

Rassegne

Ruolo fisiopatologico dell'ipertrofia miocardica, della disfunzione microcircolatoria e dell'apoptosi miocardiocitaria nella stenosi valvolare aortica

Marzia Lotrionte¹, Leda Galiuto¹, Giuseppe G.L. Biondi-Zoccai², Antonio Abbate³

¹Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ²Servizio di Emodinamica e Radiologia Cardiovascolare, Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI), ³Department of Medicine, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA

Key words:
Aortic stenosis;
Apoptosis; Left
ventricular hypertrophy.

The burden of aortic stenosis is increasing steadily and, despite major advances in diagnosis and management, surgical valve replacement is still the only effective treatment. Most recently, experimental studies in animals and clinical studies in humans have shown that myocardial hypertrophy, microcirculatory dysfunction and cardiomyocyte apoptosis are among the central pathophysiologic mechanisms involved in the natural history of aortic stenosis, i.e. the passage from a compensated and hypertrophic heart to a dysfunctional heart prone to ischemia, arrhythmia and pump failure. This updated review emphasizes the promises of these new research avenues as well as their potential therapeutic applications.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 437-444)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 23 maggio 2005; nuova stesura il 5 dicembre 2005; accettato il 20 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Marzia Lotrionte

Via Medaglie d'Oro, 195

00168 Roma

E-mail:

marzia.lotrionte@

rm.unicatt.it

Introduzione

La stenosi valvolare aortica è, attualmente, tra le valvulopatie più diffuse nei Paesi sviluppati¹. La sua prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età e raggiunge il 4% negli adulti di età > 85 anni². Nella stenosi aortica è presente un ostacolo meccanico all'efflusso di sangue dal ventricolo sinistro, pertanto l'unico trattamento definitivo ed efficace al momento è rappresentato dalla sostituzione valvolare protesica³, anche se in futuro alcuni pazienti selezionati potrebbero essere candidati alla sostituzione valvolare percutanea⁴.

In effetti i pazienti con stenosi valvolare aortica severa che non vengono sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione valvolare hanno un tasso di mortalità 4 volte più alto rispetto ai pazienti operati (79% a 3 anni), mentre il tasso di sopravvivenza a 10 anni tra i pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica è sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione normale⁵. In particolare, è noto che, in assenza di intervento di sostituzione valvolare aortica, i pazienti affetti da stenosi aortica severa, anche se asintomatici, sviluppano, dopo una fase iniziale e transitoria di iperfunzione relativamente stabile, una disfunzione sistolica e diastolica, progressiva

dilatazione ventricolare e comparsa di sintomi di insufficienza cardiaca⁶.

La perdita di miocardiociti mediante apoptosi è stata già descritta in numerosi modelli di cardiopatia sia umana sia sperimentale, comprendenti la valvulopatia aortica⁷⁻⁹, la cardiopatia ipertensiva^{10,11} e il rimodellamento postinfarto^{12,13}, e ciò ha indotto a credere che l'apoptosi possa rivestire un ruolo cruciale nella transizione dall'ipertrofia compensatoria all'insufficienza cardiaca nei cuori cronicamente sottoposti a sovraccarico pressorio⁹⁻¹¹.

Scopo di questo articolo è fornire una revisione aggiornata e dettagliata riguardante alcuni meccanismi fisiopatologici centrali nella storia naturale della stenosi aortica: l'ipertrofia miocardica e il rimodellamento ventricolare, la disfunzione microcircolatoria e l'apoptosi miocardiocitaria.

Ipertrofia miocardica e stenosi aortica: meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nel processo di rimodellamento ventricolare

Il processo di rimodellamento ventricolare che nel cuore sottoposto ad aumentato carico di lavoro conduce alla disfunzione ventricolare e all'insufficienza cardiaca com-

prende una serie di eventi anatomici, cellulari e molecolari che in modo combinato tra loro concorrono a tale trasformazione. Il fenomeno della crescita miocardica coinvolge tre livelli principali di organizzazione strutturale: tissutale, cellulare e subcellulare. Al livello intermedio, cioè quello cellulare, si esplicano i meccanismi fondamentali della crescita, l'iperplasia e l'ipertrofia.

