

IMPATTO CLINICO DELLA FIBROSI MIOCARDICA NELLA STENOSI AORTICA SEVERA

*M. Castrichini, G. Vitrella, A. De Luca, A. Altinier, R. Korcova,
L. Pagura, C. Radesich, G. Sinagra*

**Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare,
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste.**

Abstract

La stenosi aortica determina lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra necessaria per far fronte al sovraccarico pressorio derivante dal progressivo restringimento dell'area valvolare. In tale contesto l'insorgenza di fibrosi miocardica segna l'inesorabile declino di un quadro inizialmente compensatorio verso l'insufficienza cardiaca. Tuttavia ad oggi essa non rappresenta un elemento chiave nell'inquadramento prognostico e terapeutico della stenosi aortica.

In tale contesto, la risonanza magnetica ha un ruolo chiave in quanto è in grado di evidenziare sia la fibrosi miocardica sostitutiva focale, irreversibile, tramite la tecnica del late gadolinium enhancement, che la più precoce fibrosi interstiziale diffusa, reversibile, utilizzando le sequenze di T1 mapping. La presenza di fibrosi miocardica infatti, identificherebbe fra i soggetti con stenosi aortica severa un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di eventi.

In particolare, sempre più evidenze attribuiscono alla presenza di LGE un potente valore prognostico e un promettente parametro da considerare per ottimizzare il timing della sostituzione valvolare protesica. Trial clinici randomizzati, come l'Evolved attualmente in corso, saranno necessari per meglio definire l'importanza della valutazione della fibrosi miocardica nella gestione dei pazienti con stenosi aortica.

Introduzione

La Stenosi Aortica (SA) è da considerarsi una malattia della valvola e del miocardio laddove l'ipertrofia è la risposta al sovraccarico pressorio determinato dalla stenosi ed è funzionale a mantenere la performance del ventricolo

sinistro. La fibrosi miocardica è espressione del rimodellamento in senso ipertrofico del miocardio e segna l'evoluzione negativa della risposta compensatoria al barrage aortico. Lo strumento principe per lo studio della fibrosi miocardica è la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) che assicura in maniera non invasiva la caratterizzazione tissutale del muscolo cardiaco, la valutazione funzionale della pompa cardiaca e la quantificazione della fibrosi sostitutiva a carico dell'intero miocardio secondo la tecnica Late Gadolinium Enhancement (LGE). In Europa si ricorre alla CMR per la valutazione della fibrosi miocardica nella SA in una quota piuttosto circoscritta di casi, stimata del 21% secondo una recente survey europea ¹.

A seconda delle casistiche, la prevalenza di LGE nella SA di grado moderato-severo varia tra il 30 e il 60% dell'intera coorte ²⁻⁴. Si discute di seguito l'impatto clinico della fibrosi miocardica nella SA.

La fisiopatologia dietro la fibrosi

È dato ormai consolidato che la SA riconosce nell'ipertrofia ventricolare sinistra l'elemento chiave di risposta all'aumento della pressione sistolica ventricolare sinistra conseguente al progressivo restringimento valvolare ⁵. Studi recenti, tuttavia, hanno messo in dubbio il ruolo benefico dell'ipertrofia del ventricolo sinistro nella SA, suggerendo invece che l'aumento della massa miocardica sarebbe da interpretarsi quale predittore di disfunzione ventricolare sinistro ⁶. Ciò è da ricondursi al fatto che la degenerazione miocardica e la fibrosi conseguenti all'incrementato stress di parete favoriscono la rigidità del muscolo cardiaco e la transizione da risposta compensatoria a insufficienza cardiaca ⁴. La fibrosi miocardica nella SA non è però un'entità statica, ma parte di un processo di risposta e adattamento a una condizione emodinamica sfavorevole. Nelle prime fasi la fibrosi è di tipo reattivo, è interstiziale e coinvolge il miocardio diffusamente; poiché reattiva è reversibile dopo sostituzione valvolare aortica ⁷. Successivamente, con il persistere dell'overload pressorio e il conseguente stress di parete con degenerazione di miociti, la fibrosi diviene sostitutiva, presenta distribuzione focale, ed è irreversibile ⁸.

