

STENOZA AORTICĂ: CE TĂINUIEȘTE FIZIOPATOLOGIA BOLII?

¹Snejana VETRILĂ, dr. șt. med., conf. univ.,

¹Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

¹Cristina DODUL, studentă an. VI,

²Iuliana FEGHIU, asist. univ.,

³Vitalie MOSCALU, dr. șt. med., conf. univ.,

Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de cardiologie

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra fiziopatologie și fiziopatologie clinică

³IMSP Institutul de Cardiologie

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de medicină internă-semiologie

e-mail: vsnejana@yahoo.com

Rezumat.

Acest reviu literar aduce în vizor posibile noi strategii medicamentoase pentru tratamentul stenozei aortice prin prisma mecanismelor fiziopatologice care stau la baza patogeneziei bolii. Bazat pe referințe bibliografice recente, reviuul redă principalele mecanisme care stau la baza remodelării fibrocalcifice a cuspidelor valvei aortice și se axează pe rolul stresului mecanic, disfuncției endoteliale, reacției inflamatorii locale cu generarea de citokine pro-inflamatorii și pro-fibrotice, rolul fibroblaștilor și miofibroblaștilor locali. La finalul reviuului sunt prezentate noile perspective de tratament a stenozei aortice pe baza similitudinii mecanismelor fiziopatologice ale bolii cu alte entități nosologice.

Cuvinte-cheie: stenoza aortică, fiziopatologie, stres mecanic, inflamație, calcifiere, tratament

Summary. Aortal stenosis: what hides the pathophysiology of the disease?

This literature review brings into view possible new drug strategies for the treatment of aortic stenosis through the pathophysiological mechanisms underlying the pathogenesis of the disease. Based on recent bibliographic sources, the review describes the main mechanisms of fibrotic remodeling of aortic valve and mainly is pointing on mechanical stress, endothelial dysfunction, local inflammatory reaction with production of pro-inflammatory and pro-fibrogenic cytokines, the role of local fibroblasts and myofibroblasts. In the end of the bibliographic review there are presented the new treatment perspectives of aortic stenosis overlapping the mechanisms of disease with other nosological entities.

Key-words: aortic stenosis, pathophysiology, mechanical stress, inflammation, calcification, treatment

Резюме. Аортальный стеноз: что скрывает патофизиологию заболевания?

В этом обзоре литературы рассматриваются возможные новые лекарственные стратегии для лечения аортального стеноза с помощью патофизиологических механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания. На основании текущих библиографических ссылок, обзор описывает основные механизмы фиброзного ремоделирования створок аортального клапана и в основном указывает на роль механического напряжения, эндотелиальной дисфункции, местной воспалительной реакции с продукцией провоспалительных и профиброгенных цитокинов, роль местных фибробластов и миофибробластов. В конце библиографического обзора представлены новые перспективы лечения аортального стеноза, базирующиеся на схожести физиопатологических механизмов заболевания с другими нозологическими единицами.

Ключевые слова: аортальный стеноз, патофизиология, механический стресс, воспаление, кальцификация, лечение.

Bolile valvulare reprezintă o problema de sănătate publică în cadrul căreia în ultimele decenii s-au produs schimbări ce țin de mai mulți factori, precum creșterea numărului de injurii valvulare degenerative în detrimentul celor reumatismale, aplicarea tehnicilor de terapie intervențională. Stenoza aortica (SAo) rămâne cea mai frecventă valvulopatie, ce a înregistrat în ultimul deceniu prevalență în creștere, fiind clasată ca și a 3-a boală cardiovasculară [1]. Rezultatele unui studiu observațional de cohortă (CANHEART) a estimat o incidență de 144 cazuri la 100 000 populație pe an în grupele de vârstă peste 65 ani, iar stenoza aortică severă simptomatică este de

