

Ecocardiochirurgia 2015

DISFUNZIONE PROTESICA DA DEGENERAZIONE

Valentina Parisi
Università Federico II
Napoli



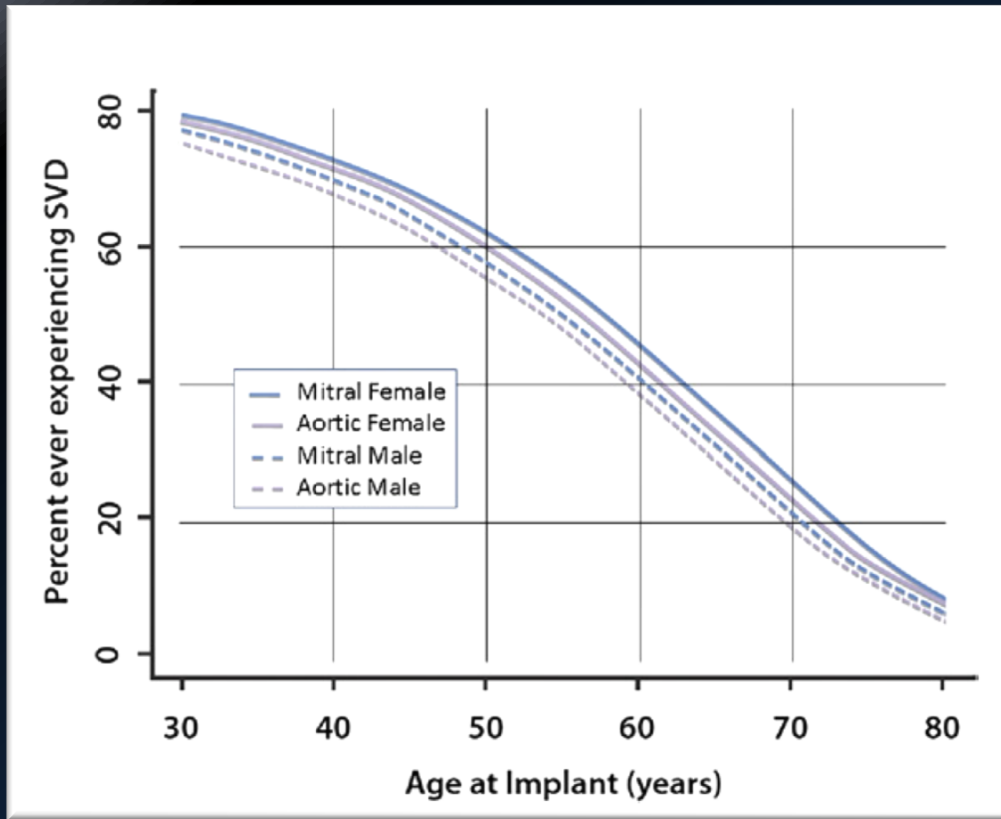
VALVULAR DISEASE

The private life of tissue valves

Magdi H. Yacoub and Ismail El-Hamamsy

- All' impianto di una bioprotesi inizia una 'nuova vita' della valvola biologica
- La relazione tra valvola ed organismo ospite determina la DURATA della bioprotesi

Durata delle bioprotesi: età del paziente



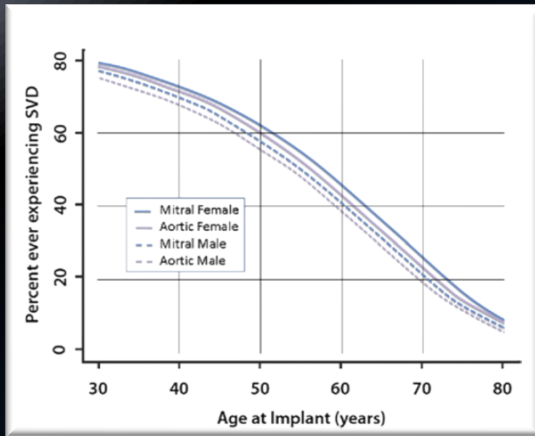
Chikwe J, Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011

Table 23. Summary of Recommendations for Prosthetic Valve Choice

Recommendations	COR	LOE	References
Choice of valve intervention and prosthetic valve type should be a shared decision process	I	C	N/A
A bioprosthesis is recommended in patients of any age for whom anticoagulant therapy is contraindicated, cannot be managed appropriately, or is not desired	I	C	N/A
A mechanical prosthesis is reasonable for AVR or MVR in patients <60 y of age who do not have a contraindication to anticoagulation	IIa	B	(534-536)
A bioprosthesis is reasonable in patients >70 y of age	IIa	B	(537-540)
Either a bioprosthetic or mechanical valve is reasonable in patients between 60 y and 70 y of age	IIa	B	(541,542)
Replacement of the aortic valve by a pulmonary autograft (the Ross procedure), when performed by an experienced surgeon, may be considered in young patients when VKA anticoagulation is contraindicated or undesirable	IIb	C	N/A

AVR indicates aortic valve replacement; COR, Class of Recommendation; LOE, Level of Evidence; MVR, mitral valve replacement; N/A, not applicable; and VKA, vitamin K antagonist.

Durata delle bioprotesi: età del paziente



Chikwe J, Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011

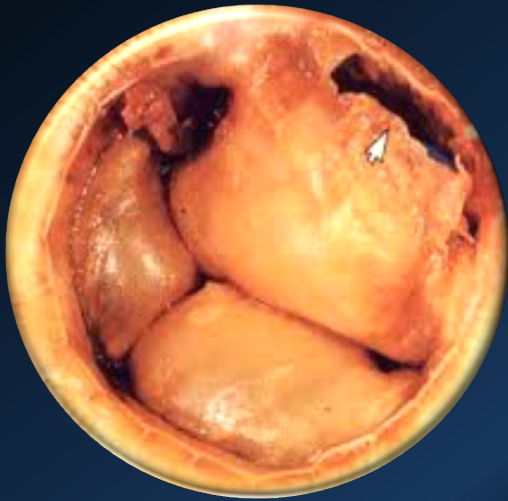
Table 23. Summary of Recommendations for Prosthetic Valve Choice

Recommendations	COR	LOE	References
Choice of valve intervention and prosthetic valve type should be a shared decision process	I	C	N/A
A bioprosthesis is recommended in patients of any age for whom anticoagulant therapy is contraindicated, cannot be managed appropriately, or is not desired	I	C	N/A
A mechanical prosthesis is reasonable for AVR or MVR in patients <60 y of age who do not have a contraindication to anticoagulation	IIa	B	(534-536)
A bioprosthesis is reasonable in patients >70 y of age	IIa	B	(537-540)
Either a bioprosthetic or mechanical valve is reasonable in patients between 60 y and 70 y of age	IIa	B	(541,542)
Replacement of the aortic valve by a pulmonary autograft (the Ross procedure), when performed by an experienced surgeon, may be considered in young patients when VKA anticoagulation is contraindicated or undesirable	IIb	C	N/A

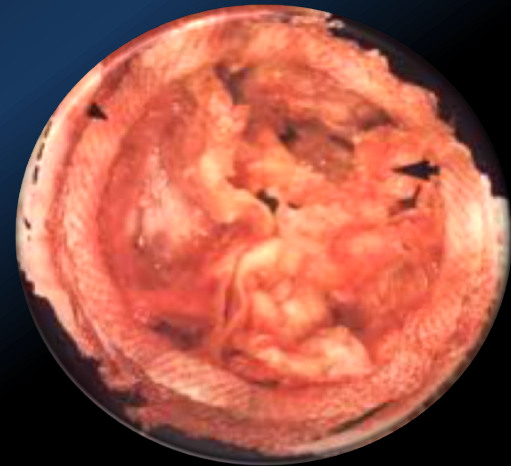
AVR indicates aortic valve replacement; COR, Class of Recommendation; LOE, Level of Evidence; MVR, mitral valve replacement; N/A, not applicable; and VKA, vitamin K antagonist.

