



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE E VASCOLARI

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: SCIENZE CARDIOVASCOLARI

CICLO XXVI

Valvola Aortica Bicuspide, Dissezione Aortica e Morte Improvvisa

Direttore della Scuola: *Ch. mo Prof. Gaetano Thiene*

Coordinatore d'indirizzo: *Ch. mo Prof. Gaetano Thiene*

Supervisore: *Ch. mo Prof. Gaetano Thiene*

Correlatore: *Ch. mo Dott. Elvio Polesel*

Dottorando: *Dr. Giovanni Calcara*

INDICE

Pagine

RIASSUNTO.....	1
SUMMARY.....	5

PRIMA PARTE: GENERALITA'

INTRODUZIONE.....	9
Referenze Introduzione.....	13

CAPITOLO 1

LA VALVOLA AORTICA: SECOLI DI STUDIO SU EQUILIBRIO E SIMMETRIA.....	15
Referenze Capitolo 1.....	26

CAPITOLO 2

LA VALVOLA AORTICA.....	29
2.1 Anatomia della Valvola Aortica.....	29
2.2 Dettagli Anatomici.....	34
2.3 Istologia della Valvola Aortica.....	40
2.4 Caratteristiche biomeccaniche della valvola aortica.....	50
2.5 Patologia della valvola aortica.....	54

2.5.1 Stenosi Aortica.....	55
2.5.1.1 Eziopatologia.....	56
2.5.1.2 Stenosi aortica acquisita.....	56
2.5.1.3 Fisiopatologia.....	60
2.5.1.4 Manifestazioni cliniche.....	63
2.5.1.5 Esame obiettivo.....	65
2.5.1.6 Lesioni concomitanti.....	65
2.5.1.7 Esami strumentali.....	66
2.5.1.8 Storia naturale.....	68
2.5.1.9 Trattamento.....	72
2.5.2 Insufficienza Aortica.....	84
2.5.2.1 Eziopatogenesi.....	84
2.5.2.2 Patologia valvolare.....	85
2.5.2.3 Patologia della radice aortica.....	87
2.5.2.4 Fisiopatologia.....	88
2.5.2.5 Manifestazioni cliniche.....	89
2.5.2.6 Esame obiettivo.....	89
2.5.2.7 Esami strumentali.....	90
2.5.2.8 Storia naturale.....	92
2.5.2.9 Trattamento.....	95
2.5.2.10 Insufficienza Aortica Acuta.....	104
Referenze Capitolo 2.....	108

CAPITOLO 3

PATOLOGIA DELL'AORTA.....	115
3.1 Anatomia dell'Aorta.....	115
3.2 Patologia dell'aorta toracica.....	120
3.3 Aspetti clinici e diagnostici.....	128
Referenze Capitolo 3.....	133

CAPITOLO 4

DISSEZIONE AORTICA.....	139
4.1 Definizione.....	139
4.2 Classificazione.....	140
4.3 Eziologia.....	142
4.4 Patogenesi.....	148
4.5 Sintomatologia.....	150
4.6 Diagnosi.....	151
4.7 Trattamento chirurgico.....	151
Referenze Capitolo 4.....	155

CAPITOLO 5

CHIRURGIA DELLA VALVOLA AORTICA E DELL'AORTA.....	159
5.1 Sostituzione della valvola aortica.....	161

5.2 Sostituzione percutanea della valvola aortica.....	163
5.3 Chirurgia riparativa della valvola aortica e/o del root aortico.....	165
5.4 Rimodellamento del root aortico (Tecnica di Yacoub).....	168
5.5 Rimodellamento del root aortico (Tecnica di Tirone David).....	170
5.6 Rimodellamento della giunzione sino tubulare.....	172
5.7 Sostituzione della valvola aortica con impiego di Homograft.....	172
5.8 Intervento di Ross.....	173
5.8.1 Principali indicazioni e controindicazioni riportate in letteratura all'intervento di Ross.....	176
5.9 Sostituzione della radice aortica mediante tubo valvolare composito.....	183
5.10 Sostituzione isolata dell'aorta ascendente.....	185
5.11 Sostituzione dell'arco aortico.....	188
5.11.1 Elephant Trunk Tecnique.....	193
5.12 Protesi Endovascolari.....	195
5.13 Risultati.....	196
Referenze Capitolo 5.....	198

CAPITOLO 6

LA VALVOLA AORTICA BICUSPIDE.....	201
6.1 Varianti morfologiche e sistemi di classificazione.....	203
6.2 Embriologia.....	207
6.3 Genetica.....	211

6.4 Diagnosi.....	215
6.5 Evoluzione e manifestazioni cliniche.....	219
6.6 Anomalie e complicanze associate.....	219
6.7 Stenosi aortica e valvola aortica bicuspid.....	220
6.8 Insufficienza aortica e valvola aortica bicuspid.....	223
6.9 Endocardite infettiva e valvola aortica bicuspid.....	226
6.10 Dilatazione dell'aorta ascendente e dissezione aortica.....	229
6.11 Trattamento medico.....	236
6.12 Follow-up.....	237
6.13 Valvola aortica bicuspid e idoneità sportiva.....	238
Referenze Capitolo 6.....	242

CAPITOLO 7

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA VALVOLA AORTICA BICUSPIDE.....	258
7.1 "Sindrome": approccio chirurgico semplice e complesso allo stesso tempo.....	258
7.2 Valvola aortica bicuspid e aneurisma aortico: i due punti chiave della Chirurgia.....	260
7.3 Riparazione della valvola e Valve-sparing aortic root replacement: una buona opzione.....	262
7.4 Sostituzione del Seno non coronarico e dell'aorta ascendente: una tecnica alternativa?.....	266

7.5 Procedura di Bentall: tecnica con ottimi risultati a lungo termine.....	267
---	-----

Referenze Capitolo 7.....	269
----------------------------------	------------

CAPITOLO 8

MORTE IMPROVVISA.....	276
-----------------------	-----

8.1 Definizione.....	276
----------------------	-----

8.2 Epidemiologia.....	276
------------------------	-----

8.3 Cause.....	278
----------------	-----

Referenze Capitolo 8.....	280
----------------------------------	------------

SECONDA PARTE: STUDIO ORIGINALE

CAPITOLO 9

INTRODUZIONE e OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	282
--	-----

MATERIALI E METODI.....	284
-------------------------	-----

Popolazione oggetto dello studio.....	284
---------------------------------------	-----

Metodo di studio: misurazione aortiche.....	286
---	-----

Analisi istopatologica.....	288
-----------------------------	-----

Analisi statistica.....	289
-------------------------	-----

RISULTATI.....	290
----------------	-----

Osservazione macroscopica.....	290
--------------------------------	-----

Misurazioni aortiche.....	290
---------------------------	-----

Valutazione istopatologica.....	298
DISCUSSIONE e CONCLUSIONI.....	306
Limiti dello studio.....	310
Referenze Capitolo 9.....	311

RIASSUNTO

Presupposti dello studio- La Valvola aortica Bicuspide (BAV) è la più frequente cardiopatia congenita, con una prevalenza dello 0.5-2% nella popolazione generale. Può essere isolata o associata ad altre cardiopatie congenite, su tutte la coartazione aortica. Sebbene possa funzionare perfettamente durante la vita del soggetto portatore, la storia naturale può essere complicata da endocardite infettiva, distrofia calcifica con stenosi precoce o insufficienza causata da dilatazione dell'aorta ascendente. Inoltre, in un sottogruppo di pazienti, la BAV può esordire drammaticamente con dissezione aortica e morte improvvisa come prima manifestazione.

Scopo dello studio- L'aumento delle dimensioni della radice aortica costituisce un importante fattore di rischio per la dissezione aortica. L'obiettivo di questo studio è stato misurare le dimensioni aortiche a differenti livelli e stabilire il quadro istopatologico dei pazienti con BAV e dissezione aortica fatale.

Materiali e Metodi- In una serie consecutiva di 650 casi di morte improvvisa cardiovascolare giovanile (<35 anni) nella Regione Veneto, 15 soggetti (3.3%), 14 maschi e 1 femmina, età media 27 ± 6.6 , sono andati incontro ad arresto cardiaco meccanico per dissezione aortica (tipo I:7, tipo II:6, tipo III:2): 6 con BAV isolata, 2 con BAV associata a coartazione istmica, 2 con sindrome di Marfan, 1 coartazione istmica isolata, 1 con gravidanza, 1 con ipertensione e 2 dissezioni aortiche idiopatiche. Sono stati quindi selezionati per confronto 7 portatori di BAV non associata a dissezione (4 BAV normofunzionanti, 3 BAV stenotiche) e i soggetti di controllo per sesso ed età. Per ciascun gruppo, le dimensioni aortiche sono state

misurate a 4 differenti livelli: anulus, seni di Valsalva, giunzione seno-tubulare, aorta ascendente prossimale. In tutti i casi è stata studiata la tonaca media da un punto di vista istopatologico per stabilire il grado di frammentazione elastica, *disarray* elastico, medionecrosi, degenerazione cistica e fibrosi, secondo una valutazione semiquantitativa con la formulazione di uno specifico score (0-3).

Risultati- I diametri aortici dei pazienti con BAV associata a dissezione sono risultati maggiori rispetto ai pazienti con BAV normofunzionante e rispetto ai controlli: 30.7 mm $\pm$ 2.0 vs 27.4 mm $\pm$ 2.3 (p=0.05) vs 26.3 mm $\pm$ 1.6 (p<0.001); 35.0 mm $\pm$ 5.2 vs 28.9 mm $\pm$ 1.8 (p=0.01) vs 27.3 mm $\pm$ 1.5 (p=0.003); 32.5 mm $\pm$ 5.8 vs 26.7 mm $\pm$ 2.5 (p=0.03) vs 24.5 mm $\pm$ 1.5 (p=0.003); 38.7 mm $\pm$ 7.0 vs 26.6 mm $\pm$ 3.4 (p=0.002) vs 23.9 $\pm$ 1.8 (p<0.001). Sono invece risultati minore rispetto ai pazienti con Sindrome di Marfan (30.7 mm $\pm$ 2.0 vs 34.4 mm $\pm$ 2.7, p=0.3; 35.0 mm $\pm$ 5.2 vs 44.9 mm $\pm$ 4.0, p=0.1; 32.5 mm $\pm$ 5.8 vs 45.8 mm $\pm$ 5.4, p=0.09; 38.7 mm $\pm$ 7.0 vs 46.4 mm $\pm$ 1.9, p=0.03).

Dal confronto tra BAV associate a dissezione e BAV normofunzionanti sono emerse differenze statisticamente significative in termine di grado di medionecrosi (1.2 $\pm$ 0.4 vs 0.2 $\pm$ 0.5, p=0.01), frammentazione elastica (2.4 $\pm$ 0.5 vs 0.7 $\pm$ 0.5, p=0.001) e fibrosi (1.6 $\pm$ 0.5 vs 0.2 $\pm$ 0.5, p=0.004), mentre non sono state rilevate differenze in termine di *disarray* elastico (1.7 $\pm$ 0.7 vs 2.0 $\pm$ 0.8, p=0.6) e degenerazione cistica (1.7 $\pm$ 0.9 vs 1.5 $\pm$ 0.6, p=0.57). Non sono state rilevate differenze significative tra il quadro istopatologico dei soggetti con BAV associata a dissezione e soggetti con Sindrome di Marfan, eccetto che per il grado di medionecrosi (1.2 $\pm$ 0.4 vs 2.0 $\pm$ 0.0, p=0.002). Come annotazione, nei pazienti con Marfan, i depositi di mucopolisaccaridi sono

risultati organizzati in lacunae confluenti, a differenza della distribuzione microcistica dei soggetti portatori di BAV.

Conclusioni- Più della metà dei soggetti giovani morti improvvisamente per dissezione aortica ha presentato una BAV, isolata o associata a coartazione istmica. I diametri aortici dei soggetti con BAV, misurati a 4 livelli, sono risultati maggiori rispetto ai soggetti con BAV normofunzionanti e rispetto ai controlli, ma inferiori rispetto ai pazienti con Marfan. La valutazione istopatologica della tonaca media dell'aorta ascendente ha dimostrato un'intrinseca fragilità strutturale sovrapponibile a quella descritta nella Sindrome di Marfan. L'impiego di tecniche di Imaging cardiovascolare, in grado di rilevare non solo il progressivo aumento dei diametri aortici ma anche elasticità e rigidità dell'aorta ascendente, potrebbe fornire l'evidenza di markers indiretti di anomalie strutturali della tonaca media, utili per la diagnosi e l'indicazione all'intervento cardiocirurgico.

SUMMARY

Background-Bicuspid Aortic Valve (BAV) is the most common congenital heart defect, with an estimated prevalence of 0.5-2% in the general population. It may be found in isolation or associated with other congenital cardiac defects, especially with aortic coarctation. Although it may remain totally silent and normally functioning during life, the clinical course may be complicated by infective endocarditis, dystrophic calcification with premature valve stenosis and aortic regurgitation due to ascending aorta dilatation. Moreover, a subgroup of patients BAV can announce itself dramatically with aortic dissection and sudden death as first manifestation.

Objective – Increased dimension of aortic root and proximal aorta is considered a significant risk factor for aortic dissection. The objective of this study was to determine the aortic diameters at different levels and the histopathologic background in patients with BAV who presented with lethal aortic dissection.

Design – Among 650 cardiovascular sudden deaths in the young (< 35 years) collected since 1980, 15(3.3%), mean age 27 ± 6.6 , 14 male and 1 female, suffered a mechanical cardiac arrest due to aortic dissection (type I:7, type II:6, type III:2): 6 patients had isolated BAV, 2 BAV associated with ishtmal coarctation, 2 Marfan Syndrome, 1 isolated ishtmal coarctation, 1 pregnancy, 1 hypertension and 2 idiaopathic aortic dissections. 7 BAV patients who died suddenly without aortic dissection (4 normally functioning and 3 stenotic BAVs) and 10 sex and age-matched controls were also considered for comparison. Aortic root was measured for each group of patients at 4 levels: aortic anulus, sinuses of Valsalva, supraaortic ridge and proximal ascending aorta. Histopathologic evaluation of the aortic tunica media was

performed in all to assess the degree of elastic fragmentation, elastic disarray, medial necrosis, proteoglycans deposits and fibrosis with a semiquantitative evaluation with a formulating a specific score (0-3)

Results – Aortic diameter values at 4 levels were significantly higher in BAV patients with aortic dissection than in normal BAV patients and in 10 sex and age-matched controls: 30.7 mm±2.0 vs 27.4 mm±2.3 (p=0.05) vs 26.3 mm±1.6 (p<0.001); 35.0 mm±5.2 vs 28.9 mm±1.8 (p=0.01) vs 27.3 mm±1.5 (p=0.003); 32.5 mm±5.8 vs 26.7 mm±2.5 (p=0.03) vs 24.5 mm±1.5 (p=0.003); 38.7 mm±7.0 vs 26.6 mm±3.4 (p=0.002) vs 23.9 mm±1.8 (p<0.001). Aortic diameters were significantly lower when compared to Marfan patients (30.7 mm±2.0 vs 34.4 mm±2.7, p=0.3; 35.0 mm±5.2 vs 44.9 mm±4.0, p=0.1; 32.5 mm±5.8 vs 45.8 mm±5.4, p=0.09; 38.7 mm±7.0 vs 46.4 mm±1.9, p=0.03).

When comparing dissected BAVs with normally functioning BAVs, a statistically significant difference was found in terms of medial necrosis (1.2±0.4 vs 0.2±0.5, p=0.01), elastic fragmentation (2.4±0.5 vs 0.7±0.5, p=0.001) and fibrosis (1.6±0.5 vs 0.2±0.5, p=0.004), whereas no difference was found in terms of elastic disarray (1.7±0.7 vs 2.0±0.8, p=0.6) and cystic necrosis (1.7±0.9 vs 1.5±0.6, p=0.57). Moreover, when comparing dissected BAVs with Marfan patients, no major differences were found, with the exception of medial necrosis (1.2±0.4 vs 2.0±0.0, p=0.002). Of note, in Marfan patients, cystic medial necrosis was in terms of lacunae instead of microcystic mucopolysaccharides deposits.

Conclusion – More than half of young patients who died suddenly due to aortic dissection present BAV, either isolated or associated to isthmic coarctation. The aortic

diameters measured at 4 levels were increased as compared to sex and age-matched controls, but lower to those observed in Marfan patients.

Histopathology evaluation of the ascending aorta tunica media showed an intrinsic structural fragility very similar to that observed in Marfan Syndrome.

Imaging techniques able not only to detect a progressive increase of aortic diameters, but also to assess elasticity and stiffness may help to detect indirect markers of structural abnormalities of the tunica media, useful for diagnosis and indication for surgery.

INTRODUZIONE

Splendido esempio di vero e proprio organo, l'aorta rappresenta "l'autostrada" della circolazione sistemica nel nostro corpo. Quello che può apparire come un semplice tubo che accoglie passivamente il sangue che transita in uscita dal ventricolo sinistro, si rivela essere invece una struttura che ha un ruolo attivo nella progressione della colonna ematica. Essa è capace di una sistole e di una diastole: assorbe l'impatto della colonna di sangue durante la sistole ventricolare, distendendosi, mentre durante la fase successiva di diastole, in virtù del suo ritorno elastico e delle sue capacità contrattili, contribuisce a far progredire il sangue verso la periferia cedendo energia cinetica immagazzinata, consentendo pertanto il mantenimento di una pressione media di perfusione costante. Artefice principale di questo sottile meccanismo, l'aorta necessita dell'assoluta integrità strutturale di ogni sua componente per adempiere al suo compito ed ogni sua piccola alterazione morfologica può influire in modo significativo sul sottile gioco di equilibri che la caratterizzano. L'aorta assorbe ogni anno l'impatto di 2-3 miliardi di battiti cardiaci, e nello stesso tempo trasporta circa 200 milioni di litri di sangue nei vari distretti dell'organismo (1). Le sue dimensioni decrescono progressivamente in senso cranio-caudale, passando da valori normali di $< 2.1 \text{ cm/m}^2$ per l'aorta ascendente a valori $< 1.6 \text{ cm/m}^2$ per l'aorta discendente (2). Essa è formata istologicamente da tre strati: intima, media e avventizia. Lo strato più interno, l'intima, è costituito dall'endotelio e dallo strato sottoendoteliale, separata dalla media dalla membrana limitante interna. La media rappresenta lo strato di maggior spessore, costituendo circa il 90% dell'intero

spessore della parete: Fondamentalmente costituita da unità lamellari elastiche nell'aorta ascendente che via via diminuiscono nel tratto addominale, con interposte tra loro cellule muscolari lisce e matrice interstiziale con fibre collagene e sostanza fondamentale, essa è delimitata dalla membrana limitante esterna. L'avventizia che rappresenta lo strato più esterno, accoglie i *vasa vasorum*, che provvedono al nutrimento della porzione più esterna della media, mentre la parte più interna di quest'ultima e l'intima ricevono ossigeno per diffusione dal lume del vaso (3). Nel corso della vita il diametro dell'aorta cresce in relazione all'aumento della massa corporea: il normale tasso di espansione è di circa 1-2 mm/anno (4) e coinvolge tutti i sei segmenti in cui essa può essere suddivisa (radice aortica, aorta ascendente, arco aortico, istmo, aorta discendente e aorta addominale), risultando in un aumento di tutti i diametri fino ai valori propri dell'adulto (5) (**Tabella I**).

Diametro	Valore mm	
	M	F
Anulus	26±3.0	23±2.0
Seni di Valsalva	34±3.0	30±3.0
Giunzione sino-tubulare	29±3.0	26±3.0
Aorta ascendente prossimale	30±4.0	27±3.0

Tabella I: Diametri aortici normali nel soggetto adulto. Roman et al 1989.

Nel mondo occidentale, la più importante patologia a carico dell'aorta e delle sue diramazioni è rappresentata dalla aterosclerosi, che può portare ad una alterazione e conseguente indebolimento della parete del vaso determinando la formazione di aneurismi o stenosi dei vasi periferici. Più frequenti dell'aterosclerosi però sono le modificazioni degenerative legate all'invecchiamento, che normalmente decorrono

asintomatiche ma che talvolta possono essere la causa di anuloectasia e insufficienza aortica. La dissezione aortica è meno frequente ma rappresenta una situazione di estrema gravità. In particolare la dissezione acuta dell'aorta toracica è l'evento associato a maggiore mortalità tra le varie patologie che coinvolgono l'aorta. Per di più, la sopravvivenza dopo l'insorgere della sintomatologia è strettamente correlata al tempestivo intervento terapeutico: pertanto l'identificazione dei pazienti a rischio e una diagnosi repentina e accurata rappresentano un momento essenziale. Numerosi studi hanno enfatizzato i tipici fattori di rischio per la dissezione aortica e le tipiche caratteristiche con cui questa evenienza si presenta. Verosimilmente nei pazienti giovani (<35 anni) essa ha una peculiare modalità di presentazione e fattori di rischio diversi.

Iperensione, assottigliamento della parete ed ectasia rappresentano i principali fattori che incrementano lo stress di parete (in accordo con la legge di Laplace) e che quindi ne possono determinare dissezione o rottura (6). Diversi studi sono stati sviluppati con l'obiettivo di determinare il diametro massimo che può rappresentare un valore critico con alto rischio di rottura: questi valori sembrano essere rappresentati dai 60 mm per quanto riguarda l'aorta ascendente e 70 mm per l'aorta discendente. Quando questo limite viene raggiunto, fino al 30% dei casi con ectasia dell'aorta ascendente e fino al 40% dei casi con ectasia dell'aorta discendente vanno incontro a dissezione o rottura (7). Il rischio di andare incontro ad un evento di dissezione o rottura sembra essere correlato al diametro aortico e alla sua velocità di espansione, ma come vedremo, nello specifico del nostro studio, quando vi è alla base un'alterazione intrinseca della parete aortica come quella correlata alla valvola aortica bicuspidale, non sempre si ha una così stretta relazione fra ectasia e rischio di rottura o

dissezione. Ciò fa della valvola aortica bicuspidale una sindrome complessa che va diagnosticata, seguita e trattata con estrema attenzione e che spesso nasconde insidie che, se trascurate o sconosciute, possono manifestarsi repentinamente con eventi drammatici quali la morte improvvisa.

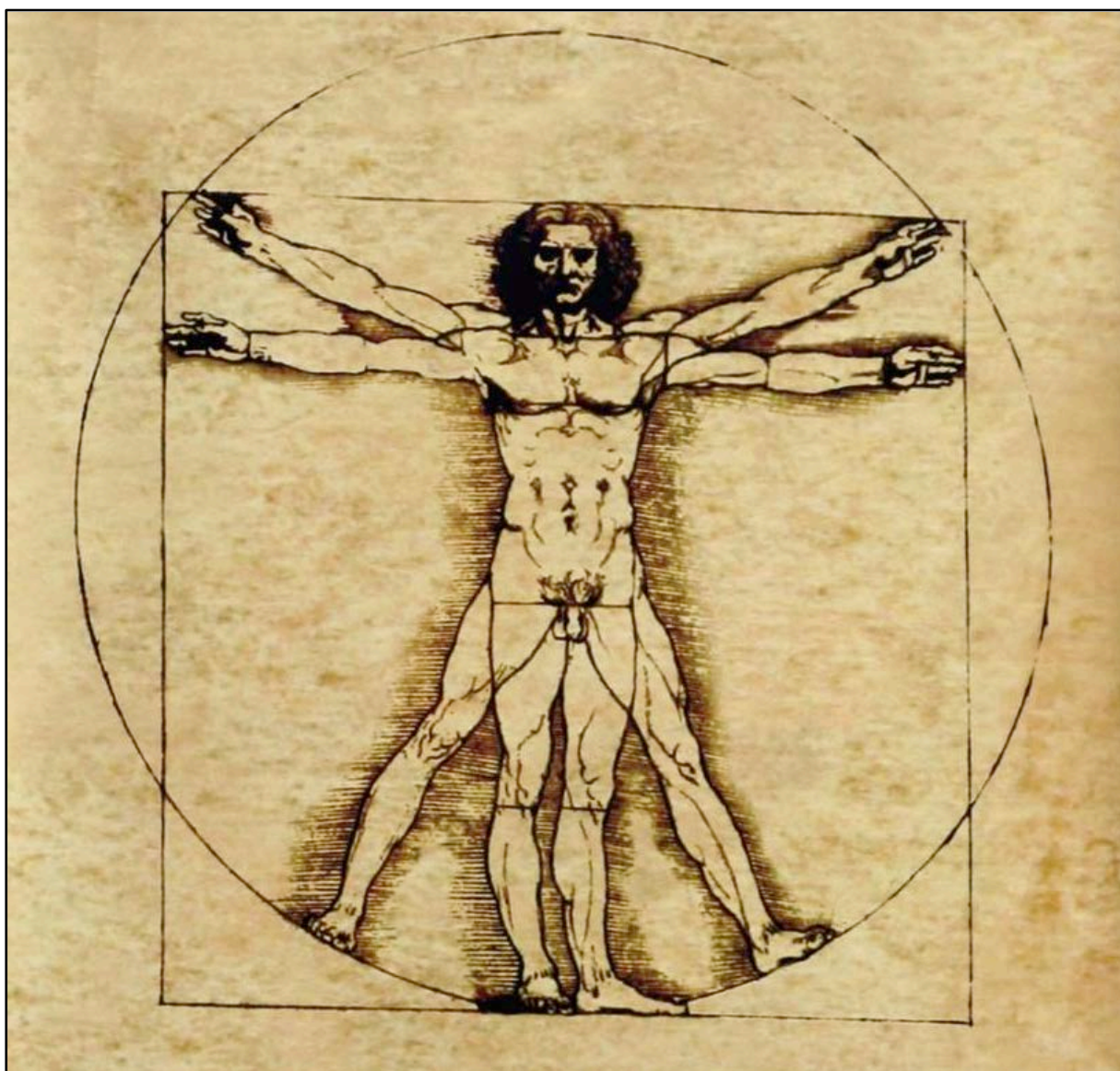
Nella stesura di questo lavoro, ci è sembrato opportuno dedicare ampio spazio ad una rassegna monografica sull'aorta nel suo complesso, cercando di analizzarne gli aspetti anatomici, funzionali, patologici e relativo trattamento, per confrontarli successivamente con quelli propri della Sindrome della Valvola Aortica Bicuspidale (VAB). Tutto ciò è parte essenziale per comprendere al meglio ciò che viene trattato nell'ultimo capitolo, relativo alla nostra indagine sulla relazione direttamente consequenziale fra VAB, dissezione aortica e morte improvvisa nel giovane.

