-IR ha mostrato un netto decremento dell'incidenza di pacemaker nel tempo, passando dal 20.6% al 5.6% [37-39]. Anche la nostra casistica di 436 pazienti pubblicata nel 2021 mostra una riduzione dal 28.57% al 4.7%. Un'accurato sizing volto principalmente ad evitare l'oversizing ed un posizionamento della protesi adeguato (e non troppo basso) sono certamente accorgimenti preziosi per evitare di danneggiare il tessuto di conduzione [79]. In aggiunta, la corretta decalcificazione, la trazione effettuata sui fili guida e la pressione di gonfiaggio del catetere a pallone possono giocare un ruolo non secondario; da non sottovalutare è inoltre la preesistenza di fattori predisponenti anomalie della conduzione quali un blocco di branca destro o sinistro [80-82].

Incidenza di leak perivalvolari

L'incidenza di insufficienza paravalvolare è un' importante punto di discussione. Flynn et al.[23] riportano nella loro meta analisi un'incidenza di insufficienza paravalvolare moderata o severa dell' 1% e del 6.7% relativamente a rigurgito lieve. Sappiamo che l'occorrenza di insufficienza paravalvolare è abbastanza comune (2-6%) anche in caso di protesi sutured [24,25]. L'esperienza fatta con le protesi sutured ci insegna che anche un leak lieve può comportare emolisi ma non ha rilevanza sulla performance emodinamica e sulla mortalità [24,26]. Tuttavia, come detto precedentemente, risultati contrastanti nascono dall'esperienza con le valvole transcateretere, in cui anche leak di grado lieve sono risultati dannosi in termini di sopravvivenza [27]. I risultati del CAVALIER recentemente pubblicati riportano un'incidenza inferiore pari allo 0.8% nel perioperatorio e del 0.3% a distanza di un anno; in un solo

paziente viene segnalata emolisi importante al follow up e non sono segnalati casi di trombosi [75]. Lam et al., sempre nel 2021, pubblicato la loro esperienza con un studio randomizzato in cui l'insufficienza aortica postoperatoria a 30 giorni risulta simile nel gruppo sutureless verso sutured [35]. Tali risultati erano stati precedentemente pubblicati nel 2016 da Barnhard con l'esperienza del TRANSFORM in cui veniva riportato che l'incidenza di insufficienza moderata e severa era simile tra le protesi suturate e quelle a rapido rilascio ($p=0.214$). Il gruppo delle valvole a rapido rilascio riportavano solamente una maggior incidenza di minimo ($p<0.001$) o lieve ($p=0.042$) rigurgito [18]. Tali risultati sono coerenti con quelli della meta-analisi di 3993 pazienti pubblicata da Lazkani et al. per l'incidenza di tutti i livelli di severità di leak perivalvolare che coinvolge [83]. Certamente la standardizzazione dell'impianto ha portato un miglioramento nell'incidenza di insufficienza aortica perivalvolare nel tempo [84-88]. La corretta misurazione della protesi, come detto precedentemente, ha un ruolo chiave, evitare l'oversizing non solo riduce l'incidenza di impianto di pacemaker definitivo, ma evita il rigurgito perivalvolare in quanto l'oversizing causa una incompleta espansione dello stent, riducendo così l'apertura dei lembi e aumentando i gradienti [34]. La problematica correlata alla tendenza all'oversizing ha fatto sì che nel 2011 la Livanova abbia creato un alert per sensibilizzare maggiormente i chirurghi a prestare attenzione alla corretta misurazione [89].

7.4 LONG TERM FOLLOW UP

Come abbiamo visto le pubblicazioni e i conseguenti risultati legati all'uso di protesi sutureless e a rapido rilascio sono assolutamente incoraggianti. Relativamente alla durata nel tempo la meta analisi che coinvolge 19998 pazienti di Williams et al., del 2020 inizia a darci informazioni consistenti: la sopravvivenza globale a 1-, 2-, 3-, e 5-anni di follow-up risulta essere, rispettivamente, pari a 94.9%, 91.2%, 89.0%, e 84.2%. A 5 anni l'incidenza di ictus (4.8%), severa insufficienza periprotetica (1.5%) e di impianto di pacemaker definitivo (8.2%) sono accettabili, come pure i dati ecocardiografici relativi al gradiente medio (range, 8.8-13.6 mmHg), gradiente di picco (range, 18.9-21.1 mmHg) e area valvolare (range, 1.5-1.8 cm²) [90]. Relativamente alle Perceval impossibile non citare l'esperienza di Leuven (Belgio) che pubblica il follow up, completo al 99%, più lungo ad oggi noto. La durata media del follow up è di 3.1 ± 2 anni, ma con un follow-up massimo di 11.2 anni. La mortalità a 1-, 2 anni è risultata del $8.8\% \pm 1.3\%$ e $13.2\% \pm 1.6\%$. Al follow up sono risultati deceduti, 97 pazienti per varie cause: tumorali (n = 22), infettive (n = 29), da scompenso cardiaco (n = 26) e da causa ignota (n = 37). Un paziente (che ha rifiutato il reintervento) è deceduto per deterioramento strutturale della protesi a 7 anni dall'intervento. Al controllo ecocardiografico a distanza (follow-up medio 3 anni; range, 1-11 anni), i gradienti di picco e medi sono risultati rispettivamente 23 ± 10 mm Hg e 13 ± 6 mm Hg. Riportano pertanto una libertà da deterioramento strutturale della protesi pari al 97% a 10 anni [91].

7.5 APPLICAZIONI OFF-LABEL E BORDER LINE

Endocardite attiva

L'utilizzo delle protesi sutureless in caso di endocardite attiva, previa ricostruzione dell'anulus, è stato riportato in casi sporadici [92-95]. I vantaggi dati dall'impianto di questa protesi in tale contesto consistono nell'evitare il più possibile materiale estraneo (punti di sutura, pledget...) al fine di ridurre l'incidenza di recidive, la protesi ha buone prestazioni emodinamiche anche in caso di anulus di piccole dimensioni e le forze radiali dello stent contribuiscono, potenzialmente, alla stabilizzazione dell'anulus e della radice coinvolte dal processo infettivo. I risultati sembrano incoraggianti in termini di recidiva precoce e performance emodinamiche della protesi, nonostante la mortalità intraospedaliera sia alta (correlata alla severità della patologia sottostante). Si tratta comunque di una piccolissima popolazione di pazienti (case report e case series di 5-9 pazienti) pertanto è necessaria una serie più ampia di pazienti e un lungo follow-up per provare la libertà da recidiva.

Reinterventi

La possibilità di utilizzare Perceval in pazienti già precedentemente sottoposti a sostituzione valvolare aortica è nota dal 2013 [96-97]. Santarpino et al nel 2020 pubblicano i risultati del registro internazionale SURD-IR (The Sutureless and Rapid Deployment International Registry) riportando ottimi risultati, con una mortalità ospedaliera dello 0%, in 63 pazienti precedentemente operati, in cui la protesi sutureless o a rapido rilascio veniva impiantata con approccio mini invasivo [98]. Simili risultati sono riportati anche dal registro SURE-AVR relativo a 69 pazienti [99].

Impianto in valvole aortiche bicuspidi

Il primo impianto di protesi sutureless in valvola bicuspidale risale al 2011 [100]. L'utilizzo delle protesi sutureless e a rapido rilascio in valvole aortiche bicuspidali è ancora in discussione, a fronte di dati incoraggianti [101] alcuni autori riportano un aumentata incidenza di leak paravalvolare ed un aumentato rischio di dislocazione della protesi [102-106]. Su tale base nasce la pubblicazione effettuata da Miceli et al dei dati del registro SURD-IR [107] relativo a 4636 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica con protesi

sutureless o a rapido rilascio di cui 191 (4.1%) portatori di valvola bicuspide. I risultati sono assolutamente incoraggianti, la maggior parte dei pazienti sono stati trattati con approccio mini invasivo (79%) rafforzando l'idea che la bicuspidia non è una controindicazione. Riporta un solo caso di dislocazione protesica che ha richiesto un secondo clampaggio aortico per riposizionare la Perceval. Gli autori riportano una mortalità a 30 giorni dell'1.6% e un'incidenza di impianto di pacemaker del 7.9%. Da segnalare inoltre la presenza di insufficienza aortica lieve del 6.1%, moderata del 3.3%, severa 0.6%. Non segnalati in questa popolazione casi di endocardite, tromboembolismo, infarto miocardico e degenerazione valvolare. Sebbene l'utilizzo di queste protesi sia stato, negli anni sdoganato per le bicuspidie di tipo 1 e 2; l'assenza di rafe (Sievers 0) resta ancora una controindicazione assoluta a causa della sua anatomia caratterizzata da un'altezza asimmetrica delle commissure, un'ampiezza differente dei seni di Valsalva e un'orientamento a 180° degli osti coronarici. Detto questo esistono pubblicazioni sporadiche di tale trattamento off label e la proposta di alcune tecniche che ne permetterebbero il posizionamento, restando comunque una procedura che richiede particolare attenzione [103;108].

Insufficienza aortica pura

L'impianto di protesi sutureless nell'insufficienza aortica pura rappresenta ancora oggi una procedura off-label, nonostante vi siano diverse pubblicazioni riguardo. Nel 2015 Gilmanov pubblica i primi 11 pazienti con insufficienza aortica pura o associata a stenosi trattati con Perceval [109]. Alla dimissione e al follow up non si sono registrati casi di leak intra o paravalvoaltri, come non si sono verificate dislocazioni protesiche. Le perplessità legate all'utilizzo delle sutureless nelle insufficienza pure risiede principalmente nella frequente associazione con bicuspidia, possibile concomitanza di patologie del collagene o dell'elastina e la maggior elasticità dell'anulus. A fronte di questi una piccola percentuale (2-3%) di pazienti affetti da insufficienza aortica pura sono presenti nei registri internazionali [110-111].

Impianto in aorta a porcellana

Ad oggi, grazie all'esistenza delle procedure transcateretere, la presenza di aorta a porcellana rappresenta di per se un'indicazione a procedure percutanee anche in pazienti a basso rischio [112]. D'altra parte una giunzione sinotubulare di piccole dimensioni, con piccoli seni di Valsalva e bassa origine degli osti coronarici possono rappresentare una controindicazione

relativa alle procedure transcateretere. La TC multistrato rappresenta la metodica diagnostica più accurata per identificare e quantizzare le calcificazioni aortiche [113]. Se la presenza di diffuse calcificazioni consentono un piccolo spazio per clampare l'aorta ascendente, l'opzione di impiantare una Perceval è certamente interessante. Il primo impianto di Perceval associata a sostituzione dell'aorta ascendente in un paziente con aorta a porcellana risale al 2011 [114]. Successivamente in diversi l'hanno utilizzata [115-118], in alcuni casi anche in associazione ad arresto di circolo qualora non vi fosse spazio per il clampaggio [119]. Tale protesi infatti richiede una minima manipolazione dell'aorta ascendente e dell'anulus aortico, inoltre può essere impiantata anche in caso di giunzioni sino-tubulari piccole e calcifiche, grazie al fatto che è collassabile. La presenza di stent in nitinol permette un'ottima fissazione e stabilità anche in caso di anulus calcifici ed ellittici.

Patologia mitralica concomitante

Interventi che richiedono il trattamento di più valvole sono generalmente associati ad un maggior rischio operatorio legato anche al prolungamento dei tempi di circolazione extracorporea e clampaggio aortico. Si tratta pertanto di pazienti che potrebbero beneficiare di protesi sutureless o a rapido rilascio la cui principale caratteristica è la riduzione dei tempi. Tuttavia la presenza di una precedente o concomitante sostituzione/ plastica mitralica è stata considerata per molto tempo una controindicazione all'impianto di sutureless. Questo era legata alla potenziale interferenza tra le due valvole a livello della radice mitro-aortica e al rischio che la protesi o anello in posizione mitralica possa alterare la struttura della radice aortica e del tratto di efflusso alterando la stabilità della protesi. Mazine et al furono i primi a impiantarla nel 2013 e a pubblicare la loro casistica di 10 pazienti l'anno successivo [120-121]. Successivamente sono stati in diversi i chirurghi a scegliere le sutureless anche in interventi bi o trivalvolari, supportati anche dall'esperienza fatta con le protesi transcateretere [110]. Oggi la Perceval plus è stata costituita pertanto con un design tale da agevolare tali procedure, fermo restando che in caso di plastica mitralica è meglio optare per la tipologia di anello che interferisce il meno possibile con la protesi aortica.