Degenerazione

Calcificazione/Degenerazione
con rottura dei lembi

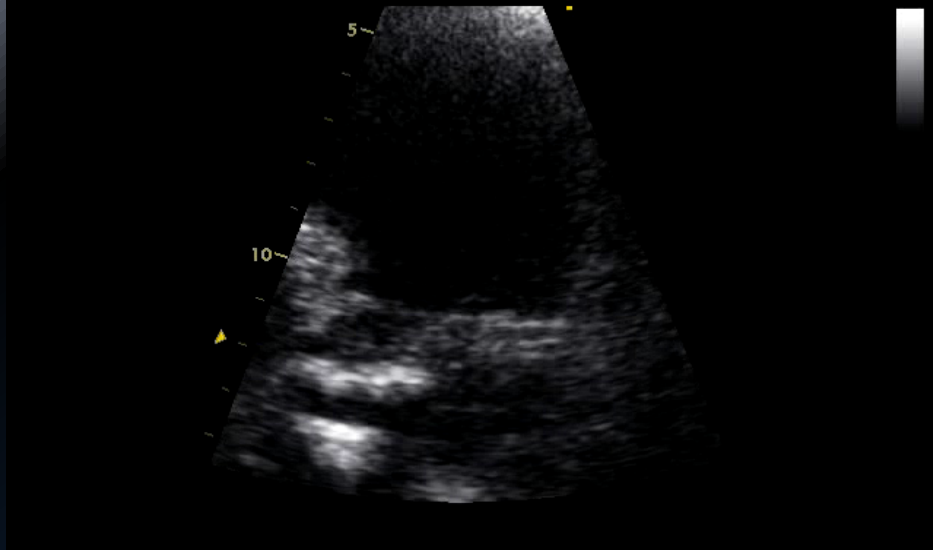


Calcificazione
con prevalente restenosi

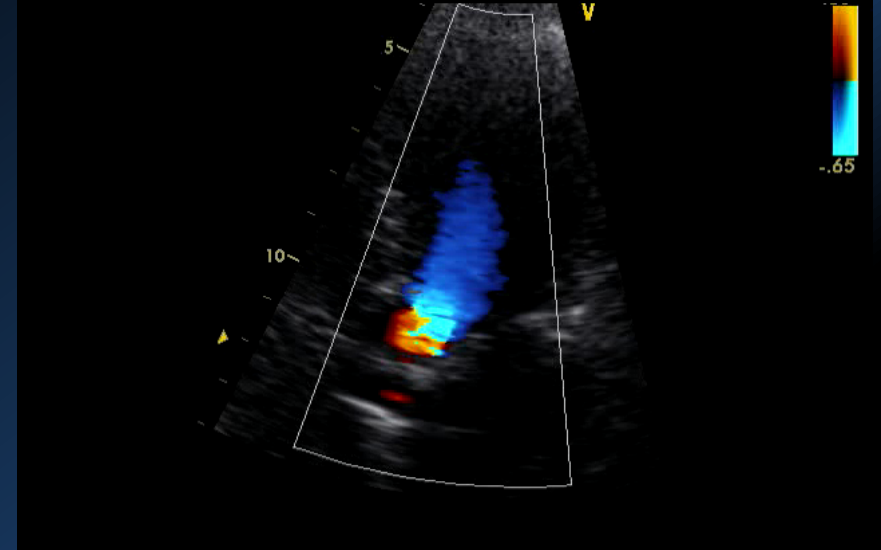


Calcificazione/Degenerazione con rottura dei lembi

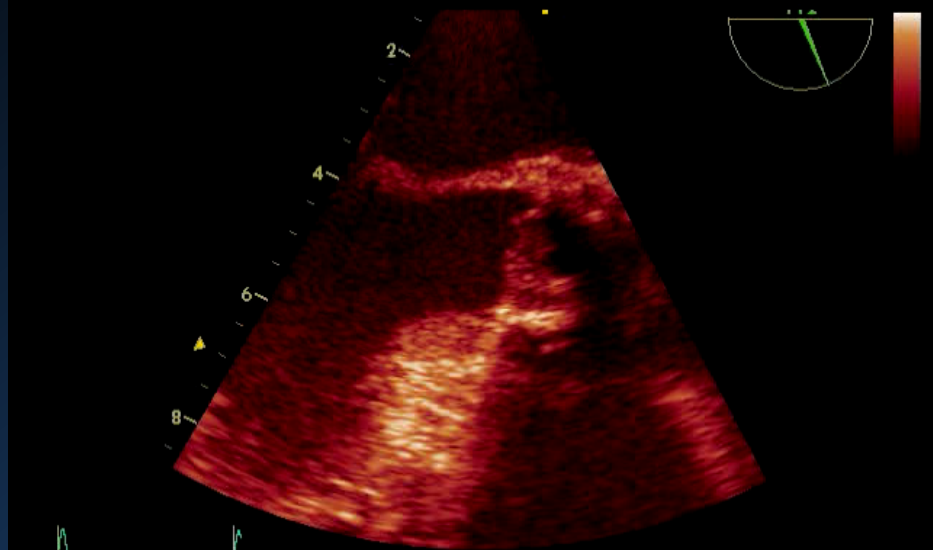
Compressione con perdita - Non consigliata per la diagnosi



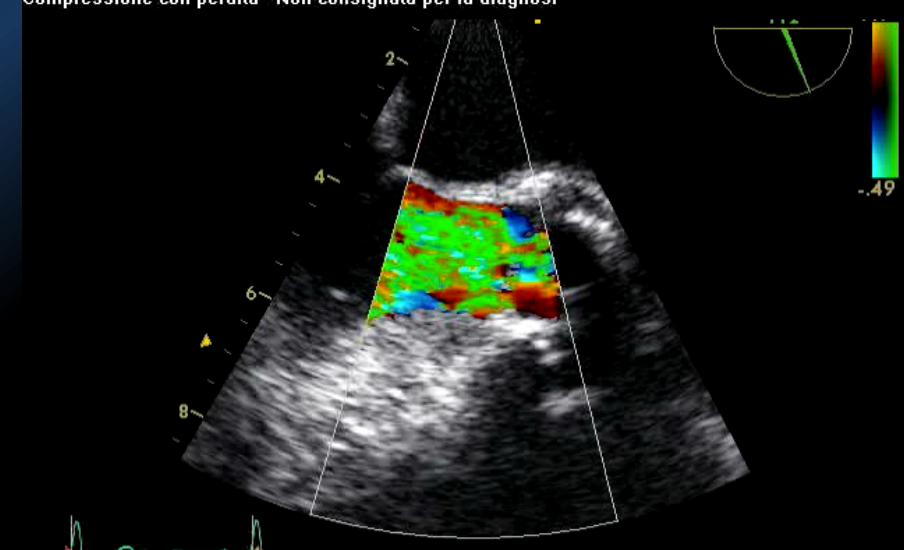
Compressione con perdita - Non consigliata per la diagnosi



Compressione con perdita - Non consigliata per la diagnosi

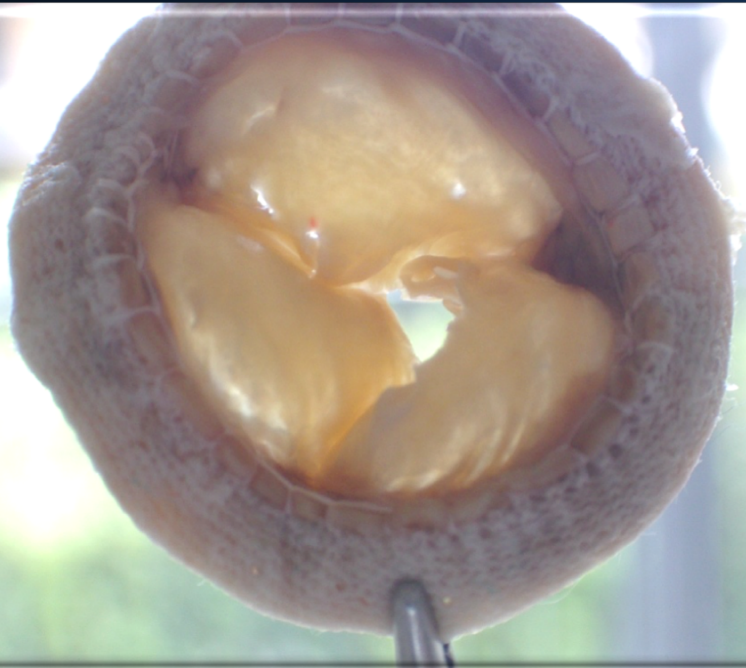


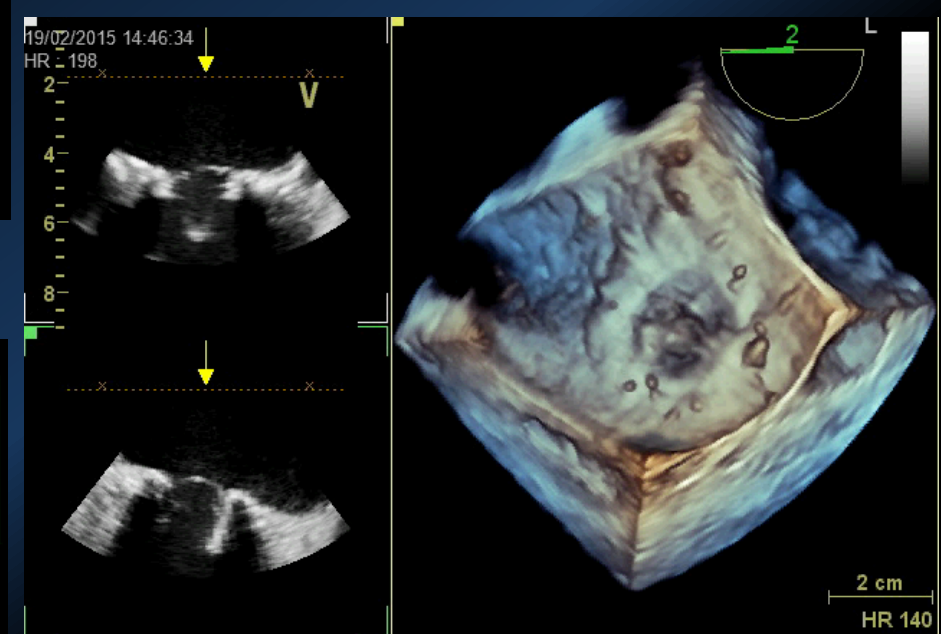
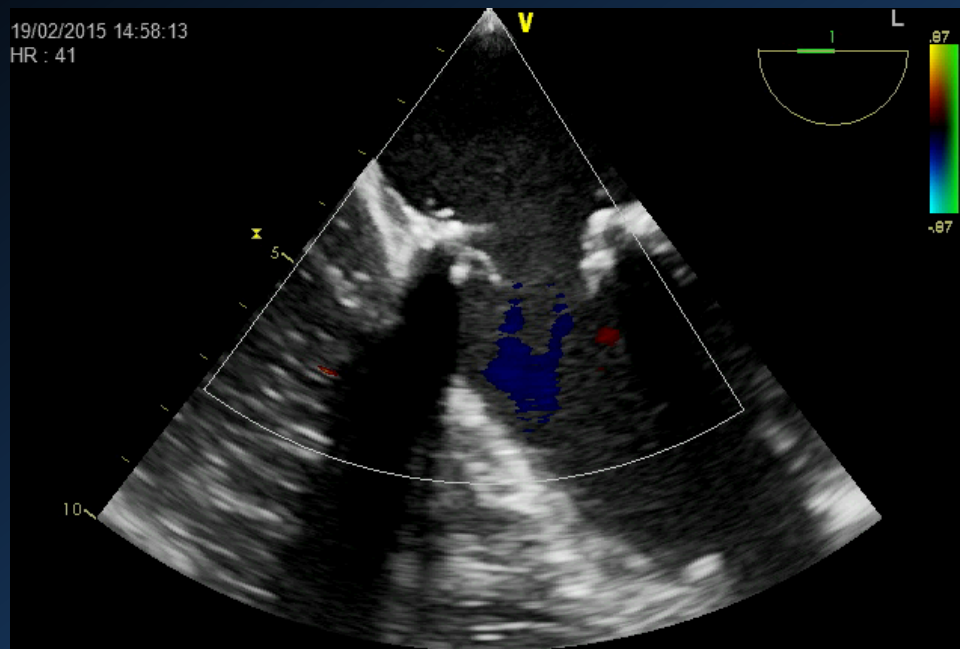
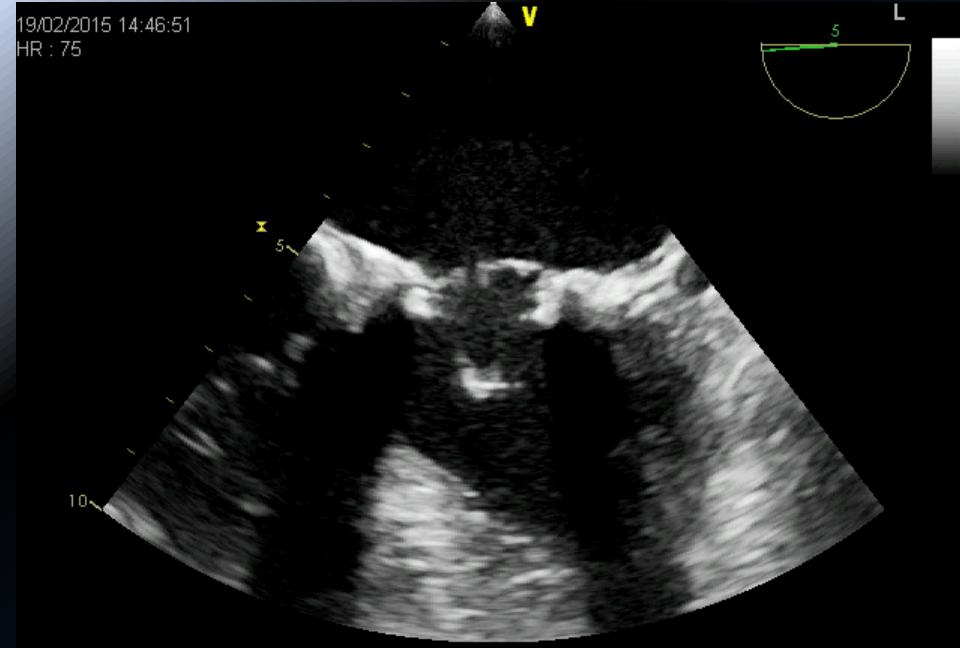
Compressione con perdita - Non consigliata per la diagnosi

