

# Rassegne

## L'ecocardiografia da stress nelle valvulopatie: una metodica da rivalutare

Pierluigi Aragona<sup>1</sup>, Alfonso Galati<sup>2</sup>, Ketty Savino<sup>3</sup>, Giuseppe Paolo Pino<sup>4</sup>, Antonio Terranova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Cardiologia-UTIC, P.O. "G. Chidichimo", Trebisacce (CS), <sup>2</sup>S.C. di Cardiologia Riabilitativa, Villa Betania, Roma, <sup>3</sup>Dipartimento di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera, Perugia, <sup>4</sup>UTIC, Dipartimento di Cardiologia, A.O. "San Camillo-Forlanini", Roma

**Key words:**  
Stress echocardiography;  
Valvular heart disease.

The assessment of the severity of a valvular lesion traditionally relies on the evaluation of valvular anatomy and on the demonstration of resting hemodynamic disturbances. In patients with stenotic lesions, this is usually achieved by measuring the trans-stenotic pressure difference and by calculating the surface of the stenotic orifice. In patients with regurgitant lesions, assessment of lesion severity involves the demonstration of a significant volume or pressure overload of the various chambers participating in the process.

In many instances, however, discrepancies are found between the severity of valvular lesions and either the symptoms or the hemodynamic impairment. As echocardiography is also the method of choice for assessing the severity of valvular disease, stress echocardiography may offer the unique opportunity to assess the hemodynamic consequences of valvular lesions both at rest and during stress.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (12): 735-748)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 10 aprile 2007; nuova stesura il 23 maggio 2007; accettato il 24 maggio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Pierluigi Aragona

U.O.C. di Cardiologia-UTIC

P.O. "G. Chidichimo"

Viale della Libertà

87075 Trebisacce (CS)

E-mail:

p.aragona@libero.it

### Introduzione

Sebbene l'ecocardiografia da stress nelle sue varianti eco-dobutamina, eco-dipiridamolo, eco-adenosina, eco-pacing ed eco da sforzo sia una metodica largamente impiegata nella cardiopatia ischemica per la valutazione diagnostica e prognostica e nella ricerca del miocardio vitale, il suo utilizzo nel campo della patologia valvolare è sfortunatamente ancora piuttosto limitato, non solo in Italia, ma anche in molti altri paesi europei.

La patologia valvolare cardiaca ha subito negli ultimi 50 anni profonde modificazioni sia dal punto di vista epidemiologico sia per quanto riguarda le possibilità diagnostiche e terapeutiche. Le caratteristiche di basso costo, non invasività, ripetibilità e ampia diffusione rendono l'ecocardiografia una tecnica particolarmente idonea per la diagnosi e il follow-up delle diverse patologie valvolari, inoltre è indagine di grande ausilio nella scelta del *timing* chirurgico.

La severità di una lesione valvolare si basa tradizionalmente sulla valutazione dell'anatomia valvolare e sulla dimostrazione delle alterazioni emodinamiche a riposo. In particolare, per quanto riguarda le lesioni da stenosi valvolare viene misurato il gradiente transvalvolare con il Doppler continuo oppure l'area dell'orifizio stenotico; mentre per le lesioni rigurgitanti la valutazione del-

la severità dell'insufficienza viene effettuata attraverso la determinazione del grado di sovraccarico di volume del ventricolo sinistro, l'area dell'orifizio rigurgitante e altri parametri Doppler derivati o ricavati dalle misurazioni bidimensionali.

In molti casi, tuttavia, esistono delle discrepanze significative tra severità della lesione valvolare e i sintomi o il grado di compromissione emodinamica. In tali situazioni un test provocativo può risultare determinante per rendere evidente il reale grado di severità della lesione valvolare.

Lo "stressor" può essere rappresentato dall'esercizio fisico (cicloergometro, lettoergometro, poltrona ergometrica) o da uno stimolo farmacologico (più spesso la dobutamina). In linea di massima l'esercizio fisico permette una valutazione più completa e fisiologica; tuttavia la scelta dipende dal tipo di patologia da studiare e dall'esperienza specifica degli operatori del Centro che esegue l'esame.

Scopo del nostro lavoro è quello di analizzare e chiarire il contributo dell'eco-stress nella valutazione dei pazienti con valvulopatie.

### Stenosi mitralica

La stenosi mitralica (SM) viene considerata:  
- *severa* se l'orifizio mitralico presenta

un'apertura  $<1 \text{ cm}^2$ , gradiente medio  $>10 \text{ mmHg}$  e pressione sistolica polmonare  $>50 \text{ mmHg}$ .

- *moderata* se l'area è tra 1 e  $1.5 \text{ cm}^2$ , il gradiente medio è compreso tra 5 e  $10 \text{ mmHg}$  e la pressione sistolica polmonare è compresa tra 30 e  $50 \text{ mmHg}$ ;

- *lieve* se l'area è  $>1.5 \text{ cm}^2$ , il gradiente medio è  $<5 \text{ mmHg}$  e la pressione sistolica polmonare è  $<30 \text{ mmHg}$ .

I sintomi, in primo luogo dispnea e affaticabilità, si manifestano di solito quando l'area valvolare<sup>1</sup> è  $<1.5 \text{ cm}^2$ . In passato, quando l'unica possibilità per la correzione meccanica della valvulopatia era l'intervento chirurgico con sostituzione valvolare, i pazienti venivano mantenuti in terapia medica fino alla classe NYHA III-IV e solo a questo punto veniva raccomandato l'intervento che, in questo modo, era in grado di modificare significativamente la prognosi dei pazienti.

Da alcuni anni la possibilità di un'efficace correzione meccanica di questa valvulopatia per via percutanea ha radicalmente mutato lo scenario terapeutico della SM: oggi, infatti, l'obiettivo della correzione non è più solo quello di aumentare la sopravvivenza dei pazienti, ma è anche quello di migliorarne la qualità di vita, la tolleranza allo sforzo e la capacità funzionale. Inoltre, la valvuloplastica percutanea in molti casi può essere utile nel prevenire l'ulteriore dilatazione atriale sinistra e quindi l'insorgenza della fibrillazione atriale e degli eventi embolici ad essa correlati e può contrastare l'instaurarsi dell'ipertensione polmonare.

Le indicazioni alla terapia riparativa o sostitutiva considerano i parametri di gravità del vizio, le ripercussioni emodinamiche sul piccolo circolo e le caratteristiche anatomiche dell'apparato valvolare. Secondo le recenti linee guida americane<sup>1</sup> le indicazioni in classe I per la valvulotomia percutanea mitralica con pallone sono:

- pazienti sintomatici (classe NYHA II-IV) con SM moderata o severa e morfologia valvolare favorevole alla procedura in assenza di trombi in atrio sinistro e rigurgito mitralico da moderato a severo;

- pazienti asintomatici con SM moderata o severa e morfologia valvolare favorevole alla procedura che abbiano un'ipertensione polmonare (pressione polmonare sistolica  $>50 \text{ mmHg}$  a riposo o  $>60 \text{ mmHg}$  con l'esercizio) in assenza di trombi in atrio sinistro e rigurgito mitralico da moderato a severo.

Le indicazioni in classe I per la chirurgia valvolare (riparativa se possibile o sostitutiva) sono:

- pazienti sintomatici (classe NYHA III, IV) con SM moderata o severa quando la valvuloplastica percutanea non è disponibile o è controindicata o se la morfologia dell'apparato valvolare non è favorevole per la valvuloplastica in pazienti con rischio operatorio accettabile;

- pazienti sintomatici con SM moderata o severa associata a rigurgito moderato o severo che devono essere sottoposti a sostituzione valvolare, a meno che sia possibile una chirurgia riparativa al momento della chirurgia.

L'indicazione si basa perciò sulla classe funzionale e sul giudizio di gravità emodinamica del vizio nonché sulle caratteristiche morfologiche identificate con l'esame ecocardiografico.

Nelle citate linee guida, nella sezione dedicata alle indicazioni all'ecocardiografia, in classe I con livello di evidenza C, al punto tre viene raccomandato di eseguire l'esame ecocardiografico per valutare la risposta del gradiente medio e della pressione sistolica polmonare utilizzando l'ecocardiografia Doppler con esercizio nei pazienti con SM quando vi è discrepanza tra i rilievi Doppler a riposo e i rilievi clinici, i sintomi e i segni.

L'attrezzatura per eseguire lo sforzo può essere un lettoergometro (bicicletta supina) o un treadmill in posizione eretta che permetta il rilievo sia delle velocità Doppler mitraliche che tricuspidaliche<sup>2</sup>.

In alcuni casi, infatti, non c'è coincidenza tra sintomi e dati strumentali: pazienti con SM lieve-moderata possono avere tutte le caratteristiche cliniche della forma severa. Questi pazienti, spesso donne, possono presentare, in concomitanza di sforzi fisici, emozioni, febbre, tachicardia, ritenzione idrica nel periodo premenstruale, delle vere e proprie crisi di edema o subedema polmonare acuto. All'estremo opposto possiamo incontrare, nella pratica quotidiana, pazienti con SM severa che sono completamente asintomatici o oligosintomatici.