Valve-in-Valve

Come precedentemente descritto le protesi sutureless e a rapido rilascio possono presentare leak paravalvolari. Relativamente alle sutureless questa complicanza è spesso da associare ad

un sovradimensionamento del sizing che comporta il folding della valvola o ad un scorretto posizionamento. In aggiunta sappiamo bene che le bioprtesi hanno una durata limitata a causa della degenerazione strutturale delle stesse [122-123]. Attualmente, in tali caso, soprattutto se il paziente è anziano o presenta comorbidità si preferisce trattarlo con un approccio transcatetere “valve in valve”. Non ci sono molti studi che confrontino i risultati dei reinterventi tradizionali con le procedure “ valve in valv”e e soprattutto le popolazione di pazienti sono differenti, quelli trattati con procedure transcatetere spesso gravati da maggiori comorbidità. I dati al momento disponibili riportano simili mortalità, con una maggior necessità di impianto di pace maker definitivo e di supporto dialitico nella popolazione chirurgica [124-127]. La correzione del malposizionamento, del folding e della degenerazione delle sutureless con procedure “Valve-in-Valve” è riportata in letteratura tanto che la Perceval Plus è stata creata con caratteristiche tali da agevolare potenziali future procedure transcatetere [128-135].

BIBLIOGRAFIA

1. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954; 35(5):673–68323.
2. Magovern GJ, Cromie hw. Sutureless prosthetic heart valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:726-36
3. Actis Dato A. Cinquant'anni di Cardiochirurgia. Ed Minerva Medica 2002.
4. Magovern GJ, Kent EM, Cromie HW et al Sutureless Aortic and mitral prosthetic valves. Clinical results and operative technique on sixty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:346-61.
5. Magovern GJ, Liebler GA, Park SB et al Twenty-five-year review of Magovern-Cromie sutureless aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1989;48(3 Suppl.):S33-4.
6. Zlotnik AY, Shiran A, Lewis BS, Aravot D. A perfectly functioning Magovern-Cromie sutureless prosthetic aortic valve 42 years after implantation. *Circulation* 2008; 117:e1–e2.
7. Sadowski J Kapelak B, Pfitzner R, Bartuś K.Sutureless aortic valve bioprosthesis '3F/ATS Enable'--4.5 years of a single-centre experience. *Kardiol Pol.* 2009 Aug;67(8A):956-63.
8. Wendt D, Thielmann M, Buck T, Jánosi RA, Bossert T, Pizanis N, Kamler M, Jakob H.First clinical experience and 1-year follow-up with the sutureless 3F-Enable aortic valve prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008.
9. Martens S, Zierer A, Ploss A, Sirat S, Miskovic A, Moritz A, Doss M. Sutureless Aortic Valve Replacement via Partial Sternotomy. *Innovations (Phila).* 2010 Jan;5(1):12-5.
10. Englberger L, Carrel TP, Doss M, Sadowski J, Bartus K, Eckstein FF, Asch FM, Martens S. Clinical performance of a sutureless aortic bioprosthesis: five-year results of the 3f Enable long-term follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Oct;148(4):1681-7.
11. Vola M, Campisi S, Gerbay A, Fuzellier JF, Ayari I, Favre JP, Faure M, Morel J, Anselmi A. Sutureless prostheses and less invasive aortic valve replacement: just an issue of clamping time? *Ann Thorac Surg.* 2015 May;99(5):1518-23.

12. Concistrè G, Miceli A, Chiaramonti F, Glauber M. Delayed dislocation of a sutureless aortic bioprosthesis: the first case. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jun;14(6):892-3.
13. Concistrè G, Santarpino G, Pfeiffer S, Farneti P, Miceli A, Chiaramonti F, Solinas M, Glauber M, Fischlein T. Two alternative sutureless strategies for aortic valve replacement: a two-center experience. *Innovations (Phila)*. 2013 Jul-Aug;8(4):253-7.
14. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, Kempfert J, Gillam L, Schmitz C, Wahlers TC, Wippermann J, Mohr FW, Roth M, Skwara A, Rahmanian P, Wiedemann D, Borger MA. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):110-5; discussion 115-6.
15. Woldendorp K, Doyle MP, Bannon PG, Misfeld M, Yan TD, Santarpino G, Berretta P, Di Eusanio M, Meuris B, Cerillo AG, Stefano P, Marchionni N, Olive JK, Nguyen TC, Solinas M, Bianchi G. Aortic valve replacement using stented or sutureless/rapid deployment prosthesis via either full-sternotomy or a minimally invasive approach: a network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Sep;9(5):347-363.
16. Andreas M, Berretta P, Solinas M, Santarpino G, Kappert U, Fiore A, Glauber M, Misfeld M, Savini C, Mikus E, Villa E, Phan K, Fischlein T, Meuris B, Martinelli G, Teoh K, Mignosa C, Shrestha M, Carrel TP, Yan T, Laufer G, Di Eusanio M. Minimally invasive access type related to outcomes of sutureless and rapid deployment valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Nov 1;58(5):1063-1071.
17. Laufer G, Haverich A, Andreas M, Mohr FW, Walther T, Shrestha M, Rahmanian P, Holzhey D, Roth M, Schmitz C, Schramm R, Giot C, Wahlers TCW. Long-term outcomes of a rapid deployment aortic valve: data up to 5 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Aug 1;52(2):281-287.
18. Barnhart GR, Accola KD, Grossi EA, Woo YJ, Mumtaz MA, Sabik JF, Slachman FN, Patel HJ, Borger MA, Garrett HE Jr, Rodriguez E, McCarthy PM, Ryan WH, Duhay FG, Mack MJ, Chitwood WR Jr; (TRANSFORM Trial Investigators. Multicenter Experience With Rapid Deployment Edwards INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement) US clinical trial: Performance of a

- rapid deployment aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb;153(2):241-251.e2.
19. Breitenbach I, Wimmer-Greinecker G, Bockeria LA, Sadowski J, Schmitz C, Kapelak B, Bartus K, Muratov R, Harringer W, Sutureless aortic valve replacement with the Trilogy Aortic Valve System: multicenter experience *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Oct;140(4):878-84, 884.e1.
 20. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial). *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:978-86.
 21. Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, Flameng WJ, Fischlein T, Laborde F, Haverich A. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg.* 2014 Oct;98(4):1294-300.
 22. Fischlein T, Folliguet T, Meuris B, Shrestha ML, Roselli EE, McGlothlin A, Kappert U, Pfeiffer S, Corbi P, Lorusso R; Perceval Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement Investigators. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;161(3):920-932.
 23. Flynn CD, Williams ML, Chakos A, Hirst L, Muston B, Tian DH. Sutureless valve and rapid deployment valves: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Sep;9(5):364-374.
 24. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprothetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316-21.
 25. Hammermeister K, 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.
 26. Rallidis LS, Moysakis IE, Ikonomidis I, et al. Natural history of early aortic paraprothetic regurgitation: a five-year follow-up. *Am Heart J* 1999;138:351-7.
 27. Ando T, Briasoulis A, Telila T, et al. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:135-47.

28. Ram E, Amunts S, Zuroff E, et al. Outcomes of isolated surgical aortic valve replacement in the era of transcatheter aortic valve implantation. *J Card Surg* 2020;35:1452-7.
29. Iturra SA, Suri RM, Greason KL, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in moderate risk patients: implications for determination of equipoise in the transcatheter era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:127-32.
30. Van Mieghem NM, Head SJ, de Jong W, et al. Persistent annual permanent pacemaker implantation rate after surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1143-9.
31. Mehaffey JH, Haywood NS, Hawkins RB, et al. Need for Permanent Pacemaker After Surgical Aortic Valve Replacement Reduces Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg* 2018;106:460-5.
32. Sadri V, Bloodworth CH, Madukauwa-David ID, et al. A mechanistic investigation of the EDWARDS INTUITY Elite valve's hemodynamic performance. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:9-17.
33. Haverich A, Wahlers TC, Borger MA, et al. Three-year hemodynamic performance, left ventricular mass regression, and prosthetic-patient mismatch after rapid deployment aortic valve replacement in 287 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2854-60.
34. Cerillo AG, Amoretti F, Mariani M, et al. Increased Gradients After Aortic Valve Replacement With the Perceval Valve: The Role of Oversizing. *Ann Thorac Surg* 2018;106:121-8.
35. Lam KY, Reardon MJ, Yakubov SJ, Modine T, Fremes S, Tonino PAL, Tan ME, Gleason TG, Harrison JK, Hughes GC, Oh JK, Head SJ, Huang J, Deeb GM. Surgical sutureless and sutured aortic valve replacement in low-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar 29:S0003-4975(21)00574-9.
36. Sohn SH, Kang Y, Kim JS, Choi JW, Jang MJ, Hwang HY. Direct comparison of rapid deployment versus sutureless aortic valve replacement: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2021 Apr;13(4):2203-2215.
37. Di Eusanio M, Berretta P. The sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement international registry: lessons learned from more than 4,500 patients. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Jul;9(4):289-297.
38. Di Eusanio M, Phan K, Berretta P, Carrel TP, Andreas M, Santarpino G, Di Bartolomeo R, Folliguet T, Meuris B, Mignosa C, Martinelli G, Misfeld M,

- Glauber M, Kappert U, Shrestha M, Albertini A, Teoh K, Villa E, Yan T, Solinas M. Sutureless and Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement International Registry (SURD-IR): early results from 3343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Oct 1; 54(4):768-773.
39. Berretta P, Andreas M, Carrel TP, Solinas M, Teoh K, Fischlein T, Santarpino G, Folliguet T, Villa E, Meuris B, Mignosa C, Martinelli G, Misfeld M, Glauber M, Kappert U, Savini C, Shrestha M, Phan K, Albertini A, Yan T, Di Eusanio M. Minimally invasive aortic valve replacement with sutureless and rapid deployment valves: a report from an international registry (Sutureless and Rapid Deployment International Registry)†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Oct 1; 56(4):793-799.
40. Mikus E, Calvi S, Tavazzi L, Brega C, Tripodi A, Pin M, Manfrini M, Zucchetta F, Tenti E, Albertini A. Pacemaker need after sutureless aortic valve replacement: the role of the learning curve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021 Feb 1;22(2):133-138.
41. D'Onofrio A, Salizzoni S, Filippini C, Tessari C, Bagozzi L, Messina A, Troise G, Tomba MD, Rambaldini M, Dalén M, Alamanni F, Massetti M, Mignosa C, Russo C, Salvador L, Di Bartolomeo R, Maselli D, De Paulis R, Alfieri O, De Filippo CM, Portoghese M, Bortolotti U, Rinaldi M, Gerosa G. Surgical aortic valve replacement with new-generation bioprostheses: Sutureless versus rapid-deployment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb;159(2):432-442.e1.
42. Wesselink RM, de Boer A, Morshuis WJ, et al. Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1141-5.
43. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N, et al. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:21-6.
44. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:814-22.
45. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, de Vincentiis C, Pistuddi V. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2012 Nov;21(6):732-9.
46. Lorusso R, Folliguet T, Shrestha M, Meuris B, Kappetein AP, Roselli E, Klersy C, Nozza M, Verhees L, Larracas C, Goisis G, Fischlein T. Sutureless versus Stented