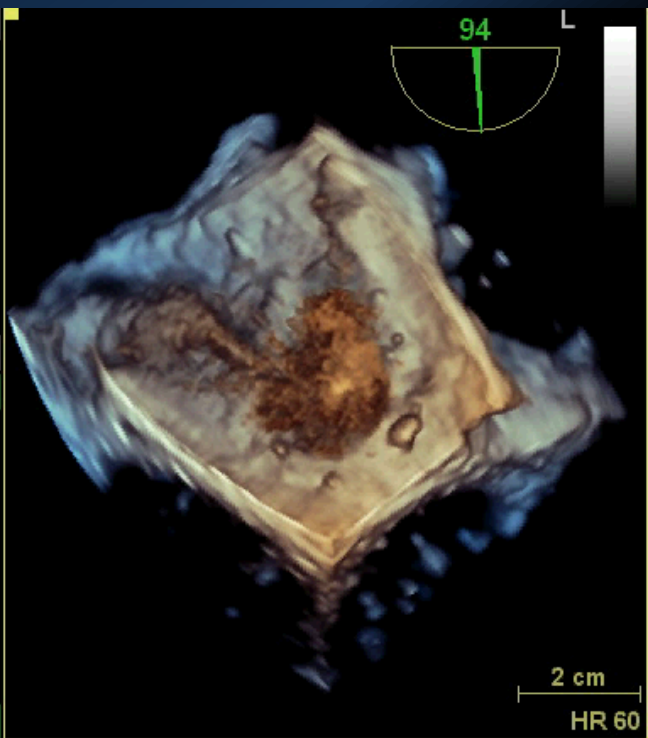
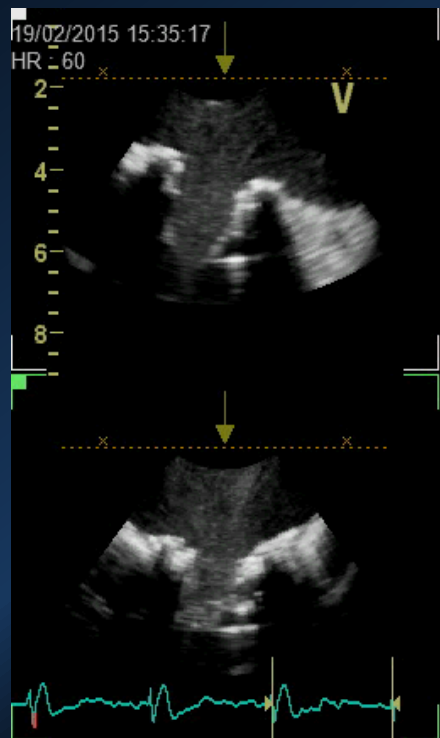
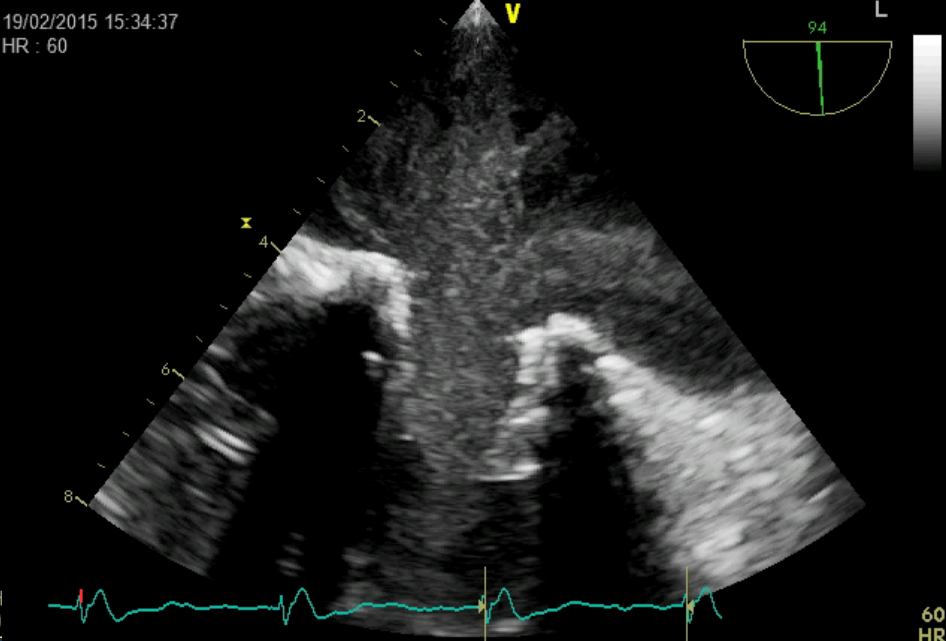
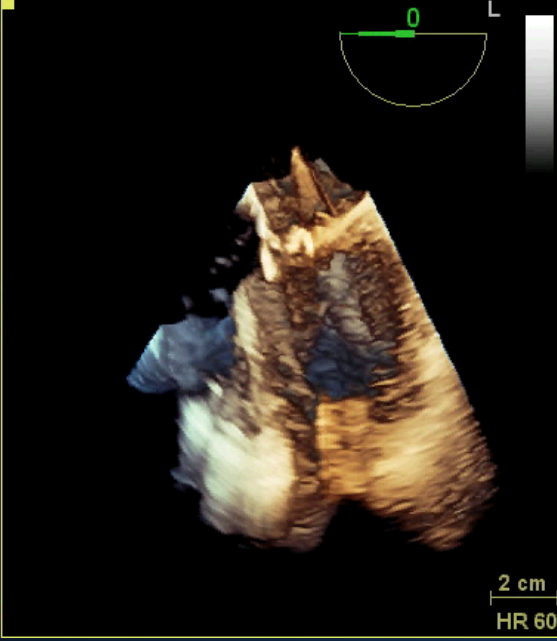
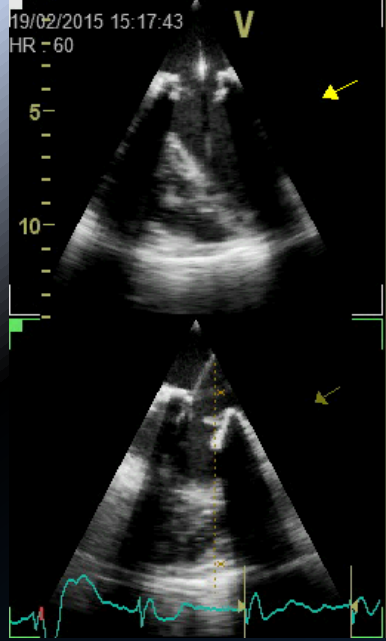


65
HR

64
HR







Struttura della protesi

- L' impianto di bioprotesi ottenute da tessuto porcino e bovino è una forma di xenotrapianto
- All' impianto l' uomo genera una risposta immunitaria contro gli antigeni valvolari riconosciuti come estranei
- Per sopprimere la risposta immunitaria la valvola viene pretrattata con Gluteraldeide con lo scopo di renderla 'immunologicamente inerte'