Il miocardiocita, così come tutte le altre cellule dell'organismo, possiede sistemi complessi e ancora sconosciuti che ne regolano il destino: i cosiddetti *death* o *survival pathways*. Per molti anni si è pensato che quando il cuore umano viene sottoposto a condizioni di aumentato carico di lavoro, i miocardiociti, incapaci di replicarsi nel cuore adulto, rispondono esclusivamente con l'ipertrofia delle cellule già esistenti. Linzbach¹⁴ ha mostrato come in realtà nel processo di rimodellamento ventricolare l'iperplasia miocitaria rappresenta una componente significativa che interviene quando il cuore umano raggiunge i 500 g: a questo punto il processo di ipertrofia miocitaria, che si manifesta per primo, si esaurisce e comincia l'iperplasia cellulare responsabile dell'incremento della massa miocardica nei cuori scompensati. Pertanto, in presenza di sovraccarico di volume e/o pressione, i miocardiociti, come prima risposta compensatoria, aumentano nelle loro dimensioni e soltanto dopo che le cellule hanno raggiunto un volume critico e l'ipertrofia non può manifestarsi ulteriormente, comincia la divisione cellulare, che rappresenta, quindi, l'ultima riserva di crescita nel cuore ipertrofico. Nello scompenso terminale, la proliferazione cellulare si riduce e prevale la morte cellulare per apoptosi e necrosi.

Successivamente studi osservazionali negli uomini¹⁵⁻¹⁷ e negli animali¹⁸⁻²⁰ hanno suggerito che in realtà l'iperplasia miocardiocitaria rappresenterebbe un processo cellulare innescato da uno stress meccanico sostenuto piuttosto che una risposta compensatoria che subentra una volta raggiunto un determinato grado di

ipertrofia e che, pertanto, l'entità del sovraccarico è la variabile più rilevante nell'innescare l'ipertrofia o l'iperplasia cellulare. In conseguenza di un incremento graduale e modesto del carico di lavoro sul cuore, l'ipertrofia miocardica è il meccanismo prevalente. Di contro, un sovraccarico importante, acuto o cronico, induce la sintesi del DNA, la divisione nucleare mitotica e la proliferazione miocardiocitaria.

Quindi, nelle fasi di compenso cardiaco, la crescita miocardica è associata esclusivamente ad ipertrofia dei miocardiociti, mentre l'iperplasia miocardiocitaria si verifica soltanto in presenza di disfunzione ventricolare e insufficienza cardiaca, indipendentemente dall'entità dell'ipertrofia e della massa miocardica raggiunte^{21,22} (Figura 1).

Studi osservazionali di cardiomiopatia ischemica umana hanno dimostrato che la replicazione miocitaria si verifica in svariate condizioni patologiche caratterizzate da stress importanti e prolungati sul miocardio. In particolare, nei cuori sottoposti a sovraccarico pressorio, la compromissione della funzione di pompa cardiaca sembra un fattore importante per innescare il processo di divisione dei miocardiociti.

La differente risposta dei miocardiociti a seconda dell'entità dello stimolo patologico sul cuore è ben evidente nel cuore senile nel quale l'ipertrofia cellulare rappresenta il principale meccanismo responsabile del rimodellamento sfavorevole indotto dal sovraccarico sistolico o diastolico^{23,24}. Esistono numerosi modelli umani e animali di cuori patologici che documentano come nel cuore senile i miocardiociti presentano difetti nei meccanismi di controllo dell'ipertrofia miocardiocitaria mentre i miocardiociti *committed* replicano il loro DNA e vanno incontro alla divisione cellulare²³⁻²⁵.

Per quanto concerne i meccanismi alla base dell'ipertrofia dei miocardiociti indotta da un sovraccarico emodinamico, si ritiene che questa sia il risultato del-

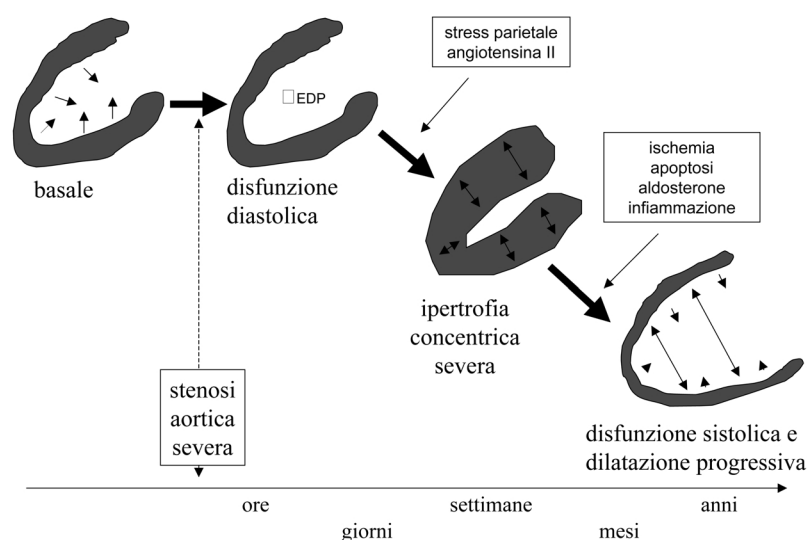


Figura 1. Schema dei meccanismi molecolari e cellulari di transizione dall'ipertrofia miocardica compensatoria all'insufficienza cardiaca.

l'interazione tra forze meccaniche e fattori neuroendocrini che conducono ad un'aumentata sintesi di proteine espressione di geni appartenenti ad un pattern fetale per la sovraespressione di alcuni geni e la soppressione di altri^{26,27}.