Queste discrepanze si spiegano in parte con i limiti legati alla metodica ecocardiografica. La valutazione dell'area stenotica mediante ecocardiografia si basa sul calcolo planimetrico utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale e basata sulla pressione di dimezzamento (PHT)<sup>3,4</sup>. Quest'ultimo, che risulta semplice e riproducibile, è preferito alla planimetria che risulta non fattibile in molti pazienti per l'impossibilità di identificare correttamente il bordo dell'orifizio stenotico a causa della irregolarità e delle calcificazioni della valvola. Altri metodi, basati sull'equazione di continuità o sulla regione di convergenza del flusso (area di superficie dell'isovelocità prossimale) sono meno spesso utilizzati perché indaginosi e *time-consuming*. La base fisica del PHT è la dipendenza della caduta pressoria dalle dimensioni dell'orifizio stenotico<sup>5</sup>, ma è stato successivamente dimostrato come la caduta di pressione attraverso una mitrale stenotica dipenda anche direttamente dalla compliance atriale o atrioventricolare<sup>6</sup>.

La formula proposta da Hatle<sup>7</sup>, indipendentemente dall'area valvolare, può dare una stima poco affidabile dell'area stessa in tutte le situazioni in cui le alterazioni dell'emodinamica abbiano modificato le pressioni o la compliance. L'ipertrofia o l'ischemia del miocardio ventricolare sinistro, ad esempio, determinando una riduzione della compliance ventricolare, possono ridurre significativamente il PHT con conseguente sovrastima dell'area valvolare<sup>8</sup>; sovrastima che può verificarsi anche in presenza di insufficienza aortica significativa per aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro e conseguente riduzione del gradiente atrioventricolare<sup>9</sup>.

Altra situazione, verificabile nella pratica clinica e che può essere utilizzata come paradigma dell'influenza sul PHT delle variabili emodinamiche, è rappresentata dalle brusche variazioni della pressione atriale sinistra o della compliance atrioventricolare che avvengono, per esempio, nei giorni immediatamente successivi ad una valvuloplastica mitralica percutanea<sup>10,11</sup>.

In concomitanza della variazione dell'area valvolare, infatti, si verificano importanti e repentini cambiamenti della compliance atriale, ventricolare e del gradiente, che si stabilizzano solo nelle giornate successive all'intervento, rendendo non prevedibile e non affidabile il calcolo dell'area effettuato con il metodo del PHT<sup>12,13</sup>.

L'eco-stress nella SM può essere eseguita utilizzando essenzialmente due tipi di stressor: l'esercizio fisico e la dobutamina. La dobutamina, infusa con incrementi di dose ogni 3 min, determina un incremento dei gradienti transmitralici e della pressione sistolica polmonare paragonabile a quello ottenibile con l'esercizio fisico; rispetto a quest'ultimo si raggiungono però livelli più bassi di frequenza cardiaca<sup>14-16</sup>.

L'esercizio fisico appare, rispetto alla dobutamina, un test più completo, in grado di fornire un notevole numero di informazioni: oltre ai gradienti transvalvolari e alla pressione polmonare è infatti possibile anche valutare oggettivamente la capacità funzionale del paziente e l'eventuale insorgenza di aritmie da sforzo; inoltre il test è utile anche per il follow-up dei pazienti e la valutazione dei risultati della procedura di valvuloplastica<sup>17</sup>.

L'esercizio fisico può essere svolto con un tappeto rotante oppure con un cicloergometro<sup>16,18</sup>. L'impiego del tappeto, il tipo di sforzo più diffuso negli Stati Uniti<sup>19</sup>, limita l'acquisizione delle immagini ecocardiografiche e dei tracciati Doppler alle fasi immediatamente prima e subito dopo l'esercizio costringendo ad un rapido cambiamento di posizione (dall'orto al clinostatismo) al termine dello sforzo. Al contrario, l'impiego del cicloergometro oppure della poltrona ergometrica (che permette al paziente di pedalare in posizione seduta) permette il monitoraggio in continuo durante lo sforzo dei gradienti transmitralici (massimo e medio) utilizzando un approccio apicale che consente una buona visualizzazione e un buon allineamento con il jet stenotico. È inoltre possibile il monitoraggio di una eventuale insufficienza tricuspoidale e quindi del gradiente pressorio ventricolo destro-atrio destro (e della pressione polmonare sistolica) calcolato applicando la formula di Bernoulli modificata alla velocità massima del jet rigurgitante. Può essere infine calcolata l'area valvolare durante sforzo attraverso uno dei metodi Doppler (PHT, equazione di continuità o metodo PISA).

Le determinazioni ecocardiografiche devono essere effettuate durante il terzo minuto di ogni carico di lavoro. L'esperienza di farmaci, come stressor invece dello sforzo fisico, è più limitata. È stata utilizzata essenzialmente la dobutamina<sup>14,15</sup>.

Il primo studio prospettico che ha valutato l'utilità e la sicurezza dell'eco-dobutamina è quello di Reis et al.<sup>20</sup>. Gli autori suggerirono di valutare il gradiente medio al picco del test con eco-dobutamina. Furono studiati 53 pazienti: il 17% era in classe NYHA III, il 43% in classe NYHA II, il 40% in classe NYHA I; 13 pazienti avevano un'area <1 cm<sup>2</sup>, 22 pazienti un'area tra 1.1 e 1.5 cm<sup>2</sup> e 18 pazienti un'area >1.5 cm<sup>2</sup>. Durante il follow-up, 29 pazienti (55%) ebbero eventi clinici maggiori (edema polmonare, aritmie complesse, dispnea parossistica e instabilità emodinamica) che richiesero l'ospedalizzazione. Reis et al. sottoposero i pazienti ad eco-stress con dobutamina e valutarono il gradiente medio e massimo al picco. Per i pazienti con area valvolare <1 cm<sup>2</sup> l'eco-stress non aggiunse nulla al valore prognostico derivato dai parametri basali; per quelli con area >1.5 cm<sup>2</sup>, i dati relativi ai gradienti incrementarono solo del 5% il valore prognostico. Ma il miglior risultato ci fu per i pazienti con area valvolare tra 1.0 e 1.5 cm<sup>2</sup>; in questi pazienti l'eco-stress con la valutazione dell'incremento del gradiente medio al picco migliorò del 40% il valore diagnostico e prognostico del test di base. Inoltre il parametro del gradiente medio dopo stress >18 mmHg dimostrò di avere un ottimo valore prognostico e rappresentò il valore soglia tra i pazienti che ebbero o non ebbero eventi maggiori al follow-up. Il gradiente di 18 mmHg ebbe una sensibilità del 90% e una specificità dell'87%, nonché un'accuratezza del 90% nel predire eventi maggiori.

#### **Sindrome della "pressione di dimezzamento breve"**

Smith et al.<sup>10</sup> avevano osservato che non sempre il PHT fornisce un'esatta valutazione dell'area valvolare mitralica, infatti, sebbene un PHT >250 ms poteva predire al 95% un'area <1 cm<sup>2</sup>, un PHT <200 ms poteva identificare un'area >1 cm<sup>2</sup> solo nel 78% dei casi e inoltre vi era un range di area tra 0.5 e 1.5 cm<sup>2</sup> per PHT tra 200 e 250 ms.

Schwammenthal et al.<sup>2</sup> successivamente studiarono un gruppo di pazienti sintomatici con ipertensione polmonare significativa (in particolare durante l'esercizio) nonostante un'area relativamente ampia in base ai valori calcolati dal PHT. Furono studiati dalla sua équipe, con eco da sforzo, 20 pazienti affetti da SM isolata, 15 donne e 5 uomini (4 erano in classe NYHA I, 9 in classe NYHA II e 7 in classe NYHA III). Il test fu eseguito utilizzando un lettoergometro e furono prescritti carichi crescenti di 25 W ogni 3 min fino ad arrivare al 70% della frequenza cardiaca massimale. Il monitoraggio ecocardiografico fu mantenuto per tutto il test e le misure Doppler furono prese a riposo e al picco. Furono analizzati i seguenti parametri: il riempimento rapido in diastole, i gradienti massimo e medio, la pressione arteriosa polmonare sistolica, la gittata sistolica, nonché la compliance atrioventricolare. I risultati furono i seguenti: con l'aumentare della frequenza cardiaca durante esercizio, il periodo di riempimento diastolico si riduceva da 420 ± 118 a 256 ± 67 ms (p >0.00005), il

gradiente transmitralico medio aumentò da  $8.3 \pm 4.0$  a  $18 \pm 7.1$  mmHg ( $p > 0.0005$ ), la gittata sistolica non cambiò in modo significativo, mentre la pressione arteriosa polmonare sistolica passò da  $43 \pm 12$  a  $71 \pm 23$  mmHg e in alcuni casi si ebbero valori con un range da 40 a 110 mmHg. Ci fu un'inversa relazione tra pressione arteriosa polmonare sistolica e compliance atriale. Inoltre, cosa di grande importanza, non fu trovata nessuna correlazione tra area valvolare e pressione arteriosa polmonare sistolica dopo sforzo. I pazienti che evidenziarono un incremento drammatico della pressione arteriosa polmonare sistolica furono gli stessi che avevano avuto episodi di edema polmonare dopo stress o episodi tachiaritmici e quindi, in questi casi, l'area valvolare calcolata a riposo doveva ritenersi sicuramente sovrastimata. Schwammenthal et al. conclusero che ci poteva essere una sopravvalutazione dell'area mitralica valutata con il PHT probabilmente causata da una bassa compliance tra atrio e ventricolo, per cui in questi casi sarebbe stata più opportuna una valutazione della pressione arteriosa polmonare sistolica invece che del PHT.

Infatti, la bassa compliance atriale determina in questi pazienti (per lo più di sesso femminile) la presenza di un PHT breve e quindi una sovrastima dell'area valvolare calcolata con questo metodo ("sindrome del PHT breve")<sup>21</sup>. Questo tipo di situazione è sospettabile in condizioni basali per la presenza di elevati valori di gradiente transvalvolare già in condizioni di riposo a fronte di un'area valvolare solo moderatamente compromessa<sup>20</sup>.