Reazione Immunitaria

- Nonostante il trattamento con Gluteraldeide dopo l' impianto si innesca una reazione immunitaria alla valvola che porta a:
 - CALCIFICAZIONE
 - DEGENERAZIONE
- Avviene soprattutto in pazienti giovani:
 - Maggiore attività del sistema immunitario
 - Elevato metabolismo del calcio

Immunità-Infiammazione-Calcificazione

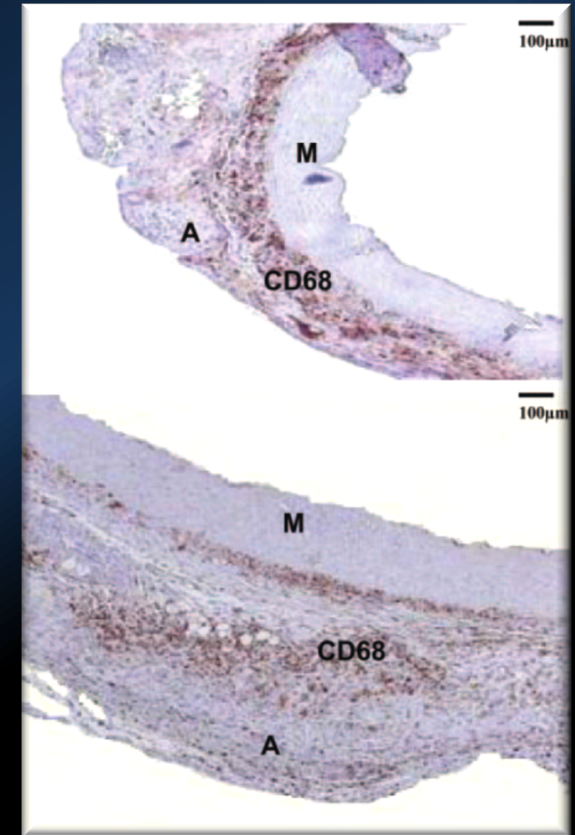
Negli xenotrapianti:

- 3 volte più infiammazione/distruzione valvolare
- 10 volte di più infiltrato linfocitario e macrofagico

predittori di calcificazione:

- Infiammazione
- % di infiltrazione macrofagica

RATTO-RATTO



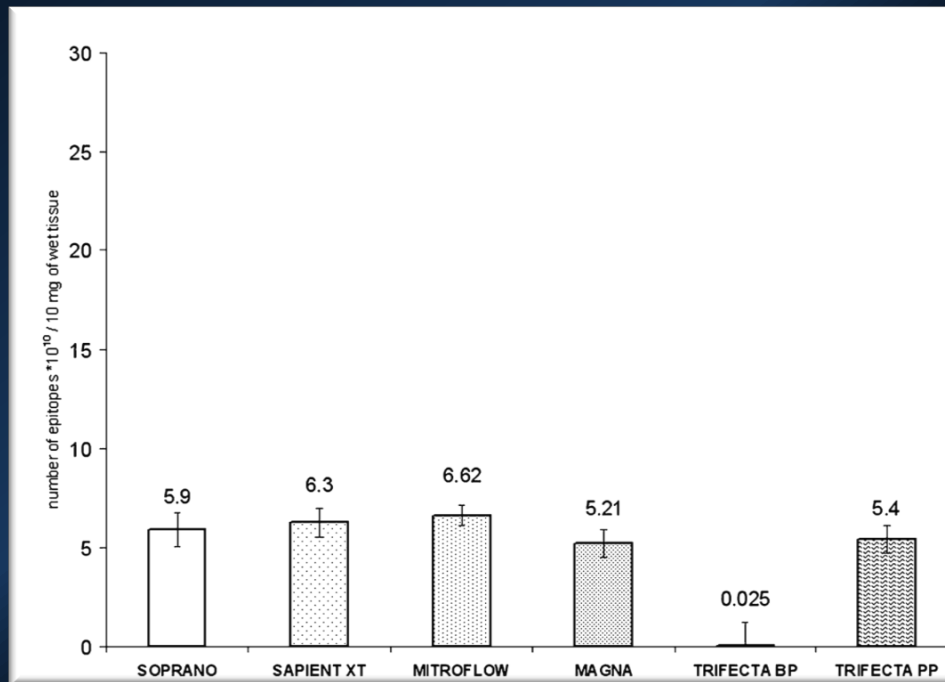
MAIALE-RATTO

• **Possibile link:**

- cellule T e macrofagi sono produttori di Osteopontina

XENOTRAPIANTI ANIMALE-UOMO

- Uno dei principali antigeni espressi sull' endotelio delle bioprotesi è l' $\alpha 1-3$ Gal che non è presente nell' uomo
- produzione di anticorpi significativa già 10 giorni dopo l' impianto
- Nonostante il trattamento con gluteraldeide le comuni valvole utilizzate esprimono tale antigene ed è quindi verosimile che questo sia determinante nello sviluppo della risposta immunitaria



XENOTRAPIANTI - ABO

Somiglianza di α 1-3 Gal con l'antigene sanguigno di gruppo B:

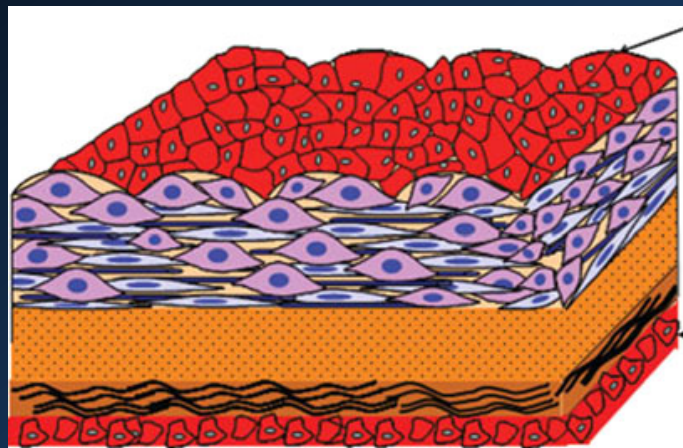
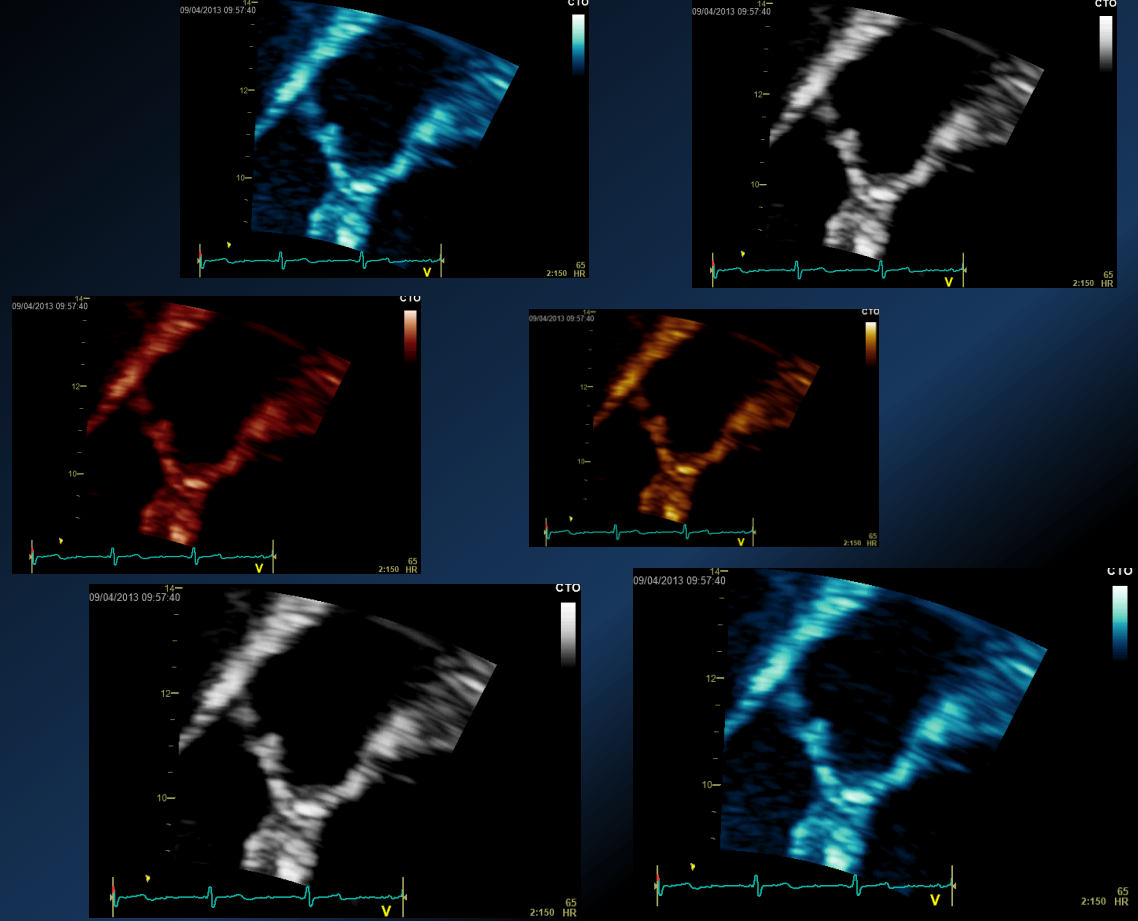
- Possibile crossreattività con aumentata produzione di anticorpi anti-Gal per gruppi sanguigni A e 0