- Bioprostheses for Aortic Valve Replacement: The Randomized PERSIST-AVR Study Design. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Mar;68(2):114-123.
47. Paparella D, Santarpino G, Moscarelli M, Guida P, Santis A, Fattouch K, Martinelli L, Coppola R, Mikus E, Albertini A, Giglio MD, Gregorini R, Speziale G. Minimally invasive aortic valve replacement: short-term efficacy of sutureless compared with stented bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 May 13:ivab070.
48. Phan K., Tsai Y.C., Niranjana N., Bouchard D., Carrel T.P., Dapunt O.E., et al.: Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2015; 4: pp. 100-111.
49. Santarpino G, Pfeiffer S, Concistré G, Grossmann I, Hinzmann M, Fischlein T. The Perceval S aortic valve has the potential of shortening surgical time: does it also result in improved outcome? *Ann Thorac Surg* 2013;96:77–81.
50. Pollari F, Santarpino G, Dell'Aquila AM, Gazdag L, Alnahas H, Vogt F et al. Better short-term outcome by using sutureless valves: a propensity-matched score analysis. *Ann Thorac Surg* 2014;98:611–6.
51. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Lojonen P, Tarkiainen P, Virkkilä M, Tarkka M. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2009 Sep;24(5):297-305.
52. Ghanta RK, Lapar DJ, Kern JA, Kron IL, Speir AM, Fonner EJr et al. Minimally invasive aortic valve replacement provides equivalent outcomes at reduced cost compared with conventional aortic valve replacement: a real-world multi-institutional analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1060–5.
53. Shehada SE, Elhmidi Y, Mourad F, Wendt D, El Gabry M, Benedik J et al. Minimal access versus conventional aortic valve replacement: a meta-analysis of propensity-matched studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2017;25:624–32.
54. Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, Dohmen P, Candolfi P, Misfeld M et al. Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:11–7.
55. Paparella D, Malvindi PG, Santarpino G, Moscarelli M, Guida P, Fattouch K et al. Full sternotomy and minimal access approaches for surgical aortic valve

- replacement: a multicentre propensity-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:709–16
56. Solinas M, Bianchi G, Chiaramonti F, Margaryan R, Kallushi E, Gasbarri T, Santarelli F, Murzi M, Farneti P, Leone A, Simeoni S, Varone E, Marchi F, Glauber M, Concistrè G. Right anterior mini-thoracotomy and sutureless valves: the perfect marriage. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Jul;9(4):305-313.
57. Pfeiffer S, Dell'aquila AM, Vogt F, Kalisnik JM, Sirch J, Fischlein T, Santarpino G. Efficacy of sutureless aortic valves in minimally invasive cardiac surgery: an evolution of the surgical technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017 Oct;58(5):731-738.
58. Concistrè G, Chiaramonti F, Bianchi G, Cerillo A, Murzi M, Margaryan R, Farneti P, Solinas M. Aortic Valve Replacement With Perceval Bioprosthesis: Single-Center Experience With 617 Implants. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):40-46.
59. Glauber M, Moten SC, Quaini E, Solinas M, Folliguet TA, Meuris B, Miceli A, Oberwalder PJ, Rambaldini M, Teoh KH, Bhatnagar G, Borger MA, Bouchard D, Bouchot O, Clark SC, Dapunt OE, Ferrarini M, Fischlein TJ, Laufer G, Mignosa C, Millner R, Noirhomme P, Pfeiffer S, Ruyra-Baliarda X, Shrestha ML, Suri RM, Troise G, Gersak B. International Expert Consensus on Sutureless and Rapid Deployment Valves in Aortic Valve Replacement Using Minimally Invasive Approaches. *Innovations (Phila)*. 2016 May-Jun;11(3):165-73.
60. Gilmanov D, Solinas M, Farneti PA, Cerillo AG, Kallushi E, Santarelli F, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement: 12-year single center experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015 Mar;4(2):160-9.
61. Borger MA, Moustafine V, Conradi L, Knosalla C, Richter M, Merk DR, Doenst T, Hammerschmidt R, Treede H, Dohmen P, Strauch JT. A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2015;99:17-25.
62. Andreas M, Wallner S, Habrtheuer A, Rath C, Schauerl M, Binder T, Beitzke D, Rosenhek R, Loewe C, Wiedemann D, Kocher A, Laufer G. Conventional versus rapid-deployment aortic valve replacement: a single-centre comparison between the Edwards Magna valve and its rapid-deployment successor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jun;22(6):799-805.

63. Belluschi I, Moriggia S, Giacomini A, Del Forno B, Di Sanzo S, Blasio A, Scafuri A, Alfieri O. Can Perceval sutureless valve reduce the rate of patient-prosthesis mismatch?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jun 1;51(6):1093-1099.
64. Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S, Ferrarini M, Lio A, Glauber M. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 16;7(4):e006091.
65. Nguyen A, Stevens LM, Bouchard D, Demers P, Perrault LP, Carrier M. Early Outcomes with Rapid-deployment vs Stented Biological Valves: A Propensity-match Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Spring 2018;30(1):16-23.
66. Sohn SH, Jang MJ, Hwang HY, Kim KH. Rapid deployment or sutureless versus conventional bioprosthetic aortic valve replacement: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2402-2412.e5.
67. Ensminger S., Fujita B., Bauer T., Möllmann H., Beckmann A., Bekerredjian R., et. al.: Rapid deployment versus conventional bioprosthetic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: pp. 1417-1428.
68. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, Misfeld M, Folliguet T, Haverich A, Laborde F. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan; 49(1):234-41.
69. D'Onofrio A, Tessari C, Cibin G, Lorenzoni G, Martinelli GL, Solinas M, Gerosa G; INTU-ITA group. Clinical And Hemodynamic Outcomes Of Rapid-Deployment Aortic Bioprostheses. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 May 9:S1043-0679(21)00200-8.
70. Erdogan HB, Kayalar N, Ardal H, et al. Risk factors for requirement of permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement. *J Card Surg* 2006; 21:211–215. discussion 216–217.
71. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:108–112.
72. Mazine A, Teoh K, Bouhout I, et al. Sutureless aortic valve replacement: a Canadian multicentre study. *Can J Cardiol* 2015; 31:63–68.11.

73. Van Boxtel AG, Houthuizen P, Hamad MA, et al. Postoperative conduction disorders after implantation of self expandable sutureless Perceval S bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2014; 23:319–324.
74. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, et al. Long-Term Mortality Effect of Early Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1259-64.
75. Fischlein T, Meuris B, Folliguet T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Cerutti E, Asch FM, Haverich A; CAVALIER Trial Investigators. Midterm outcomes with a sutureless aortic bioprosthesis in a prospective multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jan 13:S0022-5223(21)00001-5.
76. Moscarelli M, Santarpino G, Athanasiou T, Mastroberto P, Fattouch K, Nasso G, Speziale G A pooled analysis of pacemaker implantation after Perceval sutureless aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 May 14:ivab137.
77. Ribeiro IB , Ruel M. Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: a widely applicable, simple, and stepwise approach. *Innovations (Phila)* 2019;14:321–9.
78. Mugnai G, Moran D, Nijs J, Chierchia GB, Velagic V, Ströker E et al. Electrocardiographic and clinical predictors of permanent pacemaker insertion following Perceval sutureless aortic valve implantation. *J Electrocardiol* 2019;56:10–14
79. González Barbeito M, Estévez-Cid F, Pardo Martínez P, et al. Surgical technique modifies the postoperative atrioventricular block rate in sutureless prostheses. *J Thorac Dis* 2019;11:2945-54.
80. Yanagawa B, Cruz J, Boisvert L, et al. A simple modification to lower incidence of heart block with sutureless valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:630-2.
81. Fischlein T, Gersak B, Pfeiffer S. How to prevent a pacemaker implantation after sutureless bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:635-6.
82. Vogt F, Moscarelli M, Nicoletti A, et al. Sutureless aortic valve and pacemaker rate: from surgical tricks to clinical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2019; 108:99–105.

83. Lazkani M., Yerasi C., Prakash S., Pershad A., Fang K.: Permanent pacemaker implantation and paravalvular leak rates following sutureless aortic valve operations. *J Card Surg* 2018; 33: pp. 808-817.
84. Malaisrie S.C., Mumtaz M.A., DiGiorgi P.L., et. al.: Best practices of aortic valve replacement with the Edwards Intuity Elite valve. *Ann Thorac Surg* 2020; 109: pp. 1289-1293.
85. Chauvette V., Mazine A., Bouchard D.: Ten-year experience with the Perceval S sutureless prosthesis: lessons learned and future perspectives. *J Vis Surg* 2018; 4: pp. 1-8.
86. Baran C., Durdu M.S., Gumus F., et. al.: Sutureless aortic valve replacement with concomitant valvular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: pp. 2414-2422.
87. Kaku Y, Segurola R.J., Rego A., McCarthy P.M., Malaisrie S.C.: Alternative implantation technique for rapid deployment valve. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: pp. e291-e292.
88. Erfe JM, Malaisrie SC, Andrei AC, Pham DT, Churyla A, Kruse J, Piotter C, Xu Y, McCarthy PM. Outcomes of Sutureless/Rapid Deployment Valves Compared to Traditional Bioprosthetic Aortic Valves. *Ann Thorac Surg.* 2021 Jun;111(6):1884-1891.
89. Group S. Perceval sutureless aortic heart valve instruction for use. In: HVV_LS-850-0002 Rev X03. 2015.
90. Williams ML, Flynn CD, Mamo AA, Tian DH, Kappert U, Wilbring M, Folliguet T, Fiore A, Miceli A, D'Onofrio A, Cibin G, Gerosa G, Glauber M, Fischlein T, Pollari F. Long-term outcomes of sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Jul;9(4):265-279.
91. Szeceł D, Eurlings R, Rega F, Verbrugge P, Meuris B. Perceval Sutureless Aortic Valve Implantation: Midterm Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2021 Apr;111(4):1331-1337.
92. Lio A, Miceli A, Solinas M, Glauber M. Initial experience with sutureless sorin perceval S aortic prosthesis for the treatment of prosthetic valve endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(6):501-3.

93. Roselló-Díez E, Cuerpo G, Estévez F, Muñoz-Guijosa C, Tauron M, Cuenca JJ, et al. Use of the perceval sutureless valve in active prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1168–74.
94. Weymann A, Konertz J, Laule M, Stangl K, Dohmen PM. Are sutureless aortic valves suitable for severe high-risk patients suffering from active infective aortic valve endocarditis? *Med Sci Monit*. 2017;23:2782–7.
95. Karangelis D, Krommydas A, Mitropoulos FA. An alternative approach for complicated prosthetic aortic valve endocarditis. *Surg Case Rep*. 2021 May 26;7(1):131.
96. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistrè G., Fischlein T.: REDO aortic valve replacement: the sutureless approach. *J Heart Valve Dis* 2013; 22: pp. 615-620.
97. Folliguet T.A., Laborde F.: Sutureless Perceval aortic valve replacement in aortic homograft. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: pp. 1866-1868.
98. Santarpino G, Berretta P, Kappert U, Teoh K, Mignosa C, Meuris B, Villa E, Albertini A, Carrel TP, Misfeld M, Martinelli G, Phan K, Miceli A, Folliguet T, Shrestha M, Solinas M, Andreas M, Savini C, Yan T, Fischlein T, Di Eusanio M. Minimally Invasive Redo Aortic Valve Replacement: Results From a Multicentric Registry (SURD-IR). *Ann Thorac Surg*. 2020 Aug;110(2):553-557.
99. Glauber M, Kent WDT, Asimakopoulos G, Troise G, Padrò JM, Royse A, Marnette JM, Noirhomme P, Baghai M, Lewis M, Di Bacco L, Solinas M, Miceli A. Sutureless Valve in Repeated Aortic Valve Replacement: Results from an International Prospective Registry. *Innovations (Phila)*. 2021 May-Jun;16(3):273-279.
100. Santarpino G, Pfeiffer S, Fischlein T. Sutureless valve implantation in a patient with bicuspid aortic valve. *Int J Cardiol* 2012;157:e21-2.
101. Nguyen A, Fortin W, Mazine A, et al. Feasibility and outcomes of sutureless valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:851-7
102. Nguyen A, Fortin W, Mazine A, et al. Feasibility and outcomes of sutureless valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:851-7.
103. Durdu MS, Gumus F, Ozcinar E, et al. Sutureless Valve Replacement Through a Right Anterior Mini-thoracotomy in Elderly Patients With Stenotic Bicuspid Aortic Valve. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;31:458-64.