Studi condotti su modelli animali di ipertrofia e *in vitro* su culture di cellule miocardiche prelevate da cuori di ratti neonati hanno mostrato che diversi fattori, tra cui norepinefrina, angiotensina II, endotelina-1 (ET-1), fattore di crescita simil-insulinico-I (IGF-I), interleuchina-1 β e fattore di necrosi tumorale- α , sono coinvolti o sono potenziali stimoli per l'ipertrofia dei miocardiociti.

Sebbene studi eseguiti nei pazienti prima e dopo l'intervento di sostituzione valvolare aortica abbiano confermato che negli uomini come negli animali il sovraccarico emodinamico gioca un ruolo cruciale nella comparsa di ipertrofia miocardica, sono disponibili poche informazioni circa i fattori di crescita cardiaca coinvolti nell'ipertrofia umana. Nella stenosi valvolare aortica e nella cardiomiopatia ipertrofica idiopatica è stata riscontrata un'aumentata espressione di mRNA per il *transforming growth factor*- β 1 e IGF-I²⁸. Neri Serneri et al.²⁹ hanno dimostrato che negli uomini l'ipertrofia ventricolare sinistra è associata ad un'aumentata formazione di numerosi fattori di crescita, che i fattori di crescita sono prodotti in relazione al tipo di sovraccarico emodinamico e che la produzione dei fattori di crescita cambia in relazione allo stress di parete sistolico. La produzione di IGF-I rappresenta la risposta cardiaca primaria non selettiva all'aumento del carico di lavoro, mentre per la formazione di ET-1 è necessario uno stimolo più selettivo, quale il sovraccarico pressorio. Con la progressione dell'entità dell'ipertrofia e con la comparsa di scompenso sistolico si riduce o scompare la formazione di IGF-I e ET-1 e aumenta la produzione di angiotensina II.

Peraltro è chiaro che nella stenosi aortica i meccanismi della transizione dall'ipertrofia compensatoria alla disfunzione ventricolare sono molteplici e solo parzialmente noti e sono rappresentati dal sovraccarico emodinamico, dalla disfunzione miocitaria (miociti e proteine contrattili), dalla fibrosi (proliferazione della componente cellulare non miocitaria e della matrice extracellulare), dalle alterazioni coronariche, dalla disfunzione del microcircolo e dell'endotelio coronarico, dalla rigidità arteriosa e dall'apoptosi dei miocardiociti.

Quando nel cuore ipertrofico il ventricolo sinistro comincia a dilatarsi e compare la disfunzione sistolica, lo stress parietale aumenta e ciò costituisce uno stimolo permanente all'ipertrofia, sia miocitaria sia stromale. Di conseguenza, anche se la massa aumenta in maniera considerevole (a parità di aumento di pressione la quantità di massa miocardica necessaria a normalizzare lo stress parietale è di gran lunga maggiore in un cuore dilatato che in un cuore normale [legge di Laplace]), la richiesta può eccedere la capacità di adattamento perché lo stress permane elevato, la normalizzazione

del carico non avviene e si innesca una spirale che perpetua e aggrava la disfunzione, la dilatazione, l'ipertrofia e ancora la disfunzione.

Per quanto riguarda i meccanismi alla base della ridotta capacità funzionale dei miocardiociti, questi sono stati studiati soprattutto nel ratto spontaneamente iperteso di età avanzata, che costituisce un modello sperimentale di scompenso cardiaco spontaneo più simile a quello umano³⁰. Si è visto che il miocardio di ratti anziani ipertesi e scompensati presenta perdita di miociti e loro sostituzione con la matrice extracellulare, sviluppa una minore tensione attiva, ha ridotta sensibilità agli stimoli beta-adrenergici e presenta uno *shift* dalle isoforme della catena pesante della miosina.

Nell'uomo, Pons-Llado et al.³¹ hanno fornito la prima dimostrazione *in vivo* di un danno miocitario nell'ipertensione umana e della sua relazione con i livelli di massa ventricolare sinistra, poiché hanno visto che la massa ventricolare sinistra era la variabile che correlava più strettamente con il grado di captazione miocardica degli anticorpi antimiosina ($p = 0.001$). Nell'ipertensione sperimentale, dopo prolungato periodo di elevati livelli di pressione arteriosa, si rileva la perdita focale di miociti, associata a fibrosi reattiva e sostitutiva e formazione di cicatrici microscopiche. È stato anche osservato un marcato incremento della fibrosi periarteriolare. La fibrosi ha importanti conseguenze funzionali, in quanto altera le proprietà elastiche del miocardio e danneggia la capacità di vasodilatazione delle arterie intramiocardiche³².