Risonanza Magnetica Cardiaca

Negli ultimi decenni la CMR ha assunto un ruolo centrale nella caratterizzazione dei tessuti molli e nell'identificazione delle forme di fibrosi cardiaca, sia diffuse sia sostitutive. In tale contesto la tecnica LGE consente di magnificare le aree di fibrosi sostitutiva focale, poiché tali aree con struttura sovvertita, dismettendo più lentamente il mezzo di contrasto a base di gadolinio (che è noto ridurre i tempi di T1), mantengono un T1 maggiormente ridotto rispetto al miocardio sano tale da garantirne la differenziazione in termini di diverse intensità di segnale tra miocardio sano e miocardio patologico. Sulla base dello stesso principio è possibile eseguire la quantificazione della percentuale di miocardio coinvolto da fibrosi rispetto alla massa cardiaca totale. Alcuni studi in pazienti con SA hanno dimostrato una buona correlazione tra la quantificazione dell'LGE alla CMR e la determinazione di fibrosi alla valutazione istologica ².

Nella SA la fibrosi sostitutiva può assumere un pattern sub-endocardico o trasmurale (pattern ischemico) oppure intramiocardico (pattern non ischemico)⁹. Tale aspetto non è di poco conto vista l'elevata prevalenza di malattia coronarica in questa tipologia di pazienti. Si pone difatti un problema di diagnosi differenziale tra fibrosi miocardica focale derivante dalla scarsa perfusione secondaria ad una malattia coronarica epicardica e fibrosi miocardica derivante dallo squilibrio tra domanda ed apporto di ossigeno tipico del ventricolo sinistro ipertrofico. In un elegante studio di Dweck, seppure con un campione ristretto di pazienti, la presenza di LGE a pattern ischemico si associava a coronaropatia più severa e frazione di eiezione del ventricolo sinistro maggiormente ridotta, mentre il pattern non ischemico si associava a maggiore ipertrofia e storia di ipertensione arteriosa³. Indipendentemente dal tipo di pattern, la presenza di LGE nei soggetti con SA severa descrive un paziente a maggior rischio di eventi avversi^{2-4,10}.

La fibrosi interstiziale diffusa, invece, non viene intercettata dalle sequenze LGE poiché il mezzo di contrasto è equamente distribuito in tutto il miocardio. I nuovi approcci di mappaggio dei tempi di recupero della magnetizzazione longitudinale (T1 mapping) si propongono di superare tale aspetto, in quanto i valori di T1 nativo riflettono lo stato del miocardio in toto. Dal punto di vista teorico, poiché la presenza di fibrosi incrementa il valore di T1 nativo, la tecnica T1 mapping consentirebbe di discriminare tra un miocardio sano e un miocardio con fibrosi diffusa non visibile nelle sequenze LGE. L'impiego di mezzo di contrasto e l'acquisizione di mappe T1 pre e post somministrazione, permetterebbero invece di esplorare specificamente il Volume ExtraCellulare (ECV) e dunque stimare la quantità di fibrosi interstiziale. Tuttavia la dipendenza del T1 mapping da numerose variabili legate al paziente, all'ambiente fisico, all'hardware per l'acquisizione e al software per il post processing delle immagini, rende la metodica riproducibile solo all'interno della stessa struttura previa validazione di cut off di riferimento propri dello stesso laboratorio¹¹.

Il ruolo prognostico del LGE

Similmente a quanto è stato dimostrato in altre patologie, anche nella SA la presenza di LGE si è rivelata essere un potente predittore di mortalità e di eventi avversi cardiovascolari. Weidemann e coll. furono i primi a esplorare il ruolo del LGE nei pazienti con SA severa sintomatica¹²: su 58 pazienti candidati a Sostituzione Valvolare Aortica (SVA) 15 presentavano LGE in forma lieve e 21 in forma severa. L'estensione della fibrosi correlava con la classe funzionale e gli indici di funzione sistemica longitudinale ma non con la frazione di eiezione o il gradiente transvalvolare. Inoltre, alla presenza e maggior estensione del LGE si associava un minor recupero funzionale dopo SVA.

Nel lavoro di Dweck e coll. su 143 pazienti arruolati, 49 (34%) non presentavano LGE, mentre i restanti (66%) mostravano aree di iperintensità alle sequenze LGE, di cui 40 (28%) con pattern ischemico e 54 (38%) con pattern non ischemico. La presenza di LGE si associava a un incremento di mortalità di 6 e 8 volte, rispettivamente in caso di pattern ischemico e non ischemico. All'analisi multivariata di Cox si confermavano predittori indipendenti di mortalità da tutte le cause la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (HR 0.96;

95% CI 0.94 to 0.99; $p = 0.009$) e il LGE a pattern non ischemico (HR 5.35; 95% CI 1.16 to 24.56; $p = 0.0034$)³.