104. Glauber M, Ferrarini M, Lio A, et al. Dealing with a stenotic bicuspid aortic valve: Is this still an off-label procedure for a sutureless valve? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:858-9.
105. Chiariello GA, Villa E, Messina A, et al. Dislocation of a sutureless prosthesis after type I bicuspid aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:e87-9.
106. Amir A, Moore A, Carvalho G, et al. A story of migration of a surgically implanted aortic sutureless. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:464-6.
107. Miceli A, Berretta P, Fiore A, Andreas M, Solinas M, Santarpino G, Kappert U, Misfeld M, Savini C, Albertini A, Villa E, Phan K, Fischlein T, Meuris B, Martinelli G, Teoh K, Mignosa C, Shrestha M, Carrel TP, Yan TD, Glauber M, Di Eusanio M. Sutureless and rapid deployment implantation in bicuspid aortic valve: results from the sutureless and rapid-deployment aortic valve replacement international registry. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Jul;9(4):298-304.
108. Tsai FC, Li HY, Chou AH, Huang HC, Gersak B. Modified Implant Technique of Perceval Sutureless Valve in Congenital Type 0 Bicuspid Valve Stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2021 May;111(5):e369-e371.
109. Gilmanov DSh, Solinas M, Kallushi E, Gasbarri T, Bianchi G, Farneti PA, Glauber M. Sutureless aortic valve replacement for aortic incompetence. *J Card Surg*. 2015 May;30(5):391-5.
110. Berretta P, Arzt S, Fiore A, Carrel TP, Misfeld M, Teoh K, Villa E, Albertini A, Fischlein T, Martinelli G, Shrestha M, Savini C, Miceli A, Santarpino G, Andreas M, Mignosa C, Phan K, Meuris B, Solinas M, Yan T, Di Eusanio M. Current trends of sutureless and rapid deployment valves: an 11-year experience from the Sutureless and Rapid Deployment International Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Nov 1;58(5):1054-1062.
111. Glauber M, Di Bacco L, Cuenca J, Di Bartolomeo R, Baghai M, Zakova D, Fischlein T, Troise G, Viganò G, Solinas M. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement with Sutureless Valves: Results From an International Prospective Registry. *Innovations (Phila)*. 2020 Mar/Apr;15(2):120-130.
112. Bapat V.N., Attia R.Q., Thomas M. Distribution of calcium in the ascending aorta in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation and its relevance to the transaortic approach. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2012;5:470–476.

113. Agha R.A., Borrelli M.R., Farwana R., Koshy K., Fowler A., Orgill D.P., For the SCARE Group The SCARE 2018 statement: updating consensus surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 2018;(60):132–136.
114. Santarpino G, Pfeiffer S, Fischlein T. Perceval sutureless approach in a patient with porcelain aorta unsuitable for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2012;155:168-70.
115. Meuris B., Flameng W.J., Laborde F., Folliguet T.A., Haverich A., Shrestha M. Five- year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;150:84–88.
116. Zannis K., Joffre J., Czitrom D., Folliguet T., Noghin M., Lansac M.N. Aortic valve replacement with the Perceval S bioprosthesis: single- center experience in 143 patients. *J. Heart Valve Dis.* 2014;23:795–802.
117. Folliguet T.A., Laborde F., Zannis K., Ghorayeb G., Haverich A., Shrestha M. Sutureless perceval aortic valve replacement: results of two European centers. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;93:1483–1488.
118. Martinelli GL, Cotroneo A, Stelian E, Benea D, Diena M. A new approach for severe aortic regurgitation in porcelain aorta with sutureless Perceval valve: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;59:124-127.
119. Gatti G, Benussi B, Camerini F et al. Aortic valve replacement within an unexpected porcelain aorta: the sutureless valve option. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:396-8.
120. Mazine A, Minh TH, Bouchard D, Demers P. Sutureless aortic valve replacement in the presence of a mechanical mitral prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Oct;146(4):e27-8.
121. Minh TH, Mazine A, Bouhout I, El-Hamamsy I, Carrier M, Bouchard D, Demers P. Expanding the indication for sutureless aortic valve replacement to patients with mitral disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Oct;148(4):1354-9.
122. Salaun E, Mahjoub H, Dahou A, Mathieu P, Larose É, Després JP, et al. Hemodynamic Deterioration of Surgically Implanted Bioprosthetic Aortic Valves. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:241–51.
123. Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2016;37:2226–39.).

124. Neupane S, Singh H, Lämmer J, Othman H, Yamasaki H, Rosman HS, et al. Meta-Analysis of Transcatheter Valve-in-Valve Implantation Versus Redo Aortic Valve Surgery for Bioprosthetic Aortic Valve Dysfunction. *Am J Cardiol.* 2018;121:1593–600.
125. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92:1404–11.
126. Nalluri N, Atti V, Munir AB, Karam B, Patel NJ, Kumar V, et al. Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo-Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2018;31:661–71.
127. Grubitzsch H, Zobel S, Christ T, Holinski S, Stangl K, Treskatsch S, et al. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:653–9.
128. Arslan Ş, Bayar N, Erkal Z, Köklü E, Çağırıcı G. Valve-in-Valve. Transcatheter valve-in-valve implantation for sutureless bioprosthetic aortic paravalvular leak in the era of COVID-19. *Anatol J Cardiol.* 2021 Mar;25(3):209-211.
129. Vondran M, Abt B, Nef H, Rastan AJ. Allegra Transcatheter Heart Valve inside a Degenerated Sutureless Aortic Bioprosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg Rep.* 2021 Jan;10(1):e1-e5.
130. Savini C, Gliozzi G, Mariani C, Votano D, Leone A, Pacini D. Sutureless aortic valve replacement and direct Sapien 3 valve-in-valve implantation: a challenging case. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Jul;9(4):341-343.
131. Misfeld M, Abdel-Wahab M, Thiele H, Borger MA, Holzhey D. A series of four transcatheter aortic valve replacement in failed Perceval valves. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Jul;9(4):280-288.
132. Mejia J, Itagaki S, Phillips KG, El-Eshmawi A, Stewart A. Attempt at off-label balloon valvuloplasty post-dilation for intuition sutureless valve. *J Card Surg.* 2020 Sep;35(9):2385-2387.
133. Laricchia A, Mangieri A, Colombo A, Giannini F. Perceval sutureless valve migration treated by valve-in-valve with a CoreValve Evolut Pro. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Jul;96(1):225-227.

134. Mangner N, Holzhey D, Misfeld M, Linke A. Treatment of a degenerated sutureless Sorin Perceval® valve using an Edwards SAPIEN 3. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2018;26:364 - 366.
135. Di Eusanio M, Saia F, Pellicciari G, et al. In the era of the valve - in - valve: is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in sutureless valves feasible? *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(2):214 - 217.

Capitolo 8: CASISTICA MARIA CECILIA HOSPITAL

A partire dal 1 Giugno 2013 fino al 31 Marzo 2021 nel Dipartimento CardioToracoVascolare del Maria Cecilia Hospital, sono stati trattati 610 pazienti con impianto di valvola sutureless Livanova Perceval S. I dati dei pazienti sono stati raccolti retrospettivamente e prospettivamente, previa approvazione del Comitato Etico dell'Area Vasta di Romagna. La presenza di bicuspidia aortica tipo I di Sievers è stata considerata la principale controindicazione all'impianto di tale protesi. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con un rapporto tra la giunzione sinotubulare e il diametro dell'anulus superiore a 1.3.

8.1 MATERIALI E METODI

8.1.1 Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche della popolazione generale di pazienti sottoposti ad impianto di protesi sutureless

Le caratteristiche preoperatorie dei Pazienti sono presentate nella tabella 1 (overall). L'età media della popolazione è di 76.33 ± 6.95 di cui 41.8% maschi, con un EuroSCORE logistico mediano di 9.93 ± 8.57 . Nel complesso della popolazione, una percentuale pari al 38.4% (234/610) dei pazienti hanno più di 80 anni. La stenosi valvolare aortica è la patologia predominante con un'incidenza del 82.3% seguita da una valvulopatia mista di stenoin insufficienza 13% e dall'insufficienza aortica pura 4.7%.

Tabella 1. Caratteristiche preoperatorie della popolazione totale

N°= 610	
Età (anni)	76.33 ± 6.95 ; 78 (73-81)
Età > 80 anni	234 (38.4)
Sesso femminile	355 (58.2)
NYHA III-IV	226 (2.7)
BMI	27.4 ± 4.5 ; 27.1 (24.14-30.06)
Diabete mellito	177 (29)
Dislipidemia	453 (74,3%)

Ipertensione	516 (84,6%)
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva	69 (11,3%)
Polivasculopatia	82 (13,4%)
Pregresso infarto miocardico	73 (12%)
Pregresso ictus	17 (2,8%)
Patologia cerebrovascolare	34 (5,6%)
Patologia TSA	61 (10%)
Creatininemia (mg/dl)	1.08 ± 0.65; 0.97 (0.795-1.085)
Dialisi	7 (1.1)
LVEF (%)	59.15 ± 10.52; 60 (55-66)
LVEF 30–50 (%)	97 (15.9%)
LVEF <30 (%)	12 (1.9%)
Pregresso intervento chirurgico	49 (8)
- Valvolare aortico	39 (6.4)
- Coronarico	7 (1.1)
- Altro	3 (0.5)
Emergenza/urgenza	78 (12.8)
EuroSCORE logistico	9.93 ± 8.57; 7.64 (5.13-11.39)
EuroSCORE II	4.22 ± 5.76; 2.51 (1.51-4.537)
Ritmo cardiaco all'ingresso	
- Fibrillazione atriale	110 (18)
- Pacemaker definitivo	17 (2.8)
Valvola bicuspid	30 (4.9)
Valvola unicuspid	1 (0.2)
Indicazione chirurgica	
- Stenosi aortica	502 (82.3)
- Insufficienza aortica	29 (4.7)
- Mista	79 (13)
Endocardite attiva	18 (3)

LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association. Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

I gradienti di picco e medi preoperatori delle stenosi aortiche sono risultati rispettivamente di 79.7 ± 21.9 and 48.3 ± 13.4 mmHg, con un'area valvolare media di 0.7 ± 0.2 cm². Sono stati trattati con Perceval S 39 pazienti precedentemente sottoposti a sostituzione valvolare aortica con protesi e 18 con endocardite attiva.

8.1.2 Metodo statistico

I dati continui sono presentati come media e deviazione standard (SD) o mediana e range interquartile (IQR); i dati categorici sono presentati come la frequenza e la percentuale. I confronti tra i gruppi sono stati realizzati con il t-test, il test di Wilcoxon-Mann-Whitney, il test Chi-quadro, il test esatto di Fisher a seconda dei casi. Tutti i test sono stati a 2 code. Tutti i test statistici erano a due code e p-value di 0,05 o meno sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il pacchetto software usando IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, New York, USA: IBM Corp.

8.2 RISULTATI

La protesi sutureless Perceval S è stata impiantata dai chirurghi sottoposti ad uno specifico training e certificazione per l'impianto. Gli accessi chirurgici effettuati includono la sternotomia mediana tradizionale (210 pazienti), la ministernotomia (216 pazienti) e la minitoracotomia (184 pazienti) (Tab.2). La popolazione include 456 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata e 154 sottoposti a procedure combinate con rivascolarizzazione miocardica (20.5%), plastica o sostituzione valvolare mitralica (4.6%), plastica della tricuspide (1.1%) o altro (1.8%). Un'alterazione del ritmo cardiaco era presente in 127 pazienti, di cui 110 erano affetti da fibrillazione atriale e 17 portatori di pacemaker definitivo. Il tempo di circolazione extracorporea e di clampaggio medio sono stati rispettivamente $63,18 \pm 33$ min e di $48,88 \pm 25$. In 11 (1.8%) pazienti è stato necessario effettuare un secondo clampaggio aortico per ottimizzare il posizionamento della bioprotesi.