Diversi fattori, emodinamici e non, possono contribuire allo squilibrio tra crescita miocitaria e *turnover* del collagene nell'ipertensione³³: l'aumento dello stress parietale attraverso la proliferazione dei fibroblasti, l'aumento dell'attività locale e la riduzione della collagenolisi locale; l'ipossia che agisce come potente stimolo per l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrosi reattiva e riparativa; il sistema renina-angiotensina-aldoosterone attraverso l'induzione della proliferazione dei fibroblasti e la riduzione dell'attività delle metalloproteinasi deputate alla degradazione del collagene interstiziale³⁴⁻³⁶.

Un impatto fondamentale sul processo di rimodellamento ventricolare e sull'evoluzione dall'ipertrofia compensatoria allo scompenso cardiaco ha la morte dei miocardiociti per apoptosi e/o necrosi^{37,38}. Numerosi studi nel cuore umano e animale hanno dimostrato che il tipo di morte cellulare del miocardiocita influenza il rimodellamento ventricolare²². La morte per necrosi dei miocardiociti stimola una reazione infiammatoria, l'attivazione dei fibroblasti, la deposizione di collagene e la formazione della cicatrice. L'apoptosi dei miocardiociti è, invece, caratterizzata dalla formazione di corpi apoptotici fagocitati dalle cellule circostanti senza infiammazione o cicatrizzazione miocardica. Pertanto, interventi capaci di interferire con il processo di morte cellulare potrebbero influenzare positivamente la funzione ventricolare e il rimodellamento cardiaco.

La disfunzione microcircolatoria cardiaca nella stenosi aortica

Studi sperimentali di sviluppo di scompenso cardiaco hanno documentato che il rimodellamento strutturale della parete ventricolare coinvolge tre compartimenti miocardici principali: miociti, connettivo e microvasi.

Si è visto che, nei cuori umani, il sovraccarico pressorio ventricolare sinistro secondario all'ipertensione arteriosa e alla stenosi aortica conduce ad un aumento della massa ventricolare sinistra dovuto ad ipertrofia dei miocardiociti ventricolari per aumento del diametro. L'ipertrofia miocardiocitaria si accompagna ad aumento della fibrosi interstiziale perimiocitaria. Questo *network* di collagene fibrillare è essenziale per mantenere l'integrità strutturale e l'architettura del miocardio durante la sistole e la diastole e per distribuire lo stress di riempimento diastolico attraverso il ventricolo. Alcuni autori³⁹ hanno notato nei campioni biotipici un aumentato contenuto fibroso che circonda l'ipertrofia miocardiocitaria e che rappresenta un importante fattore per l'aumento della rigidità miocardica diastolica. Ciò può condurre ad un sovraccarico del ventricolo destro e ad ipertrofia ventricolare sinistra.

Inoltre, è stato osservato che in pazienti ipertesi e con stenosi aortica, il diametro medio dei miocardiociti ventricolari sinistri è maggiore rispetto ai controlli come anche la densità di volume della fibrosi perimiocitaria e che quest'ultima correla con il grado di ipertrofia miocardica. I possibili meccanismi coinvolti sembrano la proliferazione dei fibroblasti che generano collagene, l'aumento dell'attività locale dei fibroblasti e la riduzione della collagenolisi locale. Al contrario, nei pazienti con stenosi aortica pura, in cui l'ostacolo all'efflusso ventricolare sinistro è localizzato in corrispondenza della valvola aortica, a differenza di quanto accade nei pazienti con stenosi aortica sopravalvolare, in cui il restringimento congenito si localizza a livello dell'aorta ascendente, subito sopra il livello delle arterie coronarie, e nei pazienti con ipertensione arteriosa, non c'è ispessimento delle arterie e arteriole intramiocardiche: questo perché nel primo caso le arterie intramiocardiche non sono sottoposte ad un'aumentata pressione arteriosa intraluminale, per cui la pressione di perfusione coronarica è spesso più bassa della tensione di parete sistolica negli strati subendocardici della parete ventricolare. Di conseguenza, l'ipertrofia miocitaria non è correlata all'ipertrofia perivascolare per sé.

Poiché alterazioni nelle arteriole intramiocardiche sono state trovate anche nel ventricolo destro non sottoposto a sovraccarico pressorio, si ritiene che le normali condizioni intravascolari di circolazione dal ventricolo destro al sinistro, con il rilascio di fattori di crescita, piuttosto che il sovraccarico sistolico e diastolico dei miocardiociti, rappresentino un importante fattore per l'ispessimento dei vasi arteriolari. Tale ispessimento può essere causato da iperplasia e/o ipertrofia delle

cellule muscolari lisce, aumento del contenuto di collagene e ispessimento della membrana basale.