regulă fatală, rata mortalității anuale constituind 50% [2]. În practica medicală SAo se abordează în funcție de cele trei cauze principale: calcificarea valvei aortice congenitale bicuspidă, calcificarea valvei aortice tricuspide la vârstnic, cunoscută ca stenoza aortica degenerativă sau aterosclerotică și SAo reumatismală. Deși protezarea valvulară reprezintă un tratament crucial, iar tehnicile transcutate au evoluat rapid în ultimele decade, SAo continuă să fie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, ceea ce generează costuri colosale în sistemul de sănătate. În prezent nu există intervenții medicale capabile să întârzie sau să oprească progresia bolii, prin urmare, fiind necesă

ră reevaluarea fiziopatologiei bolii, astfel încât să se poată dezvolta noi strategii terapeutice [2].

SAo se caracterizează prin remodelare lent progresivă fibro-calcifică a cuspelor valvei aortice. În prima fază a bolii, denumită *scleroză* aortică, valva devine îngroșată și ușor calcificată fără obstrucția fluxului sanguin. În timp, boala evoluează spre o *calcifiere* severă a valvelor, cu o mișcare patologică a cuspelor și obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng [3].

Disfuncția endotelială. Endoteliul valvular este un regulator important al proceselor fiziopatologice, inclusiv *aterogeneza*. Disfuncția endotelială permite infiltrarea lipidelor, în special lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) și lipoproteinei a (LP(a)), ceea ce declanșează recrutarea celulelor inflamatorii în valva aortică. Lezarea endotelială poate fi declanșată de mai mulți factori, inclusiv de derivatele *lipidice*, *citokine*, *stres mecanic* și *leziuni* prin radiații [3].

Stresul mecanic. Etapele precoce ale SAo sunt similare cu ateroscleroza, iar procesul începe cu o leziune endotelială ca răspuns la *stresul mecanic* indus de presiunea intraventriculară stângă crescută. Aceasta determină declanșarea leziunilor în interiorul valvei stenotice. Stresul mecanic al țesuturilor este cel mai pregnant în jurul zonelor de flexie ale cuspidelor, în apropiere de atașamentul lor la rădăcina aortică, iar 50% din leziuni au fost observate în această regiune [1]. Totodată, valva aortică bicuspidă (anomalie congenitală) poate ilustra cel mai bine rolul stresului mecanic, întrucât SAo se dezvoltă la această categorie de pacienți în medie cu 2 decenii mai devreme decât la pacienții cu valvă tricuspidă [2].

Infiltrarea și oxidarea lipidelor în valvă. Sunt în ascensiune dovezile care sugerează că infiltrarea valvei aortice cu lipoproteine are un rol central în promovarea inflamației locale și precedă mineralizarea patologică caracteristică SAo calcifice [7]. Prin urmare, acumularea de lipide promovează un proces inflamator local de intensitate redusă, care, la rândul său, induce un fenomen osteogen în valvele aortice. Prin urmare, lipidele degradate local de diferite enzime produc compuși bioactivi derivați de lipide, cum ar fi lizofosfolipidele [8]. Luată împreună, aceste constatări sugerează că mai multe procese promovează retenția lipidelor în valva aortică și produc specii de lipide bioactive, care favorizează inflamația și mineralizarea pliantelor de valvă aortică. Oxidarea lipidică crește în continuare activitatea inflamatorie locală în cadrul acestor leziuni și secreția de citokine proinflamatorii și profibrotice. [7].

Reacția inflamatorie locală. Leziunile sau disfuncția endotelială permit lipidelor să penetreze en-

dotele valvular și să se acumuleze în zonele inflamatorii. Lipoproteinele implicate în aterogeneză, inclusiv LDL și LP(a), sunt prezente în leziunile precoce ale valvei aortice și sunt supuse modificării oxidative [15]. Aceste lipoproteine oxidate sunt foarte citotoxice și capabile să stimuleze activitatea inflamatorie intensă și mineralizarea ulterioară a cuspelor. Ipoteza inflamatorie a SAo este susținută de rezultatele studiilor, care demonstrează creșterea concentrațiilor sistemice de proteină C reactivă la pacienții cu SAo și hipertermie în cuspele valvei aortice stenotice. Dovezile științifice indică că infiltratul inflamator în valvele aortice excizate chirurgical conține macrofage, mastocite, limfocite T CD₄⁺ și CD₈⁺ [9]. Ideea a fost confirmată și prin studii imagistice neinvazive utilizând tomografia cu emisie de pozitroni și tomografia computerizată [6].