- RIMOZIONE DELL' ANTIGENE α 1-3 Gal
- BIOPROTESI DECELLULARIZZATE
- MAIALI GENETICAMENTE MODIFICATI



Lentink et al, Nature 2007



FIBROSA → **PRESSIONE**

SPONGIOSA → **ELASTICITA'**

VENTRICULARIS → **FORMA**

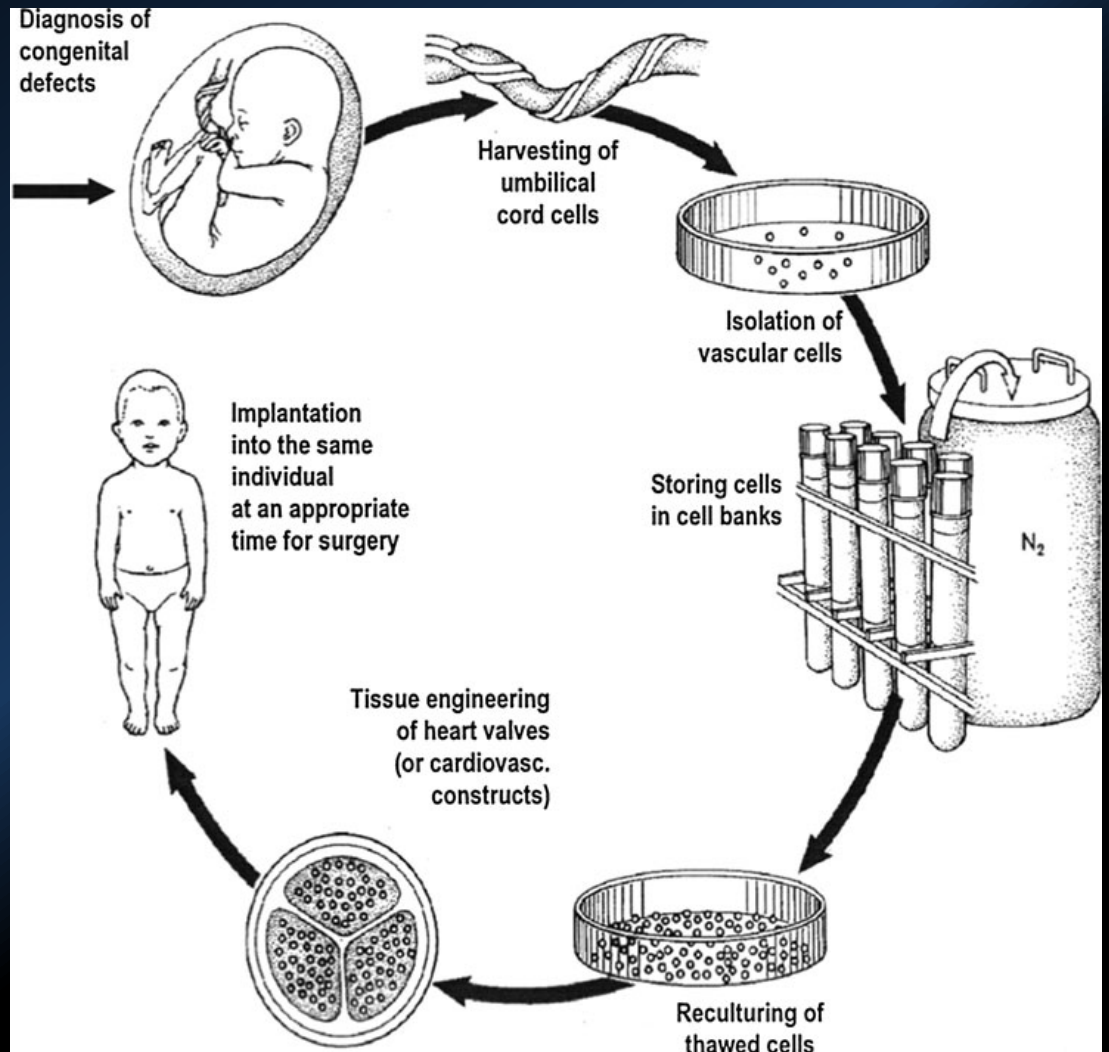
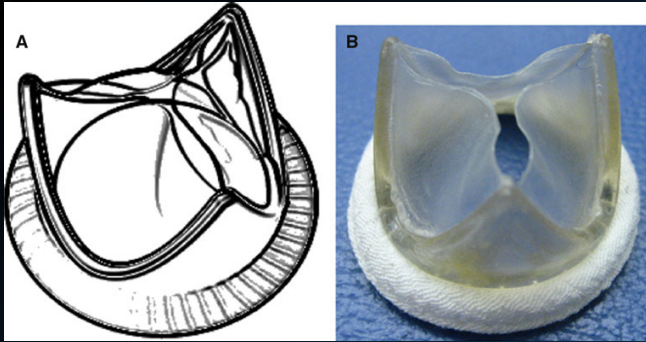
Tissue-engineered heart valves (TEHVs)

- Nuova frontiera della biotecnologia ancora in corso di sperimentazione
- Scaffold sintetici o biologici ‘denaturati’
- ricoperti da cellule autologhe ‘viventi’



- Impiantare una valvola ‘viva’ con caratteristiche più simili possibili alle valvole native con capacità di:
 - crescita
 - riparo
 - rimodellamento

Tissue-engineered heart valves (TEHVs)



Tissue-engineered heart valves (TEHVs)

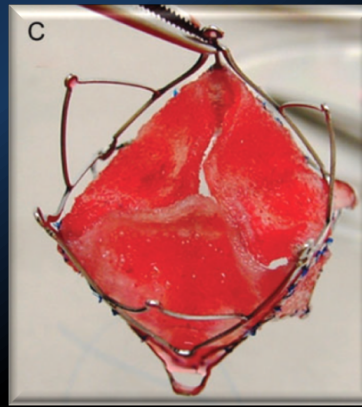
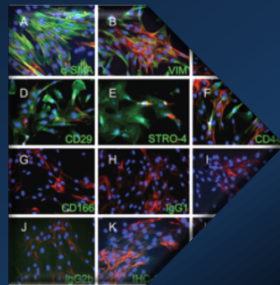
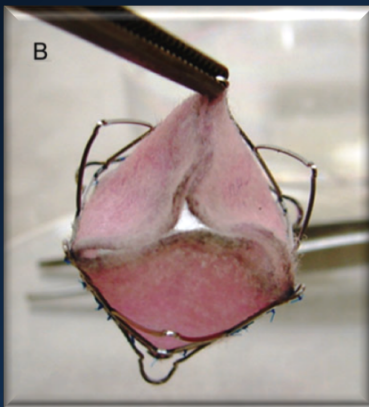
Valvole sintetiche rivestite di cellule mononucleate del midollo osseo:

1



Prelievo delle cellule mediante puntato sternale

2

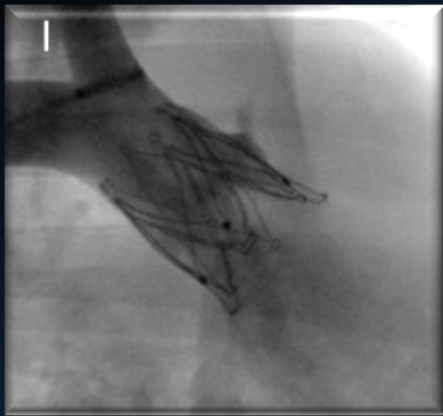


Trasferimento delle cellule su una valvola sintetica

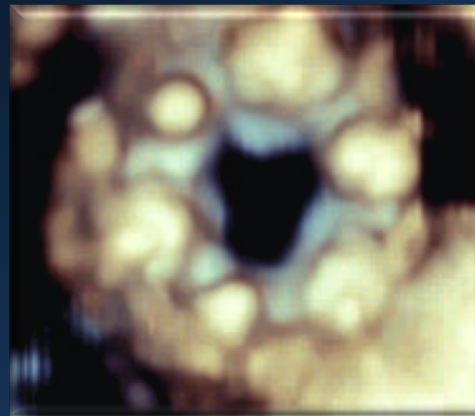
Tissue-engineered heart valves (TEHVs)

TAVI

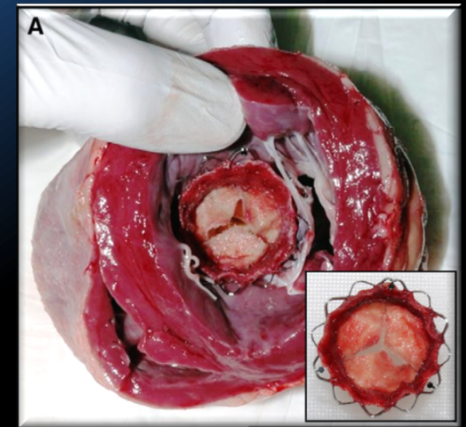
Impianto transapicale in pecora adulta (JenaValve stent)