Nell'ipertensione arteriosa è presente anche una fibrosi perivascolare che non correla con il diametro dei miocardiociti. Pertanto, si ritiene che l'aumento della pressione sanguigna si associ ad un'aumentata biosintesi di collagene vascolare, ad un aumento dello stress sulle pareti vascolari con stimolo sui fibroblasti perivascolari, al rilascio di ormoni circolanti (angiotensina III) che mediano la crescita dei fibroblasti e ad un aumento della permeabilità arteriolare con accumulo di fattori stimolanti i fibroblasti nelle regioni perivascolari. Ancora, negli ipertesi, ma non nelle stenosi aortiche, la struttura miocardica è caratterizzata anche da ispessimento delle pareti arteriolari intramiocardiche e da aumentata fibrosi perivascolare che rappresentano importanti fattori che conducono a riduzione della capacità di vasodilatazione coronarica nei cuori ipertesi.

Altri fattori potenziali sono rappresentati dall'ineadeguata densità vascolare rispetto all'ipertrofia, dall'aumento del contenuto di fibrosi miocardica e dall'aumento delle forze di compressione extravascolare; tutto ciò determina una riduzione della riserva coronarica con conseguente ischemia miocardica, inadeguato apporto di sangue nelle condizioni di aumentata domanda metabolica con perdita dei miocardiociti e formazione cicatriziale.

Quindi, nei cuori sottoposti a sovraccarico di pressione, l'ulteriore progressione delle modificazioni strutturali nel letto vascolare intramiocardico può essere il fattore decisivo per la progressiva perdita dei miocardiociti con cicatrice fibrosa, dilatazione ventricolare e riduzione della funzione sistolica.

Rajappan et al.⁴⁰ hanno dimostrato per la prima volta che la riserva di vasodilatazione coronarica è severamente compromessa nei pazienti con stenosi aortica e ipertrofia ventricolare sinistra. L'ipertrofia miocardica tende a compensare lo stress di parete ventricolare sinistra, ma in presenza di ipertrofia eccessiva, lo stress parietale è elevato. Ciò conduce ad un aumento del consumo basale di ossigeno da parte del muscolo ipertrofico e ad un aumento delle forze di compressione che incrementano la componente extravascolare della resistenza durante la contrazione e il rilasciamento. Ciò ha come conseguenza un aumento del flusso a riposo e una riduzione della riserva di flusso coronarico. Inoltre, l'ineadeguato sviluppo della rete microvascolare rispetto all'aumentata massa miocardica, con aumento di distanza tra capillare e fibra, rende difficoltosa la diffusione di ossigeno⁴¹.

La morte cellulare programmata nella fisiopatologia cardiaca e nella stenosi valvolare aortica

Numerosi modelli sperimentali hanno dimostrato che l'ipertrofia miocardica e lo scompenso cardiaco sono

caratterizzati da una consistente perdita di miocardiociti^{22,25-42}. Uno dei meccanismi proposti per spiegare la perdita di miocardiociti che si verifica con la transizione dall'ipertrofia compensatoria allo scompenso è l'apoptosi, un processo mediante il quale le cellule pervengono all'autodistruzione attivando una complessa catena di eventi⁴³.

In un modello transgenico con sovraespressione di caspasi esclusivamente nel miocardio, si è visto che anche livelli molto bassi di apoptosi miocardiocitaria portano a cardiopatia dilatativa e a decesso precoce⁴⁴.

Recentemente, Hein et al.⁷, per la prima volta, hanno riscontrato la presenza di un persistente processo di morte cellulare nei cuori dei pazienti con stenosi aortica. Il loro lavoro ha mostrato una prevalenza di morte cellulare attiva (programmata) in circa lo 0.6%, delle cellule, sebbene, secondo i loro risultati, una nuova forma di morte cellulare programmata diversa dall'apoptosi (autofagia) sembra essere prevalente rispetto all'apoptosi stessa.

Tuttavia, la rilevanza clinica dell'apoptosi nella valvulopatia aortica non è stata ancora completamente caratterizzata. L'ipotesi dell'associazione tra un aumentato tasso di apoptosi e anomalie del microcircolo nei pazienti con stenosi aortica severa induce a ritenere che l'ipoperfusione sia responsabile almeno in parte dell'attivazione della cascata apoptotica. In questi pazienti, lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra è associato ad una riduzione della riserva coronarica. Infatti, le forze di compressione vascolare determinate dall'aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra (componente extravascolare della resistenza) deformano i vasi del microcircolo coronarico causando una riduzione della perfusione diastolica che determina ischemia e può spiegare la presenza in questi pazienti di sintomi anginosi anche in presenza di coronarie angiograficamente indenni.