Il ruolo prognostico del LGE venne poi convalidato dal lavoro di Barone-Rochette e coll. che, soffermandosi sul rischio perioperatorio in 154 pazienti con SA severa senza storia di infarto miocardico e candidati a SVA chirurgica, identificavano nel LGE un robusto predittore di mortalità post operatoria (HR 2.1; 95% CI 1.1 to 6.9; $p = 0.025$), indipendente dalla presenza di malattia coronarica significativa al basale. Similmente, su 40 pazienti con SA candidati a SVA percutanea osservarono un'incrementata mortalità correlata a cause cardiovascolari fra coloro che presentavano LGE alla CMR. A un confronto tra le due popolazioni, il LGE era presente nel 29% dei pazienti sottoposti a SVA chirurgica e nel 50% dei pazienti sottoposti a SVA transcateretere, riflettendo di fatto una popolazione con classe funzionale della New York Heart Association (NYHA) più avanzata (27% vs 57%), maggiore incidenza di malattia coronarica severa trattata con angioplastica (3% vs 25%) e frazione di eiezione maggiormente compromessa (valore mediano 60% vs 50%)⁴.

Successivamente, dati derivanti dal "BSCMR Valve Consortium" mostrano che, su 674 pazienti con SA severa e funzione sistolica ventricolare sinistra conservata candidati a SVA, la presenza di fibrosi miocardica si riscontrava nel 51% dei pazienti al basale (18% con pattern ischemico, 33% con pattern non ischemico). Tutti i pazienti andarono incontro a SVA (399 chirurgica e 275 transcateretere). Nell'analisi multivariata, i fattori indipendentemente associati alla mortalità per tutte le cause risultarono essere l'età, il "Society of Thoracic Surgeons score" e la presenza di LGE alla CMR (HR 2.39; 95% CI 1.40-4.05; $p = 0.001$). Ogni aumento dell'1% dell'entità di fibrosi del miocardio ventricolare sinistro era associato a un rischio di mortalità per tutte le cause superiore all'11% (HR 1.11; 95% CI 1.05-1.17; $p < 0.001$) e a un rischio di mortalità cardiovascolare maggiore dell'8% (HR 1.08; 95% CI 1.01-1.17; $p < 0.001$)¹³. La revisione sistematica di 6 studi, compresi i sopraccitati, operata da Papanastasiou e coll., ha sancito il valore prognostico del LGE nei pazienti con SA, che si dimostra essere associato a un incremento di oltre 2 volte del rischio di mortalità per tutte le cause, anche dopo l'aggiustamento per le caratteristiche basali (OR 2.56 [95% CI 1.83 to 3.57]; HR 2.50 [95% CI 1.64 to 3.83])¹⁴.

In definitiva l'LGE si propone quale nuovo biomarcatore di imaging per la stratificazione del rischio nei pazienti con SA. La presenza/assenza di fibrosi potrebbe costituire uno strumento utile nella definizione delle tempistiche di SVA e nella scelta della metodica più adeguata tra intervento chirurgico e sostituzione percutanea¹⁵. Attualmente però la fibrosi miocardica non fa parte della valutazione di routine nei pazienti con SA e la decisione clinica relativa alla sostituzione della valvola si basa principalmente sulla clinica del malato, considerando lo sviluppo di sintomi tipici, l'entità del gradiente transvalvolare, la riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%, le anomalie al test da sforzo e l'aumento dei livelli di peptide natriuretico^{16,17}.

T1 nativo ed ECV

Recentemente numerosi studi hanno investigato il ruolo del T1 mapping nella stratificazione prognostica del paziente con SA moderato-severa dimo-

strandone il valore predittivo sia in termini di aumentati eventi avversi indipendentemente dal programma terapeutico, sia in termini di rimodellamento inverso e prognosi post sostituzione valvolare^{18,19}.