L'incremento della pressione arteriosa polmonare sistolica è naturalmente maggiore nei pazienti con SM moderata/severa rispetto ai pazienti con SM lieve. Tuttavia, soprattutto nel gruppo dei pazienti con SM moderata, è possibile che in alcuni casi la pressione arteriosa polmonare sistolica raggiunga valori sistemici ( $>100$  mmHg), mentre in altri pazienti, paragonabili per area valvolare, si raggiungono livelli di ipertensione polmonare molto più contenuti.

È interessante rilevare che, così come confermato anche da esperienze successive<sup>22</sup>, il massimo incremento percentuale del gradiente massimo o medio transmitralico, indipendentemente dal grado di stenosi, si osserva a basso carico di lavoro (25 W), allorché l'incremento della portata cardiaca è secondario sia all'incremento del volume sistolico che all'aumento della frequenza. Negli stadi successivi, quando l'incremento della portata è dovuto in larga parte solo all'incremento di frequenza, la percentuale di incremento dei gradienti è minore, fino a raggiungere un *plateau*<sup>14,17</sup>.

### **Pazienti con stenosi mitralica moderata paucisintomatici**

La discrepanza fra classe funzionale NYHA II-III e la planimetria valvolare mitralica (dissociazione clinico-morfologica) è riscontrabile nel 30% circa dei pazienti con SM. Queste discrepanze possono evidenziarsi nelle varie fasi della storia naturale della malattia<sup>23,24</sup>.

Per una valutazione complessiva di una SM di grado moderato, dunque, non sempre sono sufficienti i parametri basali, ma può essere di aiuto eseguire un ecostress da sforzo o con dobutamina al fine di rivalutare gli stessi parametri in un condizione funzionale diversa, ma pur sempre in qualche modo fisiologica. Nel caso di pazienti con area mitralica sovrastimata di base può essere utile rilevare la pressione arteriosa polmonare sistolica da stress e quindi rivalutare il grado di impegno valvolare, mentre in altri pazienti con area valvolare moderatamente ridotta può essere utile rilevare i gradienti dopo stress e l'eventuale eccessivo incremento degli stessi.

Per quanto riguarda il tipo di stress da utilizzare, se la dobutamina o l'eco da sforzo, come visto in precedenza, entrambi hanno gli stessi effetti emodinamici nei pazienti con SM, anche se la dobutamina, provocando incrementi minori delle pressioni polmonari e quindi determinando una più bassa incidenza di dispnea, può essere in taluni casi preferibile<sup>19</sup>. È importante valutare il gradiente medio al primo carico di lavoro: un valore del gradiente medio transmitralico al primo carico di lavoro (25 W)  $>20$  mmHg identifica un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di eventi cardiovascolari. Questo tipo di risposta emodinamica unitamente ad un incremento della pressione arteriosa polmonare sistolica  $>60$  mmHg giustifica una correzione meccanica per via percutanea della valvulopatia; il successo della procedura determinerà un miglioramento del profilo emodinamico da sforzo e quindi anche della capacità funzionale<sup>22</sup>.

Durante l'esercizio è possibile osservare variazioni significative nel calcolo dell'area valvolare mitralica. Questi cambiamenti vanno generalmente in parallelo con quelli della gittata sistolica.

Dahan et al.<sup>3</sup> hanno calcolato l'area valvolare mitralica in 27 pazienti con SM moderata-severa in condizioni basali e durante esercizio a basso carico in posizione supina. Essi hanno trovato che la risposta dell'area valvolare mitralica all'esercizio è abbastanza imprevedibile poiché in alcuni pazienti si ottengono incrementi significativi dell'area valvolare (25% circa) associata ad un aumento della gittata sistolica, mentre altri pazienti non mostrano alcuna variazione dell'area valvolare o addirittura una diminuzione della stessa associata a riduzione, sebbene lieve, della gittata sistolica (-5%). Queste differenti risposte riflettono verosimilmente una più rapida apertura della valvola durante esercizio e quindi un'area di apertura media maggiore durante il periodo di riempimento; queste variazioni sono, a loro volta, correlate al grado di compromissione anatomico della valvola.

Per questo motivo i parametri emodinamici che devono essere valutati dopo esercizio o dobutamina, nei pazienti con stenosi moderata e dissociazione clinico-morfologica, devono essere essenzialmente l'incremento del gradiente medio e la pressione polmonare, mentre le variazioni dell'area valvolare misurate con il

metodo del PHT sono ampiamente dipendenti dal pre-carico e dalla compliance atrioventricolare e diventano totalmente inutilizzabili durante esercizio<sup>25</sup>.

## Insufficienza mitralica

La valutazione dell'entità dell'insufficienza mitralica si basa su criteri ecocardiografici mono-bidimensionali e Doppler: qualitativi (caratteristiche del jet: area e vena contracta), quantitativi (volume rigurgitante, frazione rigurgitante, area effettiva dell'orifizio rigurgitante) e criteri essenziali addizionali (dimensioni dell'atrio e del ventricolo sinistri). L'insufficienza mitralica viene considerata in rapporto a tali criteri, combinati tra di loro, come severa, moderata e lieve<sup>1</sup>. Viene suggerita un'ulteriore suddivisione in moderata-lieve e moderata severa.

Le indicazioni alla terapia riparativa o sostitutiva considerano i parametri di gravità del vizio, le ripercussioni emodinamiche sul ventricolo sinistro e le caratteristiche anatomiche dell'apparato valvolare.

Secondo le recenti linee guida americane<sup>1</sup> le indicazioni in classe I per la chirurgia dell'insufficienza mitralica sono:

- pazienti sintomatici (classe NYHA II-IV) con insufficienza mitralica cronica severa in assenza di disfunzione ventricolare sinistra (come frazione di eiezione [FE] severamente depressa è considerata quella <30%) e dimensioni ventricolari sistoliche <55 mm;
- pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa e disfunzione sistolica lieve-moderata (FE tra 30 e 60% e/o dimensioni ventricolari sistoliche ≥40 mm).

La riparazione mitralica è raccomandata rispetto alla chirurgia sostitutiva nella maggioranza dei pazienti con rigurgito mitralico cronico; i pazienti dovrebbero essere inviati a centri con esperienza in questo tipo di patologia<sup>1</sup>.

Allo stato attuale sono disponibili tre tipi di intervento: riparazione mitralica, sostituzione valvolare con preservazione dell'apparato sottovalvolare, sostituzione dell'apparato valvolare senza preservazione dell'apparato sottovalvolare.

L'indicazione si basa perciò sulla classe funzionale e sul giudizio di gravità emodinamica del vizio nonché sulle caratteristiche morfologiche identificate con l'esame ecocardiografico. Quando l'insufficienza mitralica da patologia primitiva dell'apparato valvolare mitralico diventa sintomatica, è presente un rigurgito mitralico significativo e un sovraccarico di volume, l'indicazione alla correzione cardiocirurgica è mandatoria. Più delicata è l'indicazione nei pazienti asintomatici con gradi diversi di rigurgito valvolare. In questi casi può essere necessaria una più dettagliata analisi delle severità del rigurgito e delle sue conseguenze durante stress per prendere una decisione appropriata.

Il test eco-dobutamina può essere effettuato con il consueto protocollo per lo studio della vitalità con una

dose iniziale di 5 µg/kg/min e successivi incrementi di 5 µg/kg/min ogni 5 min fino alla dose massima di 20 µg/kg/min. L'eco da sforzo può essere effettuato con un cicloergometro in posizione semiseduta con incrementi di 25 W/3 min effettuando ad ogni stadio la valutazione della FE da un approccio apicale.

### *L'eco-stress nella valutazione dei pazienti asintomatici con rigurgito mitralico severo*

Dalla mole dei lavori pubblicati negli ultimi anni su tale argomento, risalta chiaramente un vivace dibattito sul *timing* chirurgico del paziente con insufficienza mitralica severa asintomatica. Da un lato vengono registrate posizioni interventiste, come quella di Enriquez-Sarano et al.<sup>26</sup> che consigliano l'intervento in tutti i casi di pazienti con insufficienza mitralica severa. Gli autori, infatti, avevano dimostrato nel loro lavoro come i pazienti portatori di insufficienza mitralica severa con area dell'orifizio rigurgitante effettivo >40 mm se non operati presentavano un'elevata mortalità a 5 anni (40%). Dall'altro vi sono le linee guida che, come abbiamo visto, limitano alla classe I solo i pazienti con rigurgito severo se sintomatici o, se asintomatici, con documentata disfunzione ventricolare sinistra. Tale atteggiamento relativamente prudente è mirato ad evitare o a ridurre i casi di mortalità intraoperatoria che, seppur bassi, sono comunque presenti (1% nella riparazione valvolare in pazienti di età <70 anni, 2% nella riparazione valvolare nella popolazione generale e dal 4 al 17% nella sostituzione).

Mediando su tali posizioni si aggiunge il lavoro recente di Rosenhek et al.<sup>27</sup> che hanno pubblicato uno studio prospettico su 129 pazienti affetti da insufficienza mitralica severa, asintomatici, con normale funzione e dimensioni del ventricolo sinistro. I pazienti sono stati valutati con un follow-up medio di 69 mesi. Sono stati esaminati l'insorgenza di eventi e la comparsa di alterazioni ecocardiografiche che imponevano l'intervento chirurgico. Trentotto pazienti sono stati avviati ad intervento (il 9% nei primi 2 anni, il 31% a 4 anni, il 40% a 6 anni e il 48% a 8 anni). Gli autori concludevano che i pazienti con insufficienza asintomatica dovrebbero essere sottoposti a frequenti controlli nel follow-up fino all'insorgenza di uno dei criteri ecocardiografici previsti per l'intervento o alla comparsa dei sintomi classici, e quindi non sarebbe opportuno, a suo parere, sottoporre i pazienti ad intervento chirurgico di profilassi.