Tabella 2. Caratteristiche intraoperatorie della popolazione generale

N°= 610	
Tempo di circolazione extracorporea	$63,18 \pm 33,64$; 55 (43-74)
Tempo di clampaggio	$48,88 \pm 25,85$; 42 (33-58)
Approccio	
- Sternotomia	211 (34,6%)
- Ministernotomia	216 (35,4%)
- Minitoracotomia	184 (30,2%)
Procedure concomitanti	
- CABG	125 (20,5%)
- PLM/SVM	28 (4,6%)
- PLT	7 (1,1%)
- Altro	11 (1,8%)
Perceval size	
- S	137 (22,5%)
- M	226 (37%)
- L	176 (28,9%)
- XL	71 (11,6%)
Necessità di ri-clampare l'aorta	11 (1,8%)

Le variabili continue vengono espresse con media \pm dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

Tabella 3. Caratteristiche postoperatorie

N°= 610	
Trasfusioni di emocomponenti	370 (60,7%)
Infarto perioperatorio	2 (0,3%)
Tamponamento cardiaco	11 (1,8%)
Supporto inotropo/IABP	44 (7,2%)
Delirium	44 (7,2%)
Stroke	18 (3%)
Revisione per sanguinamento	21 (3,4%)
Insufficienza renale	54 (8,9%)
Dialisi	14 (2,3%)
Impianto di pacemaker	39 (6,4%)
Fibrillazione atriale	169 (27,7%)
Ventilazione >72 ore o reintubazione	34 (5,6%)
Sepsi	16 (2,6%)
Ischemia intestinale	0 (0%)
Deiscenza della ferita	9 (1,5%)
Insufficienza	
- Intraprotesica	34 (5,6%)
- Paraprotesica	41 (6,7%)
Grado di Insufficienza	
- lieve	69 (11,3%)
- moderato	7 (1,1%)
Gradiente massimo (mmHg)	26,04±9,5; 25 (19-31)
Gradiente medio (mmHg)	14,18 ± 5,45; 13 (10-17)
Ore di ventilazione	14,87 ± 35,03; 7 (5-11)
Giorni in terapia intensiva	3,38 ± 3,9; 2 (2-3)
Giorni di ricovero	9,25 ± 6,3; 7 (7-9)
Mortalità ospedaliera	18 (3%)

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

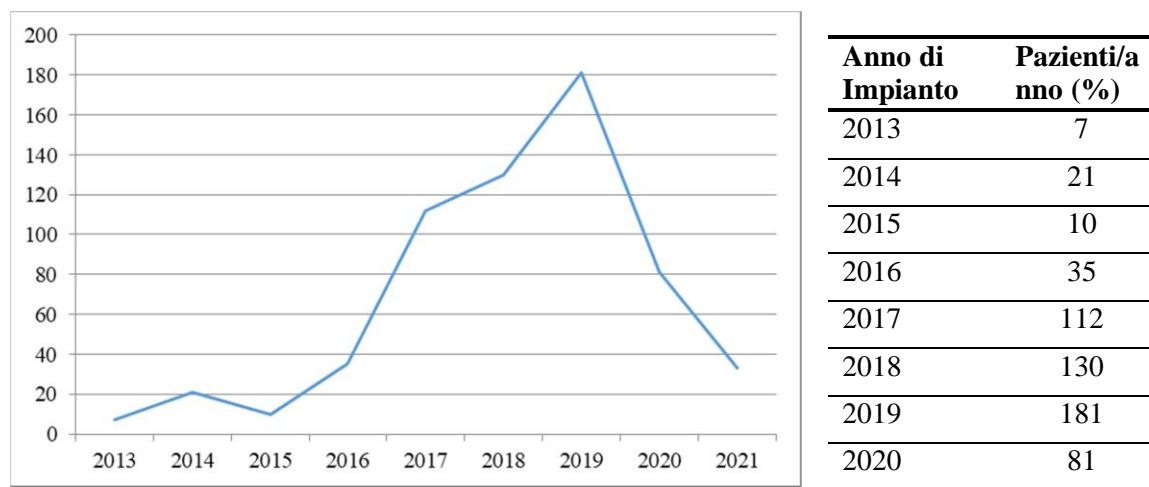
L'ecocardiogramma effettuato nel postoperatorio mostra gradienti massimi e medi rispettivamente di 26.04 ± 9.5 e di 14.18 ± 53.45 (Tab.3). I gradienti delle protesi in base al diametro sono elencati in tabella 4. Assenza di insufficienza aortica para o intraprotetica è presente nell'88% dei pazienti. In 7 Pazienti l'insufficienza veniva giudicata moderata, nei restanti lieve.

Tabella 4. Gradienti protesici per sizing protesico

Gradiente protesico	Gradiente massimo (mmHg)	Gradiente medio (mmHg)
S (n°137)	30.15 ± 9.46 [30]	16.83 ± 6.07 [16]
M (n°226)	27.04 ± 9.94 [26]	14.66 ± 5.36 [15]
L (n°176)	23.52 ± 8.11 [23]	12.72 ± 4.5 [12]
XL (n°71)	21.17 ± 6.79 [21]	11.10 ± 3.85 [11]

Le variabili continue vengono espresse con media \pm dev.standard; mediana (range interquartile).

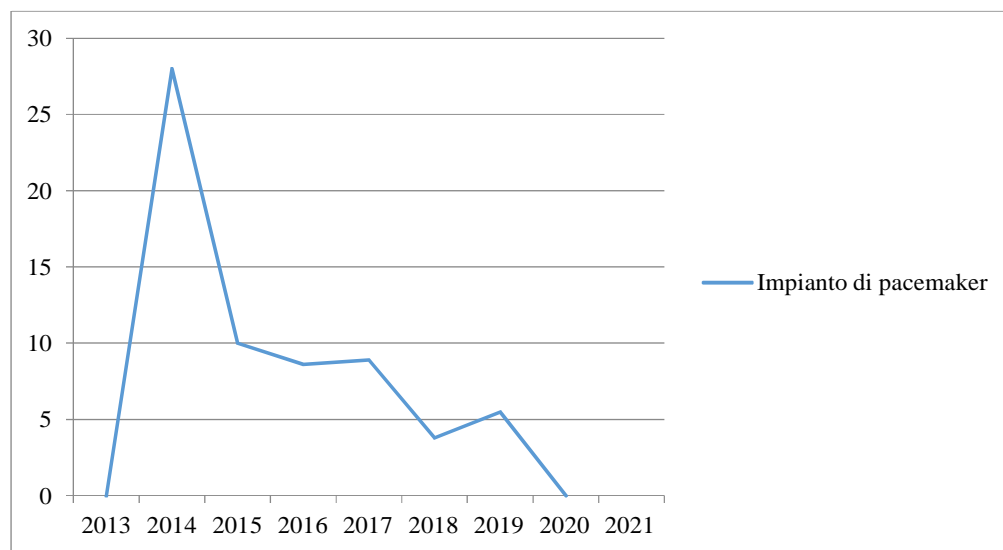
Figura 1: Numero di pazienti trattati con Perceval nel Nostro Centro per anno



Non si sono osservati decessi in sala operatoria e la mortalità complessiva è risultata paria al 3%. L'incidenza di impianto di pacemaker risulta attualmente del 5.9% (36/610), ma si è assistito ad un progressivo calo di questa percentuale negli anni come mostrato dalla figura 2, raggiungendo valori intorno al 4%, percentuale simile a quella ottenuta con le protesi suture (Fig.2).

Relativamente ai dati di follow up a medio termine, la libertà da eventi cardiovascolari è risultata pari al 92% a 4 anni (Fig.3), mentre la sopravvivenza a distanza è risultata pari al 67% a 5 anni (Fig.4) ricordando che si tratta di una popolazione di età media pari a 76.33 anni.

Figura 2: Numero di impianti di Pacemaker definitivi per anno



Anno di Impianto	Incidenza di impianto di pacemaker (%)
2013	0
2014	28
2015	10
2016	8,6
2017	8,9
2018	3,8
2019	5,5
2020	0

Figura 3: Libertà da eventi cardiovascolari

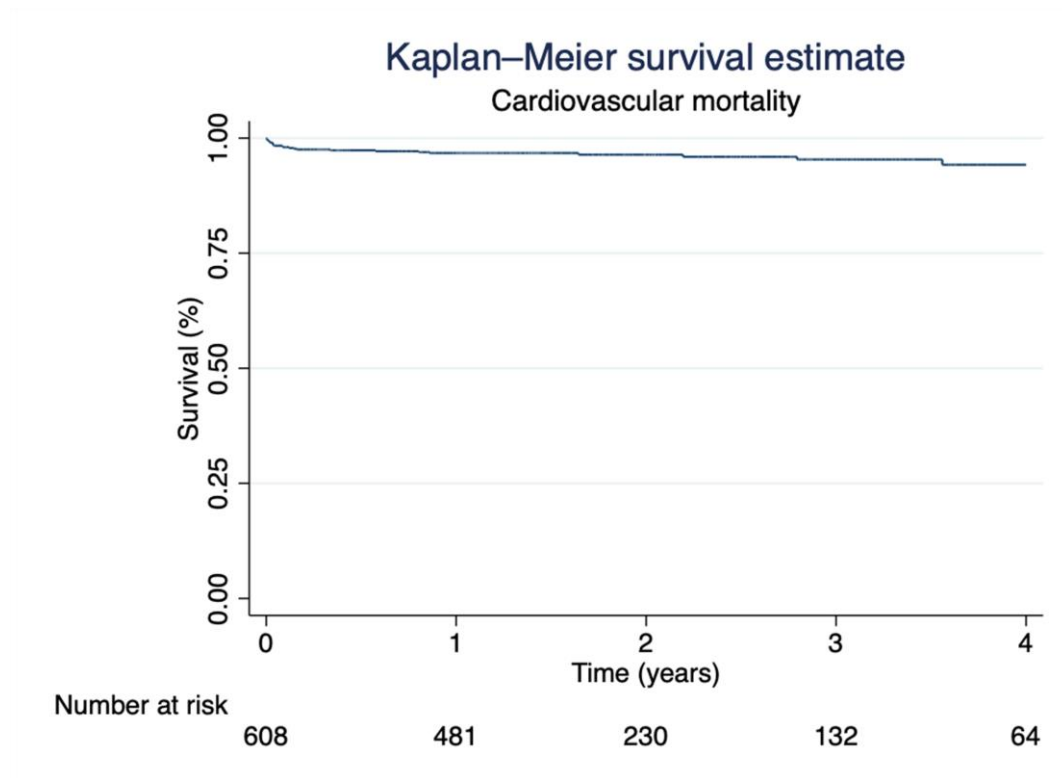
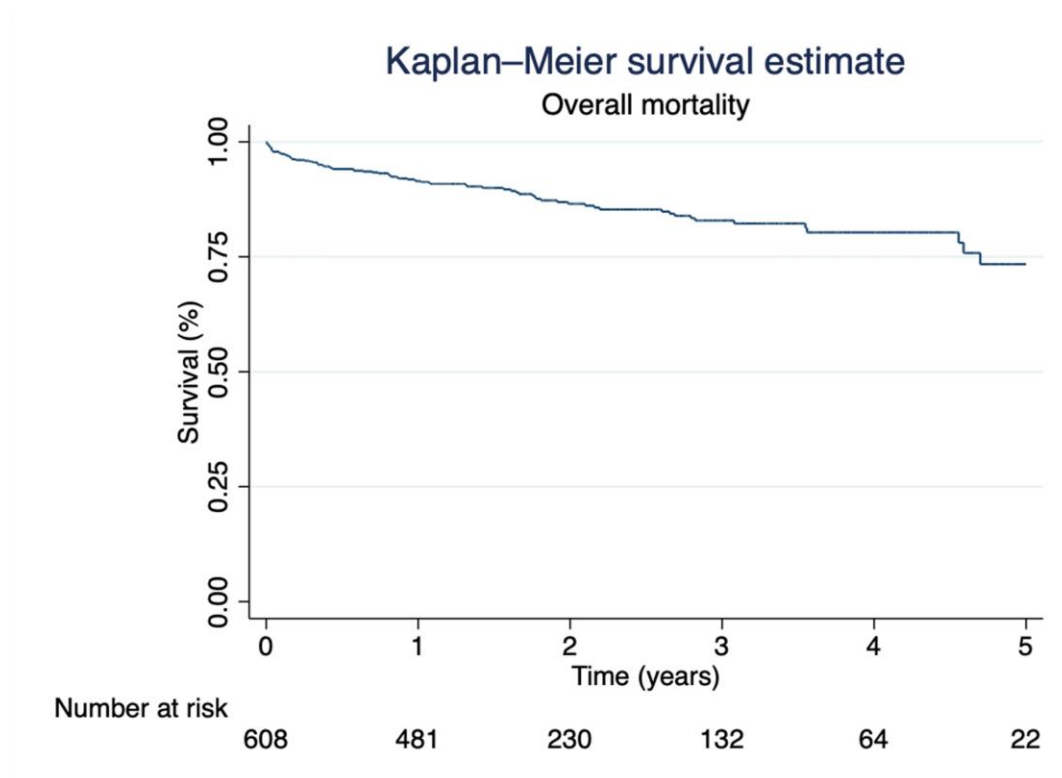