Referenze Introduzione

1. Isselbacher EM EK, Desanctis RW. Disease of the aorta. In Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Ed Braunwald) 1997 pp.1546-1581. (WB Saunders: Philadelphia)
2. Erbel R, Alfonso F et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001;22:1642-1681.
3. Gossel M, Rosol M, Malyar NM, Fitzpatrick LA et al. Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;272:526-537.
4. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-512.
5. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1060-1066.
6. Coady MA, Rizzo J.A, Hammond G.L et al. What is the appropriate size criterion for the resection for thoracic aortic aneurysm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-491.
7. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysm: indication for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1877-1880;discussion S1892-1878.

CAPITOLO 1

LA VALVOLA AORTICA: SECOLI DI STUDIO SU EQUILIBRIO E SIMMETRIA



Le nostre conoscenze sulla valvola aortica, nella sua normale morfologia tricuspidale e sulle sue varianti morfologiche fra le quali quella definita come bicuspidale, (**Figura 1-1**) sono frutto di un lungo percorso di osservazione e di studio del cuore e delle sue strutture valvolari che prende inizio fin dall'età greco romana. Fu probabilmente l'anatomista greco Erasistrato (304-250 a.C.) il primo a descrivere le tre membrane a livello degli orifizi polmonare ed aortico (tre membrane totalmente sigmoidee) e la rappresentazione grafica di una valvola aortica o polmonare tricuspidale è una delle prime nella storia della medicina. La nostra continua ricerca che si fa strada fra i tanti quesiti irrisolti e le prospettive di studio, non può prescindere dal ripercorrere la storia di questo continuo percorso di ricerca fatto di domande alle quali siamo riusciti a dare nel tempo tante risposte.

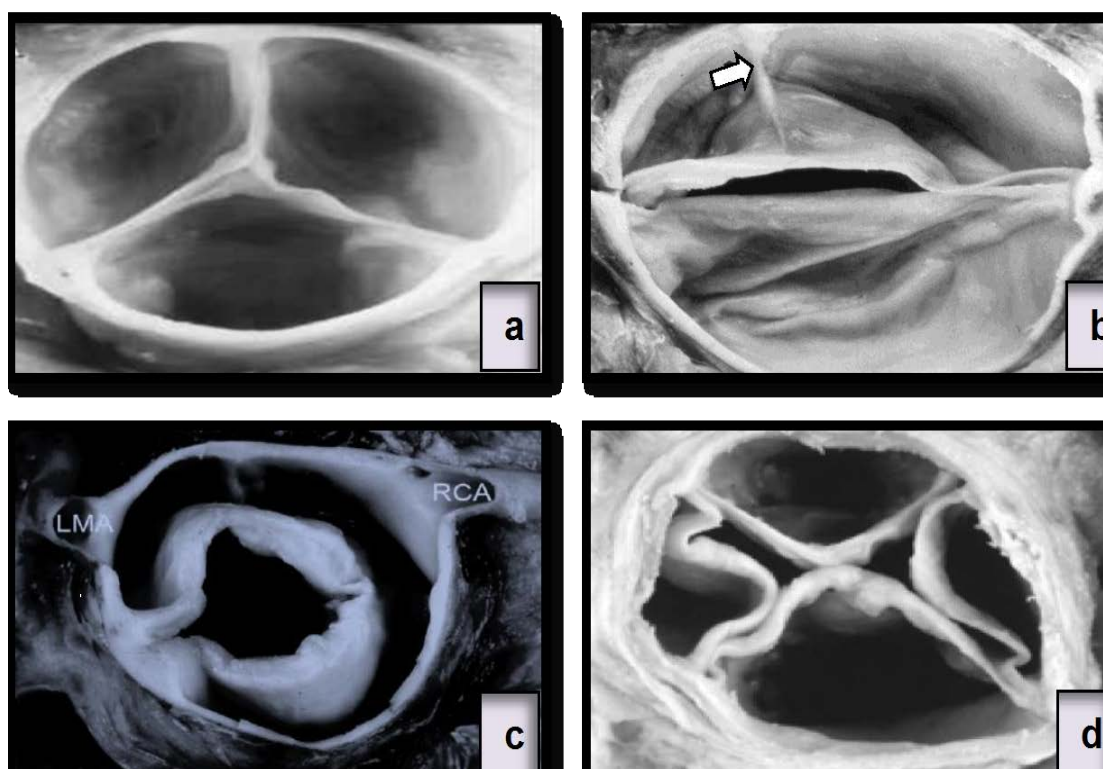


Figura 1-1: Morfologia della Valvola Aortica: a) Valvola Aortica Tricuspidale; b) Valvola aortica Bicuspidale con raphe (freccia); c) Valvola Aortica monocuspide (LMA origine del tronco comune; RCA origine dell'arteria coronaria destra), d) Valvola aortica quadricuspidale. Elsevier 2008.

Con questo intento, il genio di Leonardo Da Vinci (1452-1519), in un perfetto equilibrio tra osservazione e immaginazione, tra scienza e arte, assume il ruolo di protagonista e precursore di fondamenti su cui si basano le conoscenze del cuore e, nello specifico , della valvola aortica proprie della medicina moderna.

Il merito di Leonardo è stato quello di iniziatore del metodo scientifico moderno, basato sulla sperimentazione, di cui riconosceva la superiorità sulle dottrine costituite. La sua “*ricerca dell’ufficio delle parti del corpo*” lo decreta ispiratore della gloriosa Scuola Anatomico-Fisiologica Italiana del Rinascimento, cui va ascritta la scoperta della circolazione del sangue in Europa, poi imposta in tutto il mondo dalla lucida impostazione matematica di William Harvey, che proprio nell’università di Padova aveva condotto gli studi medici.

Nel *folio 115 verso* del “Corpus of the anatomical Studies” Leonardo Da Vinci riporta numerosi disegni della valvola aortica così come la sua valutazione delle diverse strutture (**Figura 1-2,3**). Questo “*folio*” rappresenta uno dei più ricchi esempi della precisa e accurata metodologia di Leonardo anche se, talvolta, di difficile interpretazione. Da sempre affascinato dal concetto di simmetria e di perfezione Leonardo riprodusse frequentemente una struttura tricuspide nei suoi disegni in una continua simbiosi fra scienza e arte. Il cuore quindi, e nello specifico la sua valvola, diventavano massima espressione di armonia, equilibrio, simmetria già definita da Vitruvio come “ la proporzione fra il tutto e le sue differenti componenti”. Concetti esaltati dallo studio dell’anatomia, fondata su prove assolutamente matematiche in sintonia con l’idea di divina perfezione, che andarono a definire i principi che rappresentarono il fondamento delle sue opere (1); a tal proposito, a mo’ di

intestazione, premette a uno dei suoi fogli di valvole cardiache : “ *No mi legga chi non e matematico nelli mia principi*” (“Non lasciare nessuno che non sia un matematico leggere i miei principi”) (2). Solo raramente però Egli riesce a rielaborare i minuti dettagli osservati in una precisa conclusione matematica: una delle poche strutture che si presta a questo tipo di impegno ed elaborazione sembra essere appunto la valvola aortica.

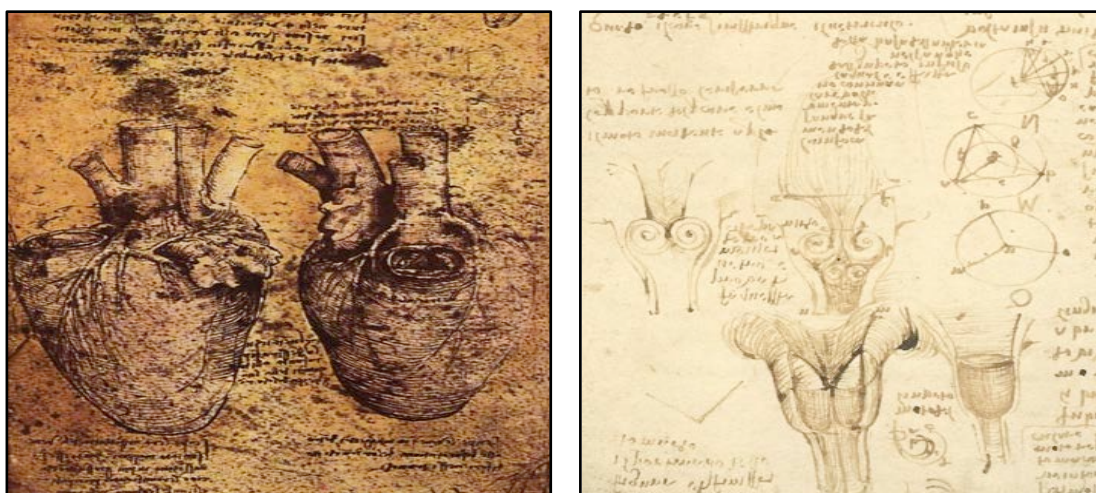


Figura 1-2,3: Tavole anatomiche tratte dagli studi di Leonardo da Vinci. Royal Collection.

L’osservazione della forma comunque rappresentava il pilastro su cui fondare la teoria della funzione. Infatti, nel Codex Atlanticus , scrisse “*nessuno effetto in natura e senza ragione; intendi la ragione e non ti bisogna esperienza*” cioè “niente in natura è senza motivo; capisci il motivo e non avrai bisogno di esperienza”. Con una semplice domanda pertanto introdusse il concetto di “Unità funzionale e morfologica” della valvola aortica: “*perche il buso della arteria aorta e triangolare*” (“perché l’orificio dell’arteria aortica è triangolare?”).

Nel pieno della sua osservazione e definizione morfologica affermò anche che gli “*usscioli*”, cioè i lembi valvolari aortici, sono la miglior soluzione in termini di

efficacia e durabilità perché *“Illa sagace natura provide dj durissima resisstantia nella infima baseza del cerchi dellinpeto”* (“la natura dispone una estrema resistenza nella parte più bassa del cerchio”) (3,4) e comprese chiaramente che la durabilità della valvola era in gran parte dipendente dal fatto che i lembi valvolari erano parte integrante della parete aortica avviando una personale valutazione anche della radice aortica e del flusso (**Figura 1-4**).

Dall’osservazione di suoi disegni risulta evidente che Da Vinci aveva anche capito che i lembi valvolari non si inserivano in maniera circolare ma piuttosto a modo di corona (lo scheletro fibroso) delimitando piccole strutture triangolari di ventricolo, che sono state rivalutate recentemente. E’ adesso noto infatti che i triangoli “interleaflet” rappresentano il cono cruciale nell’adeguato funzionamento della valvola aortica perché permettono l’azione indipendente dei seni (5).

Ma l’interesse di Leonardo come matematico andò al di là della semplice osservazione e il suo studio sulla fluido-dinamica lo spinse ad analizzare la valvola aortica nella sua funzione, e successiva alla fase di osservazione fatta di precisa scomposizione ed analisi di ogni singolo elemento costitutivo (*“li uscjoli”* i lembi, *“l’infima bassezza”* lo scheletro fibroso) seguì una fase di ricostruzione nella quale la sua fervida immaginazione giocò un ruolo fondamentale nel cercare di intuirne il fine meccanismo. Nel caso specifico, analizzando il flusso attraverso il vaso e i seni (**Figura 1-3**) era stato in grado di intuire il fine contributo di ogni singolo elemento e come il compito della valvola aortica, all’interno di un gioco di equilibrio e simmetria, venisse svolto grazie all’apertura e la chiusura dei lembi.

La valvola aortica quindi non è un mero successo di statica opera di un geometra divino; è un sottile esempio di progettazione cinetica che sfrutta brillantemente i principi della fluidodinamica relativi al moto circolare. Grazie all'analisi della relazione fra struttura anatomica e flusso di sangue che costantemente la attraversa, egli concluse che la valvola aortica “si apre dal sangue che *incide* e si chiude dal sangue che si *riflette*”, considerando anche che “l'*impeto*” del sangue va dal ventricolo verso l'aorta determinando, “*sotto la spinta di una pressione che viene dal disotto*”, l'apertura dei lembi che si afflosciano passivamente allontanandosi dal centro, e che si chiudono successivamente sotto l'impatto di una pressione opposta . Inoltre, spiegò che la velocità del sangue poteva dipendere dai differenti diametri dell'aorta: “*major velocita nella mjinor larghezze dessa canna*” (“maggiore è la velocità quando l'orificio è più piccolo, e minore quando è più grande”).

Leonardo considerò che in presenza di sangue, la valvola aortica si divide in una parte centrale ed una porzione laterale formando delle circonvoluzioni a questo livello; Dopo che il sangue, in seguito alla contrazione cardiaca, si è aperto strada fra le cuspidi, nel collo e nei seni dell'aorta si producono una serie di vortici. La forma incurvata verso l'esterno dei vortici primari è frutto di almeno tre fattori. Il primo è una legge fondamentale dell'idrodinamica enunciata nel libro “terzo” (sul passaggio dell'acqua attraverso i tubi), in cui si afferma che “*l'acqua che per canna surge, quella più s'innalza che sarà più remota dalle pariete d'essa canna*”. Ciò produce il progressivo ruotare all'infuori delle correnti esterne. Una rotazione intensificata dal secondo fattore, la percussione della massa, in veloce movimento di sangue emergente con la massa di ritorno in reflusso e la turbolenza che ne risulta genera una serie di vortici secondari. Il fattore in ultima istanza decisivo è la forma a fiasco

del collo dell'aorta stessa. I vortici primari si muovono infine a spirale nelle concavità delle cuspidi ruotando con infallibile precisione secondo *“la sesta proposizione delle percussioni liquide”* e *“la quarta del moto circunvolubile”*. I vortici battendo contro le pareti interne delle cuspidi, producono la chiusura della valvola. Le cuspidi funzionano pertanto in modo soddisfacente solo nel contesto di questi vortici; una semplice pressione contraria, in assenza di moto circolare, non darebbe come risultato che l'afflosciarsi delle pareti interne. Con questa chiara descrizione dei vortici a livello dei seni, Leonardo spiegava quindi come la chiusura della valvola aortica non era soltanto dovuta ad un reflusso del sangue ma anche ad un perfetto effetto emodinamico a livello della radice aortica e anticipava così l'importanza degli equilibri e della simmetria a livello della radice che veniva quindi già considerata come unità funzionale, e le alterazioni in questo fine meccanismo che possono derivarne in presenza di un'alterazione morfologica come la valvola aortica bicuspidale.

Osservazione e immaginazione a questo punto, portano Leonardo ad analizzare come possibili variazioni di quella forma perfetta potessero inficiarne il sottile meccanismo: a tal proposito riporta nei suoi disegni tre diverse configurazioni di valvola aortica che appaiono quindi frutto di un ragionamento geometrico piuttosto che la riproduzione di una esperienza diretta. In base a questo ragionamento egli spiegò la ragione per la quale la configurazione con tre cuspidi fosse superiore rispetto a quella con quattro e determinò che *“per la qual cosa langolo piu ottuso e piu forte chellangolo retto del quadrato”* (*“per questa ragione l'angolo ottuso è più forte rispetto all'angolo retto del quadrato”*). Difatti, in una valvola tricuspide chiusa, nel centro dell'aorta ogni lembo forma un angolo di 120° mentre nella

configurazione con quattro lembi è di 90° per cui, secondo Leonardo, “l’orificio quadrato” della valvola con quattro lembi è più largo rispetto all’“orificio triangolare” inserito nello stesso cerchio e di conseguenza, i lembi della valvola quadricuspide sono più deboli, perchè gli angoli di chiusura sono più lontani dalla base del triangolo.

Un altro importante ragionamento è quello riguardo la coaptazione dei lembi aortici. Infatti è chiaro che, per Leonardo, l’area di coaptazione era fondamentale nel mantenere le cuspidi chiuse, in modo tale che il sangue non refluisse in ventricolo e comprese che la coaptazione non si verificava a livello del bordo libero ma a livello della “pancia” dei lembi. Il meccanismo funzionale della valvola aortica può essere spiegato dalla presenza di pieghe a livello della tunica arteriosa delle cuspidi aortiche e Leonardo, con le sue semplici descrizioni, aveva spiegato elementi dimostrabili soltanto al microscopio. Dagli studi effettuati da Gross e Kugel (6), oggi sappiamo che i lembi aortici hanno tre tuniche istologiche : una nella parte ventricolare (inflow) chiamata “ventricularis”, che è costituita da fibra elastiche, una seconda, centrale, chiamata “spongiosa” costituita da collagene e fibre elastiche in una rete di proteoglicani e la terza (outflow) chiamata fibrosa, formata da fibre collagene disposte in maniera “corrugata”. In presenza di pressione, questi solchi scompaiono, in quanto la lunghezza del lembo aumenta durante l’apertura mentre superficie di coaptazione si incrementa durante la chiusura. Questo è anche uno dei meccanismi grazie al quale la valvola aortica riesce a mantenere una corretta coaptazione in determinate situazioni soprattutto quando la radice appare dilatata. Quindi, grazie all’intuizione e il ragionamento di Leonardo, viene sottolineata l’importanza dell’area di coaptazione nel garantire l’efficienza e la durabilità della valvola.

Sappiamo ancora che, grazie a questo meccanismo, l'area di coaptazione aumenta del 40% durante la diastole con una conseguente riduzione del sovraccarico di pressione a livello del lembo.

Come conseguenza della consapevolezza dell'importanza dell'area di coaptazione, è facile capire il perché Leonardo considerasse la configurazione tricuspide della valvola aortica quale quella più forte e più resistente allo stress immaginando come questa caratteristica possa essere alterata in una ipotetica conformazione bicuspid. Questo concetto successivamente venne riconosciuto come fondamento di grande importanza nello studio delle alterazioni morfologiche e della patologia ad esse correlata, nel disegno e costruzione di protesi biologiche e nella pianificazione e sviluppo delle tecniche di chirurgia conservativa della valvola aortica.

E' certamente difficile pensare che Leonardo avesse mai visto una valvola aortica quadricuspide o bicuspid, mentre è più probabile fosse conseguenza della sua fervida immaginazione. In ogni caso l'incidenza della valvola aortica bicuspid è di circa 0,5 - 2%/100 neonati (7) ed è dello 0.008% nei casi di valvola quadricuspide (8) **(Figura 1-4)**. Sicuramente, Leonardo aveva avuto scarse probabilità di riscontrare una valvola bicuspid e ancora di meno una quadricuspide nelle sue probabili 30 dissezioni anatomiche, se consideriamo che una vasta casistica presentata da Simmonds (25.666 autopsie) riporta soltanto 2 casi di valvola aortica quadricuspide (9). Egli però, al di là del fatto che non avesse mai osservato dal vivo un'alterazione morfologica della valvola aortica come la VAB, aveva sicuramente anticipato alcuni concetti cardine sui quali oggi si fonda il nostro studio di questa patologia .

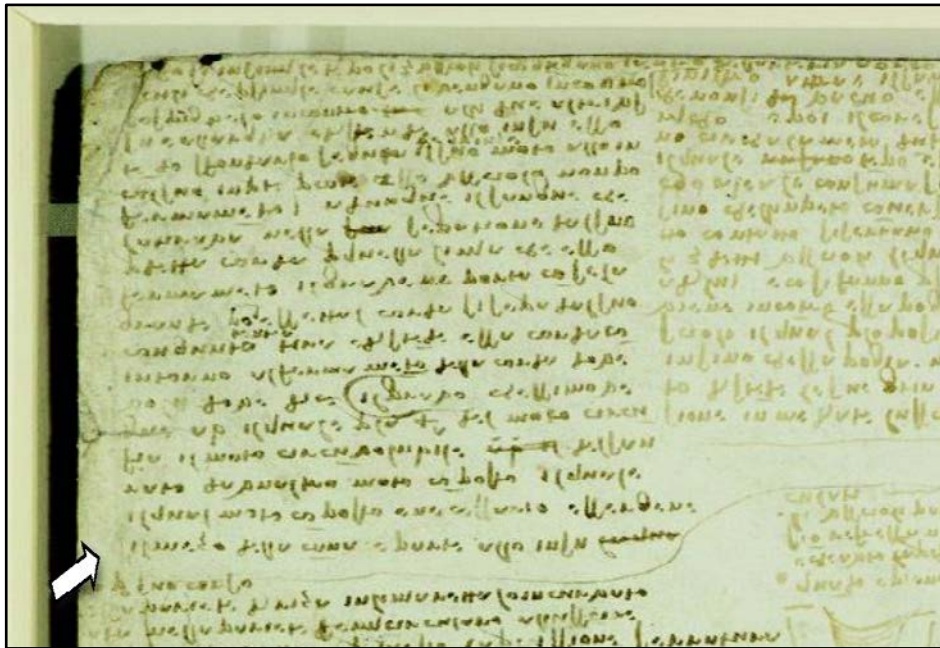


Figura 1-4: Secondo gli storici il testo di Leonardo descrive le proprietà geometriche ottimali di una valvola aortica tricuspide in confronto con una valvola quadricuspide. Il disegno in basso a sinistra rappresenta una valvola aortica bicuspide (freccia). Royal Collection.

Dall'immaginazione di Leonardo, che lo portò ad ipotizzare una conformazione della valvola costituita da due soli lembi, partì un percorso di osservazione e di studio che portò nel 1844 alla prima descrizione di VAB come “*curiosa patologia*” da parte dell'anatomista Paget. Thomas Peacock nel 1866 fu il primo a descrivere chiaramente l'associazione fra stenosi aortica calcifica e bicuspidia. Egli era dell'opinione che la valvola aortica bicuspide fosse particolarmente predisposta all'infiammazione ed alla calcificazione definendo quindi parte della storia naturale di questo tipo di alterazione morfologica. Il patologo Sir William Osler fu il primo a descrivere la VAB come probabile difetto cardiaco congenito ed a riconoscere nel 1866 l'associazione fra VAB ed endocardite infettiva (10,11). Nel 1928 Abbott descrisse per la prima volta la probabile associazione fra VAB e le patologie della

parete aortica e nel 1972 McKusick ne descrisse l'associazione con la medionecrosi cistica di Erdheim (*Tabella 1-I*)

YEAR	AUTHOR	STATEMENT
1512-13	Leonardo da Vinci ¹²	Drawing of a BAV
1844	Paget ¹³	States that bicuspid valves are liable to disease
1866	Peacock ¹⁴	Points out that BAVs tend to initially develop stenotic lesions and subsequently incompetence
1886	Osler ¹¹	Stressed the clinical importance of BAV and points out the malformation as a substrate for infective endocarditis
1927	Abbot ¹⁵	Comments on an association between BAV and aortic dissection
1928	Wauchope ¹⁶	States that BAV is the most common congenital anomaly of the heart
1947	Karsner and Koletsky ¹⁷	Hypothesises that valve stenosis in BAV is mainly rheumatic in origin
1953	Campbell and Kauntze ¹⁸	Mounting evidence that BAV stenosis is mainly calcific and not rheumatic in origin
1955	Smith and Matthews ¹⁹	
1959	Bacon and Matthews ²⁰	
1978	Leech et al. ²¹	Concludes that in the absence of other signs of aortic valve stenosis, a non diseased BAV can be identified by an isolated aortic ejection sound and then confirmed with echocardiography
1984	Larson and Edwards ²²	Shows that a BAV is a risk factor for aortic dissection.

Table 1-I: Note storiche relative allo studio della Valvola Aortica Bicuspide (BAV).

Referenze Capitolo 1:

1) Keele JD, Pedretti C. Leonardo da Vinci, Corpus of the anatomical studies. The Collection of her Majesty the Queen at Windsor Castel. London: Jhonson Reprint Co; 1979, p.3
Press;1952 p.1

2. W eyl H. Sym

2) Favaro G. Ricerche embriologiche ed anatomiche intorno al cuore dei vertebrate con particolare riguardo all'endocardio e alla formazioni endocardiache. Padua: Fratelli Drucker; 1914, p.1 4.