Angiogeneza și hemoragia în valve. Studiile histologice au sugerat că procesele inflamatorii locale sunt susținute de angiogeneză în cuspe. Neovasele subțiri au fost descrise în zonele cu inflamație intensă în jurul depozitelor calcifice și s-a constatat o corelație pozitivă cu densitatea limfocitelor T. Astfel, procesul vascular este important în patogenia bolii, fiind confirmat în 78% la pacienții cu SAo severă, fiind asociată cu *neovascularizare* și infiltrare cu macrofage și presupune progresia bolii [9].

Fibrozarea și depunerea de minerale. Valva aortică stenoată se caracterizează prin îngroșare extensivă datorată acumulării de țesut fibros și remodelarea matricei extracelulare. În toate cele 3 straturi ale valvei, se găsesc din abundență celule similare fibroblastelor [2]. O subpopulație acestor celule este activată de procesele inflamatorii din valvă și se diferențiază în miofibroblaste, considerate a fi responsabile de producerea de colagen și fibroza accelerată la acești pacienți. Producția excesivă de colagen și dezorganizarea fibrelor este o caracteristică importantă a SAo calcifice, prin creșterea rigidității valvei aortice și joaca un rol considerabil în progresia bolii. Aceasta din urmă conduce la diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste care produc colagen sub influența angiotensinei. În acest sens, colagenul eliberat de miofibroblastele valvei servește ca o schelă pe care se produce sedimentarea calciului și a fosforului. Această ipoteză a fost demonstrată *in vitro*, prin depistarea populației de celule interstițiale cu fenotip pro-calcifiant și expresie sporită de fosfatază alcalină și mineralizare crescută în valvele aortice excizate la pacienții cu stenoza aortică [6]. În plus, producția crescută a mai multor componente ale matricei extracelulare, inclusiv periostină, tenascină (numită și tenascină-c) și proteoglicani contribuie la remodela-

rea valvei aortice în cadrul SAo [7, 8]. Rolul exact al proteinelor necolagene în fiziopatologia SAo este mai puțin cunoscută, dar dovezi tot mai mari indică faptul că interacțiunile complexe dintre proteinele și celulele matricei extracelulare oferă semnale cruciale în timpul proceselor normale și patologice de reparare în valva aortică [9]. Sunt dovezi, că sistemul renină-angiotensină întreține acest proces fibrotic, date confirmate și prin identificarea nivelului crescut al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și al angiotensinei II în valvele aortice stenozate, iar receptorii de angiotensină au fost identificați pe miofibroblastele valvei [10].

Susceptibilitatea genetică. Studiile recente au evidențiat un *component genetic* implicat în dezvoltarea SAo calcifică asociată atât cu valvele aortice bicuspidă, cât și cu cele tricuspide [3]. În pofida dovezilor convingătoare privitor moștenirea unui model de valvă aortică bicuspidă, arhitectura genetică a SAo tricuspide este încă incomplet elucidată [16]. Prin urmare, este posibil ca variantele de gene care predispun indivizii să dezvolte o valvă aortică bicuspidă, de asemenea, să promoveze și mineralizarea valvei mai târziu în viață, agravând și mai mult riscul de a dezvolta SAo calcifică. Recent, într-un studiu de asociere la nivelul genomului s-a identificat, că variantele localizate în genele RUNX2 și CACNA1C, care codifică un factor de transcripție osteogen și, respectiv, o subunitate a canalului de calciu dependent de tensiune, au fost asociate cu SAo calcifică [14]. Un alt studiu a raportat o asociere puternică între predispoziția genetică pentru nivelul crescut al colesterolului LDL, măsurat prin scorurile de risc genetice ponderate, și prezența calcificării valvei aortice [16].