Al di là di tali posizioni, sembra comunque utile completare la valutazione del paziente con insufficienza mitralica severa asintomatica con una valutazione della presenza o meno della disfunzione ventricolare sinistra reversibile quale elemento prognosticamente rilevante sia nei pazienti avviati a chirurgia sia in quelli lasciati in trattamento medico farmacologico. Infatti, i pazienti che oltre alla malattia valvolare presentano una disfunzione ventricolare sinistra possono avere una cattiva prognosi qualora la disfunzione non sia reversibile e in

tal caso può anche essere vanificato lo stesso effetto positivo dell'intervento chirurgico. Ma la disfunzione ventricolare sinistra, per le caratteristiche condizioni di carico che si verificano nell'insufficienza mitralica cronica, è difficile da valutare in condizioni basali; gli usuali parametri di valutazione ventricolare (frazione di accorciamento, FE) possono rimanere normali per molti anni simulando un adeguato adattamento del ventricolo sinistro al rigurgito. Come è noto, infatti, la FE non esprime direttamente la contrattilità delle cellule miocardiche, essendo invece la risultante di più fattori. Non sorprende perciò che la disfunzione ventricolare possa palesarsi dopo la correzione del rigurgito per le conseguenti variazioni di pre- e postcarico<sup>28,29</sup>. Si deduce, quindi, che diventa indispensabile valutare la reale contrattilità del ventricolo sinistro in fase preoperatoria usando degli stimoli che rendano evidente la disfunzione.

Leung et al.<sup>30</sup> hanno valutato la riserva contrattile preoperatoria per predire la funzione ventricolare in pazienti asintomatici o minimamente sintomatici con rigurgito mitralico sottoposti a correzione chirurgica: 139 pazienti con insufficienza mitralica e assenza di coronaropatia furono sottoposti ad esame ecocardiografico di base e durante stress (treadmill o bicicletta in stazione eretta) e furono analizzati numerosi parametri. Gli autori concludevano che un volume telesistolico indicizzato  $>25 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  durante esercizio era il migliore predittore di disfunzione ventricolare sinistra postoperatoria con una sensibilità e specificità dell'83%.

Più recentemente Lee et al.<sup>31</sup> hanno valutato 70 pazienti con insufficienza mitralica severa e disfunzione ventricolare sinistra. Alcuni erano candidati all'intervento chirurgico di riparazione o sostituzione della valvola mitrale, mentre altri erano considerati non operabili per le condizioni cliniche generali. Furono tutti sottoposti ad eco-stress per valutare la presenza o meno di riserva contrattile.

Nei pazienti operati, nel follow-up a distanza di 6, 12 e 24 mesi, la FE, dopo un'iniziale caduta dei valori sia nei pazienti con riserva contrattile presente sia in quelli con riserva contrattile assente, migliorò in modo significativo nei primi rispetto ai secondi.

Inoltre i pazienti con riserva contrattile ebbero minore incidenza di eventi rispetto al gruppo senza riserva contrattile. Veniva così evidenziata l'importanza di una disfunzione ventricolare reversibile, grazie alla presenza di riserva contrattile, come elemento prognosticamente rilevante nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico riparativo.

Le linee guida americane pongono l'eco-stress in classe IIa con livello di evidenza C nei pazienti asintomatici con rigurgito mitralico severo per valutare la tolleranza all'esercizio e gli effetti dell'esercizio sulla pressione polmonare o sulla severità del rigurgito.

Le linee guida europee<sup>32</sup> pur sottolineando che la riserva contrattile possa essere studiata con eco-stress, ritengono che la reale utilità di tale metodo debba essere ancora validata.

### **Valutazione dei pazienti oligosintomatici con rigurgito lieve-moderato**

Oltre al paziente con rigurgito mitralico severo clinicamente asintomatico potrebbe giovare dell'eco-stress un'altra tipologia di paziente: quello con rigurgito moderato-lieve, ma sintomatico. Infatti, sebbene l'affaticamento da sforzo e la dispnea siano sintomi comuni nei pazienti con rigurgito mitralico severo, questi sintomi possono comparire anche nei pazienti con rigurgito lieve o moderato a riposo. In questo caso l'eco-stress è stato utilizzato per valutare l'incremento dell'entità del rigurgito mitralico e dei valori di pressione polmonare durante sforzo<sup>33-35</sup>. Bisogna sottolineare, tuttavia, che la scelta dello stressor appropriato è di fondamentale importanza nel cercare di correlare i sintomi dei pazienti con i risultati dell'eco-stress. Infatti la dobutamina e l'esercizio fisico hanno effetti differenti sulla severità del rigurgito: la dobutamina grazie alle sue proprietà inotrope e vasodilatatorie riduce il postcarico ventricolare sinistro, riduce le dimensioni dell'anulus mitralico ed è in grado quasi sempre di ridurre la severità del rigurgito mitralico<sup>36</sup>.

Inoltre, la dobutamina è in grado di slatentizzare la vitalità miocardica e quindi può dare utili informazioni nei pazienti ischemici con miocardio stordito o ibernato. Viceversa, l'esercizio fisico aumenta la pressione sistolica ventricolare sinistra e il postcarico e di conseguenza tende ad aumentare il grado di rigurgito<sup>33,37</sup>.

Lo stressor di scelta, essendo la maggior parte dei pazienti sintomatici durante l'attività fisica, è rappresentato dall'esercizio dinamico. È stato dimostrato<sup>34,38</sup> che i pazienti che durante esercizio incrementano il grado di rigurgito mitralico sono i soggetti che hanno maggiore intolleranza all'esercizio: la severità del rigurgito correla con le modificazioni del consumo miocardico di ossigeno, della gittata sistolica e della pressione di incuneamento capillare.

Considerati nell'insieme questi dati enfatizzano il ruolo dell'eco-stress nella valutazione e nel follow-up del paziente con rigurgito lieve-moderato, in particolare nei casi di dissociazione clinico-morfologica, cioè quando i sintomi sembrano essere sproporzionati alla severità della patologia mitralica. In questi casi, la dimostrazione di un significativo peggioramento del rigurgito mitralico durante esercizio può aiutare nella selezione dei pazienti che potrebbero giovare di una terapia farmacologica con vasodilatatori oppure, sebbene ciò rimanga ancora speculativo, può essere di ausilio nell'indicazione ad un intervento chirurgico "precoce" se l'anatomia della valvola è favorevole per un intervento riparativo.

### **L'eco-stress nei pazienti con insufficienza mitralica ischemica**

Nei pazienti con insufficienza mitralica ischemica occorre considerare la dinamicità del rigurgito per cui, come ricordato nelle recenti linee guida europee, è logico pensare che l'eco-stress possa giocare un importante

ruolo nella valutazione del rigurgito stesso. Studi preliminari hanno dimostrato che la quantizzazione del rigurgito mitralico durante esercizio è realizzabile e fornisce un buon giudizio delle caratteristiche dinamiche ed ha un valore prognostico importante<sup>36</sup>.

La valutazione della comparsa o del peggioramento dell'insufficienza miocardica nell'ambito di una valutazione ecocardiografica da stress eseguita per lo studio di una cardiopatia ischemica, oltre allo studio della cinetica regionale del ventricolo sinistro, aumenta la specificità del test nella diagnosi di coronaropatia; inoltre la comparsa di insufficienza mitralica durante eco-stress può associarsi al peggioramento della funzione ventricolare sinistra secondaria a malattia coronarica multivasale<sup>37</sup>.

Inoltre, nell'ambito dell'insufficienza mitralica ischemica in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro, l'eco-stress appare utile nel valutare la componente dinamica del rigurgito: un incremento durante sforzo dell'area dell'orificio rigurgitante  $>13 \text{ mm}^2$  associato ad un aumento del volume rigurgitante, risulta un dato prognosticamente sfavorevole in questi pazienti e si associa ad una ridotta sopravvivenza a medio termine e ad una più frequente comparsa di episodi di edema polmonare acuto<sup>36</sup>. Il valore prognostico degli stress test nel predire i risultati della cardiocirurgia necessita però ancora di ampi studi prospettici per essere validato<sup>32</sup>.

### ***L'eco-stress nei pazienti con prolasso valvolare mitralico***

L'ecocardiografia da sforzo appare utile anche nei pazienti con prolasso valvolare mitralico nei quali la comparsa di insufficienza mitralica durante esercizio fisico si associa ad una più alta incidenza di eventi quali sincope, scompenso cardiaco e progressivo peggioramento dell'insufficienza mitralica nel follow-up<sup>38</sup>.

Sebbene l'esatto meccanismo con cui l'esercizio fisico induce la comparsa di rigurgito mitralico nei pazienti con prolasso valvolare non sia perfettamente chiarito, si ritiene che l'esercizio agisca fondamentalmente attraverso due meccanismi: il decremento del volume telesistolico del ventricolo sinistro e l'incremento della pressione arteriosa sistolica. Questi due meccanismi sarebbero in grado di indurre un aumento del grado di prolasso valvolare mitralico con la comparsa del rigurgito. Anche le dimensioni dell'anulus mitralico e le sue modificazioni sistoliche durante esercizio possono giocare un ruolo importante del meccanismo della comparsa del rigurgito<sup>38</sup>.