L'aumento del postcarico imposto al ventricolo sinistro dalla presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare determina ipertrofia ma non iperplasia dei miocardiociti, i cui capillari non sono in grado di repli-

carsi ulteriormente. Ne deriva un aumento delle dimensioni dei miociti con una relativa riduzione della densità capillare. In queste condizioni si crea uno squilibrio tra massa miocitaria e capillari che può determinare un *mismatch* nel rapporto domanda/fornitura di ossigeno con conseguente incremento dell'apoptosi dei miocardiociti che favorisce un processo di rimodellamento sfavorevole e porta all'insufficienza cardiaca.

Correlazione tra ipertrofia, disfunzione microcircolatoria e apoptosi miocardiocitaria nella stenosi aortica

Se la presenza di una stretta relazione tra ipertrofia miocardica, disfunzione microcircolatoria ed apoptosi miocardiocitaria appariva solo un'ipotesi in passato, recenti studi hanno invece stabilito la rilevanza di tale fenomeno. In particolare, dati preliminari in 11 pazienti con stenosi aortica severa, coronarie normali, ipertrofia ventricolare sinistra e funzione contrattile globale conservata sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica mostrano che i valori assoluti della velocità di flusso coronarico corretti per la massa ventricolare sinistra (CBFVi) valutati mediante ecocardiografia Doppler transtoracica nell'arteria coronaria discendente anteriore (Figura 2) erano significativamente più bassi nei nostri soggetti rispetto ai controlli ($0.100 \text{ cm}^3/\text{g/s}$ [range interquartile-IQR $0.07\text{-}0.115$] vs $0.130 \text{ mm}^3/\text{g/s}$ [IQR $0.130\text{-}0.160$], $p = 0.002$)⁴⁵. Analogamente, i valori di incremento della velocità del segnale Doppler ($\text{SI} \cdot \beta$) (Figura 3) erano significativamente più bassi nei soggetti con stenosi aortica rispetto al gruppo di controllo ($111/\text{s}$ [IQR $8\text{-}66$] vs 83 [IQR $73\text{-}95$], $p = 0.001$). Il tasso di apoptosi era aumentato nei pazienti con stenosi aortica di più di 10 volte rispetto ai controlli (1.2% [IQR $0.8\text{-}1.4$] vs 0.01% [IQR $0.01\text{-}0.01$], $p < 0.001$) (Figura 4) ed era inversamente correlato con i valori più bassi di CBFVi e $\text{SI} \cdot \beta$ ($r = -0.77$, $p = 0.001$, per entrambi).

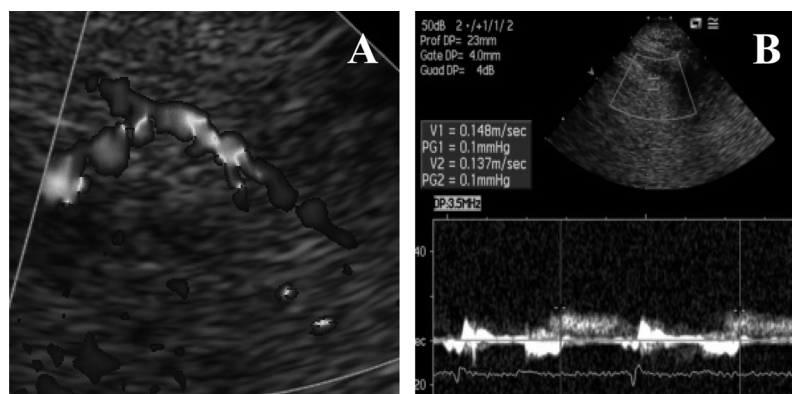


Figura 2. Esempio di arteria discendente anteriore visualizzata mediante ecocardiografia transtoracica color Doppler (A) e di flusso nella parte distale dell'arteria discendente anteriore mediante Doppler pulsato (B).



Figura 3. Esempio di ecocontrasto miocardico in proiezione apicale 4 camere.

Il riscontro di un elevato tasso di apoptosi nel gruppo di pazienti con stenosi aortica severa e funzione contrattile globale conservata suggerisce che l'apoptosi potrebbe essere la causa e non la conseguenza del processo di rimodellamento sfavorevole. Tuttavia, sebbene gli alti tassi di apoptosi suggeriscano un ruolo attivo di tale processo nel rimodellamento sfavorevole che caratterizza le cardiopatie valvolari, l'impatto effettivo dell'apoptosi deve ancora essere chiarito, dal momento che molti aspetti dell'apoptosi miocardocitaria non sono ancora completamente noti (per esempio, l'esatta durata dell'apoptosi nel cuore umano *in vivo*).