Perspective de tratament. În prezent, nu există tratamente farmacologice eficiente recomandate pentru tratamentul SAo, care ar putea tergiversa necesitatea unei intervenții chirurgicale cardiace invazive la pacienții vârstnici sau în prezența riscului chirurgical pentru o intervenție cardiacă. Demonstrarea similitudinii patogenetice între SAo și alte afecțiuni oferă o rațiune pentru posibilele strategii terapeutice noi (fig. 1).

În contextul dovezilor, că statinele diminuează progresia ateromului coronarian și carotidian și reduc evenimentele cardiace majore, este lansată ipoteza că statinele ar putea să întârzie progresia SAo. Cu toate acestea, strategia s-a dovedit a fi decepționantă, având la bază 3 studii clinice prospective randomizate controlate, care nu au demonstrat impact asupra progresiei bolii sau a rezultatelor clinice [2]. În sprijinul acestui concept vin și dovezile că factorii de risc aterosclerotici și concentrațiile plasmatiche ale prote-

inei C reactive accelerează apariția SAo, însă ele nu prezic progresia bolii.

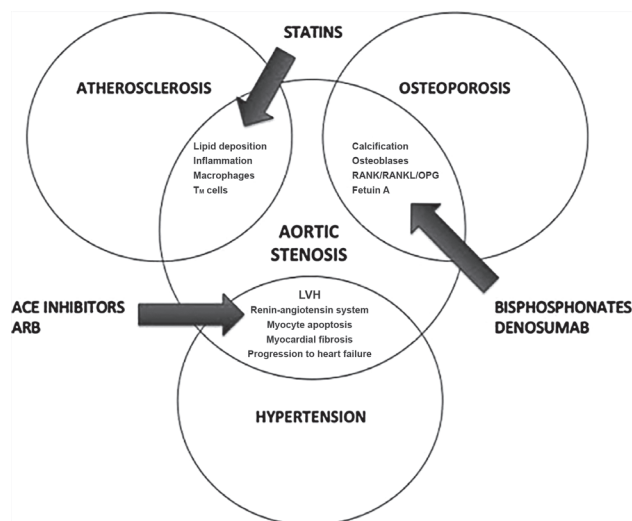


Figura 1. Asemănări între stenoza aortică și alte patologii și potențialele strategii terapeutice (1)

O altă ipoteză bazată pe sporirea activității osteoblastice și calcificarea progresivă în cuspa aortică presupune, că progresia bolii la acești pacienți este foarte probabil să fie controlată de către mediatorii care mențin homeostazia de calciu și aterogeneza. Mai probabil, progresia bolii este favorizată de procesele de calcificare valvulară. S-a demonstrat că pacienții cu osteoporoză au o incidență crescută a SAo și prezintă rate mai rapide ale progresiei bolii. Ambele condiții sunt caracterizate de anomalii ale metabolismului calciului și sunt guvernate de mecanisme sistemice comune de control care coordonează homeostazia de calciu prin acțiunea osteoblastelor și a osteoclastelor. Calcificarea este procesul critic în determinarea progresiei stenozei valvei aortice și, prin urmare, este probabil să fie o țintă de tratament crucială. Suprapunerea în patofiziologia dintre SAo și osteoporoză oferă o rațiune puternică pentru medicamente, cum ar fi *bifosfonații*, care sunt deja cunoscute ca având efecte benefice în ceea ce privește calcificarea vasculară. De asemenea, acești agenți au demonstrat că reduc calcificarea valvulară la pacienții cu insuficiență renală și valve bioprotetice. Considerăm, că intervențiile antiosteoporotice și antifibrotice reprezintă o promisiune considerabilă în ceea ce privește viitoarele strategii de tratament, iar eforturile trebuie acum să se axeze pe dezvoltarea lor [16].