I pazienti con prolasso mitralico senza insufficienza valvolare a riposo e senza ispessimento dei lembi sono abitualmente considerati a basso di rischio di eventi. L'eco-stress con esercizio fisico può servire a stratificare ulteriormente questi pazienti in quanto la comparsa di rigurgito da sforzo (che si manifesta nel 30% circa dei pazienti che non hanno rigurgito a riposo) individua un sottogruppo di pazienti con rischio maggiore di eventi nel follow-up.

Questi dati preliminari necessitano ancora di validazione e l'utilizzo dell'eco-stress nel prolasso mitralico al fine di rendere manifesto un rigurgito non è attualmente indicato né nelle linee guida europee né in quelle americane<sup>1,32</sup>.

### **Stenosi aortica**

La stenosi valvolare aortica rappresenta, dopo l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica, la terza causa più comune di patologia cardiovascolare ed è la valvulopatia più diffusa nei paesi industrializzati<sup>39</sup>.

La forma degenerativa è quella maggiormente rappresentata con una prevalenza, nella popolazione anziana, compresa tra il 2 e il 9%<sup>40</sup>. Questa forma è l'espressione finale della sclerosi dei lembi valvolari, è un processo degenerativo-infiammatorio che ha un'elevata prevalenza dal momento che è presente in circa un terzo della popolazione di età  $>65$  anni e nella metà degli ultraottantenni<sup>41</sup>. Oltre alla valvulopatia degenerativa si riconoscono come causa di stenosi aortica anche le forme metareumatica e congenita (bicuspidia aortica) che hanno una prevalenza più bassa e si riscontrano in età giovane-adulta<sup>42,43</sup>.

La severità della stenosi valvolare aortica viene valutata usualmente sulla base di pochi indici, ampiamente validati, che costituiscono patrimonio culturale comune dell'ambiente cardiologico. Questi indici sono costituiti essenzialmente dal gradiente transvalvolare massimo e medio, misurabile con metodica Doppler ad onda continua, e dal grado di riduzione dell'area valvolare determinata, in emodinamica, applicando la formula di Gorlin oppure, in ecocardiografia, utilizzando l'equazione di continuità. Per questi indici i valori cut-off di severità a cui fare riferimento nel processo decisionale clinico sono ben conosciuti. La stenosi aortica viene considerata:

- *severa* per valori di area valvolare  $\leq 0.75 \text{ cm}^2$  (o gradiente medio  $>50 \text{ mmHg}$ );
- *moderata* per valori compresi fra  $0.75$  e  $1.2 \text{ cm}^2$  (o gradiente medio compreso tra  $30$  e  $50 \text{ mmHg}$ );
- *lieve* se l'area valvolare è  $>1.2 \text{ cm}^2$  (o gradiente medio  $<30 \text{ mmHg}$ )<sup>44</sup>.

Le recentissime linee guide americane<sup>1</sup> pongono dei cut-off leggermente diversi. Infatti, la stenosi aortica viene considerata:

- *lieve*, se l'area è  $\geq 1.5 \text{ cm}^2$ , il gradiente medio è  $<25 \text{ mmHg}$ , il picco di velocità massima è  $<3 \text{ m/s}$ ;
- *moderata* se l'area è compresa fra  $1$  e  $1.5 \text{ cm}^2$ , il gradiente medio compreso fra  $25$  e  $40 \text{ mmHg}$  e la velocità massima del jet compresa fra  $3$  e  $4 \text{ m/s}$ ;
- *severa* se l'area è  $<1 \text{ cm}^2$ , il gradiente medio è  $>40 \text{ mmHg}$  e la velocità del jet è  $>4 \text{ m/s}$ .

Sebbene il gradiente transvalvolare, considerato singolarmente, correli molto bene con l'area valvolare aortica se la funzione ventricolare sinistra è conservata, in alcuni casi può essere una misura inadeguata di se-

verità della stenosi dal momento che è strettamente dipendente dalle condizioni di flusso e dalla portata cardiaca. Pertanto, in presenza di funzione ventricolare sinistra depressa e portata cardiaca ridotta è possibile rilevare un gradiente modesto anche in presenza di stenosi critica e, viceversa, in presenza di stati ipercinetici o di insufficienza aortica associata è possibile una sovrastima del gradiente rispetto all'effettiva severità della stenosi valvolare<sup>45</sup>.

È importante anche tenere conto che, in pazienti sintomatici con FE depressa e gradiente non elevato, può essere molto difficile stabilire se la sintomatologia clinica sia legata ad una stenosi aortica severa, in cui l'*after-load mismatch* ha provocato un progressivo deterioramento della funzione contrattile, oppure se ci si trovi di fronte ad una cardiomiopatia primitiva con stenosi aortica associata di grado non severo (pseudostenosi aortica) in cui la ridotta apertura valvolare è in gran parte secondaria alla disfunzione ventricolare sinistra<sup>46</sup>. L'importanza di una diagnosi differenziale di questo tipo è notevole in quanto nel primo caso il paziente si potrà ragionevolmente giovare di un intervento di sostituzione valvolare mentre, nel secondo, la mortalità intra- e/o perioperatoria è molto alta a fronte di un poco probabile miglioramento della prognosi con la sola possibilità di terapia medica o di trapianto cardiaco.

#### ***Pazienti con stenosi aortica severa, asintomatici, con normale funzione ventricolare sinistra***

Per i pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e normale funzione ventricolare sinistra le raccomandazioni delle linee guida sono quelle di effettuare uno stretto follow-up<sup>1,32</sup>. È infatti noto che alcuni pazienti possono andare incontro, dopo la diagnosi, ad una rapida progressione della malattia e alla comparsa di sintomi o morte improvvisa. Sarebbe quindi importante poter identificare fra i pazienti inizialmente asintomatici quelli che sono destinati ad una rapida progressione verso la fase sintomatica.

La rapidità dell'evoluzione della stenosi aortica e il tempo medio di comparsa dei sintomi è un punto cruciale: sfortunatamente la progressione del grado di stenosi aortica è molto variabile e non è prevedibile *a priori* nel singolo paziente. Vi sono, infatti, casi in cui la progressione è molto rapida (fino a 0.7 cm<sup>2</sup>/anno di riduzione dell'area valvolare aortica) e casi in cui si osserva una stabilità del quadro anatomo-clinico anche per molti anni<sup>47-49</sup>. In media, in studi con follow-up ecocardiografico, è stata osservata una riduzione dell'area valvolare compresa tra 0.06 e 0.14 cm<sup>2</sup>/anno, mentre una progressione più rapida è stata riscontrata nei pazienti più anziani, con disfunzione ventricolare sinistra, con aorta bicuspidale o con insufficienza renale<sup>50</sup>.

Rosenhek et al.<sup>51</sup> hanno dimostrato nella loro casistica una più rapida progressione del gradiente transvalvolare aortico medio (6.5 mmHg/anno) nei pazienti con calcificazioni valvolari estese o con insufficienza aortica associata.

Il tempo di comparsa dei sintomi è di norma inversamente proporzionale alla gravità della stenosi e al grado di disfunzione ventricolare sinistra. Il sintomo più comune è la dispnea che si presenta con una frequenza >2.5 volte rispetto all'angina e >4.8 rispetto alla sincope<sup>52</sup>.

Il test ergometrico, controindicato nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica, è al contrario molto utile nei pazienti asintomatici o paucisintomatici nei quali può essere eseguito senza rischio di complicanze maggiori<sup>53</sup>. In questi soggetti sono considerati criteri di positività la comparsa di sintomi, la ridotta tolleranza allo sforzo (capacità funzionale <80% del valore teorico in base all'età e al sesso), l'ipotensione da sforzo, la comparsa di aritmie ventricolari complesse, il sottoslivellamento del tratto ST >2 mm non attribuibile ad altre cause se non alla stenosi aortica. Nei pazienti con test da sforzo positivo è stato dimostrato un rischio di manifestare sintomi o morte improvvisa ad un follow-up a medio termine circa 7 volte maggiore rispetto ai pazienti con test negativo<sup>54,55</sup>.

L'utilità dell'ecocardiografia da sforzo in questa classe di pazienti è ancora dibattuta, tuttavia recentemente è stato attribuito a questa indagine un valore aggiuntivo rispetto al test ergometrico. Durante eco da sforzo le variazioni delle velocità di flusso transvalvolare, dell'area valvolare aortica e della funzione ventricolare sinistra sembrano predire, con buona sensibilità diagnostica, la rapida progressione della malattia e lo sviluppo di sintomi. I dati della letteratura indicano come un incremento dell'area valvolare e un più accentuato aumento del gradiente transvalvolare medio (>18 mmHg) durante sforzo, selezionino un sottogruppo di pazienti meno stabili e con alta probabilità di sviluppare sintomi al follow-up; questo fenomeno sarebbe associato ad una maggiore rigidità delle semilunari nei pazienti con malattia più avanzata<sup>56</sup>.

#### ***Pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica con normale funzione ventricolare sinistra***

Nei pazienti con stenosi aortica sintomatica in presenza di buona funzione sistolica ventricolare sinistra, anche elementi di giudizio molto limitati come il gradiente medio e l'area valvolare sono sufficienti a porre indicazione all'intervento chirurgico. Infatti, la sostituzione valvolare viene raccomandata in tutti i pazienti con stenosi aortica severa al momento della comparsa dei sintomi oppure nei pazienti con stenosi moderata che debbano essere sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica o ad altro intervento valvolare. In questi pazienti non c'è indicazione ad effettuare un eco-stress farmacologico o un eco da sforzo<sup>1,32</sup>.