Nell'ambito dell'equilibrio tra morte cellulare e deterioramento della funzione cardiaca, molto interessanti sono le ipotesi di Urbanek et al.⁴⁶ i quali hanno documentato che, nella stenosi aortica umana, l'aumento della massa miocardica risulta da una com-

binazione tra iperplasia e ipertrofia miocardocitaria. Infatti, nei cuori sottoposti a sovraccarico di pressione, si ha l'attivazione di un ristretto *cluster* di cellule staminali capaci di differenziarsi in miocardociti attraverso divisioni cellulari simmetriche. Il modesto coinvolgimento della frazione di eiezione prima della sostituzione valvolare aortica suggerisce che il processo di rigenerazione cellulare conduce a miocardociti funzionalmente competenti che contribuiscono a limitare le alterazioni emodinamiche. Eventuali limitazioni nel processo di crescita vanno ricercate nella perdita della capacità proliferativa tra cellule miocardiche altamente differenziate e la prevalenza della morte cellulare per necrosi e/o apoptosi. Infatti, l'ipertrofia e la proliferazione miocardocitaria in combinazione con la morte dei miocardociti, sia per apoptosi sia per necrosi, in natura costituisce l'elemento fondamentale della plasticità cardiaca.

Comunque, i nostri dati forniscono una nuova visione dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella progressione da stenosi aortica compensata a scompensata e suggeriscono che farmaci capaci di agire in modo selettivo sull'ipertrofia miocardica, sulla disfunzione microcircolatoria e/o sull'apoptosi miocardocitaria, potrebbero essere di grande beneficio nel trattamento dei pazienti con stenosi aortica. L'obiettivo ideale di tali terapie farmacologiche sarebbe nei pazienti non candidati ad intervento chirurgico (perché in fase clinica ancora precoce oppure perché non operabili per la presenza di comorbidità severe), ma potrebbero giovare anche i pazienti già sottoposti a sostituzione valvolare, essendo frequente la presenza di un gradiente transprotesico di entità almeno moderata.

La difficoltà rimane tuttora l'identificazione di farmaci il cui profilo di efficacia (ad esempio è ben nota l'azione antiapoptotica di betabloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) non venga annullato dalla loro tossicità o dagli effetti collaterali in presenza di stenosi aortica (ad esempio vasodilatazione

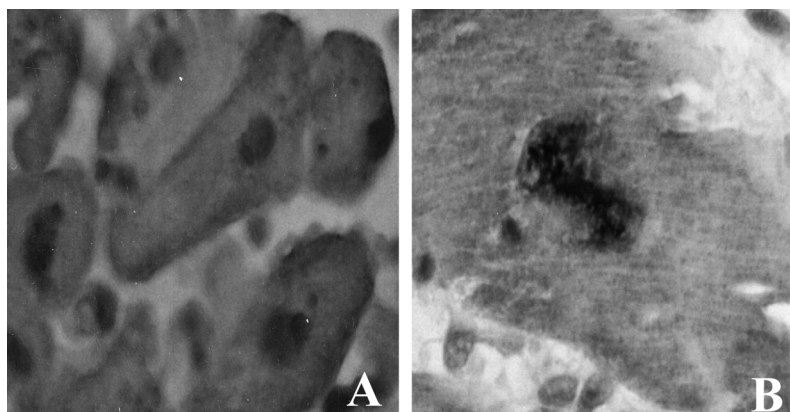


Figura 4. I riquadri A e B mostrano l'analisi istologica effettuata su campioni biotipici provenienti dalla parete libera antero-laterale del ventricolo sinistro. Il riquadro A mostra un cardiomiocita che va incontro ad apoptosi, come si evince dalla colorazione più scura del nucleo prodotta dalla reazione TUNEL che evidenzia la frammentazione del DNA; i nuclei non apoptotici appaiono meno scuri per la colorazione aggiuntiva con ematossilina. Il riquadro B mostra la colorazione TUNEL e la colorazione del citoplasma per la caspasi-3 attivata.

per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, effetto inotropo negativo per i betabloccanti).

Conclusioni

Nonostante i notevoli sviluppi conseguiti in ambito diagnostico e terapeutico nei confronti dei pazienti con stenosi aortica, la sostituzione valvolare chirurgica rimane tuttora il solo trattamento realmente efficace. Tuttavia, le recenti evidenze sperimentali e cliniche sulla rilevanza fisiopatologica dell'ipertrofia miocardica, della disfunzione microcircolatoria e dell'apoptosi miocardiocitaria nella stenosi aortica, suggeriscono che importanti traguardi possano essere conseguiti sia sul piano scientifico sia clinico nei confronti di questa malattia.