Impianto di successo



Buona funzione valvolare



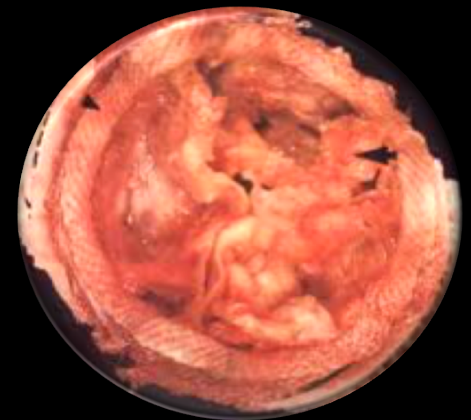
No degenerazione a breve termine

Necessità di studi più ampi e di follow-up più lunghi

Calcificazione con prevalente stenosi

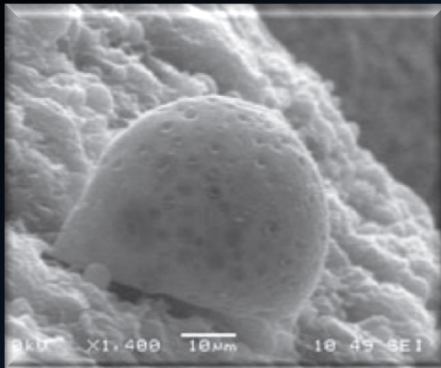


- AVA: 0,81 cm²
- AVA i: 0,46 cm²
- Gradiente medio: 43 mmHg

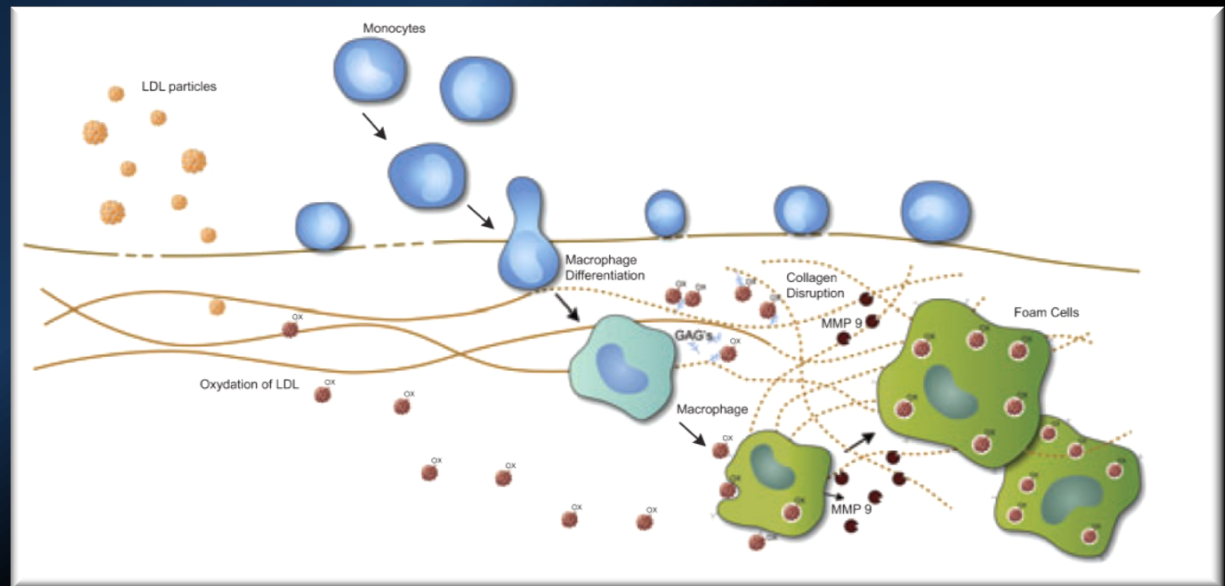


Degenerazione ed fattori di rischio CV

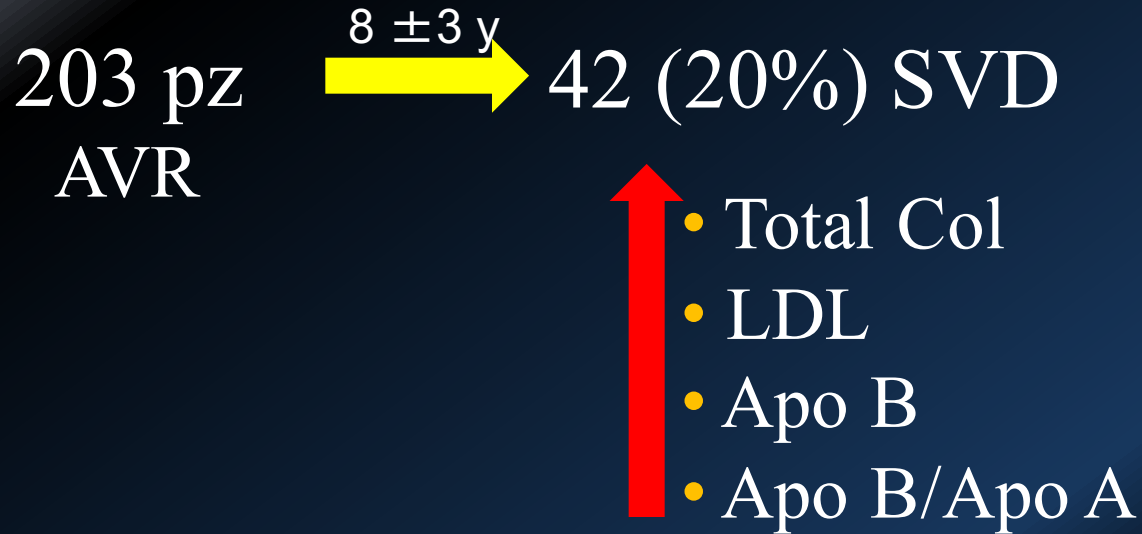
Le bioprotesi degenerano **ATTIVAMENTE** attraverso un meccanismo simile alla patogenesi della placca aterosclerotica e stenosi aortica



- Infiltrazione di cellule infiammatorie nelle valvole degenerate
- Infiltrazione ed ossidazione di LDL
- Rilascio di citokine infiammatorie che mediano il ‘rimodellamento strutturale’



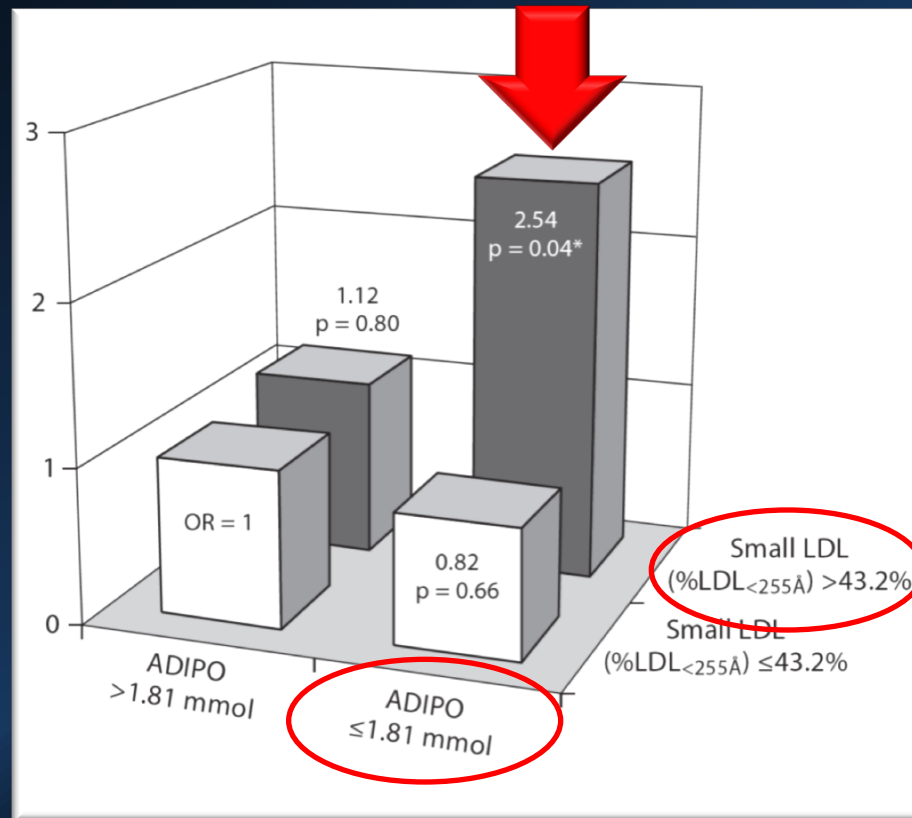
Degenerazione e metabolismo lipidico



Aumento del rapporto **ApoB/ApoA** e l'uso dei **bifosfonati** erano predittori indipendenti di degenerazione valvolare