3) Yacoub MH, Khan H, Stavri G, Shinebourne E, Radley-Smith R. Anatomic correction of the syndrome prolapsing right coronary aortic cusp, dilatation of the sinuses of Valsalva and ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:235-260

4) Mihaljevic T, Paul S, Chon LH, Wechsler A. Pathophysiology of aortic valve disease. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, editors. Cardiac Surgery in the adult. New York: McGraw-Hill; 2003. pp.791-810

5) Sutton JP3rd, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:419-427.

6) Gross L, Kugel MA. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol* 1931; 7:445-473

13. Sabiston DC ;

Surgery of the chest. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1990:1566-1596

- 7) Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg* 2004;77:177-85
- 8) Feldman BJ, Khandheira BK, Warne CA, Seward JB, Taylor CL, Tajik AJ. Incidence, description and functional assessment of isolated quadricuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1990;65:937-8 6.
- 9) Simmonds JP. Congenital malphormations of the aortic and pulmonary valves. *Am J Med Sci* 1923; 166:584-595
- 10) Osler W On the Condition of fusion of two segments of the semilunar valves. Montreal General Hospital Reports 1880;1:233-42
- 11) Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. Transactions of the Association of American Physicians 1886 Wm.J.Dornan Philadelphia 185-192
- 12) Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:470-522
- 13) Paget J. On obstructions of the branches of the pulmonary artery. *Med Chir Trans.* 1844;27:162-494 164
- 14) Peacock T. Malformations occuring the later periods of foetal life. On malformations of the human heart. London: Churchill; 1866:133.
- 15) Acierno L. Arterial lesions. History of cardiology. Pearl River, New York: Pathenon Publishing Group Ltd; 1994:96.
- 16) Wauchope G. The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves. *Q J Med.* 1928;21:383-399

- 17) Karsner H. Calcific disease of the aortic valve. Philadelphia: Lippincott; 1947.
- 18) Campbell M, Kauntze R. Congenital aortic valvular stenosis. Br Heart J. 1953;15:179-194
- 19) Smith DE, Matthews MB. Aortic valvular stenosis with coarctation of the aorta, with special reference to the development of aortic stenosis upon congenital bicuspid valves. Br Heart J. 1955;17:198-206
- 20) Bacon AP, Matthews MB. Congenital bicuspid aortic valves and the aetiology of isolated aortic valvular stenosis. Br Heart J. 1960;22:105-111
- 21) Leech G, Mills P, Leatham A. The diagnosis of a non-stenotic bicuspid aortic valve. Br Heart J. 1978;40:941-950
- 22) Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases. Am J Cardiol. 1984;53:849-855

CAPITOLO 2

LA VALVOLA AORTICA

Lo studio delle varianti morfologiche della valvola aortica e nello specifico della valvola aortica bicuspidale nella sua associazione con le varie complicanze ad essa correlate che coinvolgono l'intero root aortico, non può prescindere da un'attenta analisi e descrizione della morfologia della valvola aortica nella sua conformazione normale e dei fini meccanismi fisiologici correlati ad un buon funzionamento di essa.

Scopo di questo capitolo è appunto quello di analizzare da vicino la valvola aortica normale nei suoi aspetti anatomici, istologici, biomeccanici per meglio comprendere più avanti, nella descrizione del nostro studio, come, l'alterazione di essi, possa influire sullo sviluppo di malformazioni e quadri patologici che possono evolvere fino a compromissioni di estrema gravità e che possono manifestarsi in eventi drammatici quali la morte improvvisa.

2.1 Anatomia della valvola aortica

La valvola aortica rappresenta quella struttura che separa l'aorta dal segmento di deflusso del ventricolo sinistro (vestibolo aortico). Per la sua posizione è chiamata anche valvola arterio-ventricolare. Rappresenta la chiave di volta dell'intero cuore per la sua posizione ("wedge position"), per i suoi rapporti e resistenza meccanica (1,2).

Le valvole art

valvole atrioventricolari poiché non necessitano di un complesso apparato tensore

capace di assicurarne la competenza (**Figura 2-1**).

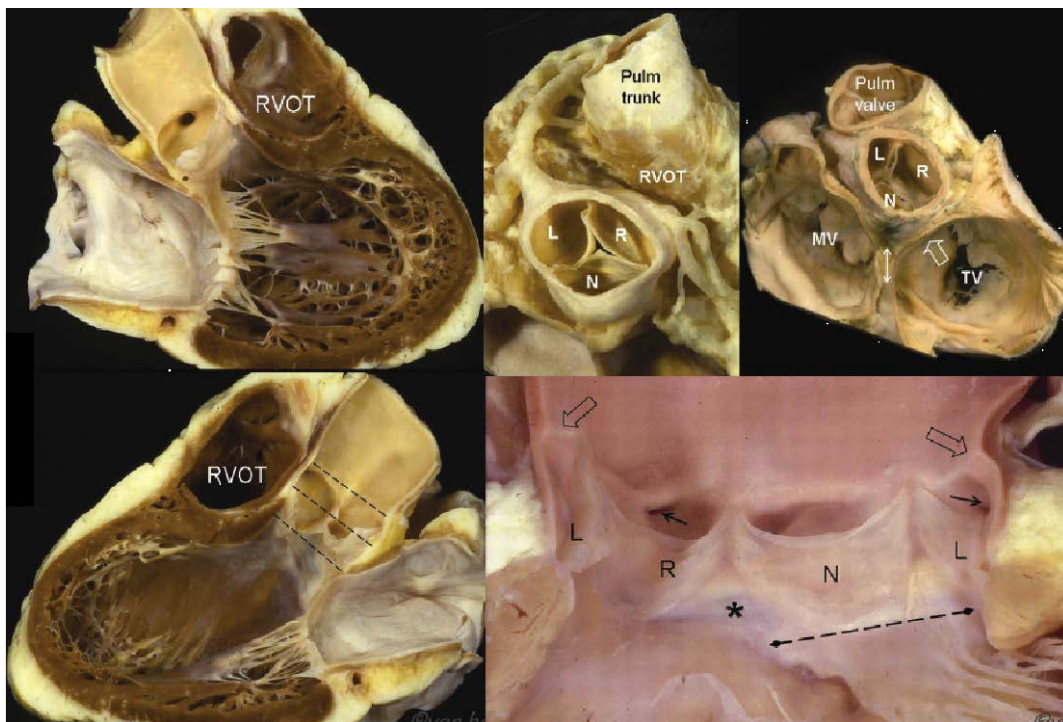


Figura 2-1: Rapporti anatomici della valvola aortica: RVOT-Tratto di efflusso del ventricolo destro; L- seno coronarico sinistro; R- Seno coronarico destro; N- seno non coronarico; MV- Valvola Mitrale; TV- Valvola Tricuspidale. *Surgical Anatomy of the Heart 3rd edition. Cambridge University.*

La valvola consta di un anello fibroso, di tre lembi che si uniscono all'anello e di tre dilatazioni della parete aortica.

L'*anello fibroso* è formato da tre addensamenti fibrosi quasi semicircolari che si dispongono a formare tre "festoni", conferendo alla struttura la forma di una corona a tre punte (**Figura 2-2**). Sotto la linea d'inserzione dei lembi, si trovano tre strutture triangolari, chiamate prima spazi intervalvolari (Henle 1876) e successivamente le *compatte subaortiche* (Zimmermann e Bailey 1962) (51). La *compatta* tra il seno non coronarico e quello coronarico sinistro si continua in basso con il setto fibroso aorto-mitralico sul quale si trovano le inserzioni delle rispettive valvole; la *compatta* tra il

seno non coronarico e quello coronarico destro è in continuità con il setto membranoso; la compatta tra il seno coronarico destro e sinistro si continua con la parte muscolare del setto interventricolare (vide infra). E' possibile individuare un vero anello al punto di incontro tra le pareti della radice arteriosa e la componente muscolare ventricolare. Si tratta della giunzione anatomica atrio-ventricolare. Esiste una certa discrepanza tra questa giunzione anatomica a forma di anello e la vera e propria giunzione emodinamica, demarcata dalle linee di attacco semilunari dei lembi. In virtù di questa disposizione, parte della parete arteriosa è, emodinamicamente, una struttura ventricolare. Per contro, parte del ventricolo, alla base di ogni seno è posizionato all'interno del tronco arterioso.

Si può descrivere una seconda struttura virtuale ad anello congiungendo i punti di attacco periferici dei margini di ancoraggio alla parete aortica dei lembi valvolari. Si tratta della giunzione seno-tubulare, al vertice del root aortico.

I lembi o cuspidi si fissano mediante i loro margini concavi in parte sulla superficie aortica e in parte sulle strutture di sostegno del ventricolo. Sono le plicature dell'endocardio che rivestono un asse laminare fibroso che aumenta il suo spessore andando verso la base d'inserzione dei lembi. La funzione e l'anatomia della valvola aortica (e anche della valvola polmonare) dipendono soltanto da questa inserzione semilunare dei lembi che forma un anello fibroso non completo, in discontinuità con lo scheletro fibroso del cuore. Questa struttura elastica rende possibile i cambiamenti del diametro dell'anulus durante il ciclo cardiaco. Ciascun lembo, visto dall'aorta in diastole, appare formato da due parti, una visibile dalla parte ventricolare, concava, che è sottoposta a pressione *load-bearing surface*, l'altra parte, orizzontale, è quella

che coapta durante la diastole *coaptation surface* formando l'angolo di 120° tra i lembi. Diversamente da quanto si pensava prima (3) la forma dei lembi non è sferica ma cilindrica. Questo modello garantisce la migliore sopportazione dello stress dovuto al flusso di sangue e al continuo ripiegamento durante i cicli cardiaci.

I lembi si aprono all'interno di seni arteriosi durante la sistole ventricolare e collassano assieme in diastole aiutati dalla forza della pressione idrostatica della colonna di sangue che quindi sostengono. Istologicamente (vide infra), i lembi sono composti di un core fibroso ricoperto da uno strato endoteliale (**Figura 2-3**).

Il core fibroso si ispessisce a tre estremità del margine libero dei lembi, in una piccola porzione centrale dove, con l'età, si può apprezzare una piccola formazione nodulare chiamata nodulo di Aranzio. La completa chiusura dei lembi, che previene il rigurgito durante la diastole, è permessa dai noduli di Aranzio. Nel punto in cui i due lembi si avvicinano uno all'altro parallelamente, si trovano le commissure che corrispondono agli apici dei triangoli. Questi danno origine alle fibre collagene disposte circonferenzialmente nel lembo, ed i loro apici sono a livello della giunzione sino- tubulare. La giunzione delimita superiormente i seni aortici (di Valsalva), importanti nel meccanismo di chiusura della valvola. Come accennato in precedenza, i lembi non si chiudono a livello dei loro margini liberi. Infatti, la linea di chiusura si trova ad una certa distanza dal margine libero, in direzione della linea di attacco semilunare del leaflet sulla parete aortica. Non è infrequente riscontrare delle piccole perforazioni situate nelle vicinanze della linea di chiusura. Si tratta di reperti normali che non inficiano la funzionalità della valvola.

I lembi hanno nomenclatura diversa, quella più usata nell'ambito clinico è basata sul

rapporto dei lembi con i seni coronarici: lembo coronarico destro, lembo coronarico sinistro e lembo non coronarico (altrimenti chiamati rispettivamente lembo anteriore destro e sinistro e lembo posteriore).

Il numero dei l

determinante la longevità della valvola. La valvola con i tre lembi rappresenta la valvola ideale perchè la lunghezza dei margini liberi dei lembi è circa $6R$ (R =raggio) e coincide con la circonferenza ($2\pi R$) dell'aorta (**Figura 2-4A**). In questo modo si ottiene la completa apertura circolare nella sistole ed il flusso di sangue senza la distorsione dei lembi. Nelle valvole bi- o quadricuspidi, l'apertura circolare è possibile soltanto a scapito della grande alterazione della lunghezza del lembo e dello sviluppo dei carichi importanti che portano, con il tempo all'usura e al precoce deterioramento valvolare (4).

I seni aortici sono dilatazioni della parete arteriosa al di sopra dell'inserzione di ciascuna cuspidi. Si tratta di dilatazioni della parete aortica che permettono ai lembi valvolari di chiudersi a modo di “simbolo della Mercedes-Benz” (**Figura 2-4B**). I lembi si retraggono all'interno dei seni durante la sistole ventricolare per permettere al flusso ematico di raggiungere il circolo sistemico. In basso sono delimitati dall'anello aortico, mentre la cresta sopraventricolare, che si trova sopra al margine libero dei lembi, rappresenta il margine superiore. Ciascun seno forma una struttura cilindrica con il rispettivo lembo e nella parte alta dei seni si aprono gli orifizi delle coronarie. Queste strutture favoriscono la chiusura valvolare ed il flusso non turbolento di sangue nelle coronarie. Alla parete sinusale, ad angolo di 120° , le fibre della lamina fibrosa del lembo s'intrecciano con lo strato muscolo-elastico del seno, trasmettendo così parte dello stress dai lembi alla parete aortica (5). Il carico pressorio condiviso in questo modo è un fattore importante per la longevità dei lembi

perchè previene la concentrazione dello stress ed il danno conseguente a carico di quest'ultimi.

Come citato in precedenza, due seni aortici hanno una particolare importanza, poiché danno origine alle arterie coronarie all'altezza della giunzione seno-tubulare.

2.2 Dettagli anatomici

Come precedentemente descritto, i lembi semilunari della valvola aortica prendono attacco in parte allo scheletro fibroso ed in parte alla porzione muscolare di uscita del ventricolo sinistro (**Figura 2-5A**). In particolare, i lembi coronarici possiedono una predominante origine muscolare dalle pareti ventricolari sinistre alla base dei seni aortici (**Figura 2-5B**). Tali porzioni fronteggiano il tronco polmonare. I leaflet, quindi, risalgono trovando origine a livello della parete aortica, fronteggiando lo spazio potenziale situato tra la stessa e l'infundibolo e tronco polmonare. La linea di attacco del lembo coronarico destro, procedendo dal punto di apposizione con il lembo coronarico sinistro, scende in direzione della parte muscolare del setto in vicinanza del setto membranoso. Quindi risale nuovamente verso il punto di apposizione col lembo non-coronarico. L'ancoraggio di questa parte posteriore del leaflet coronarico destro è parte integrante dello scheletro fibroso. L'origine del lembo non-coronarico ha una origine fibrosa ed è incorporato anch'esso nello scheletro fibroso. La metà dello stesso in relazione al lembo coronarico destro prende attacco in corrispondenza dell'area del setto membranoso (**Figura 2-6A**).

Il triangolo inscritto tra questi lembi contrae importanti rapporti con le cavità

cardiache destre (**Figura 2-6B**).

Posteriormente al lembo non coronarico è ubicata una estensione del tratto di out flow del ventricolo sinistro (“diverticolo”), delimitato antero-lateralmente dalla componente atrioventricolare del setto membranoso. Raggiungendo il proprio nadir ancorato al trigono fibroso destro, il lembo non-coronarico risale verso la zona di apposizione con il lembo coronarico sinistro. L’apice del triangolo inscritto tra questi lembi contrae importanti rapporti con il seno trasverso (**Figura 2-7A**). Entrambe le porzioni del lembo coronarico sinistro e non-coronarico che si fronteggiano sono ancorate alla parete aortica distalmente, e prossimalmente sono in continuità con il lembo aortico della valvola mitrale. In questo modo formano la cosiddetta “tenda mitro- aortica”. Come indicato, la tenda separa il tratto di out flow del ventricolo sinistro, non tanto dall’atrio sinistro, quanto dal seno trasverso del pericardio. In tal modo, incidendo tale struttura, il chirurgo si porta all’esterno del cuore in cavo pericardico (**Figura 2-7A**).

Quindi, da questa porzione, il lembo coronarico sinistro raggiunge un piccolo segmento di miocardio parietale prima di dirigersi anteriormente per raggiungere la zona di apposizione con il lembo coronarico destro. L’apice dell’area triangolare compresa tra questi lembi punta lo spazio compreso tra aorta e tronco polmonare (**Figura 2-7B**).

La linea di ancoraggio del lembo coronarico sinistro è in relazione con l’area del trigono fibroso sinistro, la porzione parietale del ventricolo sinistro e la parete aortica posteriormente e superiormente al setto ventricolare.

Il preciso attacco

valvolari varia da cuore a cuore, specialmente in relazione alla zona di apposizione

fra lembo non-coronarico e lembo coronarico sinistro che correla, a sua volta, con l'area di continuità mitro-aortica. Anche la lunghezza della tenda fibrosa subaortica presenta variazioni tra cuori diversi. A tale livello, in una piccola percentuale di cuori normali, la valvola aortica è supportata da un completo infundibulo muscolare. Queste variazioni individuali non distorcono le relazioni anatomiche basilari precedentemente descritte.

Il lembo non coronarico si ancora sopra la porzione posteriore del tratto di efflusso ventricolare sinistro. Questa è la porzione valvolare direttamente in rapporto con la parete atriale destra. La porzione ascendente della linea di attacco del lembo non-coronarico in direzione del lembo coronarico destro è posizionata superiormente alla parte della parete atriale contenente il nodo atrioventricolare. La zona di apposizione di questi due lembi si colloca al di sopra del fascio di conduzione atrioventricolare e del setto membranoso.

La zona di apposizione tra i lembi coronarici fronteggia la zona di apposizione corrispondente dei lembi della valvola polmonare. Le parti adiacenti dei lembi coronarici aortici, quindi, sono attaccati alla porzione di outlet del setto ventricolare, e sono così direttamente in relazione alla porzione infundibolare del ventricolo destro. Esiste un piccolo piano tissutale extracardiaco interposto tra queste strutture. **(Figura 2-7B).**

A questa altezza, incisioni a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro portano direttamente in regione subaortica. Ciò è alla base dell'approccio ventricolare destro nel trattamento dell'ostruzione subaortica.

La porzione laterale

coronarico sinistro è l'unica parte della valvola aortica che non è intimamente in

relazione ad una camera cardiaca. Questa è la parte della valvola che prende origine dal margine laterale della curvatura interna del cuore ed è, di conseguenza, esternamente in relazione con lo spazio pericardico (6).

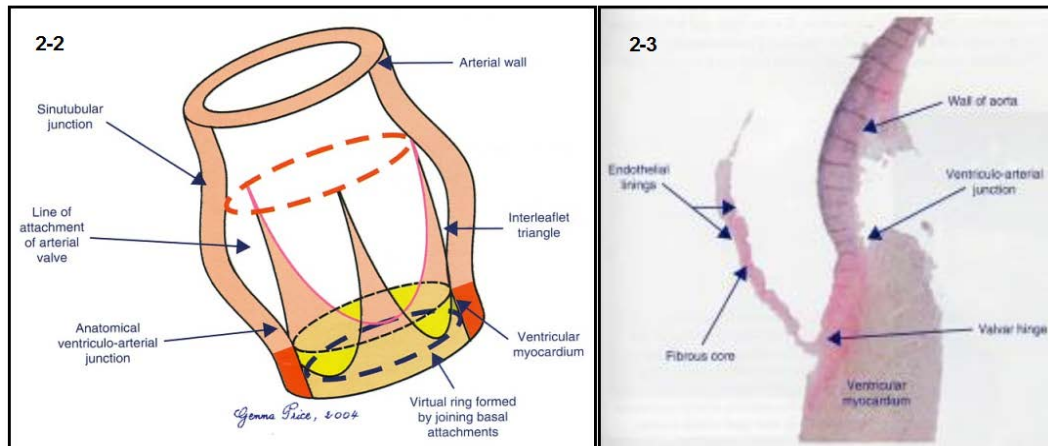


Figura 2-2: Il cartoon mostra la forma tridimensionale a corona a tre punte della linea di ancoraggio alla parete arteriosa dei lembi valvolari. La base della corona è un anello virtuale ma all'apice di questa struttura esiste un anello vero e proprio: la giunzione seno-tubulare. La linea di ancoraggio dei lembi alla parete attraversa un anello addizionale, la giunzione anatomica ventricolo-arteriosa. Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.69.

Figura 2-3: Sezione istologica della valvola aortica; per la spiegazione si veda il testo. Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.69.

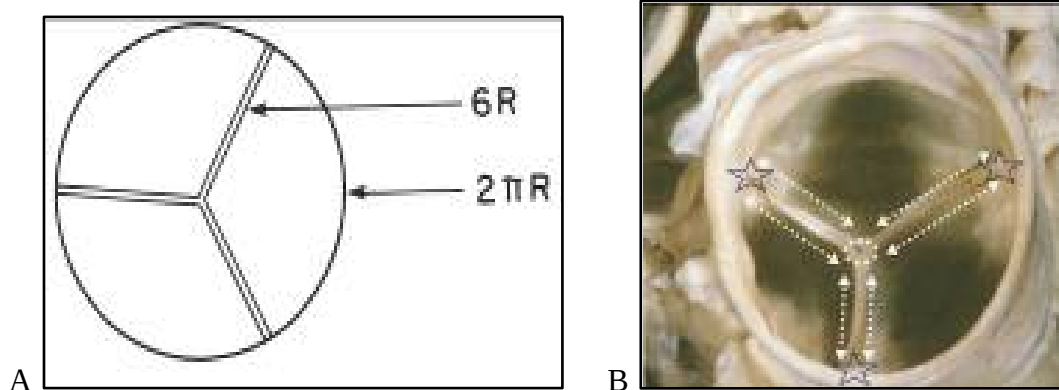


Figura 2-4: A) La lunghezza totale dei margini liberi di una valvola tricuspide (6R) coincide quasi con la circonferenza del cerchio. B) Valvola aortica in diastole; le stelle demarcano i punti di ancoraggio periferici mentre le linee tratteggiate corrispondono ai margini di apposizione dei lembi; il cerchio tratteggiato rivela un piccolo orifizio centrale. Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.68.

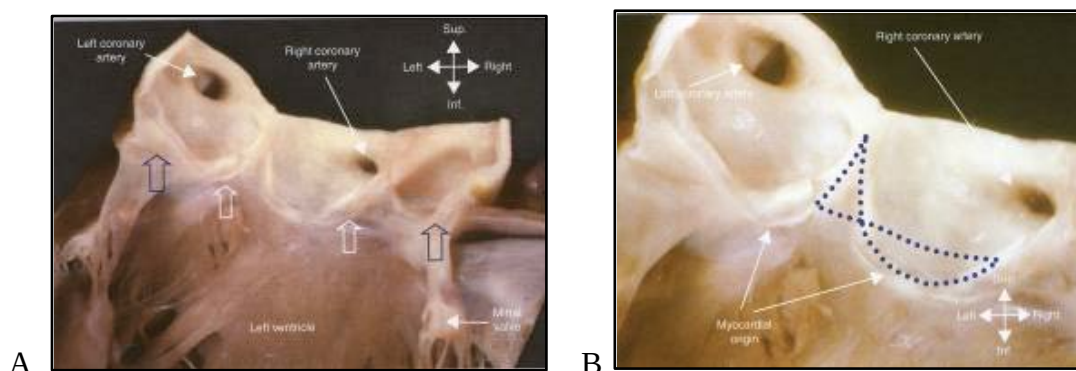


Figura 2-5: A) I seni da cui originano le coronarie hanno alla base la porzione muscolare del setto interventricolare (freccie bianche) mentre parte del seno coronarico sinistro ed il seno non coronarico sono supportati dalla struttura fibrosa di continuità mitro aortica. B) Spiegazione nel testo. Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.70.

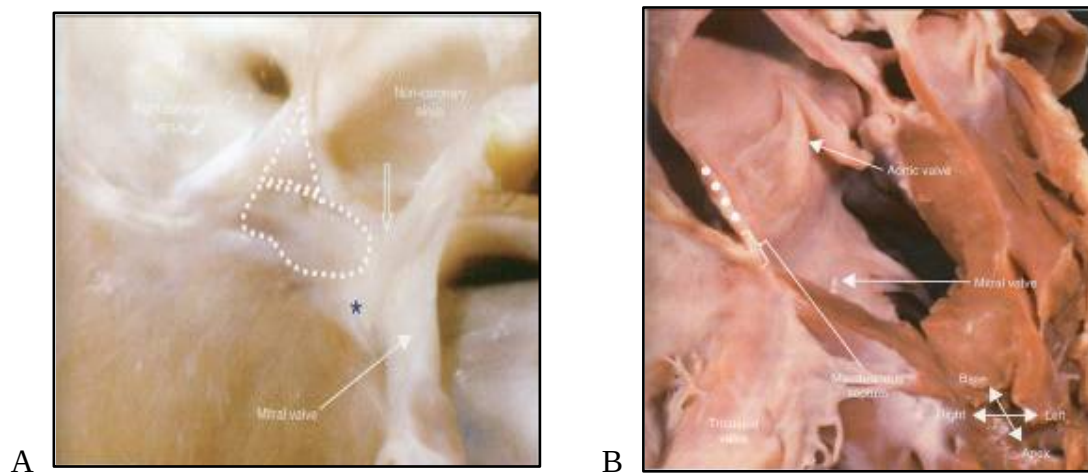


Figura 2-6: A) L'ovale a puntini individua la porzione interventricolare del setto membranoso, l'asterisco quella atrioventricolare; l'apice del triangolo a puntini raggiunge la giunzione seno tubulare. La freccia bianca individua l'area di continuità mitro-aortica. B) La dissezione rivela i rapporti esistenti tra il triangolo compreso tra seno coronarico destro ed il non coronarico con l'atrio ed il ventricolo destri. I puntini individuano l'apice del triangolo che separa il tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) dal seno trasverso. Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.71.