Everett e coll. hanno suggerito la possibilità di condurre uno studio multicentrico basato sull'impiego della tecnica T1 mapping. Gli Autori hanno dimostrato buona sovrapponibilità tra le misurazioni effettuate in Centri diversi, con scanner di marche differenti, operanti a campi magnetici variabili (1.5T e 3T) e con protocolli di acquisizione diversificati, superando così il grosso problema legato alla mancata riproducibilità del valore di T1 nativo ed ECV tra Centri diversi. In verità tale dato è stato confermato solo per l'ECV espresso in %, mentre i valori di T1 nativi si sono comprovati non riproducibili tra diversi Centri, come atteso. Garantiti tali aspetti metodologici di non poca rilevanza, hanno documentato che la mortalità per tutte le cause nei pazienti con SA in attesa di SVA, incrementa progressivamente all'aumentare dell'ECV, con un incremento del 10% di mortalità ogni 1% di accrescimento dell'ECV. Si afferma così che la fibrosi interstiziale quantificata con la tecnica T1 mapping alla CMR costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità, che vince il confronto all'analisi Cox multivariata con età, sesso, ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (< 50%) e LGE²⁰. Rimane da chiedersi come può l'ECV, che intercetta la fibrosi interstiziale diffusa precoce, avere un ruolo predittivo di mortalità (globale, e non specifica per le cause cardiovascolari) superiore al LGE, che identifica la fibrosi sostitutiva caratteristica delle fasi più avanzate? Se a ciò si aggiunge l'ampia variabilità dei valori di T1 mapping e di ECV determinata dai fattori già sopraccitati, nonché la mancanza di expertise rispetto a una metodica ancora poco diffusa, si coglie quanto tale tecnica di mappaggio sia tanto promettente quanto immatura per giocare un ruolo decisivo nella gestione clinica del paziente.

Conclusioni

La presenza di fibrosi miocardica identifica fra i soggetti con SA severa un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di eventi. I dati attualmente disponibili sembrano riconoscere alla fibrosi miocardica un ruolo additivo nella stratificazione prognostica dei pazienti con SA severa tale da poter ipotizzare un suo ruolo chiave nella selezione dei pazienti candidati a sostituzione valvolare aortica. Alcune risposte deriveranno dal trial in corso Evolved (NCT03094143) che ha l'obiettivo di esplorare il ruolo della fibrosi miocardica nell'indicazione a SVA rispetto al tradizionale "watchful and waiting"²¹.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'Associazione Amici del Cuore di Trieste e la Fondazione Tonolli di Verbania, per il supporto alla ricerca in Cardiologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Michalski B, Dweck MR, Marsan NA, Cameli M, D'Andrea A, Carvalho RF, et al. The evaluation of aortic stenosis, how the new guidelines are implemented across Europe: a survey by EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 Apr 1; 21(4):357-62
- 2) Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jul; 56(4):278-87
- 3) Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep; 58(12):1271-9
- 4) Barone-Rochette G, Piérard S, De Meester de Ravenstein C, Seldrum S, Melchior J, Maes F, et al. Prognostic Significance of LGE by CMR in Aortic Stenosis Patients Undergoing Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul; 64(2):144-54
- 5) Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet* 2009 Mar; 373(9667):956-66
- 6) Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart* 2005 Oct 10; 92(3):420-3
- 7) Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989 Apr; 79(4):744-55
- 8) Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018 Feb; 71(8):860-71
- 9) Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J* 2018 Feb 21; 39(8):699-709
- 10) Puls M, Beuthner BE, Topci R, Vogelgesang A, Bleckmann A, Sitte M, et al. Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2020 May 21; 41(20):1903-14
- 11) Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel M-A, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 Feb; 12(2):283-96
- 12) Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2009; 120:577-584
- 13) Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis: Data From the BSCMR Valve Consortium. *Circulation* 2018 Oct 30; 138(18):1935-47
- 14) Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Bikakis I et al. The Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Feb; 13(2):385-92
- 15) Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Gèneux P, Piérard LA, O'Gara PT, et al. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Feb; 13(2):481-93
- 16) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *Eur Heart J* 2017 Sep 21; 38(36):2739-91 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- 17) Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2020 Nov 3; 142(18):e57-120

- ciation Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2021 May 9]; 143(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000923>
- 18) Lee H, Park J-B, Yoon YE, Park E-A, Kim H-K, Lee W, *et al.* Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Jul; 11(7):974-83
 - 19) Hwang I-C, Kim H-K, Park J-B, Park E-A, Lee W, Lee S-P, *et al.* Aortic valve replacement-induced changes in native T1 are related to prognosis in severe aortic stenosis: T1 mapping cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 Jun 1; 21(6):653-63
 - 20) Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, *et al.* Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020 Jan; 75(3):304-16
 - 21) Bing R, Everett RJ, Tuck C, Semple S, Lewis S, Harkess R, *et al.* Rationale and design of the randomized, controlled Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis (EVOLVED) trial. *Am Heart J* 2019 Jun; 212:91-100