Figura 4: Sopravvivenza a distanza



8.3 DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Le protesi sutureless Perceval sono associate a buone performance emodinamiche come noto da numerosi dati di letteratura. Tuttavia parallelamente viene attribuita a tale protesi un'elevata incidenza di impianto di pacemaker postoperatoria. Tuttavia pubblicazioni recenti mettono in risalto una riduzione dell'incidenza di impianto di pacemaker nel tempo, presumibilmente correlata alla tecnica e modalità di impianto di queste protesi. Il registro internazionale SURD-IR ha mostrato un netto decremento dell'incidenza di pacemaker nel tempo, passando dal 20.6% al 5.6% come già discusso nel capitolo precedente. La nostra casistica risulta coerente con il progressivo calo di incidenza di impianto di pacemaker secondaria presumibilmente alla curva di apprendimento. Considerando che la tecnica di impianto adottata negli ultimi anni è sempre la medesima, seguiamo infatti pedissequamente le indicazioni della casa produttrice, attribuiamo la ridotta incidenza ad un'accurato sizing protesico volto principalmente ad evitare l'oversizing ed ad un posizionamento non troppo basso della protesi al fine di evitare di danneggiare il tessuto di conduzione.

8.4 SOTTOPOPOLAZIONE DI PAZIENTI TRATTATI CON SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA ISOLATA

All'interno della popolazione di 610 pazienti trattati con impianto di valvola sutureless Livanova Perceval S nel Dipartimento CardioToracoVascolare del Maria Cecilia Hospital, 456 sono stati sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata. Abbiamo confrontato quindi in un primo tempo i pazienti sottoposti a sternotomia mediana (n=66) con quelli che avevano subito un approccio mini invasivo (n=390). La numerosità del campione è estremamente differente come pure le caratteristiche cliniche delle popolazioni: come si vede in tabella 5 i due gruppi differiscono sia per classi di rischio secondo EUROscore logistico e II ($p<0.001$) sia per l'incidenza di pregresso intervento chirurgico ($p<0.001$) ed endocardite attiva ($p<0.001$). Questo è giustificato dal fatto che l'approccio mini-invasivo sia esso mini-toracotomico o mini-sternotomico è quello di scelta nel nostro centro in caso di valvulopatia aortica isolata. La sternotomia mediana viene pertanto in gran parte riservata a pazienti che arrivano in emergenza, con endocarditi attive in cui spesso oltre alla patologia valvolare è presente un ascesso anulare o ancora in caso di pregressi interventi, situazione questa in cui alcuni chirurghi preferiscono un approccio tradizionale a quello mini invasivo in ministernotomia.

Tabella 5. Caratteristiche preoperatorie

N°= 456	Sternotomia mediana	Chirurgia mini-invasiva	p
	N°= 66	N°= 390	
Età (anni)	76.5 ± 6.3; 77 (71-82)	76.2 ± 7.1; 77 (73-81)	0.767
Età > 80 anni	21 (31.8)	119 (30.5)	0.885
Sesso femminile	45 (68.2)	241 (61.8)	0.339
NYHA III-IV	36 (55.4)	138 (35.4)	0.002
BMI	27.4 ± 5.4; 26.2 (23.9-30.1)	27.7 ± 4.4; 27.6 (24.6-30.1)	0.580
Diabete mellito	18 (27.3)	105 (26.9)	1.000
Dislipidemia	48 (72.7)	283 (72.6)	1.000
Ipertensione	57 (86.4)	321 (82.3)	0.483

Broncopneumopatia cronica ostruttiva	9 (13.6)	40 (10.3)	0.519
Polivasculopatia	6 (9.1)	42 (10.8)	0.830
Pregresso infarto miocardico	13 (19.7)	37 (9.5)	0.019
Pregresso ictus	3 (4.5)	5 (1.3)	0.095
Patologia cerebrovascolare	6 (9.1)	16 (4.1)	0.111
Patologia TSA	2 (3.0)	28 (7.2)	0.287
Creatininemia (mg/dl)	0.95 ± 0.35; 0.83 (0.70-1.12)	0.99 ± 0.34; 0.9 (0.76-1.09)	0.693
Dialisi	1 (1.5)	2 (0.5)	0.375
LVEF (%)	56.8 ± 11.8; 60 (55-64)	60.2 ± 9.7; 60 (55-67)	0.011
LVEF 30–50 (%)	12 (18.2)	58 (14.9)	0.579
LVEF <30 (%)	2 (3.0)	1 (0.3)	0.056
Pregresso intervento chirurgico	30 (45.5)	8 (2.1)	< 0.001
- Valvolare aortico	26 (39.4)	4 (1.0)	< 0.001
- Coronarico	2 (3.0)	4 (1.0)	0.211
- Altro	4 (6.1)	2 (0.5)	0.005
Emergenza/urgenza	13 (19.7)	19 (4.9)	<0.001
EuroSCORE logistico	16.7 ± 15.5; 11.4 (6.6-19.2)	8.1 ± 5.0; 7.0 (4.5-10.1)	<0.001
EuroSCORE II	8.0 ± 10.1; 4.6 (2.9-8.6)	2.7 ± 2.6; 1.9 (1.3-3.2)	<0.001
Ritmo cardiaco all'ingresso			
- Fibrillazione atriale	14 (21.2)	61 (15.6)	0.281
- Pacemaker definitivo	4 (6.1)	9 (2.3)	0.104
Valvola bicuspid	4 (6.1)	24 (6.2)	1.000

Indicazione chirurgica			
- Stenosi aortica	49 (74.2)	339 (86.9)	0.01
- Insufficienza aortica	10 (15.2)	9 (2.3)	<0.001
- Mista	6 (9.1)	44 (11.3)	0.677
Endocardite attiva	9 (13.6)	1 (0.3)	<0.001

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; TSA, tronchi sovra-aortici. Le variabili continue vengono espresse con media \pm dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

8.4.1 Risultati

A causa della disparità numerica e “clinica” non è stato possibile effettuare un adeguamento con propensity score, tuttavia riportiamo i risultati intraoperatori e postoperatori nelle tabelle 6 e 7. I tempi operatori sono risultati più brevi negli approcci mini-invasivi ma presumibilmente a causa di una complessità tecnica minore.

Tabella 6. Caratteristiche intraoperatorie

	Sternotomia mediana	Chirurgia mini-invasiva	<i>p</i>
N°= 456	N°= 66	N°= 390	
Tempo di circolazione extracorporea	67.7 \pm 29.9; 60 (44-85)	52.9 \pm 19.8; 49 (40-63)	<0.001
Tempo di clampaggio	50.7 \pm 23.3; 46 (33-58)	39.9 \pm 16.4; 37 (30-48)	<0.001
Perceval size			0.009
- S (19-21)	26 (39.4)	81 (20.8)	
- M (23)	19 (28.8)	163 (41.8)	
- L (25)	14 (21.2)	108 (27.7)	
- XL (27)	7 (10.6)	38 (9.7)	
Necessità di ri-clampare l'aorta	2 (3.0)	6 (1.6)	0.658

Le variabili continue vengono espresse con media \pm dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

Nella chirurgia tradizionale sono state utilizzate un maggior numero di protesi size S in quanto la presenza di anulus piccolo rappresenta essa stessa un 'indicazione all'utilizzo di Perceval. Riteniamo inoltre che anche la differenza in termini di trasfusioni di emoderivati non abbia significato clinico in questa popolazione così differente.

Tabella 7. Caratteristiche postoperatorie

N°= 456	Sternotomia mediana N°= 66	Chirurgia mini-invasiva N°= 390	p
Trasfusioni di emocomponenti	49 (74.2)	200 (51.3)	0.001
Infarto perioperatorio	1 (1.5)	2 (0.5)	0.162
Tamponamento cardiaco	2 (3.0)	5 (1.3)	0.268
Supporto inotropo/IABP	6 (9.1)	15 (3.8)	0.102
Delirium	5 (7.6)	23 (5.9)	0.580
Stroke	0 (0.0)	9 (2.3)	0.369
Revisione per sanguinamento	2 (3.0)	14 (3.6)	1.000
Insufficienza renale	5 (7.6)	26 (6.7)	0.791
Dialisi	0 (0.0)	5 (1.3)	1.000
Impianto di pacemaker	5 (7.6)	24 (6.2)	0.592
Fibrillazione atriale	16 (24.2)	115 (29.5)	0.463
Ventilazione > 72 ore o reintubazione	3 (4.5)	17 (4.4)	1.000
Sepsi	1 (1.5)	7 (1.8)	1.000
Ischemia intestinale	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Deiscenza della ferita	1 (1.5)	3 (0.8)	0.466
Insufficienza			0.426
- intraprotetica	5 (7.6)	23 (5.9)	
- paraprotetica	7 (10.6)	27 (7.0)	

Grado di Insufficienza			0.384
- lieve	11 (16.7)	47 (12.1)	
- moderata	1 (1.5)	4 (1.0)	
Gradiente massimo (mmHg)	27.3 ± 10.5; 27 (20-33)	26.2 ± 9.4; 25 (19-32)	0.373
Gradiente medio (mmHg)	15.2 ± 6.1; 15 (11-20)	14.2 ± 5.4; 13 (10-17)	0.161
Ore di ventilazione	12.4 ± 12.4; 9 (6-13)	12.4 ± 29.5; 7 (5-10)	0.999
Giorni in terapia intensiva	3.8 ± 3.7; 2.1 (2.0-4.0)	3.0 ± 2.9; 2.0 (2.0-3.0)	0.044
Giorni di ricovero	8.1 ± 3.7; 7 (6-9)	9.1 ± 5.7; 7 (7-9)	0.169
Mortalità ospedaliera	2 (3.0)	5 (1.3)	0.268

IABP, Intra-aortic balloon pump. Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile).Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

8.5 SOTTOPOPOLAZIONE DI PAZIENTI TRATTATI CON SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA ISOLATA CON CHIRURGIA MINI INVASIVA

I 390 pazienti trattati con approccio mini invasivo sono stati successivamente divisi in due gruppi sulla base della tipologia di accesso: miniesternotomia (n=210) e minitoracotomia (n=180). Le sovrapponibili caratteristiche cliniche preoperatorie delle due popolazioni di pazienti sono descritte in tabella 8, ad eccezione dell'incidenza di diabete mellito (p= 0.030). Anche la numerosità dei due campioni è simile.