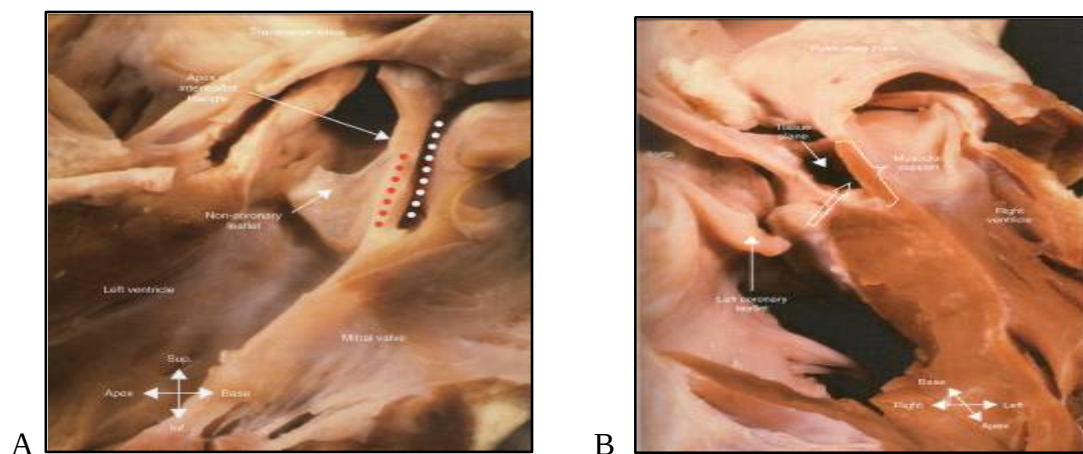


Figura 2-7: A) In questo preparato viene sezionato il triangolo tra seno non coronarico e seno coronarico sinistro. La tenda fibrosa (puntini rossi) separa il tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) dal seno trasverso (puntini bianchi). B) Sezione attraverso la parete posteriore dell'infundibolo polmonare estesa al tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT). L'apice del triangolo compreso tra i seni coronarici (freccia bianca) separa la cavità ventricolare sinistra dal piano tissutale compreso tra i seni aortici e l'infundibolo polmonare (parentesi graffa). Da B.R. Wilcox, A. Cook, R.H Anderson: *The Aortic Valve*. In: *Surgical Anatomy of the Heart* 3rd edition; Cambridge University press pag.72-73.

2.3 Istologia della valvola aortica

La valvola aortica è composta da due parti: i lembi e la radice aortica, che è la parte dell'aorta che dà ancoraggio ai lembi ed è composta da tre seni e dalla zona d'ancoraggio dei lembi.

A. Seni valvolari

La parete dei *seni* è rappresentata da tre strati simili a quelli dell'aorta ma leggermente modificati. L'*intima* è formata da uno strato endoteliale, con delle cellule orientate nella direzione del flusso, sotto il quale si trova un intreccio di fibre collagene ed elastina. Il ruolo di quest'ultima è di garantire un forte ancoraggio tra l'intima e la media. La *media* si presenta più spessa dell'intima grazie alle cellule muscolari lisce e all'elastina, responsabile dell'elasticità della parete sinusale. Tra queste due componenti si trovano anche le fibre collagene, ad andamento circolare, che conferiscono resistenza alla parete. Le fibre della *lamina fibrosa* dei lembi s'inseriscono tra le fibre elastiche permettendo la trasmissione del carico pressorio dai lembi alla parete (5). L'*avventizia* è la parte più variabile della parete dal punto di vista istologico, essendo composta nei vari punti dall'alternanza di tessuto elastico e fibre collagene con disposizione longitudinale: rappresentano le inserzioni delle fibre muscolari provenienti dall'atrio o dal ventricolo.

B. Anulus

La zona d'*ancoraggio* dei lembi, cioè l'anulus, formata quasi esclusivamente da tessuto collagene denso, si presenta nella forma di una corona e sostituisce l'intima e la media della parete della radice aortica. La corona non è una struttura continua, ma

nei vari punti è intercettata dalle fibre muscolari miocardiche, orientate nella direzione circonferenziale, che in parte s'inserisce sulla parete dei seni. Queste fibre, insieme alle fibre collagene ed al tessuto connettivo lasso formano i trigoni intervalvolari. La loro contrazione, sinergica con la contrazione ventricolare, permette alla radice di cambiare il diametro con ogni apertura e chiusura valvolare di circa il 5-22% a seconda della pressione sistemica (7).

C. Lembi

I *lembi* valvolari sono pieghe membranose a forma di nido di rondine, rappresentati da tre strati di tessuto dalla composizione diversa avvolti dal rivestimento formato da uno strato unico di cellule endoteliali (**Figura 2-8**).

La *lamina fibrosa*, lo strato rivolto verso l'aorta, è la parte meccanicamente più resistente che sopporta lo stress della pressione diastolica (8) grazie alla struttura rappresentata dalle fibre collagene. Queste ultime, organizzate in fascicoli disposti in direzione soprattutto circonferenziale ma anche radiale (9), si estendono per tutta la superficie del lembo. Le fibre elastiche, scarsamente rappresentate, si concentrano in alcune zone superficiali, formando la lamina arteriale che si estende alla base del lembo (10).

La *lamina spongiosa* presenta la parte centrale del lembo, e non raggiunge mai il margine libero. Quest'ultima essendo formata soprattutto da glicosaminoglicani e acqua ha la capacità di “assorbire” e attenuare lo stress diastolico, per cui la sua funzione è quella di dare plasticità al lembo e rendere più fluidi i suoi movimenti di flessione (11,12). La loro assenza (es. dopo la decellularizzazione) determina la diminuzione dello spessore dei lembi del 20% e l'aumento della rigidità del 60%,

associati al precoce deterioramento valvolare (13).

La *lamina ventricolare*, che guarda verso il ventricolo, è formata da fibre elastiche, disposte perpendicolarmente al margine libero, che per certi aspetti costituiscono un'estensione dell'endocardio (14). Le fibre collagene hanno un orientamento meno omogeneo rispetto alla lamina fibrosa e formano i noduli di Aranzio la cui funzione è quella di chiudere completamente la valvola nel punto d'incontro dei lembi durante la diastole. Essendo la superficie ventricolare del lembo più liscia rispetto alla aortica, si suppone che la lamina ventricolare sia coinvolta nel mantenimento del flusso laminare attraverso la valvola durante la sistole.

I componenti principali dei 3 strati, le cellule e la matrice extracellulare, rendono possibili le grandi deformazioni subite dal lembo durante il ciclo cardiaco. La durata della vita funzionale di ciascun lembo è determinata dalla matrice extracellulare, la cui qualità e quantità dipendono dalla vitalità e funzionalità delle cellule valvolari interstiziali (15).

La *matrice extracellulare* rappresenta la parte più abbondante del lembo che possiede il ruolo fondamentale nella funzionalità valvolare. Questa determina le caratteristiche fisiche e meccaniche, mantiene la distribuzione spaziale delle cellule e media la comunicazione complessa tra cellule, forze esterne e se stessa. Essa è composta dalla sostanza fondamentale che permette la diffusione delle sostanze nutrienti e detriti, e le proteine fibrillari responsabili dell'elasticità e della resistenza dei lembi:

1. La *sostanza fondamentale* non presenta una struttura organizzata ed è composta principalmente da proteoglicani, complesse strutture costituite dall'asse proteico su cui si inseriscono le catene polisaccaridiche dette *glicosaminoglicani* (GAG) (16).

Questi ultimi, pur caratterizzati dall'alta concentrazione di cariche negative e da cospicua idrofilia, sono in grado di assorbire grandi quantità di acqua. Questa caratteristica rende loro una parte importante dell'ECM del lembo valvolare, espressa soprattutto nel comportamento meccanico del lembo (17), ma anche nei processi di scambi osmotici. I GAG, presenti soprattutto nella spongiosa, conferiscono al lembo plasticità ed una resistenza considerevole nei confronti delle forze di compressione, riducendo la torsione alla quale vengono sottoposti i lembi durante la flessione (18). S'ipotizza anche il loro ruolo di “cuscinetto” valvolare, che permette l'assorbimento e la diminuzione dello stress causato dalla flessione continua dei lembi durante il ciclo cardiaco (19). Gli studi sulle bioprotesi, prive di GAG, dimostrano che queste molecole, grazie alla importante carica negativa, hanno un ruolo importante nella riduzione della calcificazione chelando gli ioni di calcio (20). La particolare composizione dei GAG può influenzare anche la funzione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali (21). A seconda del tipo di tessuto, l'ECM contiene differenti composizioni di glicosamminoglicani, quantitativamente correlati all'età dell'ospite e alle caratteristiche del microambiente. I glicosamminoglicani, oltre a promuovere l'idratazione tessutale, legano fattori di crescita, citochine e contribuiscono al mantenimento dell'aspetto simil-gelatinoso dell'ECM. I glicosamminoglicani ricchi di catene epariniche, capaci di legare saldamente recettori cellulari e fattori di crescita (vide infra), sono indispensabili per il corretto sviluppo cellulare.

I glicosamminoglicani presenti nell'ECM sono principalmente il condroitin- solfato A e B, l'eparin e eparan-solfato e l'acido ialuronico.

La concentrazione dell'acido ialuronico nell'ECM è nettamente maggiore

nell'organo fetale ed è associato alla capacità di rigenerazione tissutale. Nella sostanza fondamentale si trovano anche le glicoproteine non-strutturali (marcatori dell'invecchiamento) e strutturali.

La *fibronectina*, una glicoproteina strutturale dimerica, svolge un ruolo centrale nell'adesione delle cellule, nella migrazione (22), e secondo la localizzazione tissutale, possiede gli specifici domini di legame per gli altri componenti della ECM e per le proteine transmembrana, essendo ricca in subunità Arg-Gly-Asp, un tripeptide importante per l'adesione cellulare tramite il legame con l'integrina $\alpha 5\beta 1$. Essa fa da ponte tra le diverse componenti della matrice e le cellule che vi devono aderire. La fibronectina in quanto a quantità nell'ECM è seconda solo al collagene ed esiste nella forma solubile e nell'isoforma tissutale. È molto abbondante nell'ECM delle strutture della sottomucosa, della membrana basale e del tessuto interstiziale. La fibronectina è stata rinvenuta nell'ECM durante gli stadi precoci dello sviluppo embrionale e pare abbia un ruolo decisivo per il normale sviluppo biologico, soprattutto relativo a strutture vascolari.

La *laminina* è un'altra proteina strutturale di adesione dell'ECM, rinvenuta soprattutto a livello della membrana basale, che si presenta come uno dei fattori più importanti nella differenziazione cellulare, visto il loro ruolo nello sviluppo embrionale (23). Si presenta ugualmente importante anche nella migrazione, crescita e adesione delle cellule epiteliali alla lamina basale. Un ruolo cruciale è stato assegnato al legame della $\beta 1$ -integrina con la laminina e la fibronectina come mediatore dell'interazione con le cellule staminali emopoietiche. La perdita del recettore per la $\beta 1$ -integrina è causa di morte fetale. Questa proteina quindi sembra

essere uno tra i principali fattori attivi nel processo di differenziazione cellulare (24, 25).

I *fattori di crescita* sono delle molecole bioattive che risiedono nell'ECM con specifiche distribuzioni spaziali e costituiscono una vera e propria riserva di segnali biologici. Sebbene citochine e fattori di crescita siano moderatamente rappresentati nell'ECM, hanno una potente azione modulatrice il comportamento cellulare. Un vantaggio relativo all'utilizzo dell'ECM nella sua forma nativa (vedi capitolo relativo all'ingegneria tissutale delle valvole cardiache) come scaffold per la crescita e differenziamento cellulare, risiede nel fatto che in questa forma si mantengono e occupano la giusta collocazione i fattori di crescita indigeni e i loro fattori inibenti in modo tale da poter reiterare un rapporto interattivo e competitivo fisiologico.

2. La *componente fibrillare* della ECM è composta dal collagene, fibre reticolari e fibre elastiche. Nel lembo troviamo soprattutto il collagene tipo I (74%), tipo III (24%) e V (2%) e l'elastina (26). Il *collagene* nei vertebrati superiori è la proteina più abbondante, costituendo circa 1/3 delle proteine totali dell'organismo. Ponendo una fibra di collagene in soluzione acida diluita e debolmente riscaldata (40°C), essa si dissocia nelle sue componenti elementari, cioè prima nelle microfibrille, poi tropocollagene ed alla fine otteniamo le due catene polipeptidiche $\alpha 1$ e $\alpha 2$ che formano una struttura a tripla elica (27). Conosciamo attualmente diversi tipi di catene α (circa 30) che, combinandosi, costituiscono 14 tipi di collagene, però per molti la loro conoscenza è ancora incompleta. Nel lembo valvolare, la maggior parte delle fibre collagene origina dalle commissure e decorre lungo il diametro circonferenziale mentre una parte discreta si trova in posizione radiale (28).

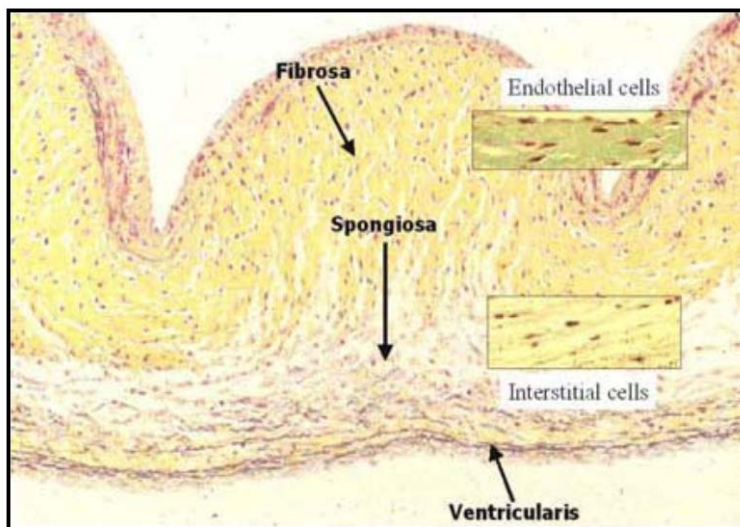


Figura 2-8: Aspetto istologico del lembo valvolare aortico. Schoen F.J. Valvular Heart disease: General principles and stenosis. Cardiovascular Pathology, 3^a Ed, WB Saunders 2001, pp 402-42.

captanti durante la diastole (17) (**Figura 2-9**).

Le fibre, essendo resistenti alla trazione (5kg/mm²) ed inestensibili (soltanto di 2%), rappresentano la parte più resistente del lembo, necessaria per mantenere i lembi

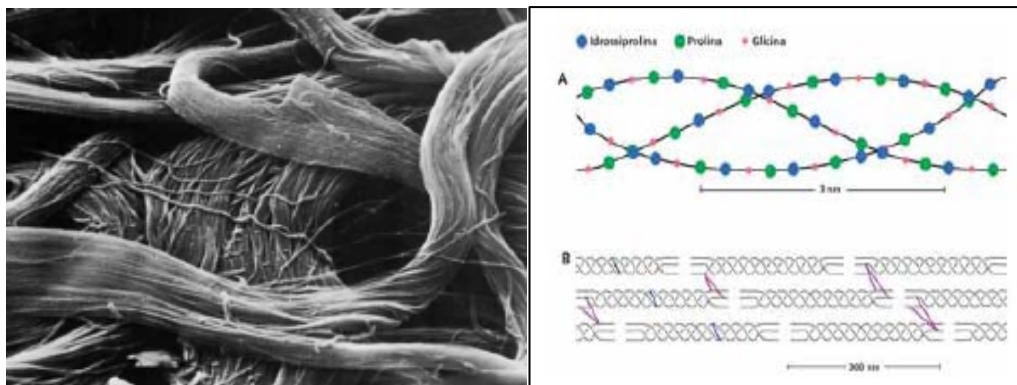


Figura 2-9: Fibre collagene al TEM e loro struttura: le fibre collagene sono le più abbondanti nei t.connettivi e costituiscono circa il 25% di tutte le proteine corporee. Sono flessibili ma praticamente inestensibili ed offrono una grande resistenza alla trazione. Hanno andamento ondulato ed uno spessore tra 1 e 12 mm. Una molecola di collagene o tropocollagene è caratterizzata da una struttura a tripla elica lunga (300 nm) e rigida in cui le 3 catene polipeptidiche (catene α) sono avvolte l'una all'altra a formare un elica superavvolta avente l'aspetto di una fune. Ciascuna catena α è composta da una sequenza ripetuta (circa 333 volte) Gly-x-y dove x è in genere una prolina e y una idrossiprolina (o idrossilisina). Una catena α ha 1000 aa e pesa 100 kD (tripla elica 300 kD).

Le fibre elastiche sono prodotte soprattutto dai fibroblasti del connettivo e dalle cellule muscolari lisce dei vasi sanguinei e delle strutture valvolari. Sono lunghe e sottili nel tessuto connettivo e formano lamine fenestrate nella parete dei grossi vasi

arteriosi. Sono composte da tropo elastina, una proteina idrofobica, ricca in Gly, Ala, Val, Pro. Le molecole di tropo elastina sono tenute assieme da legami covalenti crociati di desmosina, struttura che deriva da 4 Lys situate su due catene appaiate. Le fibre elastiche, generalmente associate al collagene, sono costituite da microfibrille immerse in una sostanza amorfa contenente elastina. Questa componente dell'ECM, essendo estremamente estensibile, è responsabile dell'elasticità dei lembi. La loro lunghezza può aumentare anche del 150%, ma nel momento della cessazione della forza traente, riprendono la lunghezza di partenza (29) (**Figura 2-10 e Tabella 2-1**). Il ruolo specifico consiste nel mantenimento della specifica configurazione spaziale della rete di collagene durante i cicli cardiaci (30). Nella sistole, le fibre, non essendo sottoposte alla tensione, si accorciano, diminuendo la superficie dei lembi e corrugandola, mentre nella diastole, permettendo al lembo di aumentare la superficie fino al 40% (31), determinano la chiusura completa dell'ostio valvolare.

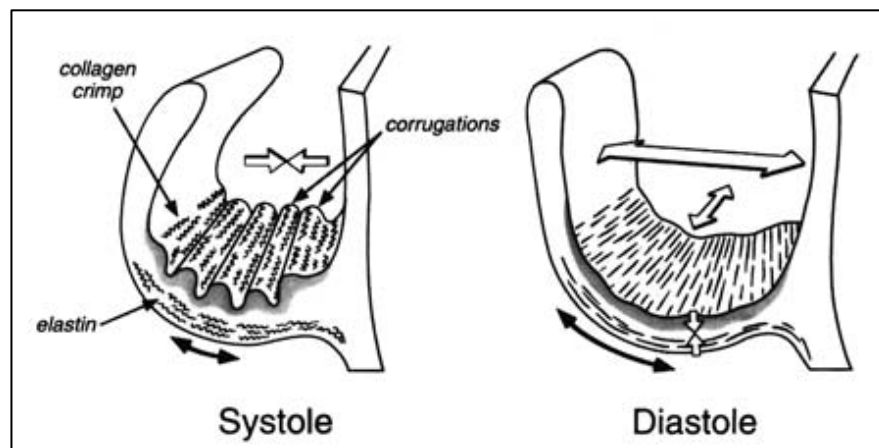


Figura 2-10: Rappresentazione schematica della configurazione del lembo nella sistole e diastole. Schoen FJ. Aortic Valve Structure-function correlations: Role of elastic fibres no longer a stretch of the imagination. *J Heart Valve Dis* 1997;6:1-6

Extracellular Matrix Heterogeneity in Layers of the Aortic Valve		
Layer	Distinctive Component	Function
Ventricularis	Elastin	Extend in diastole, contract in systole
Spongiosa	Glycosaminoglycans	Absorb shear and cushion shock between ventricularis and fibrosa during cyclical valve motion
Fibrosa	Collagen	Provide strength and stiffness to maintain coaptation during diastole
Reproduced by permission from Schoen FJ. Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination. J Heart Valve Dis 1997;6:1-6.		

Tabella 2-I: Funzione delle diverse componenti dell'ECM nella valvola aortica. Da F. J. Schoen, R.J. Levy "Tissue Heart Valves: Current challenges and future research perspectives"; Founder's Award, 25th Annual Meeting of Society of Biomaterials, Providence, RI, April 28- May 2, 1999.pag. 439- 465.

Le cellule (**Figura 2-11**): la valvola aortica presenta due popolazioni cellulari: le cellule endoteliali (VEC) e cellule valvolari interstiziali (VIC).

Le VEC, cellule endoteliali, rivestono le tre lamine del lembo, rendono la superficie dei lembi non-trombogenica e regolano la risposta immune ed infiammatoria. A differenza di quanto si pensava, queste cellule si presentano diverse rispetto alle cellule endoteliali aortiche (32), nell'orientamento spaziale (si dispongono perpendicolarmente rispetto al flusso) e nell'espressione genica. Studi recenti dimostrano che i diversi fenotipi si trovano sulla superficie aortica e ventricolare, ma finora questa osservazione è rimasta senza spiegazione (33). Le VIC, cellule valvolari interstiziali, sono rappresentate da fibroblasti e da cellule muscolari lisce distribuite differentemente all'interno delle tre lamine (non è ancora chiaro se queste cellule rappresentino un unico fenotipo cellulare (mio- fibroblasti) o due distinti (fibroblasti e cellule muscolari lisce)). Rappresentano il tipo cellulare più numeroso del lembo e sono responsabili del rimodellamento continuo della matrice extracellulare (ne sintetizzano le componenti, enzimi di degradazione, cioè le metalloproteasi, ed i loro inibitori (34).

Nella lamina fibrosa si trovano soprattutto le cellule muscolari lisce ed i miofibroblasti, mentre nella lamina ventricolare prevalgono i fibroblasti. La spongiosa, la più povera delle cellule, possiede fibroblasti di fenotipo diverso. Questa distribuzione delle cellule ricorda la parete vascolare. Tale distribuzione sembra

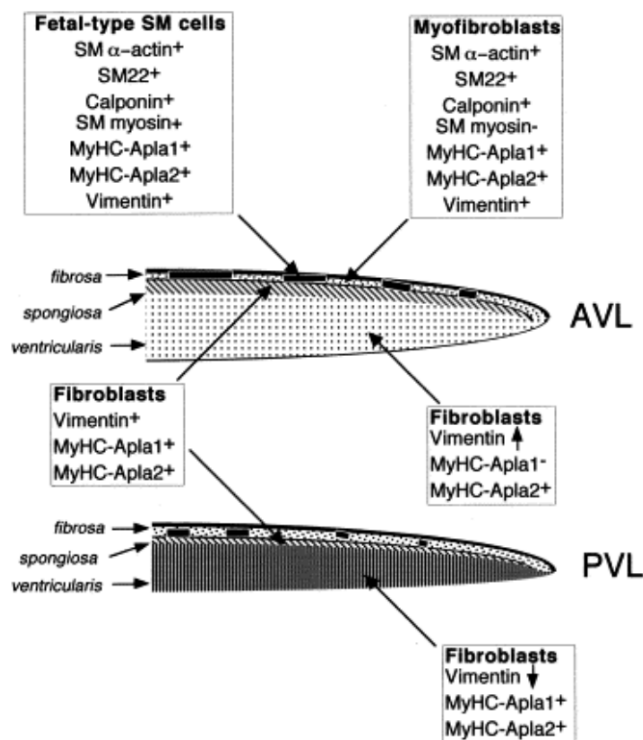


Figura 2-11: . Rappresentazione schematica delle varie popolazioni cellulari presenti a livello della fibrosa, spongiosa e ventricolare dei lembi della valvola aortica (AVL) e polmonare (PVL). Da: F. Dalla Rocca et al.: " Cell composition of the human pulmonary valve: a comparative study with the aortic valve- The VESALIO Project"; Ann Thorac Surg 2000; 70: 1594-600

guidata dalle condizioni ambientali (35, 36), cioè dall'esposizione allo stress al quale sono sottoposte le cellule, oltre alle citochine come TGF- β 1, EGF, bFGF (37, 38). Il fenotipo cellulare è modificabile dalle condizioni ambientali, essendo diverso nelle valvole normali rispetto alle malate (39). Nel lembo normale prevalgono i fibroblasti (caratterizzati da filamenti di vimentina, bassi livelli di α -SMA, MMP-13 e Smemb), mentre nelle condizioni

patologiche la percentuale dei miofibroblasti aumenta (2-5% vs. 56-78%) (40), essendo questi ultimi coinvolti nei processi di produzione e di rimodellamento dell'ECM, cioè nella guarigione e nella fibrosi. La capacità di cambiamento del fenotipo cellulare attraverso la modulazione dell'ambiente cellulare potrebbe essere

utile nell'heart valve tissue engineering.

2.4 Caratteristiche biomeccaniche della valvola aortica

E' cruciale pertanto chiarire le caratteristiche biomeccaniche di una normale valvola cardiaca ed il ruolo giocato dai singoli costituenti durante il normale funzionamento valvolare.

Abbiamo già sottolineato come l'ECM dei lembi aortici sia in grado di sostenere lo shear stress e le sollecitazioni relative alle diverse fasi del ciclo cardiaco.

Durante la sua deformazione sembra esibire un comportamento non-lineare nel quale lo stress aumenta più velocemente rispetto a quanto predetto dalla legge di Hooke.