Riassunto

La prevalenza della stenosi aortica è in progressivo aumento e, nonostante notevoli sviluppi in ambito diagnostico e terapeutico, la sostituzione valvolare chirurgica rimane tuttora il solo trattamento efficace. Recentemente, studi sperimentali e clinici hanno mostrato il ruolo centrale, tra i numerosi meccanismi fisiopatologici coinvolti nella storia naturale di questa malattia, dell'apoptosi miocardiocitaria, della disfunzione microcircolatoria e dell'ipertrofia miocardica. Il presente articolo fornisce una rassegna aggiornata e dettagliata in questo campo di ricerca altamente promettente e delle sue potenziali implicazioni terapeutiche.

Parole chiave: Apoptosi; Ipertrofia ventricolare sinistra; Stenosi aortica.

Bibliografia

- Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 677-82.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve stenosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
- Schwarz E, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66: 1105-10.
- Colombo A, Bianconi L, Montorfano M, et al. Stenosi aortica severa inoperabile trattata con successo mediante impianto di valvola aortica per via percutanea. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 291-6.
- Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 566-73.
- Rosenhek R, Klaar U, Heger M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
- Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart – structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984-91.
- Ding B, Price RL, Goldsmith EC, et al. Left ventricular hypertrophy in ascending aortic stenosis mice: anoikis and the progression to early failure. *Circulation* 2000; 101: 2854-62.
- Hirota H, Chen J, Betz UA, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999; 97: 189-98.
- Yamamoto S, Sawada K, Shimomura H, Kawamura K, James TN. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 161-75.
- Teiger E, Than VD, Richard L, et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2891-7.
- Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 753-60.
- Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A. Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *J Cell Physiol* 2002; 193: 145-53.
- Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960; 5: 370-82.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750-7.
- Olivetti G, Melissari M, Balbi T, Quaini F, Sonnenblick EH, Anversa P. Myocyte nuclear and possible cellular hyperplasia contribute to ventricular remodeling in the hypertrophic senescent heart in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 140-9.
- Olivetti G, Melissari M, Balbi T, et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1199-208.
- Reiss K, Kajstura J, Zhang X, et al. Acute myocardial infarction leads to the upregulation of the IGF-1 autocrine system, DNA replication, and nuclear mitotic division in the remaining viable cardiac myocytes. *Exp Cell Res* 1994; 213: 463-72.
- Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995; 73: 771-87.
- Setoguchi M, Leri A, Wang S, et al. Activation of cyclins and cyclin-dependent kinases, DNA synthesis, and myocyte mitotic division in pacing-induced heart failure in dogs. *Lab Invest* 1999; 79: 1545-58.
- Leri A, Quaini F, Kajstura J, Anversa P. Myocyte death and myocyte regeneration in the failing human heart. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 3): 12S-14S.
- Anversa P, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 91-105.
- Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1735-9.
- Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998; 83: 1-14.
- Anversa P, Leri A, Beltrami CA, Guerra S, Kajstura J. Myocyte death and growth in the failing heart. *Lab Invest* 1998; 78: 767-86.
- Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 55-75.
- Cooper G 4th. Basic determinants of myocardial hypertrophy: a review of molecular mechanisms. *Annu Rev Med* 1997; 48: 13-23.
- Li RK, Li G, Mickle DA, et al. Overexpression of transforming growth factor- β 1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 874-81.

29. Neri Serneri GG, Modesti PA, Boddi M, et al. Cardiac growth factors in human hypertrophy. Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ Res* 1999; 85: 57-67.
30. Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res* 1962; 10: 250-8.
31. Pons-Llado G, Ballester M, Borrás X, et al. Myocardial cell damage in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2198-203.
32. Vogt M, Strauer BE. Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 48D-53D.
33. Weber KT, Sun Y, Guarda E, et al. Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl C): 24-8.
34. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-64.
35. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; 69: 107-15.
36. Brilla CG, Weber KT. Mineralcorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
37. Anversa P. Myocyte death in the pathological heart. *Circ Res* 2000; 86: 121-4.
38. Guerra S, Leri A, Wang X, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res* 1999; 85: 856-66.
39. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 17-23.
40. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-6.
41. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; 95: 892-8.
42. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-9.
43. Feuerstein GZ, Young PR. Apoptosis in cardiac diseases: stress- and mitogen-activated signaling pathways. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 560-9.
44. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest* 2003; 111: 1497-504.
45. Galiuto L, Lotrionte M, Crea F, et al. Impaired coronary and myocardial flow in severe aortic stenosis is associated with increased apoptosis: a transthoracic Doppler and myocardial contrast echocardiography study. *Heart* 2006; 92: 208-12.
46. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10440-5.