#### ***Pazienti con stenosi valvolare aortica, basso gradiente e disfunzione ventricolare sinistra***

I pazienti con stenosi aortica sintomatica, basso gradiente pressorio e disfunzione ventricolare sinistra rap-

presentano il sottogruppo di pazienti che hanno una specifica indicazione all'esecuzione dell'eco-stress per definire se il deterioramento della funzione contrattile ventricolare sia secondario all'elevato *afterload mismatch* o dovuto ad una cardiomiopatia associata a stenosi valvolare. In questi casi l'eco-stress con dobutamina o i test con vasodilatatori come il nitroprussiato di sodio inducono, con meccanismi di azione diversi, una "manipolazione emodinamica" rappresentata dall'aumento della portata cardiaca<sup>57</sup>.

Durante eco-stress con dobutamina prima dell'infusione del farmaco vengono registrate le velocità del tratto di efflusso del ventricolo sinistro collocando il volume campione subito al di sotto della valvola aortica avendo cura di mantenere sempre la stessa posizione di registrazione durante lo stress e vengono calcolati il gradiente massimo e medio con Doppler continuo e l'area valvolare aortica mediante equazione di continuità.

Per ciascuna misura Doppler deve essere ottenuta una traccia di buona qualità su almeno tre/cinque cicli cardiaci, eliminando dal conteggio i battiti post-extrasistolici. La FE deve essere effettuata con il metodo di Simpson biplano dalle sezioni ecografiche 4 e 2 camere apicali. Dopo la valutazione basale può iniziare l'infusione di dobutamina alla dose di 5 µg/kg/min aumentando la dose di 2.5 o 5 µg ogni 5 min, fino ad una dose massima di 20 µg/kg/min<sup>58</sup>.

Durante il test devono essere monitorati la pressione arteriosa, l'ECG a 12 derivazioni e l'eventuale insorgenza di sintomi. Il test eco-dobutamina consente di valutare sia la riserva contrattile del ventricolo sinistro, definita come un incremento della FE  $\geq 30\%$  o un incremento della gittata sistolica  $\geq 20\%$ , sia la percentuale di incremento dell'area valvolare e del gradiente transvalvolare aortico. Il test identifica tre possibili risposte<sup>59-61</sup>:

- stenosi aortica "fissa": con un aumento della portata e del gradiente senza modificazioni sostanziali dell'area valvolare;
- "pseudostenosi aortica": con aumento della portata cardiaca e dell'area valvolare senza significativo aumento del gradiente transvalvolare;
- mancato aumento della portata.

Dal tipo risposta all'eco-dobutamina è possibile, conseguentemente, individuare tre popolazioni di pazienti:

- pazienti nei quali il miglioramento della funzione del ventricolo sinistro si associa ad incremento del gradiente e della resistenza valvolare rimanendo invariata l'area valvolare (stenosi fissa). In alcuni casi vi può essere un lieve, non significativo incremento dell'area valvolare. Questo gruppo dovrebbe essere avviato alla chirurgia valvolare: sia perché il rischio operatorio non è molto diverso da quello dei pazienti con funzione ventricolare conservata, sia perché la presenza di riserva contrattile è garanzia di un buon recupero funzionale postoperatorio<sup>62,63</sup>;
- pazienti nei quali la dimostrazione di una riserva con-

trattile del ventricolo sinistro si associa ad un incremento dell'area valvolare aortica senza modificazioni del gradiente e della resistenza valvolare ("pseudostenosi" o stenosi relativa); l'incremento dell'area è significativo quando risulta  $>0.25 \text{ cm}^2$  oppure quando l'area finale sia  $>1 \text{ cm}^2$ <sup>57,62,63</sup>. In questi pazienti la disfunzione del ventricolo sinistro può essere secondaria ad una cardiomiopatia piuttosto che alla valvulopatia: il ventricolo sinistro ipocinetico non è in grado di sviluppare la forza sufficiente per aprire completamente una valvola aortica calcifica che, in realtà, è solo moderatamente stenotica. Una pseudostenosi aortica è quindi, in realtà, una vera stenosi valvolare ma "solo" di grado moderato e in presenza di disfunzione ventricolare sinistra. In questo sottogruppo persistono dubbi circa la migliore scelta terapeutica; infatti alcuni autori riportano una prognosi buona in terapia medica mentre altri segnalano una mortalità elevata<sup>62,63</sup>;

- pazienti che non rispondono allo stimolo inotropo dimostrando assenza di riserva contrattile e una prognosi infausta. In questa popolazione non è ancora definitivamente chiarito l'eventuale beneficio della sostituzione valvolare. Infatti, se da un lato l'assenza di riserva contrattile e la grave disfunzione ventricolare sono fattori determinanti un'elevata mortalità perioperatoria ( $>30\%$ ) se confrontata con quella dei soggetti con riserva contrattile valida (mortalità operatoria del 5%), dall'altra alcuni autori sostengono il beneficio del trattamento chirurgico con un miglioramento della sintomatologia clinica, della classe funzionale e della prognosi rispetto alla sola terapia medica<sup>46,57,58,62,64</sup>.

La spiegazione del beneficio della sostituzione valvolare anche nei pazienti con eco-dobutamina negativo per riserva contrattile potrebbe risiedere nel fatto che l'assenza di risposta inotropica non sia secondaria alla disfunzione ventricolare irreversibile, ma piuttosto ad un eccesso di postcarico. In questi casi, però, la ripresa contrattile non è prevedibile prima dell'intervento chirurgico<sup>62-64</sup>.

#### ***Pazienti sintomatici con stenosi valvolare aortica non importante e normale frazione di eiezione ventricolare***

Alcuni pazienti, soprattutto se anziani e ipertesi, possono riferire dispnea da sforzo a fronte di un esame ecocardiografico che evidenzia una stenosi valvolare aortica non severa, normale FE e alterato rilasciamento ventricolare (tipo I). In questa popolazione di pazienti l'approfondimento diagnostico con eco-stress o da sforzo, completato con valutazione Doppler e Doppler tissutale, può rivelarsi utile nel riconoscere nella disfunzione diastolica la causa prevalente dei sintomi.

#### **Insufficienza aortica**

L'insufficienza aortica cronica determina un sovraccarico di volume del ventricolo sinistro con elevate pres-

sioni di riempimento con conseguente ipertrofia eccentrica che tende a normalizzare l'aumentato stress parietale. Questo meccanismo di compenso tende tuttavia ad esaurirsi provocando la comparsa di disfunzione contrattile ventricolare che, generalmente, coincide con l'insorgenza dei sintomi. La sintomatologia clinica segna l'inizio di una rapida e sfavorevole progressione della malattia<sup>65,66</sup>. Pertanto, la sostituzione valvolare viene raccomandata nell'insufficienza cronica severa in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro e/o di sintomi di scompenso<sup>1</sup> (classe I, livello di evidenza B), inoltre la sostituzione valvolare è indicata nei pazienti asintomatici con rigurgito aortico cronico, severo, con disfunzione sistolica (FE  $\leq 50\%$ ) in classe I, livello di evidenza B<sup>1</sup> e infine è indicata in classe I, livello di evidenza C nei pazienti con rigurgito aortico severo che devono essere sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico oppure a chirurgia dell'aorta o di altre valvole cardiache.

Sempre nelle recentissime linee guida americane<sup>1</sup> l'intervento di sostituzione valvolare viene proposto in classe IIa con livello di evidenza B nei pazienti asintomatici, con rigurgito severo e FE normale, ma con severa dilatazione del ventricolo sinistro (diametro telediastolico  $>75$  mm o diametro telesistolico  $>55$  mm).

In alcuni casi, se l'intervento viene eseguito tardivamente la disfunzione ventricolare sinistra può persistere anche dopo la sostituzione valvolare. Per tale motivo risulta importante identificare precocemente, in pazienti ancora asintomatici, una disfunzione latente. In tal senso può essere utile l'ecocardiografia da sforzo che può svelare un iniziale deterioramento della riserva contrattile. Wahi et al.<sup>67</sup> hanno esaminato un gruppo di pazienti con insufficienza aortica moderata/severa asintomatici, in parte trattati con terapia medica, in parte sottoposti ad intervento chirurgico. Tali autori hanno utilizzato l'ecocardiografia da sforzo per valutare la presenza di riserva contrattile identificata come qualsiasi incremento della FE durante sforzo. La riserva contrattile veniva considerata assente quando durante sforzo la FE si riduceva o non mostrava alcun incremento.

Indipendentemente dal tipo di terapia, la presenza di riserva contrattile era in grado di prevedere il miglioramento della FE, mentre il 77% dei pazienti senza riserva contrattile andava incontro ad un progressivo deterioramento della FE anche dopo chirurgia. Tuttavia, una riduzione della FE durante sforzo non  $>2\%$  si è dimostrata capace di predire un miglioramento della funzione ventricolare sinistra con una sensibilità e specificità pari all'80%<sup>66</sup>. Altri indici di funzione sistolica in grado di prevedere il deterioramento della funzione ventricolare sinistra e lo sviluppo di sintomi sono rappresentati da una frazione di accorciamento dopo esercizio  $<48\%$  e uno stress parietale dopo esercizio  $>88$  g/cm<sup>2</sup><sup>68,69</sup>.