In **Figura 2-12** è riportato il tipico comportamento "Stress-Strain" di un lembo valvolare aortico in condizioni fisiologiche di tensione anassiale in associazione al contributo del collagene e dell'elastina sul comportamento del lembo stesso. Si possono riconoscere tre fasi:

1. Durante la prima fase (fase elastinica) i lembi offrono una scarsa resistenza all'allungamento poiché sono le fibre elastiche a sorreggere principalmente il carico e a trasmettere le forze. A ciò non contribuiscono le fibre collagene che, in tal fase, si ripiegano. Il tessuto si comporta come un solido elastico Hookeano in cui esiste una correlazione lineare tra aumento dello stress e deformazione.
2. Durante la fase di transizione si assiste gradualmente allo stiramento e all'allineamento delle fibre collagene ed incrementa il loro contributo alla

trasmissione delle forze meccaniche sussistenti sul lembo.

3. Durante la terza fase tutte le fibre del collagene sono srotolate e sostengono completamente il carico. La pendenza della curva in tale fase è ripida e pressoché costante e riflette le caratteristiche delle fibre collagene che permettono un scarso allungamento fino alla frattura. All'interno dei range fisiologici di sollecitazioni la fase collagena si comporta bene nel determinare una riserva di forza atta a sostenere un incremento del carico sul lembo durante la diastole. A valori incrementali la pendenza della curva comincia a decrescere determinando l'insufficienza tissutale alla sollecitazione.

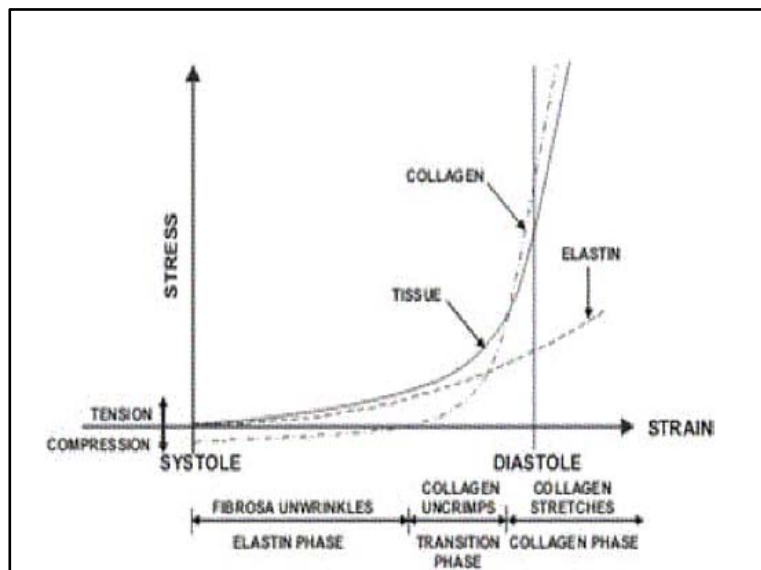


Figura 2-12: Relazione struttura- proprietà del lembo aortico in condizioni fisiologiche. Da: "The use of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves" R. L. Knight et al.; *Proceed Inst Mech Eng H- J Eng Med* 2008; 222 part H:129-143.

Ad ogni ciclo cardiaco, le strutture che costituiscono la radice aortica non subiscono, né reagiscono alle sollecitazioni idrodinamiche in maniera indipendente le une dalle

altre, bensì collaborano in maniera sinergica in modo da alleggerire lo sforzo meccanico delle componenti più deboli, come i lembi valvolari, scaricandolo opportunamente su quelle più resistenti, come i seni di Valsalva e la giunzione sinotubulare. È proprio per questo motivo che si parla di unità anatomo-funzionale.

La lunghezza del margine libero dei lembi eccede la distanza intercommissurale, in modo tale da permettere la perfetta coaptazione senza ripiegamenti o eccessivi tensionamenti della parete durante la diastole cardiaca, la corretta mobilità del lembo e la completa apertura durante la sistole.

I seni di Valsalva, tre strutture cupoliformi, eccedenti il profilo tubulare aortico, in passato venivano ritenute un elemento disturbante l'emodinamica, potendo provocare delle turbolenze al sangue in uscita dal ventricolo. In realtà, quello che sembrava un contributo negativo, risulta assai utile alla meccanica valvolare. Il flusso in uscita dal ventricolo infatti, lo si può scomporre in due componenti, una centrale, anterograda, spinta ad alta velocità, e con caratteristiche del flusso laminare e una periferica, perivascolare, retrograda con caratteristiche del flusso turbolento. Quest'ultima è necessaria affinché i lembi in fase protodiastolica del ciclo cardiaco, vengano ben distesi e coaptino simmetricamente al centro della valvola. L'importanza dei Seni di Valsalva fu storicamente descritta da Leonardo Da Vinci e venne confermata in epoca moderna mediante sia esperimenti in vitro, sia in vivo.

La radice aortica

subisce importanti cambiamenti dimensionali durante il ciclo cardiaco, includendo le variazioni del diametro della giunzione aorto-ventricolare e di quella sinotubulare, l'allungamento, l'espansione trasversale e anche la torsione. E' stato riportato che la più piccola apertura dell'orifizio valvolare aortico si verifica in assenza di flusso

ematico anterogrado ed in assenza di aumento della pressione aortica. Ciò suggerisce che l'apertura valvolare non richieda l'eiezione ematica dal ventricolo all'aorta per essere iniziata. Tale movimento esordisce invece con la dilatazione della radice aortica causata dall'aumento pressorio nel ventricolo sinistro.

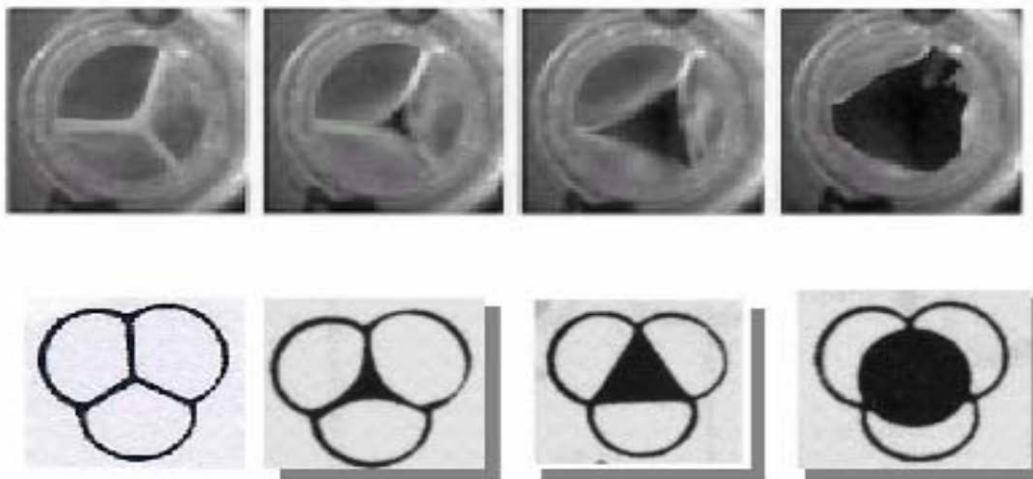
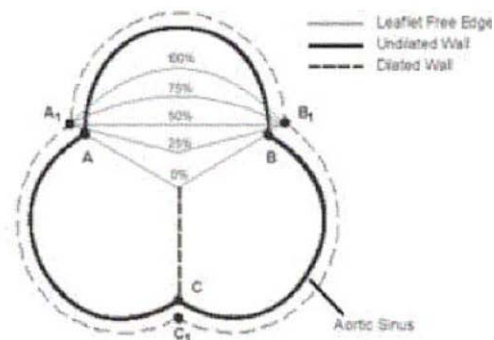
Durante la diastole il gradiente pressorio a cavallo della valvola mette in tensione i lembi e la loro tensione (secondo la legge di La Place, $TENSIONE = pressione\ transmurale \times raggio$) viene trasmessa prima alle commissure, che a loro volta vengono avvicinate al centro della valvola, poi definitivamente alle strutture più resistenti di parete.

Durante la sistole quando la pressione ventricolare aumenta, la forza che tende le commissure verso l'interno si azzerà e il ritorno elastico le sospinge nuovamente verso l'esterno. In questa fase del ciclo i lembi che coaptano al centro della valvola, subiscono una trazione tangenziale e cominciano ad allontanarsi simmetricamente creando un primo orifizio a forma stellata.

L'aorta ascendente contemporaneamente aumenta di diametro facendo assumere all'orifizio valvolare una forma triangolare. All'aumentare del flusso trans-valvolare, la valvola forma un orifizio circolare che dà ampio sfogo allo svuotamento ventricolare. Dopo che la pressione aortica uguaglia quella ventricolare, il sangue continua ancora a fluire velocemente per un breve lasso di tempo, ad indicare che il gradiente di pressione trans-valvolare non è l'unica forza che modula il funzionamento dei lembi (**Figura 2-13**). Noble dimostrò come la pressione ventricolare eccede quella in aorta ascendente soltanto per un tempo minimo, circa il 30-50% dell'intera sistole. Questo significa che il sangue, in telesistole, passa in

aorta grazie ad un intrinseco movimento contrattile dei lembi valvolari che si oppongono alla propria chiusura. Questo fenomeno viene chiamato fenomeno di Noble. Non è comunque chiaro se una “contrazione” dei lembi possa contribuire significativamente alla funzione valvolare (29).

Figura 2-13: Modello di dilatazione del root aortico all'apertura della valvola: come il lembo si muove dalla sua posizione totalmente chiusa a quella aperta, la radice aortica si dilata e le commissure muovono da ABC a A₁B₁C₁; in tal modo aumenta il raggio di curvatura dei lembi minimizzandone la deformazione in fase di apertura. In effetti la lunghezza circonferenziale del leaflet aperto è minore rispetto al diametro del root aortico; ciò comporta una minore flessione del lembo ed un movimento di apertura e chiusura più omogeneo. Da: “The use of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves” R. L. Knight et al.; *Proceed Inst Mech Eng H- J Eng Med* 2008; 222 part H: 129-143.



2.5 Patologia della valvola aortica

Prima di analizzare, nello specifico del nostro studio, le alterazioni patologiche e le complicanze associate all'alterazione morfologica della valvola nella sua conformazione bicuspidale, analizzeremo in questo capitolo la patologia valvolare nel

suo complesso, che può svilupparsi su una normale morfologia, per meglio definire successivamente le alterazioni patologiche conseguenti il difetto valvolare congenito e paragonare quadri che, come vedremo, possono essere comuni nelle due situazioni. Nel mondo occidentale, la patologia della valvola aortica ha prevalenza importante, stimata di circa 1,8% nella popolazione generale mentre ne colpisce 10,7% della popolazione sopra i 65 anni (41) e si manifesta nei due quadri più frequenti quali la stenosi e l'insufficienza.

2.5.1 Stenosi aortica

Si parla di stenosi della valvola aortica quando l'orifizio valvolare si riduce al di sotto dei valori normali ($3-4 \text{ cm}^2$). La stenosi aortica viene definita in base all'area valvolare residua, come segue (**Tabella 2-II**):

Entità della stenosi	Area disponibile
<i>Lieve</i>	$>1,5 \text{ cm}^2$
<i>Moderata</i>	$>1 \text{ e } <1,5 \text{ cm}^2$
<i>Grave</i>	$\leq 1 \text{ cm}^2$

Tabella 2-II: Definizione quantitativa della valvola aortica in base all'area residua dell'orifizio valvolare aortico dell'entità della stenosi della valvola aortica.

Le alterazioni emodinamiche si presentano in genere quando l'area valvolare si riduce a $0,75-1 \text{ cm}^2$, il gradiente medio è $> 50 \text{ mmHg}$ e il picco di gradiente sistolico è $> 50-70 \text{ mmHg}$.

2.5.1.1 Eziopatogenesi

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è localizzata più frequentemente a livello della valvola aortica. Tuttavia, l'ostruzione può anche verificarsi al di sopra della valvola (stenosi sopra valvolare) o al di sotto della valvola (stenosi sotto valvolare isolata) oppure può essere causata da miocardiopatia ipertrofica ostruttiva. La SA valvolare ha tre cause principali: congenita, reumatica e degenerativa (**Figura 2-14,15**). La SA valvolare senza concomitante valvulopatia mitralica è più comune negli uomini, raramente si verifica su base reumatica ed è solitamente di origine congenita o degenerativa.

I Congenita
II Acquisita:
A. Reumatica
B. Calcifica
C. cause rari:
1.Vegetazioni infettive ostruttive
2.Ipercolesterolemia tipo II in omozigosi
3.Malattia di Paget
4.LES
5.Valvola reumatoide
6.Ocronosi
7.Radiazioni

Tabella 2-III: Cause di Stenosi Valvolare Aortica. Hurst's The heart, 10th edition, pag.1668, tabella 56-1.

2.5.1.2 Stenosi aortica acquisita

Rimandiamo ai capitoli successivi il tema della patologia da causa congenita, che

nello specifico della valvola aortica bicuspidè sarà ampiamente trattato e ci soffermiamo quindi sulla patologia acquisita in modo da avere successivamente la possibilità di eseguire un confronto e comprenderne meglio i meccanismi.

La SA reumatica deriva da aderenza e fusioni delle commissure e delle cuspidi e dalla vascolarizzazione dei lembi e dell'anello valvolare, ciò porta a retrazione e irrigidimento dei bordi liberi delle cuspidi. Si sviluppano noduli calcifici su ambedue le superfici, e l'orifizio si riduce a una piccola apertura rotonda o triangolare (**Figura 2-14**). Come conseguenza, la valvola reumatica è spesso insufficiente oltre che stenotica. Il cuore presenta frequentemente altre stigmati proprie della cardiopatia reumatica, noduli di Aschoff nel miocardio e coinvolgimento mitralico (45). Con la diminuzione dei casi di febbre reumatica nelle nazioni industrializzate, la frequenza di SA reumatica è in diminuzione ma rappresenta ancora un problema sanitario importante essendo causa del 10-35% dei ricoveri cardiologici.

La SA calcifica degenerativa è correlata all'età (in passato detta senile) è attualmente la causa più comune di SA negli adulti e il motivo più frequente di AVR nei pazienti con SA. In uno studio ecocardiografico di popolazione, il 2% delle persone di 65 anni o più aveva una franca SA calcifica, mentre il 29% presentava sclerosi valvolare aortica senza stenosi, definita da Otto e coll. come ispessimento irregolare dei lembi valvolari aortici individuato mediante ecocardiografia senza significativa ostruzione e che si ritiene rappresenti un processo patologico più lieve e/o più precoce. Anche se considerate in precedenza come risultato di anni di fisiologico stress meccanico su di una valvola altrimenti normale, secondo le ipotesi più recenti questo processo degenerativo è secondario a modificazioni infiammatorie e proliferative, con

accumulo di lipidi, iperattività dell' ACE e infiltrazione di macrofagi e linfociti T, che determinano in definitiva la formazione di tessuto osseo in modo analogo alle calcificazioni vascolari. La progressiva calcificazione, inizialmente localizzata lungo la base delle linee di flessione, conduce all'immobilizzazione delle cuspidi (**Figura 2-14**). Questo processo può condurre di rado a una significativa IA.

La SA correlata all'età o la SA degenerativa calcifica condividono fattori di rischio con la calcificazione anulare mitralica e le due condizioni spesso coesistono. I fattori di rischio per lo sviluppo della SA calcifica sono simili a quelli della malattia vascolare aterosclerotica e comprendono elevati livelli sierici di colesterolo LDL e Lp(a), diabete, fumo e ipertensione. Non a caso, la sclerosi valvolare degenerativa si associa a un rischio aumentato di morte cardiovascolare e infarto miocardico.

Nella stenosi valvolare aortica aterosclerotica, una grave aterosclerosi coinvolge l'aorta e le altre arterie principali; questa forma di SA si verifica più frequentemente nei pazienti con grave ipercolesterolemia e si osserva nei bambini con iperlipoproteinemia di tipo II omozigote.

La SA calcifica si osserva in molte altre condizioni, quali la malattia di Paget dell'osso e l'insufficienza renale terminale.

L'interessamento reumatoide della valvola è una causa rara di SA e causa un ispessimento nodulare dei lembi valvolari con coinvolgimento della porzione prossimale dell'aorta.

L' ocronosi con alcaptonuria è un'altra rara causa di SA. Una SA emodinamicamente significativa porta a grave ipertrofia concentrica del ventricolo

sinistro, con cuori che giungono a pesare sino a 1000 g. Il setto interventricolare spesso protrude nella cavità ventricolare destra. Quando sopravviene l'insufficienza ventricolare sinistra, il ventricolo si dilata, l' atrio sinistro si ingrandisce e si verificano modificazioni, secondarie all'ipertensione atriale sinistra, a livello del letto vascolare polmonare, nelle sezioni cardiache destre e nel letto venoso sistemico. La SA isolata può causare ipertensione polmonare significativa ma ciò è meno comune rispetto ai pazienti con valvulopatia mitralica associata (44).

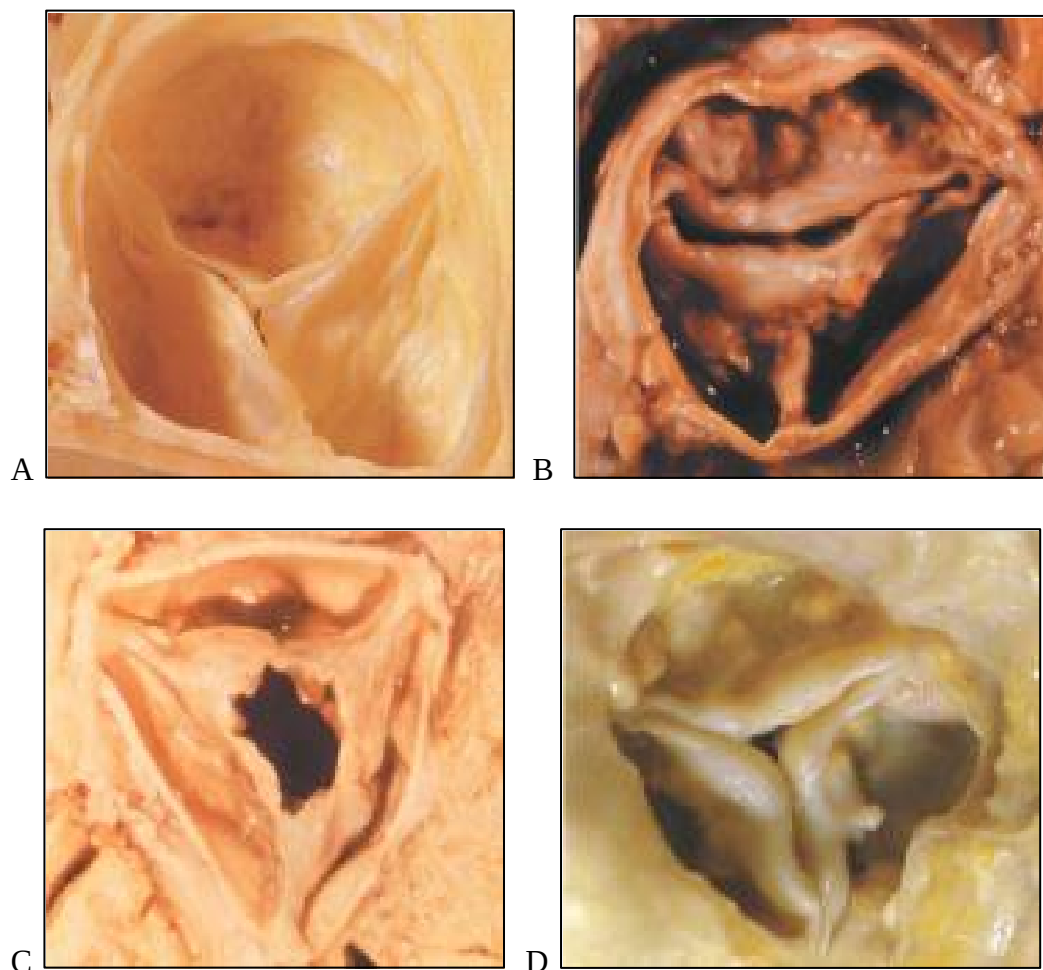


Figura 2-14: Tipi più comuni di stenosi valvolare aortica. A, Valvola aortica normale. B, Stenosi aortica bicuspidale congenita. Un rafe è presente a ore 6. C, Stenosi aortica reumatica. Le commissure sono fuse con orifizio centrale fisso. D, Stenosi aortica calcifica degenerativa. Da E. Braunwald : Stenosi aortica. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed., pag.1583.

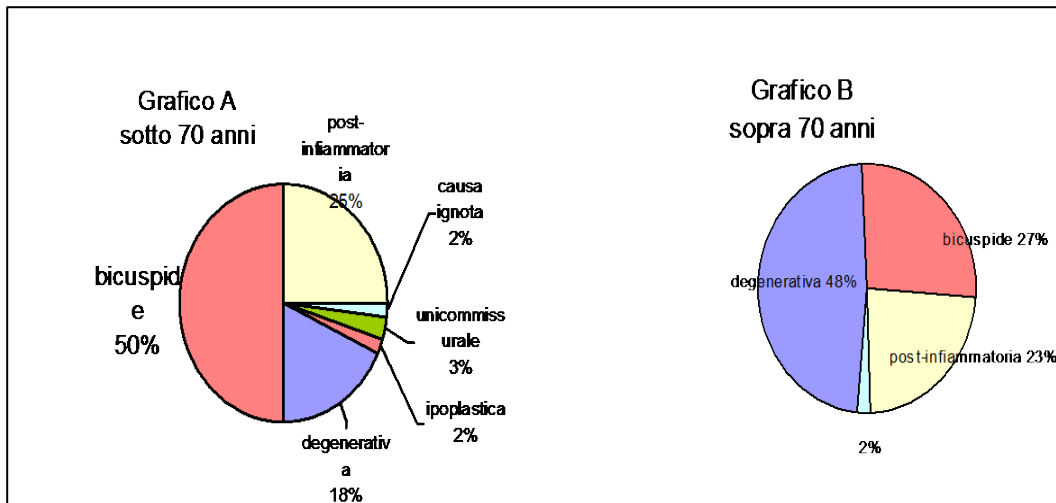


Figura 2-15: Cause della stenosi aortica, dimostrate per due gruppi d'età. Nel gruppo <70 anni (grafico A), la calcificazione della valvola bicuspidale si riscontra nella metà dei pazienti operati. Nel gruppo >70 anni (grafico B), la degenerazione calcifica è responsabile per la metà degli interventi. Elsevier Masson ed. 2007, pag.1583

2.5.1.3 Fisiopatologia

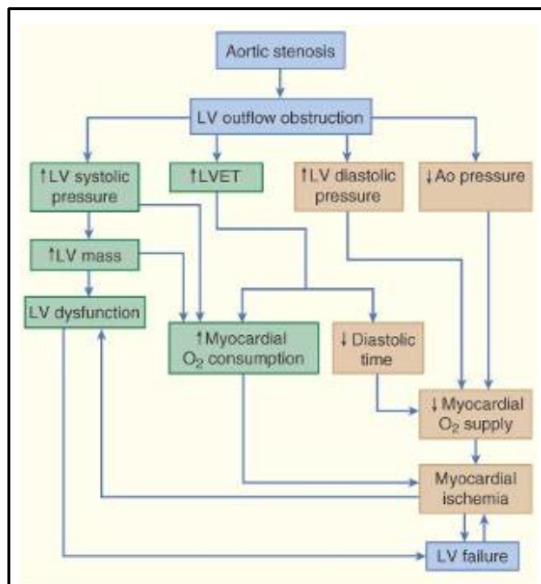


Figura 2-16: Fisiopatologia della stenosi aortica. L'ostacolo all'efflusso del ventricolo sinistro (LV) causa un aumento della pressione sistolica del LV e un aumento del tempo di eiezione del LV (LVET), un aumento della pressione diastolica del LV e una riduzione della pressione aortica (PAo). L'aumento della pressione sistolica con il sovraccarico di volume aumenta la massa del LV e ciò può portare a disfunzione ed insufficienza del LV. L'aumento della pressione sistolica del LV, della massa, e del LVET incrementa il consumo miocardico di ossigeno (O₂). L'aumento del LVET causa una riduzione del tempo diastolico (tempo di perfusione miocardica). L'aumento della pressione diastolica del LV e la diminuzione della PAo diastolica riducono la pressione di perfusione coronarica. La diminuzione del tempo diastolico e della pressione di perfusione coronarica riducono l'apporto di O₂ al miocardio. L'aumento del consumo miocardico di O₂ e la riduzione dell'apporto di O₂ al miocardio causano ischemia miocardica, con ulteriore peggioramento della funzione del LV. Da E. Braunwald: Stenosi aortica. In: Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare, settima edizione; Elsevier Masson ed. pag.1585.