Degenerazione e metabolismo lipidico

220 pazienti AVR con bioprotesi: metabolismo lipidico e di disfunzione protesica

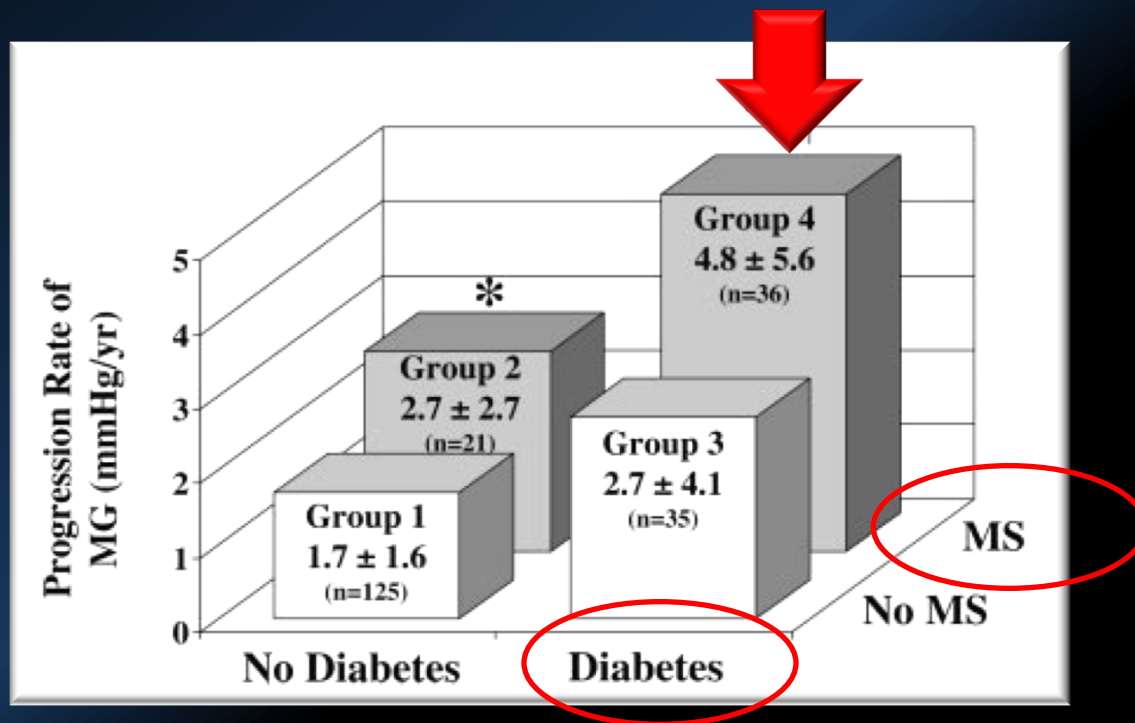


Degenerazione e sindrome metabolica

217 pz AVR



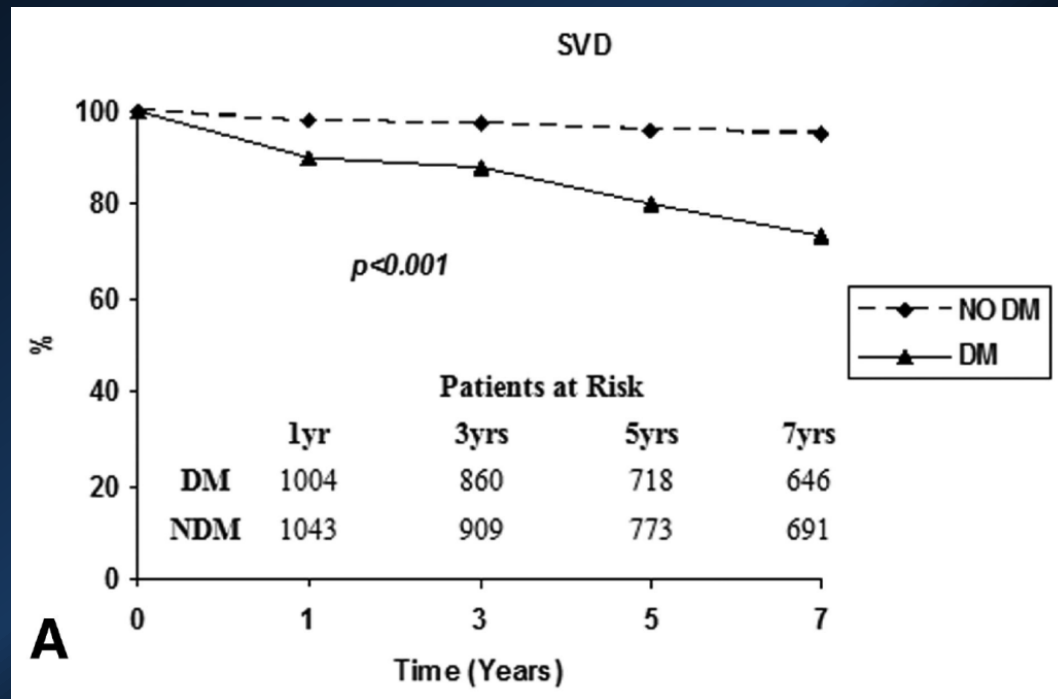
71 (33%) Sindrome metabolica: predittore indipendente di degenerazione valvolare



Degenerazione e Diabete

6148 pazienti impianto bioprotesi: 28% DM2

- maggiore mortalità a 30 giorni
- maggiore incidenza di degenerazione valvolare a 7 anni
- DM2 più forte predittore di degenerazione



Mismatch protesi-paziente (P-Ptm)

Il mismatch protesi-paziente = area protesica effettiva troppo piccola rispetto alla superficie corporea

- Frequente in posizione aortica perché:
 - Anulus più piccolo, spesso calcifico
 - Ipertrofia ventricolare



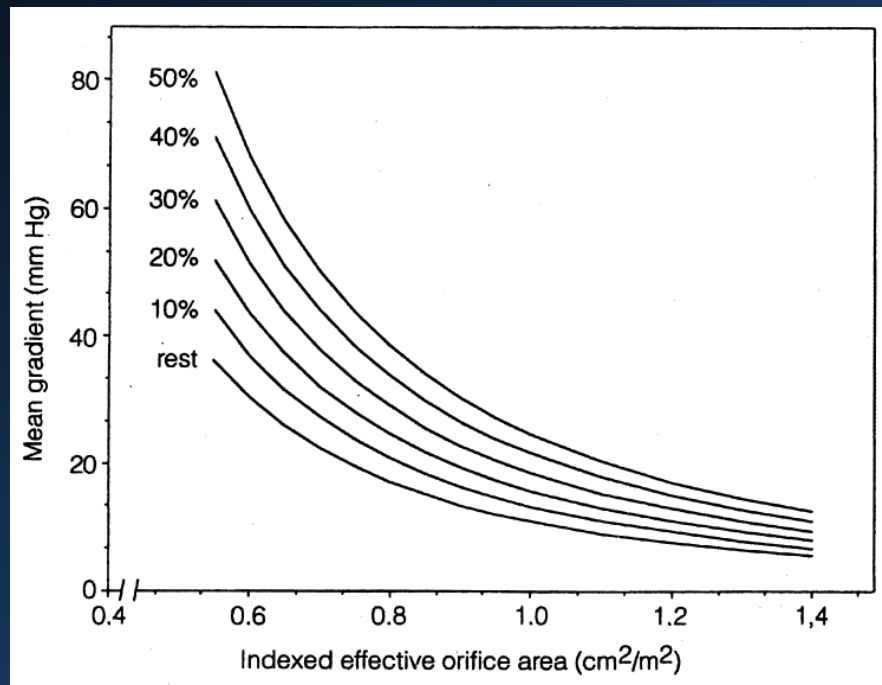
**Protesi
di
piccolo
calibro**

Impatto emodinamico P-PTM

P-PTM

↓ EOai

Aumento gradiente



Pibarot P, JACC 2000

Head SJ, Eur Heart J 2012

Minore regressione dell'ipertrofia e dei sintomi-aumento mortalità

P-PTM...

... & degenerazione valvolare

564 pazienti impianto di
bioprotesi

Follow-up medio 6,1 anni

40 pazienti (7%)
degenerazione strutturale
della valvola

P-PtM
n= 26

No P-PtM
n= 14

STENOSI
n= 21(81%)

INSUFFICIENZA
n= 5(19%)

STENOSI
n= 3 (21%)

INSUFFICIENZA
n= 11(79%)

[Heart](#). 2015 Mar;101(6):472-7. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306445. Epub 2015 Jan 24.

Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT.

[Mahjoub H](#)¹, [Mathieu P](#)¹, [Larose E](#)¹, [Dahou A](#)¹, [Sénéchal M](#)¹, [Dumesnil JG](#)¹, [Després JP](#)¹, [Pibarot P](#)¹.

⊖ Author information

¹Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec/Québec Heart & Lung Institute, Laval University, Québec, Canada.

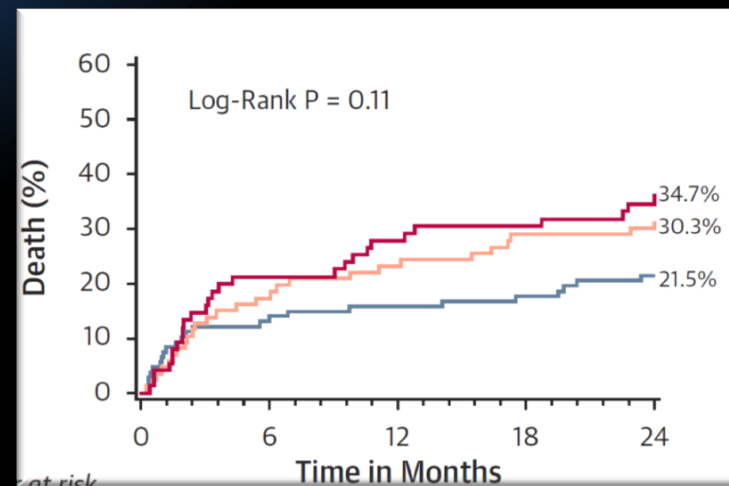
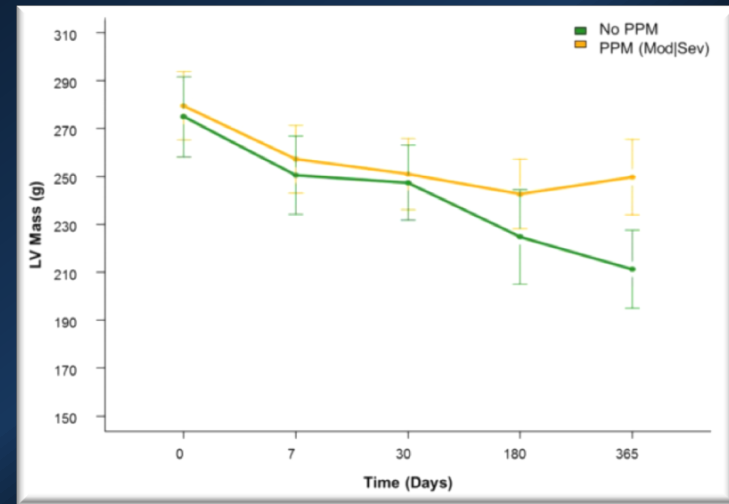
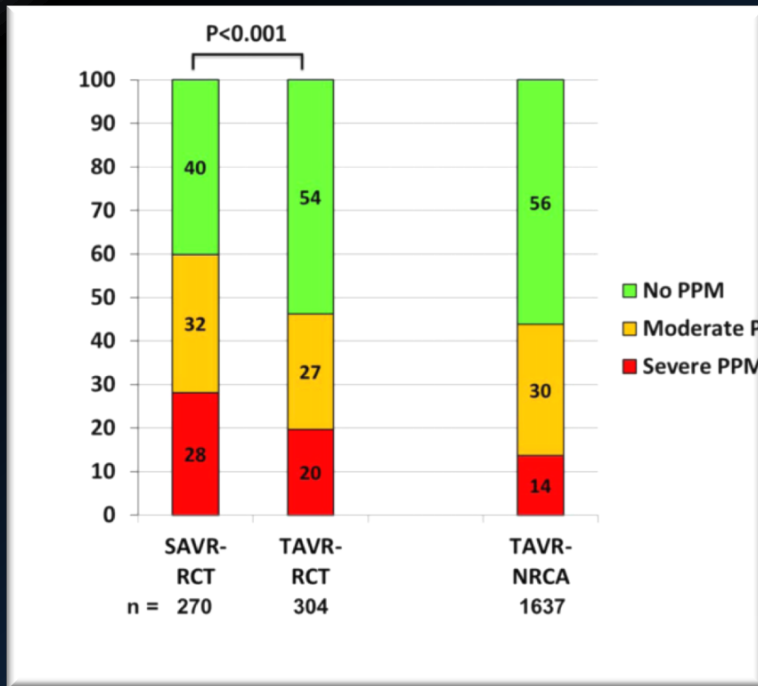
194 pz con protesi biologica sottoposti ad esame Tc
per valutazione di calcificazioni valvolari



Mismatch protesi-paziente: fattore
indipendentemente associato con le calcificazioni
valvolari

Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis.