În hipertensiunea arterială *inhibitorii ECA* și *blocații receptorilor de angiotensină* reduc hipertrofia ventriculului stâng, dincolo de efectele lor asupra tensiunii arteriale, cu efecte favorabile asupra fibrozei miocardice, funcției diastolice și rezultatelor clinice.

Efectul inhibitorilor ECA și al blocantelor receptorilor de angiotensină în SAo este mai puțin studiat, totuși este promițător. Studii retrospective non-randomizate au raportat că administrarea de blocanți ai receptorilor de angiotensină, dar nu și inhibitorii ECA, este asociată cu încetinirea remodelării fibro-calcifice a cuspelor aortice și progresia mai lentă a stenozei valvulare [10]. Într-un studiu observațional a fost observată o reducere a mortalității și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu SAo tratați cu inhibitori ai ECA, tratament bine tolerat chiar și de pacienții cu SAo severă [11].

Concluzie.

Evaluarea minuțioasă a pacientului cu stenoză aortică este vitală pentru aprecierea conduitei terapeutice. Stenoză aortică la debut se prezintă asimptomatic, cu funcție sistolică a ventriculului stâng și debit cardiac păstrat în repaus, totuși efortul fizic declanșează simptomele cardiace. Ecocardiografia este principala metodă de evaluare a severității SAo, iar corecția chirurgicală reprezintă tratamentul crucial în valvulopatii. Dezvoltarea fibrozei miocardice în stenoză aortică este asociată cu un prognostic mai rezervat, astfel rămâne actuală studiarea pe viitor a noilor strategii terapeutice la această categorie de pacienți.

Bibliografie:

- Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Bucuresti. 2010, p. 402-419
- Marc R.Dweck MD, Nicholas A.Boon MD, et al. *Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium*. Journal of the American College of Cardiology. 2012; 1855:1992.
- Brian R. Lindman, Marie-Annick Clavel, et al. *Calcific aortic stenosis*. //Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16006.
- Rattazzi M, Bertacco E, Iop L, et al. *Extracellular pyrophosphate is reduced in aortic interstitial valve cells acquiring a calcifying profile: implications for aortic valve calcification*. Atherosclerosis. 2014; 237:568–576.
- Satta J, Melkko J, Pollanen R, et al. *Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression*. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:96–101.
- Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. *Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key*. J Am Coll Cardiol. 2015; 66:561–577.
- Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. *Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study*. Atherosclerosis. 2015; 238:165–172.
- Hung MY, Witztum JL, Tsimikas S. *New therapeutic targets for calcific aortic valve stenosis: The lipoprotein(a)-lipoprotein-associated phospholipase A2-oxidized phospholipid axis*. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:478–480.
- Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. *Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease*.// J Immunol Res. 2015;2015:851945
- Cote N, Couture C, et al. *Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves*. Eur J Clin Invest. 2011; 41:1172–1179
- Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, et al. *Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis*. Eur J Clin Invest. 2013; 43:1262–1272
- Bertazzo S, Gentleman E, et al. *Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification*. Nat Mater. 2013;12:576–583
- Bouchareb R, Boulanger MC, et al. *Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism*. J Mol Cell Cardiol. 2014; 67:49–59.
- Guauque-Olarte S, Messika-Zeitoun D, Droit A, et al. *Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease*. Circ Cardiovasc Genet. 2015
- Smith JG, Luk K, Schulz CA, et al. *Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Related Genetic Variants With Aortic Valve Calcium and Incident Aortic Stenosis*. JAMA. 2014; 312:1764–1771.
- D. Messika-Zeitoun, L.F. Bielak, P.A. Peyser, et al. *Aortic valve calcification: determinants and progression in the population*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27 (2007), pp. 642-648
- Lazaros G · Benetos G · Toutouzas K · et al. *Osteoporosis and Aortic Stenosis: "Killing Two Birds with One Stone"?* Cardiology. 2015: 132:9-10