La presenza di un ostacolo allo svuotamento del ventricolo sinistro durante la sistole comporta necessariamente un incremento della pressione nel ventricolo sinistro al fine di poter imprimere al sangue l'accelerazione necessaria per superare l'ostacolo

creatosi mantenendo invariata la gittata cardiaca. Perché la stenosi dia segno di sé, l'area valvolare aortica deve ridursi a circa $1/4$ dell'area normale. Normalmente l'orifizio valvolare aortico dell'adulto possiede un'area compresa tra i 3.0 ed i 4.0 cm^2 . Per parlare di stenosi valvolare aortica severa l'area valvolare deve essere inferiore ad 1 cm^2 . Il principale meccanismo di compenso con il quale il ventricolo sinistro fronteggia l'incremento della pressione sistolica necessaria per superare l'ostacolo, è rappresentato dalla ipertrofia ventricolare.

La stenosi aortica nell'adulto si sviluppa gradualmente cosicché il ventricolo può adeguarsi al sovraccarico pressorio mediante un'ipertrofia concentrica caratterizzata cioè dall'aumento dello spessore di parete, proporzionale per lo più al grado di stenosi, secondo un meccanismo "adattativo" di moltiplicazione del numero delle unità contrattili denominate miofibrille, dall'epicardio verso l'endocardio, noto come replicazione in parallelo.

Il risultato è l'aumento della massa miocardica senza dilatazione della cavità ventricolare sinistra: per effetto di questa ipertrofia, ogni miofibrilla è sottoposta in sistole alla stessa tensione per unità contrattile di un cuore normale in modo che il paziente rimanga a lungo asintomatico.

Se l'aumento della massa miocardica rappresenta nelle fasi iniziali un meccanismo fondamentale di compenso della stenosi, essa conduce nel tempo ad uno squilibrio tra le richieste di ossigeno delle fibre miocardiche, sempre maggiore anche in condizioni di riposo, e la ridotta fornitura di ossigeno al miocardio ipertrofico permesso da un circolo coronarico incapace di ulteriori cambiamenti emodinamici

che favoriscano un aumento della sua portata. Inoltre in considerazione della riduzione della gittata sistolica come conseguenza della stenosi aortica, anche il circolo coronarico viene rifornito di un volume per sistole inferiore al normale e questo contribuisce ad esacerbare lo squilibrio tra aumento delle richieste di O₂ e ridotta fornitura di esso alla massa miocardica.

Questo squilibrio risulta, clinicamente, nei pazienti con stenosi aortica in ischemia miocardica, con possibili eventi transitori del tipo angina, aritmie parossistiche, episodi sincopali oppure morte improvvisa.

L'ipertrofia concentrica ha anche un'altra avversa conseguenza: essa interferisce infatti con le proprietà diastoliche ventricolari (ridotta compliance del ventricolo) aumentando la rigidità diastolica e compromettendo il rilascio delle fibre miocardiche. L'aumento della pressione diastolica ventricolare sinistra senza dilatazione della camera ventricolare, indice della disfunzione diastolica del ventricolo, è precoce e dipende dalla ipertrofia concentrica miocardica.

La rigidità di parete che si viene a determinare comporta un aumento della resistenza al riempimento diastolico e pertanto un aumento della pressione telediastolica che si traduce nell'incapacità del cuore di modulare il ritorno venoso in modo proporzionale alle necessità di massima (incapacità del reclutamento del precarico).

Le elevate pressioni di riempimento sono responsabili del sintomo clinico della dispnea da sforzo e a riposo, ed inoltre fungono da cofattori nella genesi dell'edema polmonare.

In questa fase, fondamentale risulta l'integrità e il corretto funzionamento dell'atrio

che per mezzo della sua sistole contribuisce in modo determinante al riempimento ventricolare sinistro, vincendo in parte l'aumento della pressione telediastolica ventricolare.

In conclusione l'insufficienza cardiaca nella stenosi aortica interviene con ipertrofia inizialmente adeguata, contrattilità per lo più conservata, volume cardiaco normale o poco aumentato, utilizzazione ed esaurimento della limitata riserva di precarico (*preload-afterload mismatch*).

Quando i compensi meccanici sono inadeguati, compaiono i segni di scompenso ventricolare sinistro. In questa fase il ventricolo sinistro non è più in grado di fronteggiare il progressivo aumento dell'ostacolo meccanico costituito dalla stenosi (post-carico), mediante incrementi della pressione e del volume di riempimento (pre-carico). Il ventricolo è disfunzionante sia nella funzione diastolica che nella funzione sistolica. La gittata cardiaca e la frazione d'eiezione sono ridotte già a riposo.

2.5.1.4 Manifestazioni cliniche

I sintomi cardinali sono dispnea, angina e sincope; si manifestano tardivamente, dopo anni di ostruzione.

- Angina: si verifica anche con arterie coronarie normali. E' causata da uno squilibrio tra apporto e domanda di ossigeno;
- Dispnea: compare a causa delle pressioni diastoliche elevate nel VS che aumentano con l'esercizio. Con il deterioramento della funzione del VS (o se insorge FA) sopravvengono ortopnea o DPN;

- Sincope sotto sforzo o vertigini: le possibili ragioni sono: -pressione intramurale elevata durante l'esercizio, con stimolazione dei barocettori ad indurre bradicardia e vasodilatazione; -vasodilatazione dei muscoli scheletrici durante l'esercizio senza aumento della gittata cardiaca o disturbi aggiuntivi del ritmo;
- Sviluppo di blocco AV completo: per la calcificazione dell'anello aortico che si estende nel setto interventricolare alto;
- Emboli sistemici: spesso retinici o cerebrali. Il sintomo di esordio può essere l'amnesia fugace, specialmente quando la valvola è calcifica. All'oftalmoscopia si possono apprezzare piccoli granelli di calcio e/o emboli piastrinici incuneati nelle arteriole retiniche;
- Morte improvvisa: si può verificare nel 7,5% dei casi, anche prima che si sviluppino severe alterazioni dell'ECG, ad es. nei bambini;
- Endocardite infettiva;
- Scompenso cardiaco congestizio: la stenosi aortica severa si può manifestare per la prima volta come un CHF con cuore ingrandito, volume del polso molto basso e soffi lievi o addirittura non udibili (46);

2.5.1.5 Esame obiettivo

Polsi arteriosi deboli e ritardati con fremito carotideo. Sdoppiamento dell'itto; A2 debole o assente; T4 frequente. Presenza di soffio sistolico a diamante maggiore o uguale a 3/6, spesso accompagnato da un fremito sistolico (**Figura 2-17**).

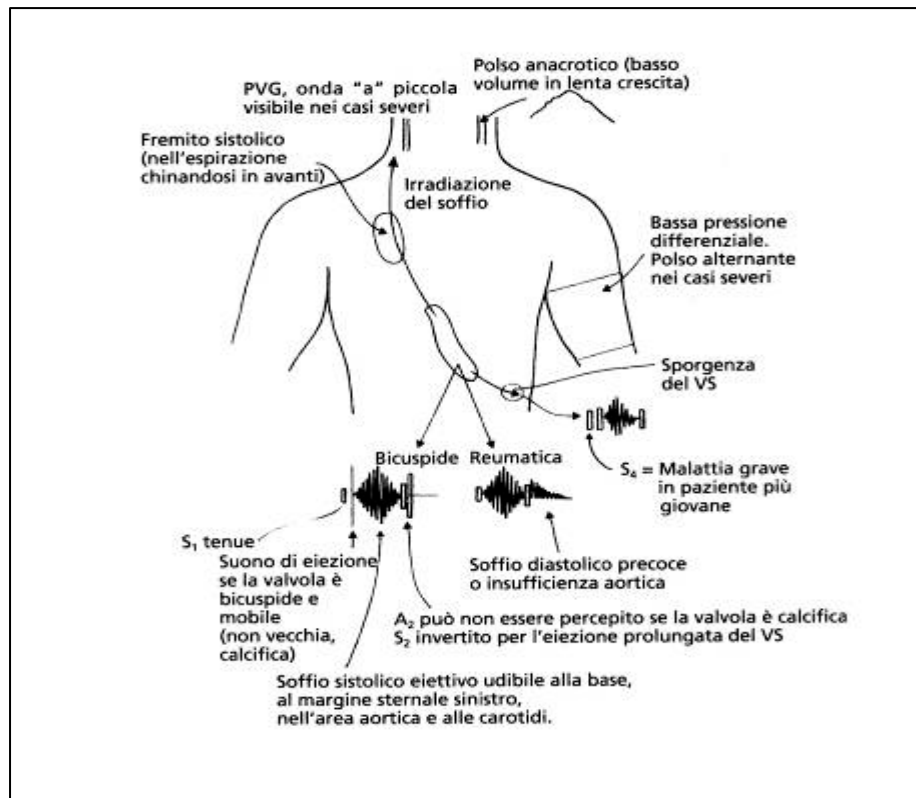


Figura 2-17: Segni tipici della stenosi aortica. Da R. H. Swanton: *Stenosi aortica*. In: *Cardiologia*, quinta ed. 2005; Verducci Editore, pag.77.

2.5.1.6 Lesioni concomitanti

Oltre al fatto che una anomalia della valvola aortica possa coesistere con una stenosi sottovalvolare, entrambe le lesioni possono manifestarsi unitamente ad altri difetti cardiovascolari congeniti, quali:

- Stenosi della valvola aortica (valvola bicuspidale)+ coartazione dell'aorta (ad es. nella sindrome di Turner);
- Stenosi della valvola aortica + coartazione + PDA;
- DIV + SP;
- Come componente della sindrome del cuore sinistro ipoplastico;
- TGA corretta;
- Stenosi sopralvalvolare con stenosi di branca dell'arteria polmonare (46).

2.5.1.7 Esami strumentali

- ECG:
 - Dovrebbe mostrare un ritmo sinusale. Se vi è FA, sospettare anche una malattia valvolare mitralica o cardiopatia ischemica;
 - P mitrale con componenti prominenti dell'onda P negativa in V (dovuti a LVEDP elevata);
 - Ipertrofia del VS;
 - “Aspetto da sovraccarico” nelle derivazioni toraciche laterali. Nei bambini si verifica spesso una iniziale inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori. Una stenosi aortica di grado severo si può verificare in bambini con ECG normale;
 - Deviazione assiale sinistra dovuta all'emiblocco anteriore sinistro;

- Scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni toraciche anteriori;
- Blocco di branca sinistro o blocco completo con anello calcifico (5% dei casi).
- In seguito alla sostituzione della valvola aortica vi è spesso una regressione, graduale negli anni, delle alterazioni delle onde P e T, nonché una riduzione di voltaggio del VS man mano che si riduce la massa di tale ventricolo.

• RX torace può mettere in evidenza:

- Ipertrofia ventricolare sinistra;
- Valvola aortica calcifica (età > 40 anni); il calcio nella proiezione laterale sarà superiore e anteriore alla scissura obliqua;
- Dilatazione posteriore dell'aorta ascendente (non specifica per la stenosi valvolare, ad es. può verificarsi con un anello fibromuscolare nella stenosi sottovalvolare);
- Congestione venosa polmonare con segni di LVF;
- In caso di coartazione aortica sarà possibile ricercare le incisure costali e la gibbosità piccola o "doppia" dell'aorta.

• Ecocardiografia può mostrare i seguenti reperti:

- Valvola bicuspidale (linea di chiusura eccentrica) con apertura valvolare ridotta;
- Valvola calcifica (bande ecoiche multiple);
- Ipertrofia VS; sarà opportuno valutare la funzione del VS;
- Ondeggiamento diastolico del lembo mitralico anteriore se è presente anche insufficienza aortica;

- Valutazione del gradiente trans valvolare al Doppler.
- Cateterismo cardiaco (**Figura 2.18**) consente di:
 - Documentare il gradiente della valvola aortica o calcolare l'area della valvola;
 - Valutazione della funzione del VS;
 - Esecuzione della coronarografia per documentare una eventuale CAD e controllare l'anatomia degli orifizi coronarici. La valvola aortica bicuspidè è associata ad una arteria coronaria sinistra dominante e ad un tronco comune breve;
 - Controllare la radice aortica (46).

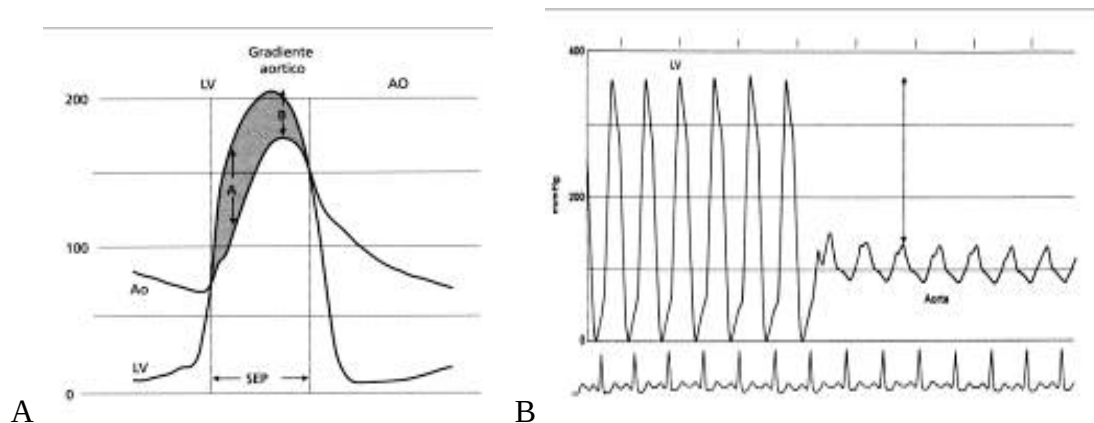


Figura 2-18: A) Registrazione simultanea della pressione ventricolare sinistra (LV) e dell'aorta (AO) in un paziente con stenosi aortica lieve. A: il picco di gradiente istantaneo di 54 mmHg è maggiore di B: il gradiente differenziale tra i due picchi è di 32 mmHg. PES è il periodo di eiezione sistolica. B) Stenosi aortica severa: spostamento del catetere dal ventricolo sinistro (pressione di 360/0-40 mmHg) in aorta (pressione di 130/80 mmHg). Il gradiente differenziale (freccia) è di 230 mmHg. Da R. H. Swanton: *Stenosi Aortica*. In: *Cardiologia*, quinta ed. 2005; Verducci Editore, pag. 80.

2.5.1.8 Storia naturale

Contrariamente alla SM, che causa sintomi quasi subito, i pazienti con SA grave possono rimanere asintomatici per molti anni nonostante la presenza di una grave

ostruzione.

Il gradiente pressorio sistolico può superare i 150 mmHg, e il picco pressorio sistolico ventricolare sinistro può raggiungere circa i 300 mmHg con un aumento relativamente modesto delle dimensioni cardiache globali all'esame radiologico e con normali volumi ventricolari sinistri telediastolici e telesistolici.

I pazienti con SA cronica grave tendono a non manifestare sintomi cardiovascolari sino a una fase relativamente avanzata nel corso della malattia. Così, si ha un lungo periodo di latenza durante il quale la mortalità e la morbilità sono abbastanza basse.

Tuttavia, l'ostruzione è progressiva e spesso insidiosa; l'area valvolare aortica in base

ai dati di uno studio si riduce in media di $0,12 \text{ cm}^2$ all'anno, con associato un incremento medio della velocità del jet aortico pari a $0,32 \text{ m/sec}$ all'anno e un incremento del gradiente medio di 7 mmHg all'anno. La velocità di progressione è molto variabile e difficile da predire nei singoli pazienti. Quando insorgono i

sintomi, l'area valvolare è, in media, pari a $0,6 \text{ cm}^2$ ma la severità della stenosi da sola non determina la presenza o la gravità dei sintomi. Un paziente può sviluppare

sintomi con un'area valvolare di $1,0 \text{ cm}^2$, mentre altri possono rimanere asintomatici

pur avendo un'area valvolare di $0,6 \text{ cm}^2$ e alti gradienti di pressione sistolica. In ogni

caso, la severità della SA non è predittiva della possibilità che i sintomi si sviluppino nel tempo. La maggior parte dei pazienti con velocità di picco valvolari aortiche maggiori di 4 m/sec svilupperà sintomi nell'arco di 3-4 anni (**Figura 2-19A**), soprattutto se vi è una marcata calcificazione valvolare o un aggravamento della SA durante l'esecuzione di esami seriati. Così, la combinazione di alta velocità del jet

aortico, gravi calcificazioni valvolari e una severità crescente della stenosi identifica i pazienti con un'elevata probabilità di subire un intervento chirurgico entro pochi anni.

Una volta che i pazienti con SA sviluppano angina pectoris o sincope, la sopravvivenza media è di 1-3 anni (**Figura 2-19B**). Tra i pazienti sintomatici con SA grave, la prognosi è peggiore quando il ventricolo sinistro è scompensato e la portata cardiaca e il gradiente trans-valvolare sono bassi.

I pazienti asintomatici hanno una prognosi eccellente. La morte improvvisa, come la sincope, nei pazienti con SA grave può dipendere da ipoperfusione cerebrale successiva ad aritmie. Anche se la SA è una malattia potenzialmente letale, la morte (anche quando improvvisa) generalmente si verifica nei pazienti sintomatici. Un gran numero di Autori che hanno seguito i pazienti asintomatici con SA critica ha riscontrato che la morte improvvisa è estremamente rara in questo gruppo (**Tabella 2-IV**). Su 449 pazienti asintomatici con SA critica, solo 4 (<1 %) sono andati incontro a morte improvvisa mentre erano ancora senza sintomi (di sicuro una mortalità non superiore a quella dell'intervento chirurgico) (44).

In conclusione si può dire che la prognosi della stenosi aortica, soprattutto severa, è peggiore della prognosi delle numerose patologie neoplastiche (47). L'anamnesi e l'esame obiettivo rimangono le armi essenziali nella diagnosi della malattia, mentre la conferma viene dall'ecocardiografia (48).

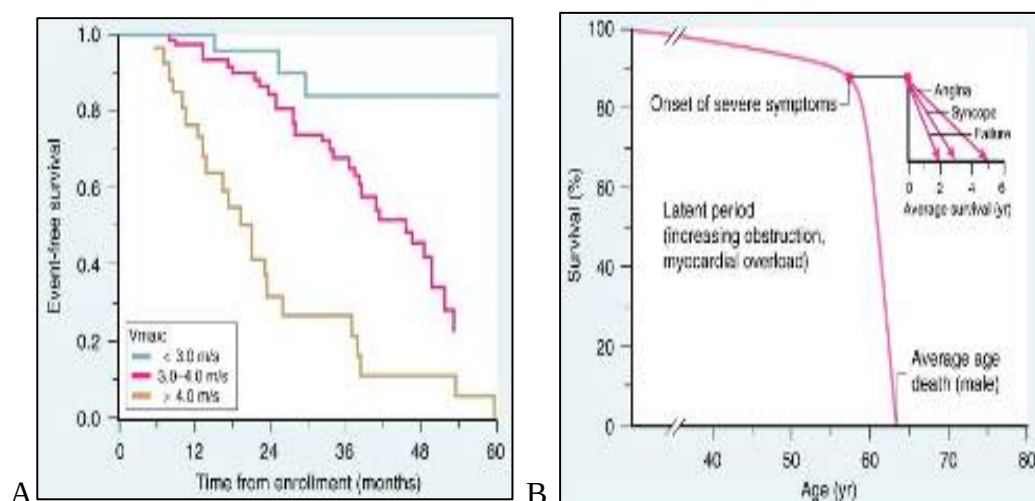


Figura 2-19: A) Storia naturale di pazienti asintomatici con stenosi aortica. La velocità iniziale del jet aortico (Vmax) consente di stratificare i pazienti sulla base della probabilità di sviluppare nel tempo sintomi che giustificano la sostituzione valvolare. La maggior parte degli "eventi" in questa serie sono stati lo sviluppo di sintomi che hanno reso necessaria la sostituzione valvolare aortica. B) Storia naturale della stenosi aortica non sottoposta a trattamento chirurgico. L'esordio dei sintomi identifica i pazienti con rischio elevato di morte nei successivi 2 anni. Da E. Braunwald: *Stenosi Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1587-1590.

Study, Year	Number of Patients	Mean Follow-up (Year)	Severity of Aortic Stenosis	Sudden Death Without Symptoms (no. of Patients)	Comments
Chizner et al, 1980	8	5.7	AVA < 1.1 cm ²	0	Retrospective study
Turina et al, 1987	17	2.0	AVA < 0.9 cm ²	0	Retrospective study
Horstkotte and Loogen, 1988	35	"years"	AVA = 0.4-0.8 cm ²	3	Retrospective study
Kelley et al, 1988	51	1.5	PV = 3.5-5.8 m/s	0	Prospective study
Pelikka et al, 1990	113	1.7	PV > 4.0 m/s	0	Prospective study
Faggiano et al, 1992	37	2.0	AVA = 0.85 ± 0.15 cm ²	0	Prospective study
Otto et al, 1997	114	2.5	PV = 3.6 ± 0.6 m/s	0	Prospective study
Rosenhek et al, 2000	106	2.3	PV > 4 m/s	1	Prospective study
Total	499	2.1		4	Average risk of sudden death ~0.4%/yr

AVA = aortic valve area; PV = peak instantaneous velocity.

Updated from Bonow RO, Carabello BA, de Lencastre AC, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 32:1486, 1998.

Tabella 2-IV: Storia Naturale della stenosi aortica: Studi più importanti. E. Braunwald: *Stenosi aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1591

2.5.1.9 Trattamento

a. Terapia medica

I pazienti con SA grave nota che sono asintomatici devono essere sollecitati a riferire immediatamente la comparsa di un qualunque sintomo che possa essere correlato alla SA. I pazienti con ostruzione critica devono essere messi in guardia affinché evitino attività sportive e fisiche intense. Tuttavia, queste restrizioni non si applicano ai pazienti con ostruzione lieve. Bisogna spiegare la necessità della profilassi per l'endocardite infettiva. Dato il progressivo aumento della gravità dell'ostruzione, è necessaria una valutazione periodica non invasiva con ecocardiografia Doppler. I gradienti ottenuti tramite esame Doppler aumentano da 4 a 8 mmHg per anno e l'area valvolare diminuisce da 0,2 a 0,3 cm² all'anno. Nei pazienti con ostruzione di lieve entità, queste misurazioni devono essere ripetute ogni 2 anni. Nei pazienti asintomatici con gravi ostruzioni, bisogna effettuare ecocardiografie di controllo ogni 6-12 mesi, con una particolare attenzione nell'evidenziare cambiamenti della funzione VS. Quando i pazienti adattano i loro stili di vita per alleviare i sintomi o attribuiscono l'astenia e la dispnea alla ridotta attività fisica o all'invecchiamento, è possibile che essi non riconoscano i primi sintomi come un importante campanello di allarme. La prova da sforzo può essere utile nei pazienti in apparenza asintomatici per evidenziare sintomi occulti, una limitata capacità di esercizio e anormali risposte della pressione sanguigna. Il test da sforzo deve essere assolutamente evitato nei pazienti sintomatici.

I pazienti sintomatici con SA grave sono generalmente candidati all'intervento chirurgico, dal momento che la terapia medica ha ben poco da offrire. Tuttavia, la

terapia medica è necessaria nei pazienti che sono considerati inoperabili (di solito a causa di patologie concomitanti che precludono l'intervento). I glicosidi digitali sono indicati se il volume ventricolare è aumentato o la FE ridotta. Benchè i diuretici siano utili quando vi è un accumulo patologico di liquidi, devono essere impiegati con cautela poiché l'ipovolemia può ridurre l'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra, diminuire la portata cardiaca e provocare ipotensione ortostatica. Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela, tuttavia sono farmaci efficaci nel trattare pazienti sintomatici con disfunzione sistolica ventricolare sinistra non candidati per la chirurgia. La terapia deve essere iniziata a basse dosi con incrementi gradualmente fino alla dose ottimale, cercando di evitare l'ipotensione. I beta-bloccanti possono deprimere la funzione miocardica e indurre scompenso ventricolare sinistro e vanno evitati nei pazienti con SA. La fibrillazione o il flutter atriale si verificano in meno del 10% dei pazienti con SA grave, forse per l'insorgenza tardiva dell'ingrandimento atriale sinistro in questa condizione. Quando si riscontra una tale aritmia in un paziente con SA, bisogna considerare la possibilità di una valvulopatia mitralica associata. Quando si verifica la fibrillazione atriale, la rapida frequenza ventricolare può causare angina pectoris. La perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare e un'improvvisa caduta della portata cardiaca possono causare una grave ipotensione. Quindi, la fibrillazione atriale deve essere trattata prontamente, di solito con la cardioversione e bisogna ricercare un'eventuale valvulopatia mitralica ancora misconosciuta. Gli adulti con SA grave candidati alla terapia chirurgica devono eseguire una coronarografia. E' anche indicato il cateterismo del cuore sinistro se vi è una discrepanza tra il quadro clinico e i reperti ecocardiografici (44).

b. Trattamento chirurgico

Indicazioni all'intervento

Bambini. Le indicazioni chirurgiche, così come le tecniche e i risultati dell'intervento, dipendono dall'età del paziente, dal tipo di malformazione valvolare e dalla funzione del ventricolo sinistro. Nei bambini e negli adolescenti con SA congenita non calcifica, che più frequentemente hanno valvole aortiche bicuspidi, la semplice incisione delle valvole sotto visione diretta di solito determina un sostanziale miglioramento emodinamico con un basso rischio (tasso di mortalità <1 %). Quindi, questa procedura non è indicata soltanto nei pazienti sintomatici ma anche nei bambini e negli adolescenti asintomatici con SA grave, spesso definita dalla presenza di un orifizio effettivo calcolato minore di $0,8 \text{ cm}^2$ o $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \text{ BSA}$. Nonostante i benefici risultati emodinamici dopo questa procedura, la valvola non riacquista del tutto la normalità anatomica. Un flusso ematico turbolento attraverso la valvola può portare a un'ulteriore deformazione, calcificazione, comparsa di insufficienza valvolare e restenosi dopo 10-20 anni, richiedendo probabilmente un reintervento e la successiva sostituzione valvolare.