Pibarot P¹, Weissman NJ², Stewart WJ³, Hahn RT⁴, Lindman BR⁵, McAndrew T⁶, Kodali SK⁴, Mack MJ⁷, Thourani VH⁸, Miller DC⁹, Svensson LG¹⁰, Herrmann HC¹¹, Smith CR⁴, Rodés-Cabau J¹², Webb J¹³, Lim S¹⁴, Xu K⁶, Hueter J¹⁵, Douglas PS¹⁶, Leon MB⁴.



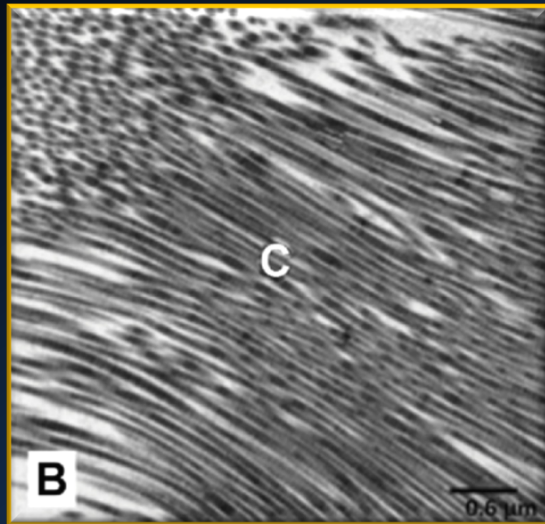
Legend: — No PPM — Moderate PPM — Severe PPM

- Minore incidenza di Mismatch P-Pt nelle TAVI rispetto alla chirurgia
- Mismatch P-Pt severo associato ad una maggiore mortalità sia nella chirurgia tradizionale che nella TAVI (se esclusi pz con rigurgiti più che lievi)

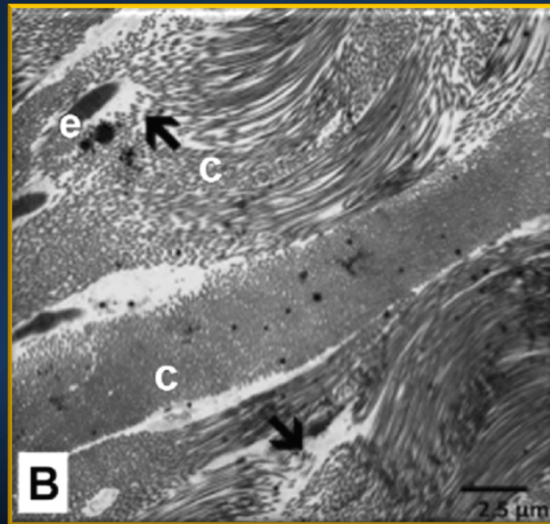
Degenerazione TAVI...un problema in più



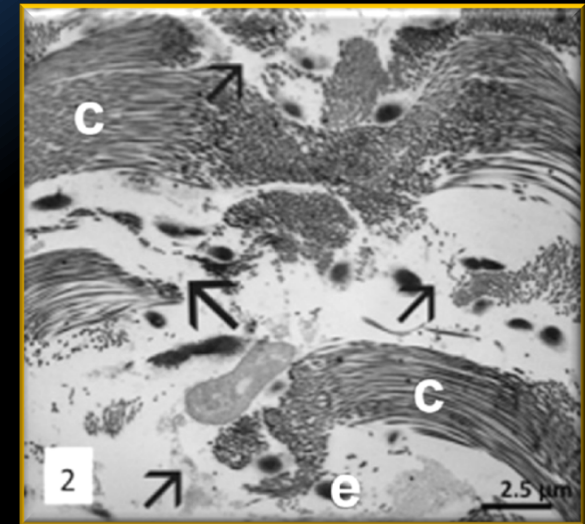
La compressione dei lembi necessaria per l' impianto transcateretere favorisce la distruzione delle fibre di collagene



NO COMPRESSIONE



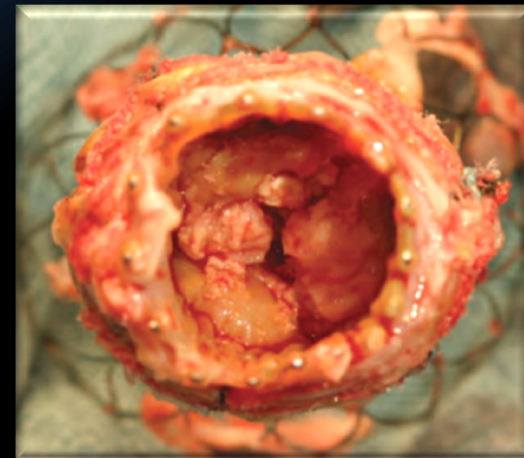
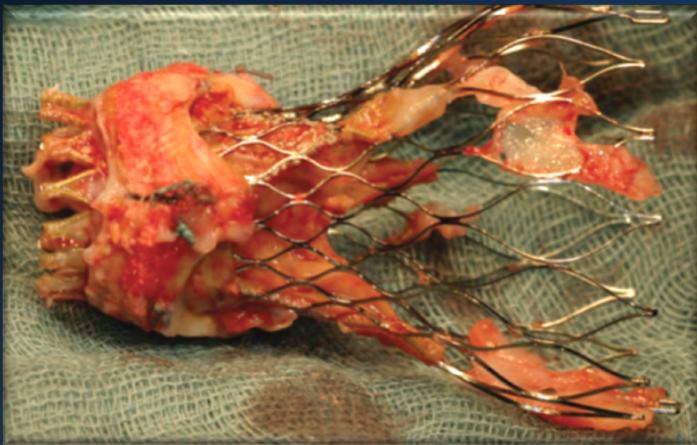
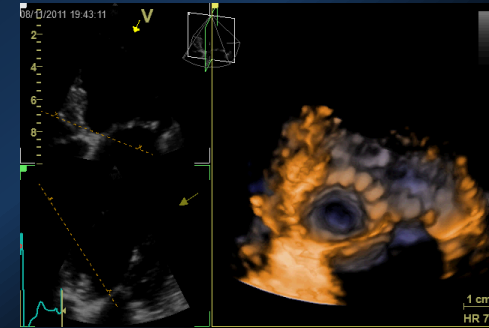
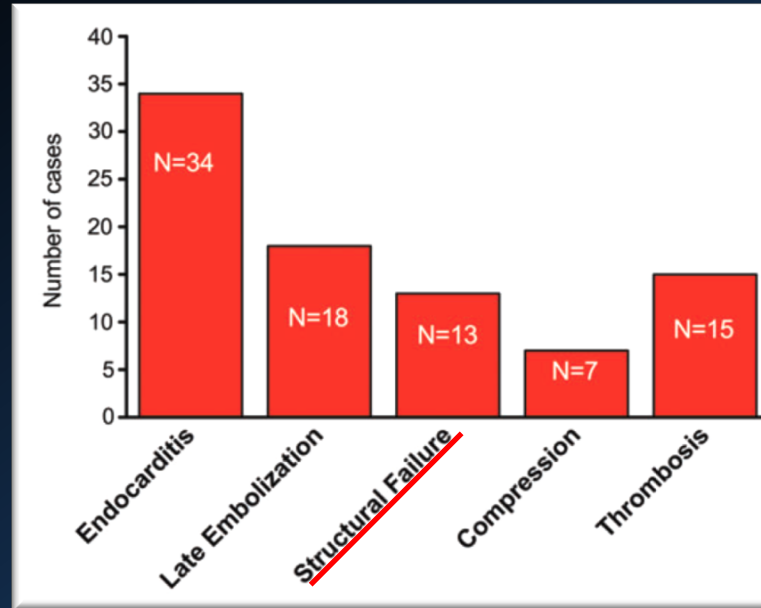
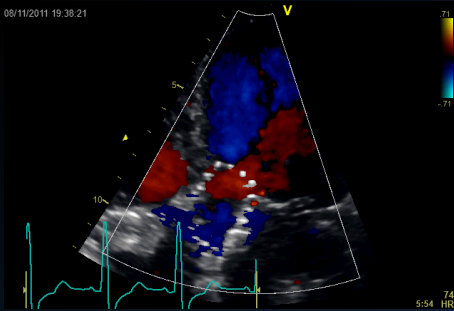
COMPRESSIONE 1 h



COMPRESSIONE 1 d

Degenerazione TAVI

Review di 87 casi pubblicati in letteratura



Conclusioni

- Il tipo di **bioprotesi** e le caratteristiche cliniche del **paziente** rappresentano elementi indispensabili nella stratificazione prognostica/prevenzione (degenerazione protesica)
- La risposta immunitaria e l'infiammazione svolgono un ruolo importante nell'eziopatogenesi della degenerazione protesica (incidenza nei giovani)
- Il P-PTM condiziona la progressione precoce verso la degenerazione stenotica delle protesi valvolari
- Alterazioni dell'assorbimento e del metabolismo del calcio, stati dismetabolici, e probabilmente il gruppo sanguigno, favoriscono la precoce degenerazione protesica