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche studiando le modificazioni durante sforzo della FE con angio-

grafia radioisotopica. A questo proposito, deve essere segnalato come le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association non prevedono l'ecocardiografia da sforzo nella valutazione dei pazienti con insufficienza aortica, mentre l'utilizzo dell'angiografia radioisotopica nella valutazione del *timing* chirurgico in questi pazienti ha un'indicazione precisa, seppure marginale. D'altra parte, mentre il ricorso all'angiografia radioisotopica è sempre meno frequente, l'ecocardiografia da sforzo trova sempre più largo impiego nel settore delle valvulopatie. Pertanto sarebbe forse più opportuno suggerire l'uso in prima istanza dell'ecocardiografia da sforzo per la valutazione funzionale di questi pazienti riservando la ventricolografia radioisotopica a quei casi nei quali una cattiva finestra acustica rende difficile lo studio ecocardiografico<sup>70-72</sup>.

Infine l'eco-stress può essere utile per lo studio di pazienti che hanno già sviluppato una disfunzione ventricolare sinistra. In questi pazienti un incremento della FE durante eco-dobutamina è in grado di predire un buon recupero contrattile e quindi una migliore prognosi dopo intervento chirurgico; al contrario, l'assenza di riserva contrattile indica una prognosi sfavorevole a breve termine indipendentemente dal tipo di terapia medica o chirurgica<sup>67</sup>.

Il test eco-dobutamina viene effettuato con il consueto protocollo per lo studio della vitalità con una dose iniziale di 5  $\gamma$ /kg/min e successivi incrementi di 5  $\gamma$ /kg/min ogni 5 min fino alla dose massima di 20  $\gamma$ /kg/min. L'eco da sforzo può essere effettuato con un cicloergometro in posizione semiseduta con incrementi di 25 W/3 min effettuando ad ogni stadio la valutazione della FE da un approccio apicale.

## L'ecocardiografia da stress nei portatori di protesi valvolari

Anche nei portatori di protesi valvolari può essere indicata l'esecuzione di eco-stress o da sforzo. Questa indagine è risultata fattibile e sicura in tutti i casi di sospetto *mismatch* protesi-paziente o di malfunzionamento protesico da sforzo. Durante eco-stress con dobutamina, la stabilità dell'area valvolare associata ad incremento del gradiente transprotesico superiore al 100% dei valori basali è segno di malfunzionamento protesico da sforzo<sup>73,74</sup>.

## Discussione e conclusioni

Nei pazienti con valvulopatia mitralica la decisione di intervenire per correggere il vizio valvolare poggia su numerosi parametri. Talvolta la discrepanza tra il quadro clinico e il quadro strumentale pone dei dubbi sul *timing* dell'intervento. L'eco-stress si è rivelato un pre-

sidio prezioso per inquadrare meglio tali pazienti come emerge dalle molte evidenze presenti in letteratura; tuttavia, nonostante ciò, il suo ruolo nelle linee guida appare marginale e coincide con la scarsa utilizzazione di questa metodica nella pratica clinica come si evince dai risultati dell'European Heart Survey on Valvular Heart Disease<sup>39</sup>.

Un analogo discorso può essere fatto per le valvulopatie aortiche con l'unica eccezione, forse, dell'eco-stress con dobutamina che ha trovato una discreta diffusione nell'ambito delle forme stenotiche a basso gradiente e disfunzione ventricolare sinistra che è probabilmente il campo di applicazione dell'eco-stress più conosciuto e più diffuso fra i cardiologi clinici.

Una spiegazione del sottoutilizzo da parte della comunità cardiologica dell'eco-stress nelle valvulopatie può essere attribuita a diverse ragioni:

- remore culturali ad utilizzare uno stressor nelle patologie valvolari: fino a poco tempo fa l'utilizzo dello stress test, ad esempio nella stenosi aortica severa o nella SM sintomatica, era considerato addirittura una controindicazione assoluta perché era ritenuto molto elevato il rischio di indurre sincope da sforzo o aritmie gravi. In realtà, molti studi precedentemente citati hanno documentato la sicurezza e la fattibilità dell'eco-stress a condizione che sia effettuato da personale esperto e nel rispetto delle procedure raccomandate;
- difficoltà tecniche di esecuzione dell'eco da sforzo e scarsa diffusione del lettoergometro: in molti laboratori l'eco-stress è nato con il dipiridamolo per lo studio della cardiopatia ischemica e successivamente si è ampliato con l'utilizzo della dobutamina; solo in pochi centri si utilizzano routinariamente tutti gli stressor compreso l'esercizio fisico. L'esercizio fisico abbinato all'eco, nelle sue varianti del tappeto ruotante, del cicloergometro e del lettoergometro o della poltrona ergometrica, richiede abilità e addestramento specifico degli operatori, in quanto le modificazioni della cinetica parietale indotte dallo stress persistono solo per pochi minuti dopo la cessazione dello sforzo. Quando si utilizza il treadmill, l'acquisizione in corso di esercizio non è fattibile, cosicché la maggior parte dei protocolli si basa sulle immagini delle fasi di recupero.

Per ottenere questo risultato il paziente passa velocemente dal tappeto rotante al lettino eco in decubito laterale sinistro in modo tale che l'acquisizione possa essere completata in 1-2 min. Se ciò può rappresentare una limitazione per lo studio del paziente ischemico, occorre considerare, però, che la valutazione della cinetica da sforzo non sempre rappresenta un parametro richiesto nella gestione del paziente valvolare, dove invece viene privilegiata la valutazione di altri parametri, relativamente più semplici da ottenere e più riproducibili, quali curve Doppler, gradienti transvalvolari, dimensioni cavitari, aree, ecc.

In particolare, l'eco da sforzo, come abbiamo visto, può fornire informazioni utili nella valutazione dell'ipertensione polmonare, in cui ovviamente l'obiettivo

principale dello studio ecocardiografico non sono le anomalie della cinetica parietale del ventricolo sinistro, bensì il ventricolo destro con la quantificazione Doppler del rigurgito tricuspidalico. Segnali tecnicamente adeguati con contorni ben definiti della curva Doppler tricuspidalica si possono ottenere al basale e al picco dello sforzo nella quasi totalità dei pazienti.

Per la valutazione delle valvulopatie è preferibile utilizzare il cicloergometro piuttosto che il treadmill, in quanto è possibile acquisire immagini nel corso dei differenti livelli di esercizio (piuttosto che doversi affidare ad acquisizioni dopo l'interruzione nel recupero). Il lettoergometro è ancora più vantaggioso in quanto consente di registrare immagini da più approcci durante l'esercizio fisico e non limitarsi alla finestra apicale o sottocostale che sono le uniche consentite durante lo sforzo al cicloergometro con il paziente in posizione seduta.

Il lettoergometro è sicuramente da preferire nella stenosi aortica moderata-severa in quanto consente di prevenire la possibilità della sincope indotta dallo sforzo effettuato in posizione ortostatica. I nuovi lettoergometri con possibilità di inclinazione laterale del paziente, inoltre, facilitano ulteriormente l'acquisizione delle immagini. Purtroppo i lettoergometri sono molto poco diffusi nei centri cardiologici italiani;

- la metodica è *time-consuming*: il tempo medio richiesto per l'esecuzione di un eco-stress, compresa la preparazione del paziente, è di circa 60 min; l'esame è, inoltre, scarsamente remunerativo in termini di DRG, richiede necessariamente l'assistenza di personale infermieristico e richiede il consenso informato del paziente. Ciò, forse, può contribuire, specie nei laboratori di ecocardiografia che non sono dedicati all'eco-stress, con alto volume di lavoro e scarsità di personale dedicato, a decidere, nei casi di discrepanza fra clinica e dati strumentali, che dovrebbero essere poi gli ambiti di utilizzo privilegiati dall'eco-stress, di delegare la decisione strategica sul *timing* ottimale dell'intervento direttamente alla valutazione cardiocirurgica.

Ciò si può verificare soprattutto nei centri cardiologici che non sono dotati di cardiocirurgia (che sono la stragrande maggioranza dei centri italiani) e in cui, per forza maggiore, non c'è consuetudine alla discussione quotidiana dei casi fra *équipe* chirurgica ed *équipe* cardiologica. Valutazione collegiale che dovrebbe essere sempre alla base di ogni decisione sul *timing* chirurgico del paziente valvolare, specie in quello con problematiche complesse e/o con "dissociazione clinico-strumentale" e in tutte quelle situazioni peculiari non sempre ben codificate e ovviamente non sempre previste dalle linee guida del caso di ogni singolo paziente.

L'eco-stress applicato alle valvulopatie, in conclusione, è uno strumento "a basso costo", utile nelle mani del cardiologo clinico, non richiede attrezzature sofisticate, è altamente riproducibile ed è fattibile in tutti i centri cardiologici anche di primo livello; specie nelle situazioni *borderline*, in cui una valutazione a riposo

non permette di esprimere un parere di certezza, consente di stratificare meglio la prognosi del paziente, è di ausilio nell'attribuire il reale peso fisiopatologico alla valvulopatia in condizioni dinamiche e contribuisce ad ottimizzarne il *timing* chirurgico. Le linee guida internazionali attuali prevedono un ruolo piuttosto marginale per l'eco-stress, riservando alla metodica un ruolo "di nicchia", a fronte dei numerosi lavori pubblicati in letteratura sull'argomento che testimoniano l'indiscusso valore scientifico della metodica, forse anche perché, ultimamente, si tende a dare maggiore risalto al ruolo dell'imaging più sofisticato e costoso (ecotridimensionale, quattro dimensioni, risonanza magnetica nucleare) rispetto al ruolo dei test dinamici.

Sarebbe forse opportuno, a nostro avviso, che la comunità cardiologica rivalutasse questo test a basso costo nell'ambito del campo delle valvulopatie e lo utilizzasse in maniera più estensiva nel bagaglio delle possibilità diagnostiche non invasive a sua disposizione.