Tabella 8. Caratteristiche preoperatorie

N°= 390	Miniesternotomia	Minitoracotomia	p
	N°= 210	N°= 180	
Età (anni)	77 ± 6; 78 (73-81)	76 ± 8; 77 (72-81)	0.211
Età > 80 anni	64 (30.5)	55 (30.6)	0.986
Sesso femminile	128 (61.0)	113 (62.8)	0.711
NYHA III-IV	78 (37.1)	60 (33.3)	0.433
BMI	27.9 ± 4.5; 27.6 (24.6-30.1)	27.6 ± 4.4; 27.6 (24.4-30.4)	0.555
Diabete mellito	66 (31.4)	39 (21.7)	0.030
Dislipidemia	152 (72.4)	131 (72.8)	0.930
Iperensione	174 (82.9)	147 (81.7)	0.759
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	21 (10.0)	19 (10.6)	0.857
Polivasculopatia	24 (11.4)	18 (10.0)	0.650
Pregresso infarto miocardico	17 (8.1)	20 (11.1)	0.311
Pregresso ictus	4 (1.9)	1 (0.6)	0.379
Patologia cerebrovascolare	10 (4.8)	6 (3.3)	0.478
Patologia TSA	18 (8.6)	10 (5.6)	0.250

Creatininemia (mg/dl)	1.01 ± 0.37; 0.93 (0.75-1.16)	0.96 ± 0.31; 0.89 (0.78-1.07)	0.522
Dialisi	1 (0.5)	1 (0.6)	1.000
LVEF (%)	60 ± 10; 60 (55-66)	60 ± 10; 60 (55-67)	0.924
LVEF 30–50 (%)	31 (14.8)	27 (15.0)	0.947
LVEF <30 (%)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.462
Progresso intervento chirurgico	5 (2.4)	3 (1.7)	0.730
- Valvolare aortico	3 (1.4)	1 (0.6)	0.628
- Coronarico	2 (1.0)	2 (1.1)	1.000
- Altro	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
Emergenza/urgenza	13 (6.2)	6 (3.3)	0.191
EuroSCORE logistico	8.3 ± 4.8; 7.0 (4.8-10.4)	7.9 ± 5.23; 6.8 (4.3-9.5)	0.535
EuroSCORE II	2.8 ± 2.8; 2.1 (1.4-3.2)	2.5 ± 2.4; 1.8 (1.3-3.0)	0.391
Ritmo cardiaco all'ingresso			
- Fibrillazione atriale	32 (15.2)	29 (16.1)	0.813
- Pacemaker definitivo	4 (1.9)	5 (2.8)	0.738
Valvola bicuspid	11 (5.2)	13 (7.2)	0.400
Indicazione chirurgica			
- Stenosi aortica	183 (87.1)	156 (86.7)	0.889
- Insufficienza aortica	4 (1.9)	5 (2.8)	0.738
- Mista	24 (11.4)	20 (11.1)	0.921
Endocardite attiva	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; TSA, tronchi sovra-aortici. Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

8.5.1 Risultati

Dalle numerose pubblicazioni si evince che l'utilizzo di protesi sutureless agevola gli approcci mini-invasivi e ne accelera i tempi chirurgici (sia per il clampaggio che per la circolazione extracorporea). Nel contesto della tipologia di approcci mini invasivi, le caratteristiche intraoperatorie della popolazione in studio, non mostrano particolari differenze a parte i tempi di clampaggio aortico che risultano statisticamente inferiori nel gruppo della minitoracotomia ($p=0.003$) (Tab.9). Tale risultato è atipico e discordante con i dati di letteratura che attribuiscono lunghi tempi di clampaggio aortico con tale tipologia di accesso chirurgico. Tuttavia, giustificato dal fatto che la maggior parte degli interventi in minitoracotomia venivano effettuati da chirurghi di consistente esperienza con tale tipologia di approccio. Il sizing della protesi non viene, invece, influenzato dalla tipologia di approccio. Relativamente ai risultati in termini di complicanze postoperatorie e mortalità, la tabella 10 evidenzia l'assenza di differenza in termini di superiorità di una tipologia di accesso rispetto all'altra.

Tabella 9. Caratteristiche intraoperatorie

N°= 390	Ministernotomia N°= 210	Minitoracotomia N°= 180	p
Tempo di circolazione extracorporea	54 ± 20; 49 (41-62)	52 ± 19; 49 (39-65)	0.281
Tempo di clampaggio	42 ± 17; 37 (32-49)	37 ± 16; 36 (26-45)	0.003
Perceval size			0.823
- S	45 (21.4)	36 (20.0)	
- M	90 (42.9)	73 (40.6)	
- L	57 (27.1)	51 (28.3)	
- XL	18 (8.6)	20 (11.1)	
Necessità di ri-clampare l'aorta	5 (2.4)	1 (0.6)	0.379

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile). Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

Tabella 10. Caratteristiche postoperatorie

N°= 390	Ministernotomia	Minitoracotomia	p
	N°= 210	N°= 180	
Trasfusioni di emocomponenti	111 (52.9)	89 (49.4)	0.501
Infarto perioperatorio	2 (1.0)	0 (0.0)	0.502
Tamponamento cardiaco	3 (1.3)	2 (1.1)	1.000
Supporto inotropo/IABP	7 (3.3)	8 (4.4)	0.569
Delirium	11 (5.2)	12 (6.7)	0.550
Stroke	3 (1.4)	6 (3.3)	0.312
Revisione per sanguinamento	4 (1.9)	10 (5.6)	0.053
Insufficienza renale	14 (6.7)	12 (6.7)	1.000
Dialisi	3 (1.4)	2 (1.1)	1.000
Impianto di pacemaker	14 (6.7)	10 (5.6)	0.649
Fibrillazione atriale	63 (30.0)	52 (28.9)	0.810
Ventilazione > 72 ore o reintubazione	7 (3.3)	10 (5.6)	0.284
Sepsi	5 (2.4)	2 (1.1)	0.459
Ischemia intestinale	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Deiscenza della ferita	1 (0.5)	2 (1.1)	0.597
Insufficienza			0.721
- intraprotetica	11 (5.3)	12 (6.7)	
- paraprotetica	16 (7.7)	11 (6.1)	
Grado di Insufficienza			0.954
- lieve	26 (12.4)	21 (11.7)	
- moderato	2 (1.0)	2 (1.1)	

Gradiente massimo (mmHg)	26 ± 10; 25 (19-31)	26 ± 9; 26 (20-32)	0.539
Gradiente medio (mmHg)	14 ± 6; 13 (10-17)	14 ± 5; 14 (11-17)	0.843
Ore di ventilazione	11 ± 25; 6 (5-9)	14 ± 34; 7 (5-11)	0.333
Giorni in terapia intensiva	2.8 ± 2.3; 2.0 (2.0-2.0)	3.3 ± 3.6; 2.0 (2.0-3.0)	0.069
Giorni di ricovero	9 ± 6; 7 (7-9)	9 ± 6; 7 (7-9)	0.866
Mortalità ospedaliera	2 (1.0)	3 (1.7)	0.665

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile).Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

8.5.2 Discussione

E' indubbio che, negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della chirurgia mini invasiva è decisamente cresciuto ed in molti centri è addirittura diventata la tecnica di scelta in caso di sostituzione valvolare aortica isolata. L'accesso più popolare ad oggi è senza dubbio la ministernotomia, in quanto l'eventuale conversione in sternotomia completa è estremamente semplice e la visualizzazione della radice aortica ottima. Meno utilizzata è la minitoracotomia, in quanto ritenuto un approccio più complesso, che può richiedere una cannulazione periferica (gesto peraltro non scevro da complicanze), con un'esposizione del campo chirurgico non sempre ottimale. La standardizzazione della tecnica, un'adeguato training oltre alle innovazioni tecnologiche tra cui certamente l'introduzione di protesi sutureless hanno consentito di ottenere ottimi risultati con tempi chirurgici competitivi con la sternotomia mediana anche in caso di accesso minitoracotomico, come si evidenzia dai nostri risultati.

8.6 PAZIENTI CON IMPIANTO DI PROTESI SUTURELESS SOTTOPOSTI ALLO STUDIO FRASER II E SOTTOSTUDIO CHARADE

Come precedentemente descritto nel capitolo 5 a partire dal 1 Novembre 2017 fino al 31 Gennaio 2020 nel Dipartimento CardioToracoVascolare del Maria Cecilia Hospital, sono stati arruolati 328 pazienti nello studio Fraser II, di cui 144 sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica con protesi sutureless. I restanti 181 sono stati trattati con protesi sutured (3 pazienti missing).

8.6.1 Risultati

La popolazione di pazienti (n=325) è stata divisa in due gruppi in base alla tipologia di protesi impianta in sede aortica: sutured (n=181) e sutureless (n=144). Le caratteristiche basali dei due gruppi sono descritte in tabella 11, risultando dissimili statisticamente per incidenza di sesso maschile (p=0.014), dislipidemia (p=0.004), fibrillazione atriale (p=0.038), broncopneumopatia cronica ostruttiva (p=0.033), pregresso intervento chirurgico (p=0.000) ed Euroscore II (p=0.000), ma non per Euroscore logistico (p=0.111) ed STS (p=0.14). I pazienti classificati ad elevato rischio secondo STS-PROM \geq 4 risultavano essere l'14.5% nel gruppo dei pazienti sottoposti ad impianto di valvola sutured e del 14.1% nel gruppo di quelli sottoposti a sutureless, pertanto sovrapponibili (p=1).

Tabella 11. Caratteristiche preoperatorie

N°=325	Sutured N=181	Sutureless N=144	p
Età (anni)	76 \pm 5; 77 (73-79)	77 \pm 5; 77 (73-81)	0.240
Sesso Maschile	106 (58.6)	64(44.4)	0.014
BMI, (Kg/m ²)	27.0 \pm 4.2; 26.3 (24.4-29.7)	27.5 \pm 4.2; 27.5 (24.0-29.8)	0.237
Ipertensione	157 (87.2)	129 (89.6)	0.603

Dislipidemia	103 (58.9)	107 (74.3)	0.004
Diabete Mellito	34 (19.2)	40 (28)	0.083
Polivasculopatia	28 (15.9)	30 (20.8)	0.307
Fibrillazione Atriale	53 (29.9)	28 (19.4)	0.038
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva	7 (7.1)	17 (13.8)	0.033
Precedente Ictus	6 (7.1)	7 (7.4)	1
Pregresso Infarto	19 (10.7)	17 (11.9)	0.859
Precedente Intervento Cardiochirurgico	21 (11.6)	2 (1.4)	0.000
Emoglobina, (g/dl)	13±1.3; 13(12-14.2)	13.1±1.5; 13(11.9-14)	0.545
Albumina, (g/dl)	4.2 ± 0.4; 4.2 (4-4.4)	4.2 ± 0.3; 4.3 (4.1-4.4)	0.275
VFG, (ml/min)	60±21; 60 (44-73)	65±25; 61 (48-76)	0.238
Frazione di eiezione, (%)	59 ± 12; 60 (54-68)	62 ± 10; 63 (57-68)	0.181
Volume Telediastolico, (ml)	119±89; 106 (76-142)	93±33; 89(69-109)	0.000
Euroscore II	4.76±5.63; 2.69 (1.69-5.72)	3.02±3.16; 2.01(1.37-3.40)	0.000
Euroscore Logistico	9.66±8.90; 6.73(4.77-11.60)	7.93±6.26; 5.83(4.24-10.11)	0.111
STS Score STS-PROM	2.58±2.2; 1.89(1.34-3.04)	2.68±1.64; 2.31(1.67-3.21)	0.14
STS-PROM ≥4	22 (14.5)	20 (14.1)	1

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile).Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

La caratterizzazione dei pazienti secondo scale di fragilità (Tab. 12) ne determina due gruppi sostanzialmente sovrapponibili se non per l'MNA continuo ($p=0.046$), ma non per il dicotomico ($p=0.443$).

Tabella 12. Prevalenza della fragilità secondo scale continue/dicotomiche.