Adulti. Nella maggior parte degli adulti con una SA calcifica, la AVR è il trattamento chirurgico di scelta. Una funzione valvolare soddisfacente a lungo termine può non essere ripristinata anche se si impiegano attente procedure correttive sotto diretto controllo visivo, sebbene ciò sia possibile in un ristretto numero di soggetti selezionati. La AVR deve generalmente essere effettuata negli adulti che hanno evidenza emodinamica di grave ostruzione (orifizio valvolare aortico $<1,0 \text{ cm}^2$ o $<0,6$

2 2
cm /m BSA) e i cui sintomi si ritiene che derivino dalla SA. La AVR deve essere anche eseguita nei pazienti asintomatici con disfunzione VS progressiva o con una risposta ipotensiva all'esercizio. Benchè non sia stato condotto uno studio prospettico randomizzato e controllato, la mortalità a lungo termine nei pazienti asintomatici con SA critica e disfunzione del ventricolo sinistro sottoposti a intervento chirurgico sembra inferiore a quella dei pazienti trattati farmacologicamente che non subiscono un intervento. La AVR è anche indicata nei pazienti con stenosi grave sottoposti a un altro intervento cardiovascolare (p.es., bypass aortocoronarico o chirurgia dell'aorta o di un'altra valvola cardiaca). Poiché le protesi valvolari e le capacità chirurgiche continuano a migliorare, è probabile che i pazienti con SA grave diventeranno candidati all'intervento in stadi via via più precoci nella storia naturale della loro malattia, e molti cardiologi iniziano già a ridurre la soglia per l'esecuzione della AVR quando basata sulla severità della SA isolata. Attualmente, comunque, non viene raccomandata la sostituzione preventiva di una valvola aortica calcifica criticamente ristretta negli adulti asintomatici a meno che essi non abbiano una disfunzione VS progressiva o risposte emodinamiche anormali all'esercizio.

Stenosi aortica con disfunzione ventricolare sinistra. Il rischio chirurgico è maggiore nei pazienti con funzione VS compromessa (FE <0,35). In ogni caso, la loro prognosi è sfavorevole in assenza di intervento, la sopravvivenza complessiva è migliorata dall'AVR, e molti pazienti in questo gruppo hanno un significativo miglioramento clinico e un buon recupero funzionale dopo AVR. Quindi, in linea di massima la AVR deve essere proposta a questi pazienti. Persino gli ottantenni con disfunzione VS possono avere un aumento della sopravvivenza dopo AVR, sebbene il rischio peri-operatorio sia molto alto. Le eccezioni sono i pazienti con CHF avanzata o con

disfunzione VS correlabile con un precedente infarto miocardico piuttosto che con la SA. In acuto, nei pazienti con CHF è stato dimostrato che il nitro prussiato è sicuro ed efficace nel migliorare rapidamente le condizioni emodinamiche e può essere utilizzato nei pazienti critici in attesa di AVR.

Stenosi aortica con basso gradiente e bassa portata cardiaca. Pazienti con SA critica, grave disfunzione VS e bassa portata cardiaca (e quindi, basso gradiente pressorio transvalvolare) spesso creano dubbi diagnostici per il medico poiché la presentazione clinica e i dati emodinamici possono essere indistinguibili da quelli di soggetti con una miocardiopatia dilatativa e con una valvola calcifica non stenotica. Poiché le velocità attraverso la valvola aortica e le stime dell'area valvolare sono dipendenti dal flusso, un importante metodo per differenziare queste due condizioni è la rivalutazione dei parametri emodinamici durante temporanei aumenti del flusso, di solito ottenuti incrementando la gittata cardiaca con dobutamina durante ecocardiografia Doppler o cateterismo cardiaco. Pazienti con SA grave manifestano un aumento nel gradiente transvalvolare senza modificazioni dell'area della valvola durante infusione di dobutamina, mentre quelli senza SA hanno un aumento dell'area valvolare calcolata. L'ecocardiografia con dobutamina fornisce informazioni sulla riserva contrattile miocardica, che è un importante fattore predittivo del rischio operatorio e del miglioramento della funzione VS e della sopravvivenza dopo AVR in questi pazienti (44) (**Tabella 2-V**).

	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
AVR is indicated in patients with severe AS and any symptoms related to AS.	I	B	12, 89, 94
AVR is indicated in patients with severe AS undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to AS.	I	C	
AVR should be considered in high risk patients with severe symptomatic AS who are suitable for TAVI, but in whom surgery is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	97
AVR should be considered in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing fall in blood pressure below baseline.	IIa	C	
AVR should be considered in patients with moderate AS ^d undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with low flow, low gradient (<40 mmHg) AS with normal EF only after careful confirmation of severe AS. ^e	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with severe AS, low flow, low gradient with reduced EF, and evidence of flow reserve. ^f	IIa	C	
AVR should be considered in asymptomatic patients, with normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if the surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: • Very severe AS defined by a peak transvalvular velocity >5.5 m/s or; • Severe valve calcification and a rate of peak transvalvular velocity progression ≥0.3 m/s per year.	IIa	C	
AVR may be considered in symptomatic patients with severe AS low flow, low gradient, and LV dysfunction without flow reserve. ^f	IIb	C	
AVR may be considered in asymptomatic patients with severe AS, normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: • Markedly elevated natriuretic peptide levels confirmed by repeated measurements and without other explanations • Increase of mean pressure gradient with exercise by >20 mmHg • Excessive LV hypertrophy in the absence of hypertension.	IIb	C	

excluded. See text (evaluation of AS).

^fAlso termed contractile reserve.

be carefully

Tabella 2-V: Indicazioni alla sostituzione valvolare aortica. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart J 2012; 33:2451-2496.

Risultati

Il successo di una sostituzione della valvola aortica ottiene un sostanziale miglioramento clinico ed emodinamico nei pazienti con SA, IA o forme combinate. Nei pazienti senza franca insufficienza ventricolare sinistra, il rischio operatorio varia dal 2 al 5% nella maggior parte dei centri e, nei pazienti con meno di 70 anni, è stato riportato un rischio operatorio inferiore all'1 %.

Il Database della Society of Thoracic Surgeons National Committee ha riportato un

tasso di mortalità operatoria complessivo del 4% nei 32.968 pazienti sottoposti ad AVR isolata e del 6,8% nei 32.538 pazienti sottoposti ad AVR e bypass aortocoronarico. I fattori di rischio per una mortalità maggiore comprendono una classe NYHA elevata, la compromissione della funzione VS, l'età avanzata e la presenza di una concomitante coronaropatia. Il tasso di sopravvivenza attuale a 10 anni nei pazienti trattati chirurgicamente è circa 85%. I fattori di rischio di un decesso tardivo comprendono una classe NYHA elevata preoperatoria, l'età avanzata, una concomitante coronaropatia non trattata, una funzione VS già compromessa prima dell'intervento, aritmie ventricolari preoperatorie e una significativa IA associata.

Sebbene l'età sia un importante determinante del rischio, in molti centri di cardiocirurgia sta aumentando l'esperienza riguardo la possibilità di effettuare la AVR nei pazienti sintomatici con più di 70 o perfino oltre gli 80 anni con SA calcifica. I risultati della AVR sono spesso abbastanza soddisfacenti in questa fascia d'età, con significativi miglioramenti della qualità di vita e della sopravvivenza. In definitiva, l'età avanzata, di per sé, non deve essere considerata una controindicazione all'intervento sebbene vada addizionata al rischio complessivo. In questi pazienti deve essere rivolta particolare attenzione all'adeguatezza della funzione epatica, renale e polmonare.

In quasi tutti i pazienti i sintomi della congestione polmonare (dispnea da sforzo) e dell'ischemia miocardica (angina pectoris) sono alleviati. Anche i risultati emodinamici della AVR sono notevoli; gli elevati volumi telediastolici e telesistolici mostrano riduzioni significative. L'alterata funzione ventricolare ritorna alla norma

più frequentemente nei pazienti con SA che in quelli con IA o IM. Tuttavia, il dato predittore più potente della disfunzione VS postoperatoria è la disfunzione preoperatoria, ciò suggerisce che i pazienti devono, se possibile, essere operati *prima* che la funzione VS sia gravemente compromessa. L'aumento della massa ventricolare sinistra si riduce verso (ma non raggiunge) la norma entro 18 mesi dopo la AVR nei pazienti con SA, con ulteriore riduzione durante gli anni successivi. Anche l'ipertrofia dei miociti regredisce. La riserva di flusso coronarica e la funzione diastolica inoltre dimostrano un notevole miglioramento dopo AVR.

Quando l'intervento viene eseguito in pazienti con SA critica, franca insufficienza ventricolare sinistra, FE ridotta o bassa portata cardiaca (e quindi ridotto gradiente pressorio trans-valvolare), il rischio operatorio è più alto e i tassi di mortalità variano dall'8 al 20%, in rapporto alla capacità dell'equipe chirurgica e alla gravità dello scompenso cardiaco. Chiaramente, è preferibile effettuare la chirurgia prima che si sviluppi insufficienza cardiaca, ma un'operazione d'emergenza, persino nei pazienti con scompenso cardiaco, è talvolta salvavita. Data la prognosi infausta dei pazienti trattati farmacologicamente, a meno di patologie concomitanti che controindichino la chirurgia, di solito vi è poca alternativa all'immediata eliminazione meccanica dell'ostruzione.

Nei pazienti con SA e coronaropatia ostruttiva (una combinazione relativamente frequente), la AVR e la rivascolarizzazione miocardica devono essere eseguite insieme. Benché il rischio della AVR sia aumentato quando è associata al bypass aortocoronarico il rischio chirurgico aumenta ancora di più quando una grave coronaropatia non venga trattata. La possibilità di evitare un'importante ischemia

miocardica nel periodo perioperatorio è un fattore

fondamentale per ridurre la mortalità operatoria in questi pazienti. Le caratteristiche cliniche che si sono dimostrate in grado di aumentare il rischio della AVR, come riportato in diverse casistiche, sono elencate nella Tabella VI. C'è stato un crescente interesse nell'effettuare la AVR attraverso un'incisione molto piccola, generalmente una sternotomia trasversale, la "chirurgia minimamente invasiva". Benché i vantaggi (degenza ospedaliera più breve, minore danno tissutale, migliori risultati estetici) siano chiari, la procedura è tecnicamente difficile e il tasso di mortalità può, in realtà, essere maggiore rispetto all'approccio standard (44).

c. Intervento di valvuloplastica nella stenosi aortica

La valvuloplastica aortica con palloncino (*Balloon Aortic Valvuloplasty*, BAV) è un'alternativa alla valvulotomia aortica sempre più promettente nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti con SA congenita non calcifica ma la sua utilità è piuttosto limitata negli adulti con SA calcifica. Una serie di cateteri da dilatazione con palloncino viene fatta avanzare lungo una guida posizionata all'apice del ventricolo sinistro. La risoluzione dell'ostruzione avviene attraverso la rottura dei noduli di calcio, la separazione delle commissure fuse e lo stiramento dell'anello valvolare aortico. Sebbene la risposta dei pazienti adulti con SA calcifica sia molto variabile, la BAV produce una iniziale riduzione dell'ostruzione nella maggior parte dei pazienti, con un iniziale incremento dell'area valvolare di $0,5-0,8 \text{ cm}^2$ circa e una riduzione del gradiente medio transvalvolare di circa 55-29 mmHg. Nei pazienti con

funzione VS depressa sottoposti a BAV la FEVS tende ad aumentare. In aggiunta alla mortalità periprocedurale (3%) un ulteriore 6% dei pazienti presenta gravi complicanze come la perforazione miocardica, l'infarto miocardico e una IA grave.

Il principale svantaggio della BAV negli adulti con SA critica e calcifica è la restenosi cicatriziale che si verifica nel 50% circa dei pazienti entro 6 mesi. I sintomi si riducono di gravità nella maggior parte dei pazienti ma recidivano nel 30% circa entro 6 mesi. I tassi di mortalità a 1 mese e a 1 anno sono inaccettabilmente elevati, e sono dovuti alla frequenza di restenosi e allo scarso aumento medio dell'area valvolare aortica.

Sebbene i risultati globali a medio termine (6-12 mesi) della BAV siano deludenti, questa procedura ha un ruolo, sia pur limitato, nel trattamento della SA grave calcifica in pazienti selezionati non candidabili all'intervento chirurgico, come, ad esempio, i pazienti in shock cardiogeno conseguente a SA critica, pazienti con grave insufficienza cardiaca che sono a rischio operatorio estremamente elevato come ponte alla AVR e, infine, in quelli che presentano gravi patologie concomitanti tali da precludere l'intervento e in quelli con SA critica che rifiutano il trattamento chirurgico. Nella maggior parte dei casi, i pazienti con SA critica che necessitano di un intervento di chirurgia non cardiaca urgente devono essere sottoposti a tale intervento. La BAV preoperatoria ha un ruolo molto limitato in questi pazienti. Negli adulti con SA calcifica, la BAV *non* sostituisce l'intervento chirurgico (come può fare la BMV nei pazienti con SM). Per di più, il nitroprussiato può essere una terapia maggiormente disponibile ed efficace per la gestione a breve termine dei pazienti con scompenso cardiaco grave, ma è necessaria maggiore esperienza clinica con questo

farmaco prima che vengano elaborate raccomandazioni relative al suo uso in questo contesto (44).

d. TAVI (Transcatheter aortic Valve Implantation): trattamento transcateretere per la sostituzione valvolare aortica

Il primo impianto di protesi aortica per via percutanea è stato effettuato da Alain Cribier¹¹ nel 2002. Da allora, sono stati perfezionati ed introdotti in commercio due tipi di dispositivi per il trattamento transcateretere della valvulopatia aortica: la CoreValve e la Edwards SAPIEN Valve. Queste due bioprotesi possiedono delle peculiarità per quanto riguarda le caratteristiche e la tecnica di impianto.

La Edwards SAPIEN Valve (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) presenta tre lembi di pericardio bovino (equino nella prima fase di produzione), montati su uno stent di acciaio espandibile con pallone. Sono valvole applicabili attraverso differenti accessi mini-invasivi come l'approccio transfemorale, transapicale, trans-succlavio e trans-aortico.

Il CoreValve Revalving System (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA) è una protesi costituita, nella sua prima fase di produzione, da lembi di pericardio bovino, successivamente porcino, montati su uno stent di nitinolo autoespandibile. Viene introdotta per via transarteriosa (femorale o succlavia).

Queste sono le uniche due valvole disponibili, allo stato dell'arte, per l'impianto nell'uomo. Tuttavia, sono già in fase di sperimentazione, ancora allo stadio preclinico, numerosi altri tipi di dispositivi.

La scelta di questi tipi di dispositivi valvolari è limitata ad un gruppo di pazienti con elevato rischio correlato alla chirurgia aortica tradizionale e la selezione di questi

pazienti richiede un'attenta valutazione da parte di un Heart-Team multidisciplinare (Cardiologi-Cardiochirurghi-Cardioanestesisti) che prenderà in considerazione i rispettivi vantaggi/svantaggi di entrambe le tecniche. Le indicazioni a questo tipo d'intervento possono essere riassunte come segue: EuroSCORE $\geq$ 20%, STSscore $\geq$ 10%, fragilità e condizioni come aorta a porcellana, pregressa radioterapia al torace, pregresso intervento di bypass coronarico grafts anche in pazienti con EuroSCORE log $<$ 20% ed STS $<$ 10% devono essere sottoposti ad un giudizio clinico da parte dell'Heart-Team e considerati come candidati all'utilizzo di tale tecnica. La Tabella sottostante riassume infine, raccomandazioni e controindicazioni all'utilizzo di tale tecnica (**Tabella 2-VI**).

A	Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
	TAVI should only be undertaken with a multidisciplinary 'heart team' including cardiologists and cardiac surgeons and other specialists if necessary.	I	C	
	TAVI should only be performed in hospitals with cardiac surgery on-site.	I	C	
	TAVI is indicated in patients with severe symptomatic AS who are not suitable for AVR as assessed by a 'heart team' and who are likely to gain improvement in their quality of life and to have a life expectancy of more than 1 year after consideration of their comorbidities.	I	B	99
	TAVI should be considered in high-risk patients with severe symptomatic AS who may still be suitable for surgery, but in whom TAVI is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	97

^aContraindication when using the current devices.

transcatheter aortic valve implantation.

Tabella 2-VI: A. Raccomandazione all'utilizzo dell'impianto transcateretere nella stenosi valvolare aortica. B. Controindicazioni relative e assolute nell'utilizzo di tale tecnica. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart J 2012; 33:2451-2496.

2.5.2 Insufficienza Aortica

Con il termine di insufficienza valvolare aortica viene indicato il reflusso di sangue durante la fase diastolica dall'aorta al ventricolo sinistro. Tale rigurgito può essere la conseguenza tanto di alterazioni strutturali dei lembi valvolari quanto essere la conseguenza di alterazioni della radice aortica. Tra i pazienti con *IA pura* che vanno incontro a sostituzione valvolare, la percentuale di quelli con malattia della radice aortica è aumentata stabilmente negli ultimi decenni. Questa attualmente rappresenta l'eziologia più comune ed è responsabile di più del 50% di tutti i casi in alcune statistiche (44).

2.5.2.1 Eziopatogenesi

I insufficienza aortica pura: A. processi cicatriziali post-infiammatori con retrazione dei lembi (febbre reumatica, artite reumatoide, spondilite anchilosante) B. endocardite infettiva C. trauma D. valvola bicuspidale E. deterioramento della bioprotesi valvolare F. cause rare 1. LES 2. malattia di Takayasu
II insufficienza aortica secondaria alla malattia della radice aortica: A. ectasia annulo-aortica (s. Marfan) B. dissezione aortica C. aortite luetica D. dilatazione aortica degenerativa

Tabella 2-VII: Cause d' insufficienza aortica

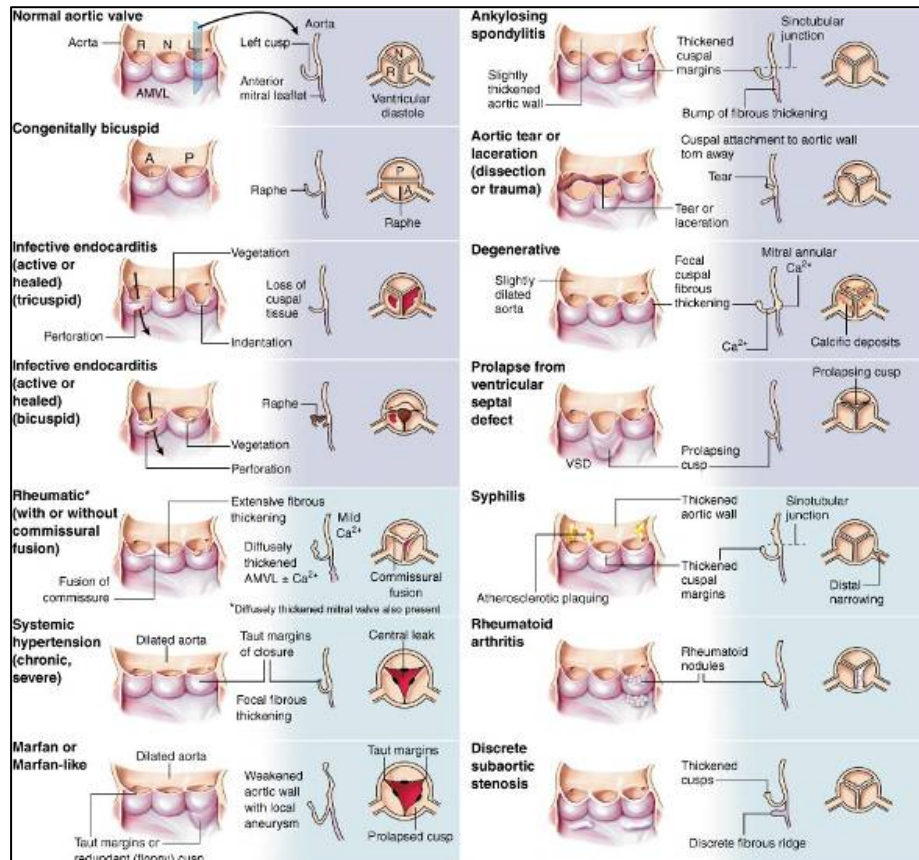


Figura 2-20: Schema che illustra le varie cause di insufficienza aortica pura. AMVL = lembo mitralico anteriore; R = cuspidi destra; L = cuspidi sinistra; N = cuspidi non coronarica; A = cuspidi anteriore; P = cuspidi posteriore; VSD = difetto del setto interventricolare. Da E. Braunwald: *Insufficienza Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1594.

2.5.2.2 Patologia valvolare

La malattia reumatica è una causa comune di patologia primitiva della valvola aortica che porta a insufficienza. Le cuspidi vengono infiltrate da tessuto fibroso e si retraggono, un processo che impedisce la loro apposizione durante la diastole e che di solito comporta rigurgito all'interno del ventricolo sinistro attraverso un difetto situato nella porzione centrale della valvola (**Figura 2-20**). La concomitante fusione delle commissure può limitare l'apertura della valvola, producendo una steno-

insufficienza aortica combinata; è anche frequente un certo grado di interessamento della valvola mitrale.

Altre cause valvolari primitive di IA comprendono la SA calcifica degli anziani, in cui è presente un certo grado (di solito lieve) di insufficienza nel 75% dei pazienti; l'endocardite infettiva, in cui l'infezione può distruggere o provocare la perforazione di un lembo, o le vegetazioni possono ostacolare il perfetto accollamento delle cuspidi; e i traumi che provocano una lacerazione dell'aorta ascendente, nei quali la perdita di sostegno delle commissure può causare prolasso di una cuspide aortica. Anche se negli adulti la complicità più comune di una valvola bicuspidale congenita è la stenosi, la chiusura incompleta e/o il prolasso di una valvola bicuspidale può anche provocare un'insufficienza isolata o una combinazione di stenosi e insufficienza. Una IA progressiva si può verificare nei pazienti con un ampio difetto del setto interventricolare così come nei pazienti con stenosi subaortica membranosa e quale complicanza di una BAV o di un'ablazione transcateretere con radiofrequenza.

Un'insufficienza progressiva può anche verificarsi nei pazienti con proliferazione mixomatosa della valvola aortica.

Una causa sempre più comune di IA valvolare è il deterioramento strutturale di una protesi valvolare biologica.

Altre cause meno comuni di IA includono varie forme di valvulopatia congenita, come le valvole uni-commissurali e quadricuspidi o la rottura di una valvola congenitamente fenestrata, soprattutto in presenza di ipertensione. L'IA congenita isolata è una patologia rara negli studi necroscopici, ma, quando presente, è di solito associata a una valvola bicuspidale (Vedi Capitoli successivi).

Infine l'IA può verificarsi, sia pur raramente, in associazione con il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artropatia di Jaccoud, la malattia di Takayasu, la malattia di Whipple, il morbo di Crohn e, in passato, l'uso di alcuni farmaci anoressizzanti (44).

2.5.2.3 Patologia della radice aortica

L'IA secondaria a marcata dilatazione dell'aorta ascendente è attualmente la più comune patologia valvolare primitiva nei pazienti sottoposti ad AVR per una IA pura (ulteriore approfondimento nei capitoli successivi).

Le malattie responsabili includono dilatazione aortica (degenerativa) secondaria all'età, medionecrosi cistica dell'aorta (sia isolata che associata alla classica sindrome di Marfan), dilatazione aortica secondaria a bicuspidia valvolare (Vedi Capitoli successivi), dissezione aortica, osteogenesi imperfetta, aortite luetica, spondilite anchilosante, sindrome di Behcet, artrite psoriasica, artrite associata a rettocolite ulcerosa, policondrite recidivante, sindrome di Reiter, arterite a cellule giganti, esposizione ad alcuni farmaci anoressizzanti, infine ipertensione arteriosa sistemica. Quando l'anello aortico diventa notevolmente dilatato, i lembi aortici si separano, con conseguente insufficienza.

La dissezione della parete aortica danneggiata dalla malattia di base può peggiorare l'insufficienza aortica (Vedi Capitoli successivi).

La dilatazione della radice aortica può anche produrre effetti secondari sulla valvola aortica poichè causa tensione e incurvamento delle singole cuspidi, che si possono ispessire, retrarre e diventare troppo corte per l'adeguata chiusura dell'orifizio aortico.

Ciò comporta un aggravamento dell' insufficienza aortica, che, dilatando ulteriormente l'aorta ascendente, crea un circolo vizioso in cui, come nel caso dell' insufficienza mitralica, "l'insufficienza genera insufficienza".

L'IA, indipendentemente dalla causa, provoca la dilatazione e l'ipertrofia del ventricolo sinistro, la dilatazione dell'anello valvolare mitralico e, a volte, l'ipertrofia e la dilatazione dell'atrio sinistro. Frequentemente si sviluppano sacche endocardiche nella cavità ventricolare sinistra in corrispondenza delle zone di impatto del jet rigurgitante (44).