## Riassunto

L'eco-stress farmacologico o con sforzo fisico è utilizzato routinariamente per lo studio della cardiopatia ischemica, soprattutto per evidenziare la presenza di ischemia inducibile e/o del miocardio vitale. Solo recentemente è emersa la consuetudine di valutare con tale metodica anche i pazienti affetti da valvulopatie aortiche e mitraliche. Nei pazienti con lesioni stenotiche la misurazione dell'area valvolare e dei gradienti di pressione transvalvolare permette di esprimere un giudizio di gravità della malattia. Nei pazienti con lesioni rigurgitanti la valutazione della gravità della malattia si basa sulla valutazione dell'entità del rigurgito e delle ripercussioni emodinamiche causate dal sovraccarico di volume e/o di pressione associata al rilievo delle alterazioni morfologiche dell'apparato valvolare.

In alcuni casi l'evidente discrepanza tra rilievi strumentali e quadro clinico non consente di affidare alla valutazione basale un giudizio di gravità ed impone una valutazione funzionale più approfondita basata sulla verifica, in condizioni di esercizio, delle reali condizioni emodinamiche del paziente. Nelle lesioni rigurgitanti, inoltre, la disfunzione ventricolare sinistra condiziona l'indicazione all'intervento, intesa essenzialmente come prognosi intra- e postoperatoria. L'eco-stress è una metodica di scelta per valutare funzionalmente e in maniera dinamica le valvulopatie.

*Parole chiave:* Ecocardiografia da stress; Valvulopatie.

## Bibliografia

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1-e148.
2. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, et al. Impact of

- atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation* 2000; 102: 2378-84.
3. Dahan M, Pillole C, Martin D, Gourgon R. Determinants of stroke volume response to exercise in patients with mitral stenosis: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 384-9.
4. Leavitt JI, Coats MH, Falk RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1520-6.
5. Libanoff AJ, Rodbard S. Atrioventricular pressure half-time: measure of mitral valve area. *Circulation* 1968; 73: 100-7.
6. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Fujii K, Kamada T. Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods. *Circulation* 1988; 77: 78-85.
7. Hatle L. Doppler echocardiographic evaluation of mitral stenosis. *Cardiol Clin* 1990; 8: 233-47.
8. Karp K, Teien D, Bjerle P, Eriksson P. Reassessment of valve area determinations in mitral stenosis by the pressure half-time method: impact of left ventricular stiffness and peak diastolic pressure difference. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 594-9.
9. Flachskampf FA, Weyman AE, Gillam L, Liu CM, Abascal VM, Thomas JD. Aortic regurgitation shortens Doppler pressure half-time in mitral stenosis: clinical evidence, in vitro simulation and theoretic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 396-404.
10. Smith MD, Handshoe R, Handshoe S, Kwan OL, DeMaria AN. Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in assessing severity of mitral stenosis in patients with and without prior commissurotomy. *Circulation* 1986; 73: 100-7.
11. Chen CG, Wang YP, Guo BL, Lin YS. Reliability of the Doppler pressure half-time method for assessing effects of percutaneous mitral balloon valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1309-13.
12. Thomas JD, Weyman AE. Doppler mitral pressure half-time: a clinical tool in search of theoretical justification. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 923-9.
13. Erlicher A, Pitscheider W, Panizza G. L'ecocardiografia transtoracica e transesofagea nel follow-up dei pazienti sottoposti a valvuloplastica mitralica percutanea. (abstr) *G Ital Cardiol* 1992; 22 (Suppl 1): 121.
14. Hecker SL, Zabalgaitia M, Ashline P. Comparison of exercise and dobutamine stress echocardiography in assessing mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1374-7.
15. Hwang MH, Pacold I, Piao ZE. The usefulness of dobutamine in the assessment of the severity of mitral stenosis. *Am Heart J* 1986; 111: 312-6.
16. Cheriex EC, Pieters FA, Jenssen JH, de Swart H, Palmans-Meulemans A. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1994; 45: 219-26.
17. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60: 299-308.
18. Tunick PA, Freedberg RS, Gargiulo A, Kronzon I. Exercise Doppler echocardiography as an aid to clinical decision making in mitral valve disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 225-30.
19. Decena BF, Tischler MD. Stress echocardiography in valvular heart disease. *Cardiol Clin* 1999; 17: 555-72.

20. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for non-invasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 393-401.
21. Smith MD, Wisenbaugh T, Grayburn PA, Gurley JC, Spain MG, DeMaria AN. Value and limitation of Doppler pressure half-time in quantifying mitral stenosis: a comparison with micromanometer catheter recordings. *Am Heart J* 1991; 121: 480-8.
22. Mori F. L'ecostress nelle valvulopatie. In: *Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare*, 2005.
23. Rossi EG, Grimberg M, Wajngarten M, et al. Clinico-morphological dissociation in patients with mitral valve stenosis. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 455-8.
24. Haworth SG, Hall SM, Panja M. Peripheral pulmonary vascular and airway abnormalities in adolescents with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1988; 18: 405-16.
25. Vanoverschelde JL, Pasquet A. Ruolo dell'eco-stress nella valutazione dei pazienti con stenosi mitralica e con sintomi discordanti rispetto alla severità della stenosi. In: Picano E, ed. *Ecocardiografia da stress*. Milano: Springer, 2004: 387-97.
26. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-83.
27. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113: 2238-44.
28. Carabello BA, Nolan SP, McGuire LB. Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress-end-systolic volume ratio. *Circulation* 1981; 64: 1212-7.
29. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 235-42.
30. Leung DY, Griffin BP, Stewart WJ, Cosgrove DM 3rd, Thomas JD, Marwick TH. Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1198-205.
31. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart* 2005; 91: 1407-12.
32. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
33. Spain MG, Smith MD, Kwan OL, DeMaria AN. Effect of isometric exercise on mitral and aortic regurgitation as assessed by color Doppler flow imaging. *Am J Cardiol* 1990; 65: 78-83.
34. Tischler MD, Battle RW, Saha M, Niggel J, LeWinter MM. Observations suggesting a high incidence of exercise-induced severe mitral regurgitation in patients with mild rheumatic mitral valve disease at rest. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 128-33.
35. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1713-7.
36. Heinle SK, Tice FD, Kisslo J. Effect of dobutamine stress echocardiography on mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 122-7.
37. Lapu Bula R, Robert A, De Kock M, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1342-8.
38. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S, Longaker RA, Morris GT, Liddell NE. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 693-9.
39. Iung B, Baron G, Butchart EG, 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: 1231-43.
40. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
41. Lindroos ML, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-5.
42. Stewart BF, Siskovick D, Lind BD, et al. Clinical factor associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
43. Braunwald E, Goldblatt A, Aygen NM, Rockoff SD, Morrow AG. Congenital aortic stenosis. I. Clinical and hemodynamic findings in 100 patients. II. Surgical treatment and the results of operation. *Circulation* 1963; 27: 426-62.
44. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1227-34.
45. Otto CM. Aortic stenosis: echocardiographic evaluation of disease severity, disease progression, and the role of echocardiography in clinical decision making. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*, Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 405-32.
46. DeFilippi CR, Willett DL, Brickner MF, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 191-4.
47. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 99-101.
48. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 827-34.
49. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
50. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132: 408-17.
51. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
52. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-7.
53. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-13.
54. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 204-9.
55. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-6.

56. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): 377-82.
57. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2101-7.
58. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest* 2001; 119: 1766-77.
59. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, Seward JB, Pellikka PA. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical considerations. *Am Heart J* 1998; 136: 1010-6.
60. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002; 106: 809-13.
61. Zuppiroli A, Mori F, Olivotto J, Castelli G, Favilli S, Dolara A. Therapeutic implications of contractile reserve elicited by dobutamine echocardiography in symptomatic, low-gradient aortic stenosis. *Ital Heart J* 2003; 4: 264-70.
62. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome. A multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319-24.
63. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: results of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101: 1940-6.
64. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-63.
65. Bonow RO. Asymptomatic aortic regurgitation: indications for operation. *J Card Surg* 1994; 9 (Suppl): 170-3.
66. Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL, et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation* 1983; 68: 509-17.
67. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, Case C, Rimmerman CM, Marwick TH. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart* 2000; 84: 606-14.
68. Espinola-Zavaleta N, Gomez-Nunez N, Chavez P, et al. Evaluation of the response to pharmacological stress in chronic aortic regurgitation. *Echocardiography* 2001; 18: 491-6.
69. Tam JW, Antecol D, Kim HH, Yvorchuk KJ, Chan KL. Low-dose dobutamine echocardiography in the assessment of contractile reserve to predict the outcome of valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Can J Cardiol* 1999; 15: 73-9.
70. Otto CM, Burwash IG, Legget MT, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-70.
71. Steingart RW, Yee C, Weinstein L, Scheuer J. Radionuclide ventriculographic study of adaptations to exercise in aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1983; 51: 483-8.
72. Percy RF, Miller AB, Conetta DA. Usefulness of left ventricular wall stress at rest and after exercise for outcome prediction in asymptomatic aortic regurgitation. *Am Heart J* 1993; 125: 151-5.
73. Dressler F, Labovitz AJ. Exercise evaluation of prosthetic heart valves by Doppler echocardiography: comparison with catheterization studies. *Echocardiography* 1992; 9: 235-41.
74. Kadir I, Walsh C, Wilde P, Bryan AJ, Angelini GD. Comparison of exercise and dobutamine echocardiography in the haemodynamic assessment of small size mechanical aortic valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 692-7.