N°=325	Sutured N=181	Sutureless N=144	p
MNA	12±3; 13[11-14]	13±2; 14[11-14]	0.046
MNA mal or at risk	49 (30.1)	36 (25.7)	0.443
EFT	1±1; 1[0-2]	1±1; 1[0-2]	0.510
EFT frail	18 (11.9)	17 (12.9%)	0.857
SPPB	8±3; 8[6-10]	8±3; 9[7-10]	0.266
SPPB frail 8	93 (53.1)	69 (47.9)	0.353
SPPB frail 10	119 (68)	94 (65.3%)	0.634
EFS	5±3; 4[3-7]	4±3; 4[2-6]	0.209
EFS vuln or frail	62 (34.8)	44 (30.8)	0.475
CFS	3±1; 3[3-4]	3±1; 3[2-4]	0.411
CFS-4	55 (31.6)	40 (27.8)	0.464
CFS-5	18 (10.3)	8 (5.6)	0.151
HGS	28±11; 27(20-36)	26±9; 24 (20-32)	0.219
HGS basso	35 (23.6)	21 (16)	0.135

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile).Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

Tab13. Distribuzione in base al diametro della protesi sutureless

Perceval Size	Frequenza	Percentuale (%)
S	29	20.1
M	46	31.9
L	52	36.1
XL	17	11.8
Total	144	100.0

Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

Tabella 14: Variabili Intra e Post-Operatorie

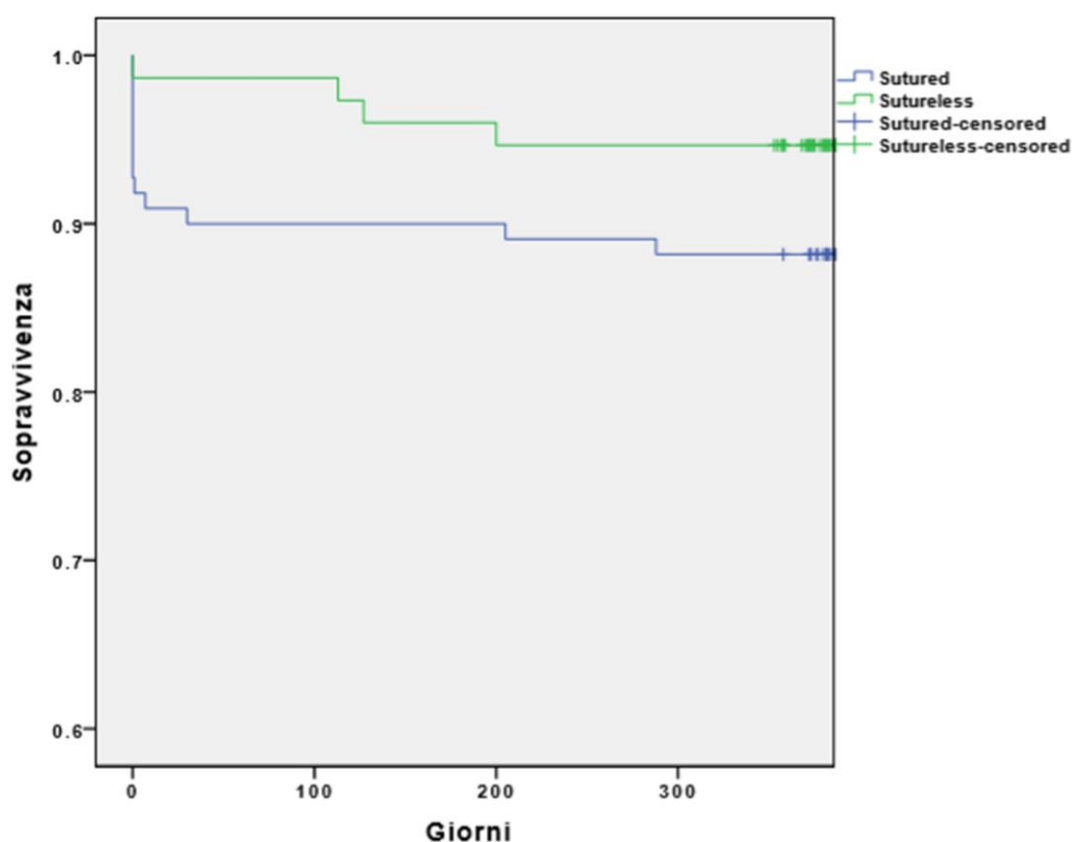
N°= 325	Sutured	Sutureless	<i>p</i>
	N°= 181	N°= 144	
Tempo di Circolazione Extracorporea, (min)	97±35; 90(75-118)	58±20; 55(43-67)	0.000
Tempo di Clampaggio Aortico, (min)	84±30; 77(62-101)	45±16; (41-34)	0.000
Approccio chirurgico			
Sternotomia mediana	90 (49.7)	31 (21.8)	0.000
Ministernotomia	76 (42)	75 (52.8)	
Minitoracotomia destra	15 (8.3)	36 (25.4)	
SVA isolata	125 (69.1)	123 (85.4)	0.001
Giorni di Degenza in Terapia Intensiva	4±4; 2 (2-4)	3±2; 2 (2-2)	0.007
Giorni di Degenza in Ospedale	11±4; 9 (8-11)	10±4; 9 (8-11)	0.128
Mortalità a Ospedaliera	8 (4.4)	1 (0.7)	0.047
Mortalità a totale a 1 Anno (185 pazienti)	14 (12.7)	4 (5.3%)	0.130

Le variabili continue vengono espresse con media ± dev.standard; mediana (range interquartile).Le variabili categoriche vengono espresse in numero (percentuale).

I pazienti sottoposti ad impianto di protesi sutureless hanno pertanto un livello di fragilità sovrapponibile a quello dei pazienti sottoposti a protesi suturata, i due gruppi si differenziano

solo per i valori del Mini Nutritional Short Form (MNA-SF) (MNA), identificando comunque percentuali simili nel numero di pazienti fragili ($p=0.443$). I risultati mostrano dati prevedibili quali una maggior tendenza agli approcci mini-invasivi per le protesi sutureless ($p=0.000$), dovuta anche ad una maggior percentuale di pazienti trattati per sostituzione valvolare aortica isolata (85.4% con una $p < 0.001$ pertanto statisticamente significativa) e tempi chirurgici più brevi sia relativamente alla circolazione extracorporea ($p=0.000$) che al clampaggio ($p=0.000$). Parallelamente anche la mortalità risulta significativamente più bassa ($p=0.047$) nel gruppo delle sutureless (Tab.14).

Figura 5: Sopravvivenza a distanza protesi sutured vs sutureless



Effettuando l'analisi multivariata, sia l'utilizzo di protesi sutureless ($p=0.077$) sia il non aver effettuato un pregresso intervento ($p=0.629$) non rappresentano tuttavia un fattore protettivo per la mortalità. Da tale analisi risulta invece predittivo la presenza di patologie associate, se infatti andiamo ad analizzare la sola popolazione di valvole aortiche isolate la mortalità dei due gruppi sutured ($n=125$ mortalità 3/125) e sutureless ($n=123$ mortalità 1/123) risultano rispettivamente 2.4% e 0.8%, differenti, ma non statisticamente significative ($p=0.622$)

presumibilmente in relazione alla bassa incidenza dell'evento. Come immaginabile, pertanto, la differenza di mortalità nei due gruppi si riduce fino ad annullarsi nel tempo.

Su 65 Pazienti dei 144 trattati con protesi sutureless è stato ricercato il CHIP (ematopoiesi clonale dal potenziale indeterminato o "*Clonal hematopoiesis of indeterminate potential*") definita come la presenza nel sangue cloni di cellule somatiche, vedi capitolo 6) risultato alto in 17 pazienti. La mortalità dei pazienti con CHIP è risultata pari a 1/17 (5.9%) più del doppio rispetto a quella dei pazienti senza CHIP alto pari a 1/48 (2.1%), confermando anche in questo piccolo sottogruppo i risultati riportati precedentemente nel capitolo 6.

8.6.2 Conclusioni

Dai risultati si evince che a fronte di valori simili per classi di fragilità e STS score i pazienti presentano una mortalità ospedaliera statisticamente differente, a favore dai pazienti operati con protesi sutureless. Tuttavia il gruppo delle protesi sutured presenta una maggior incidenza di pazienti sottoposti a procedure combinate e a reinterventi. Dall'analisi multivariata l'utilizzo di protesi sutureless Perceval pertanto non si può definire protettivo per la mortalità, a fronte dei noti vantaggi già più volte citati e pubblicati. I potenziali benefici delle protesi sutureless perceval nell'immediato postoperatorio risultano inoltre anche dai nostri dati complessivi sebbene non statisticamente significativi. Saranno necessari ancora degli anni per avere i dati relativi alla performance di questa protesi nel long term follow-up e validare l'efficacia del nuovo trattamento anti-calcificazione FREE adottato per la Perceval plus.

PUBBLICAZIONI EFFETTUATE INERENTI IL PROGETTO DI RICERCA

Impairment of mitophagy and autophagy accompanies calcific aortic valve stenosis favoring cell death and the severity of disease. Morciano G, Patergnani S, Pedriali G, Cimaglia P, **Mikus E**, Calvi S, Albertini A, Giorgi C, Campo G, Ferrari R, Pinton P. *Cardiovasc Res.* 2021 Aug 10;cvab267. doi: 10.1093/cvr/cvab267. Online ahead of print. PMID: 34375401

Sutureless versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter analysis of "real-world" data. Santarpino G, Lorusso R, Moscarelli M, **Mikus E**, Wisniewski K, Dell'Aquila AM, Margari V, Carrozzo A, Barbato L, Fiorani V, Lamarra M, Fattouch K, Squeri A, Giannini F, Marchese A, Farahani K, Gregorini R, Comoglio C, Martinelli L, Calvi S, Avolio M, Paparella D, Albertini A, Speziale G. *J Cardiol.* 2021 Sep 10;S0914-5087(21)00225-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.08.022. Online ahead of print. PMID: 34518075

Minimally invasive aortic valve replacement: short-term efficacy of sutureless compared with stented bioprostheses. Paparella D, Santarpino G, Moscarelli M, Guida P, De Santis A, Fattouch K, Martinelli L, Coppola R, **Mikus E**, Albertini A, Del Giglio M, Gregorini R, Speziale G. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Jul 26;33(2):188-194. doi: 10.1093/icvts/ivab070. PMID: 33984125

Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. Fischlein T, Folliguet T, Meuris B, Shrestha ML, Roselli EE, McGlothlin A, Kappert U, Pfeiffer S, Corbi P, Lorusso R; Perceval Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement Investigators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;161(3):920-932. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.162. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33478837 Clinical Trial.

Minimally invasive aortic valve surgery in obese patients: Can the bigger afford the smaller? **Mikus E**, Calvi S, Brega C, Zucchetta F, Tripodi A, Pin M, Manfrini M, Cimaglia P, Masiglat J, Albertini A. *J Card Surg.* 2021 Feb;36(2):582-588. doi: 10.1111/jocs.15267. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33345384

Pacemaker need after sutureless aortic valve replacement: the role of the learning curve.

Mikus E, Calvi S, Tavazzi L, Brega C, Tripodi A, Pin M, Manfrini M, Zucchetta F, Tenti E, Albertini A.J *Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021 Feb 1;22(2):133-138. doi: 10.2459/JCM.0000000000001095.PMID: 33021519

Aortic Valve Stenosis and Mitochondrial Dysfunctions: Clinical and Molecular

Perspectives. Pedriali G, Morciano G, Patergnani S, Cimaglia P, Morelli C, **Mikus E**, Ferrari R, Gasbarro V, Giorgi C, Wieckowski MR, Pinton P.*Int J Mol Sci*. 2020 Jul 11;21(14):4899. doi: 10.3390/ijms21144899.PMID: 32664529 Free PMC article. Review.

Minimally invasive access type related to outcomes of sutureless and rapid deployment

valves. Andreas M, Berretta P, Solinas M, Santarpino G, Kappert U, Fiore A, Glauber M, Misfeld M, Savini C, **Mikus E**, Villa E, Phan K, Fischlein T, Meuris B, Martinelli G, Teoh K, Mignosa C, Shrestha M, Carrel TP, Yan T, Laufer G, Di Eusanio M. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Nov 1;58(5):1063-1071. doi: 10.1093/ejcts/ezaa154.PMID: 32588056.