2.5.2.4 Fisiopatologia

Il rigurgito diastolico attraverso la valvola incontinente determina un aumento del riempimento diastolico del ventricolo sinistro e quindi un sovraccarico di volume. L'aumento di pressione e di volume telediastolico comporta un' ipertrofia-dilatazione del ventricolo sinistro. La gittata cardiaca è aumentata, comprendendo essa una frazione di rigurgito ed una frazione di effettiva eiezione. Con il progredire della malattia ed il persistere del rigurgito si assiste ad un graduale decadere della funzione contrattile che trova il substrato istopatologico nella sostituzione fibrosa di unità sarcomeriche. Ma si assiste anche ad un progressivo aumento del volume e della pressione telediastolica ventricolare sinistra, al fine di raggiungere il grado ottimale di distensione dei sarcomeri che consenta di mantenere una gittata sistolica ventricolare. La fase di scompenso inizia quando, esaurita questa "riserva di pre-carico", ogni progressivo incremento del post-carico, anche se piccolo, determina una riduzione della gittata cardiaca sino a valori decisamente insufficienti. Il manifestarsi di tale progressivo decadimento della funzione ventricolare sinistra, è

rivelato dalla comparsa della sintomatologia e dal deterioramento progressivo dei cosiddetti indici di funzione ventricolare sinistra. Dal momento della comparsa dei sintomi il deterioramento è assai rapido.

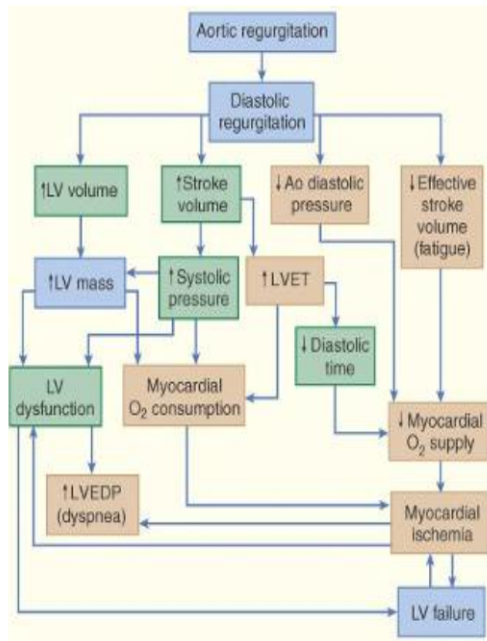


Figura 2-21: Fisiopatologia dell'insufficienza aortica. L'insufficienza aortica comporta un aumento del volume del ventricolo sinistro (LV), un aumento della gittata sistolica e della pressione aortica (PAo) sistolica e una riduzione della gittata sistolica efficace. L'aumento del volume del LV determina un aumento della massa del LV, che può portare alla disfunzione e all'insufficienza del LV. L'aumento della gittata sistolica determina l'aumento della pressione sistolica e il prolungamento del tempo di eiezione del LV (LVET). L'aumento della pressione sistolica del LV causa una riduzione del tempo diastolico. La diminuzione del tempo diastolico (tempo di perfusione miocardica), della PAo diastolica e della gittata sistolica efficace riduce l'apporto di O₂ al miocardio. L'aumento del consumo miocardico di O₂ e la riduzione dell'apporto di O₂ al miocardio producono ischemia miocardica, che deprime ulteriormente la funzione del LV. LVEDP= pressione telediastolica ventricolare sinistra. . Da E. Braunwald: Insufficienza Aortica. In: Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare, settima edizione; Elsevier Masson ed. pag.1595. 2007

!!

2.5.2.5 Manifestazioni cliniche

La sintomatologia è analoga alla stenosi aortica, ma sono molto meno comuni l'angina e la sincope. A differenza della stenosi aortica, l'insufficienza aortica è una lesione ben tollerata se si possono stabilire gradualmente i meccanismi compensatori. Un'insufficienza aortica moderata può essere tollerata persino per anni. Tuttavia, L'IA acuta o la rottura del seno di Valsalva vengono mal tollerate e causano rapidamente una LVF o un CHF. E' spesso necessaria una terapia medica intensiva a cui dovranno far seguito gli accertamenti e spesso la chirurgia (46).

2.5.2.6 Esame obiettivo

Il polso è ampio, scoccante ed è presente una pulsazione capillare (segno di

Quincke), A2 debole o assente; è frequente la presenza di T3. Soffio diastolico decrescente ad alta frequenza, sibilante, lungo il margine sternale sinistro (lungo il margine sternale destro in presenza di dilatazione aortica). Può essere accompagnato da un soffio sistolico da aumentato flusso ematico (**Figura 2-22**), (46).

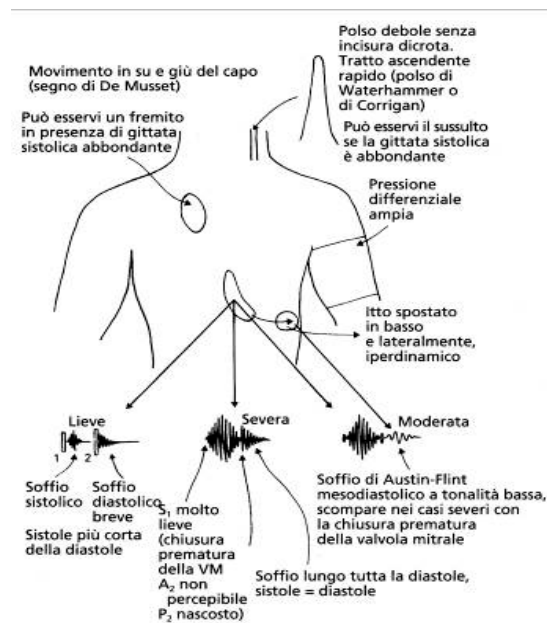


Figura 2-22: Segni tipici dell'insufficienza aortica. Da R. H. Swanton: *Insufficienza Aortica*. In: *Cardiologia*, quinta ed.2005; Verducci Editore, pag.86.

2.5.2.7 Esami strumentali

- **ECG:** può dimostrare segni ipertrofia ventricolare sinistra con aspetto di sovraccarico diastolico (onde Q prominenti nelle derivazioni anterolaterali). Quando la condizione morbosa peggiora si hanno sottoslivellamento del tratto ST ed inversione dell'onda T.

- RX-Torace può evidenziare:
 - Calcificazione della valvola aortica (non comune nell'insufficienza aortica pura);
 - VS di grandi dimensioni; l'aorta ascendente
(ad es., nella dissezione) o aneurismatica (ad es., nella sindrome di Marfan, sifilide);
 - Calcificazioni dell'aorta ascendente (insufficienza aortica di origine sifilitica);
 - Segni di congestione venosa polmonare o di edema polmonare.

- Ecocardiografia può mettere in evidenza i seguenti reperti:
 - Funzione e dimensioni del VS. L'esercizio può favorire l'individuazione precoce della disfunzione del VS;
 - Ispessimento della valvola aortica. Possibile presenza di vegetazioni sulla valvola aortica;
 - Oscillazione diastolica del lembo mitralico anteriore (può essere udito come soffio di Austin Flint);
 - Chiusura prematura della valvola mitralica. Occasionalmente soltanto l'onda "a" apre la valvola mitralica nei casi severi;
 - Aspetto di "parete doppia" in caso di dissezione aortica;
 - Lembo mitralico instabile che si prolassa nella LVOT.

- *Cateterismo cardiaco* permette di documentare:
 - Entità dell'insufficienza aortica:

- o grado I: il mezzo di contrasto rigurgita, senza riempire il ventricolo;
 - o grado II: il mezzo di contrasto si accumula gradualmente fino a riempire l'intero ventricolo;
 - o grado III: il mezzo di contrasto riempie tutto il ventricolo ma ne viene espulso ad ogni sistole;
 - o grado IV: il mezzo di contrasto riempie il ventricolo senza mai uscire.
- Esaminare l'anatomia della radice aortica e controllare se l'insufficienza è valvolare e non dovuta alla rottura del seno di Valsalva, escludere inoltre la dissezione e ricercare eventuali difetti congeniti più rari che simulano l'insufficienza aortica;
 - Valutare la finzione del VS. Nell'insufficienza aortica severa la LVEDP uguaglia la pressione aortica tele diastolica;
 - Controllare le arterie coronarie ed i loro orifizi;
 - Malattie valvolari aggiuntive (46).

2.5.2.8 Storia naturale

Storia naturale dell'insufficienza aortica cronica

Un' insufficienza valvolare aortica cronica moderatamente o francamente grave è associata a una prognosi generalmente favorevole per molti anni. Tra i soggetti asintomatici con AR grave e normale FEVS, più del 45% rimane tale e con una normale funzione ventricolare a 10 anni (**Figura 2-23**), con una percentuale media di sviluppo di sintomi o di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro <6% all'anno (**Tabella 2-VIII**).

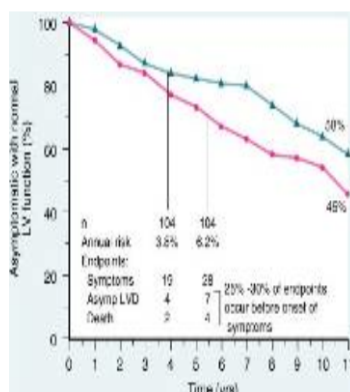


Figura 2-23: Storia naturale dell'insufficienza aortica cronica in pazienti con normale frazione di eiezione ventricolare sinistra (VS) a riposo, nella casistica riportata da Bonow e coll. (linea blu) e Borer e coll. (linea magenta) che arruolarono ciascuno 104 pazienti. Dopo 11 anni, dal 45 al 58% dei pazienti rimasero asintomatici con normale funzione VS cosicché il rischio di sviluppare sintomi, disfunzione VS o morte è risultato approssimativamente del 4-6% all'anno. Sono riportati i risultati ottenuti in queste casistiche. La maggioranza dei pazienti che erano in condizioni cliniche deteriorate svilupparono sintomi per cui si rese necessaria la sostituzione valvolare aortica. In ogni caso, il 25-30% degli endpoint, sia per quanto riguarda la disfunzione VS asintomatica che la morte, si verificarono senza segni premonitori. . Da E. Braunwald: *Insufficienza Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione; Elsevier Masson ed. pag.1598. 2007

Asymptomatic Patients with Normal LV Systolic Function	
Progression to symptoms and or LV dysfunction	<6%/yr
Progression to asymptomatic LV dysfunction	<3.5%/yr
Sudden death	<0.2%/yr
Asymptomatic Patients with LV Systolic Dysfunction	
Progression to cardiac symptoms	>25%/yr
Symptomatic Patients	
Mortality rate	>10%/yr

LV = left ventricular.

From Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 32:1486, 1998.

Tabella 2-VIII: Storia naturale dell'insufficienza aortica. E. Braunwald: *Insufficienza Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1599.

Il rischio di morte improvvisa in questi pazienti asintomatici è inferiore allo 0,5% all'anno. Tuttavia, come per la SA, una volta che il paziente diviene sintomatico, il peggioramento è rapidamente progressivo. Possono verificarsi CHF; costellata da episodi di edema polmonare acuto, oppure casi di morte improvvisa, di solito in pazienti precedentemente sintomatici con una notevole dilatazione del ventricolo sinistro. Dati rilevati in era prechirurgica indicano che la morte, nei pazienti non operati, si verifica di solito entro 4 anni dopo la comparsa di angina pectoris ed entro 2 anni dalla comparsa di scompenso cardiaco. Dujardin e coll. hanno confermato

questi risultati anche nell'era attuale, dimostrando che la sopravvivenza a 4 anni nei pazienti in Classe NYHA III o IV non sottoposti a chirurgia è intorno al 30% (**Figura 2-24**). Un graduale deterioramento della funzione VS può verificarsi anche durante la fase asimomatica, e alcuni pazienti possono sviluppare una significativa compromissione della funzione sistolica prima dell'esordio dei sintomi. Negli ultimi 20 anni, numerose casistiche chirurgiche indicano che una FEVS depressa è tra i più importanti determinanti di mortalità dopo AVR, in particolare quando la disfunzione ventricolare è irreversibile e non migliora dopo l'operazione.

E' più probabile che

disfunzione VS sia reversibile se è diagnosticata precocemente, quindi prima che la FE divenga gravemente depressa, che il ventricolo sinistro si dilati in modo marcato e che si sviluppino sintomi significativi; perciò è importante intervenire chirurgicamente prima che queste alterazioni diventino irreversibili (44).

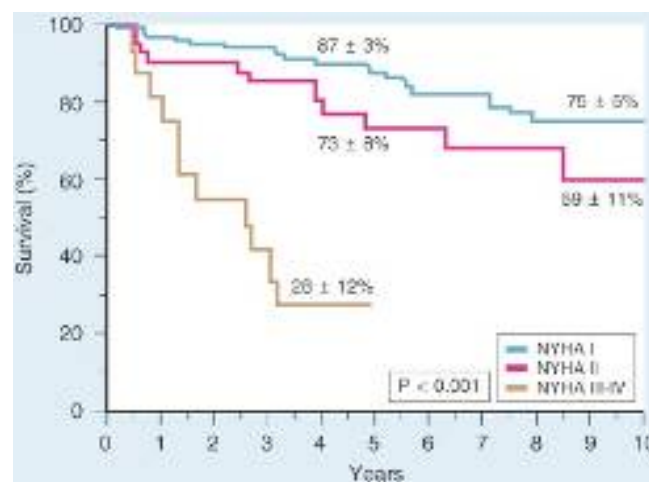


Figura 2-24: Sopravvivenza senza intervento in 242 pazienti con insufficienza aortica cronica. Si noti l'importanza dei sintomi nel determinare la prognosi. I pazienti in classe NYHA III a IV hanno avuto un tasso di sopravvivenza a 4 anni pari al solo 28%. Viceversa, la sopravvivenza a 10 anni nei pazienti in Classe I è risultata pari al 75%, valore identico a quello della popolazione generale nella stessa fascia di età. . Da E. Braunwald: *Insufficienza Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1599.

2.5.2.9 Trattamento

a. Terapia medica

Tutti i pazienti con IA di qualsiasi gravità devono ricevere la profilassi antibiotica per l'endocardite infettiva. I pazienti con IA lieve o moderata, asintomatici e con dimensioni cardiache normali o solo lievemente aumentate, non richiedono alcun trattamento ma devono essere seguiti clinicamente ed ecocardiograficamente ogni 12-24 mesi. I pazienti asintomatici con IA cronica grave e una normale funzione VS devono essere controllati a intervalli di circa 6 mesi. Oltre all'esame clinico, devono essere effettuate valutazioni ecocardiografiche seriate per monitorare le dimensioni e la FE ventricolari sinistre. Il cateterismo delle sezioni cardiache sinistre e l'aortografia sono indagini solitamente non necessarie, ma possono essere utili nei pazienti nei quali gli esami non invasivi siano non diagnostici o discordanti con i reperti clinici. Allo stesso modo, ulteriori indagini non invasive come l'angiografia con radionuclidi o la RM cardiaca hanno un ruolo importante soprattutto quando i dati ecocardiografici non siano adeguati. I pazienti con IA lieve-moderata e quelli con IA grave ma con normale FE e solo lieve dilatazione ventricolare possono eseguire esercizi di tipo aerobico. Tuttavia, pazienti con IA che hanno una riserva cardiaca limitata e/o evidenza di decremento della funzione VS non devono impegnarsi in attività sportive intense o sforzi pesanti. L'ipertensione arteriosa sistemica diastolica, se presente, deve essere trattata in quanto fa aumentare il flusso rigurgitante; sono da preferire farmaci vasodilatatori come la nifedipina o gli ACE-inibitori; i beta-bloccanti vanno usati con estrema cautela. La fibrillazione atriale e le bradiaritmie sono mal tollerate e devono essere prevenute se possibile. Se si

verificano queste aritmie, devono essere trattate senza indugio e in maniera vigorosa.

Terapia vasodilatatrice. Per i pazienti con IA cronica ed evidenza di un significativo sovraccarico di volume (incremento delle dimensioni o del volume telediastolico) deve essere presa in considerazione una terapia vasodilatatrice. Studi di breve periodo condotti per un periodo che va dai 6 mesi ai 2 anni hanno dimostrato gli effetti emodinamici benefici della terapia con idralazina per via orale, con nifedipina, con felodipina e con ACE-inibitori. Uno studio condotto per 6 anni su pazienti asintomatici con IA grave, ha confrontato gli effetti della nifedipina (69 pazienti) e della digossina (74 pazienti) sulla funzione VS e sui sintomi. La nifedipina ritardava la necessità dell'intervento: a 6 anni, l'85% dei pazienti che hanno ricevuto nifedipina sono rimasti asintomatici con normale FEVS, in confronto al solo 65% dei pazienti che ricevevano digossina. Perciò, la terapia con vasodilatatori è indicata nei pazienti con IA cronica grave e normale funzione sistolica ventricolare sinistra. Tale terapia non deve sostituire la AVR nei pazienti che hanno indicazioni per la chirurgia (discusse dopo), tranne nel caso in cui la AVR non possa essere eseguita a causa delle comorbilità o della preferenza del paziente.

Pazienti sintomatici. La AVR è il trattamento di scelta nei pazienti sintomatici. La terapia medica cronica può essere necessaria in alcuni pazienti che rifiutano l'intervento o sono inoperabili a causa di patologie concomitanti. Questi pazienti pertanto devono ricevere un trattamento aggressivo per l'insufficienza cardiaca con ACE-inibitori (e forse altri vasodilatatori), digossina, diuretici e una restrizione dell'introito di sale, mentre i beta-bloccanti devono essere evitati. Anche se nei pazienti con IA la nitroglicerina e gli altri nitrati non alleviano il dolore anginoso

come nei pazienti con coronaropatia o SA, si possono comunque somministrare.

~~Nei pazienti candidati~~ In pazienti con una grave disfunzione VS e segni di scompenso, la terapia vasodilatatrice può essere molto utile per la stabilizzazione clinica ed emodinamica in attesa dell'intervento. Tali pazienti si giovano, almeno temporaneamente, anche della terapia con digitale, diuretici e della restrizione salina (44).

b. Trattamento chirurgico

Indicazioni all'intervento

Vista l'eccellente prognosi nel breve e medio termine, la correzione chirurgica deve essere differita nei pazienti con IA cronica grave che sono asintomatici, hanno una buona tolleranza allo sforzo e una FE > 50% *senza* marcata dilatazione ventricolare sinistra (cioè, un diametro telediastolico <70 mm e un diametro telesistolico <50 mm). Allo stesso modo, in assenza di chiare controindicazioni o di gravi patologie associate, il trattamento chirurgico è indicato per i pazienti sintomatici con IA grave e per i pazienti asintomatici con FE <0,50 e marcata dilatazione ventricolare sinistra (diametro telediastolico >75 mm oppure diametro telesistolico >55 mm). Tra questi due estremi dello spettro clinico ed emodinamico ci sono molti pazienti nei quali può essere piuttosto difficile bilanciare i rischi immediati dell'intervento e quelli continui legati all'impianto di una protesi valvolare da un lato, con il rischio che un grave sovraccarico di volume possa danneggiare il ventricolo sinistro dall'altro.

Poichè i sintomi gravi (Classe NYHA III o IV) e la disfunzione VS con una FE

minore di 0,50 sono fattori di rischio indipendenti per una peggiore sopravvivenza postoperatoria, (**Figura 2-25**) la chirurgia deve essere effettuata nei pazienti in classe NYHA II prima che si sviluppi una grave disfunzione VS.

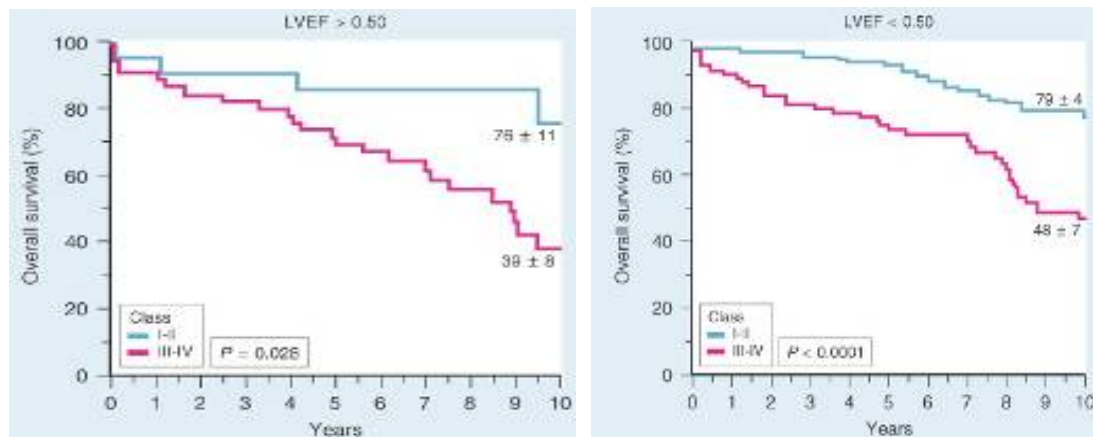


Figura 2-25: Sopravvivenza postoperatoria a lungo termine in pazienti con insufficienza aortica, stratificati sulla base della gravità dei sintomi e della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) riscontrabili in fase preoperatoria. I pazienti in classe NYHA III o IV hanno una sopravvivenza significativamente peggiore rispetto a quelli in Classe I o II sia se la LVEF ecocardiografica è maggiore di 0,50 (A) sia se è minore di 0,50 (B), senza associata malattia coronarica. Da E. Braunwald: *Insufficienza Aortica*. In: *Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare*, settima edizione 2007; Elsevier Masson ed. pag.1600.

Anche dopo correzione efficace dell'IA, i pazienti con marcata disfunzione VS possono avere una cardiomegalia persistente e una ridotta funzione VS. Tali pazienti spesso presentano modificazioni istologiche del ventricolo sinistro, che comprendono un'ipertrofia massiva delle fibre e un aumento del tessuto fibroso interstiziale. Quindi, è auspicabile operare i pazienti *prima* che si siano verificate modificazioni irreversibili del ventricolo sinistro.

Poichè l' insufficienza aortica produce effetti complessi sia sul precarico sia sul postcarico, la scelta degli appropriati indici di contrattilità ventricolare per identificare i pazienti candidati all'intervento è complessa. La relazione tra la

tensione parietale telesistolica e la FE o la frazione di accorciamento è una misurazione utile, poichè rappresenta una valutazione della contrattilità ventricolare maggiormente indipendente dal carico. Tuttavia, in assenza dell'insieme di tali misurazioni, si possono usare le variazioni seriali del volume o delle dimensioni telediastoliche e telesistoliche per individuare il peggioramento relativo della funzione ventricolare. Benchè il volume telediastolico ventricolare sinistro e gli indici della fase eiettiva come la FE e la frazione di accorciamento ventricolare siano fortemente influenzati dalle condizioni di carico, ciononostante essi sono utili fattori predittivi empirici della funzione postoperatoria.

Devono essere effettuati ecocardiogrammi o ventricologrammi con radionuclidi seriatati per rilevare le variazioni delle dimensioni e della funzione del ventricolo sinistro nei pazienti asintomatici con IA grave. Entrambe le tecniche permettono la valutazione ripetuta della FE e del volume (o delle dimensioni) telesistolico sia a riposo sia durante sforzo. Una disfunzione VS a riposo è la base per selezionare i pazienti per l'intervento; una normale funzione VS a riposo con incapacità della FE ad aumentare normalmente con lo sforzo non va considerata come un'indicazione alla chirurgia di per sè, ma è un precoce segnale di allarme di un'alterata funzione a riposo.

I pazienti asintomatici con IA grave ma con funzione VS normale hanno una prognosi eccellente e non è giustificato un intervento preventivo (**Tabella 2-VIII**). In media meno del 6% dei pazienti all'anno necessita dell'intervento a causa della comparsa di sintomi o di disfunzione VS. Il diametro telesistolico determinato mediante ecocardiografia 2D è prezioso per predire la prognosi dei pazienti

asintomatici. I pazienti con IA grave con un diametro telesistolico inferiore a 40 mm rimangono quasi sempre stabili e possono essere seguiti senza un intervento chirurgico immediato. Tuttavia, i pazienti con un diametro telesistolico maggiore di 50 mm hanno una probabilità annua del 9% di sviluppare sintomi di disfunzione VS, e quelli con un diametro telesistolico >55 mm sono a maggior rischio di disfunzione VS irreversibile se non sono sottoposti a intervento. In quest'ultimo gruppo la funzione postoperatoria e la sopravvivenza sono determinate dall'intensità dei sintomi, dalla gravità e dalla durata della disfunzione VS.

Riassumendo, le seguenti considerazioni si applicano alla selezione dei pazienti con IA cronica per il trattamento chirurgico. L'intervento deve essere rinviato nei pazienti asintomatici con una funzione VS normale e stabile e deve essere raccomandato nei pazienti sintomatici. Nei pazienti asintomatici con disfunzione VS, la decisione non deve basarsi su una singola misurazione anormale ma piuttosto su diverse osservazioni di funzione depressa e di alterata tolleranza allo sforzo, eseguite a intervalli di 2-4 mesi. Se i segni di disfunzione VS sono al limite o non sono costanti, è indicato un follow-up continuo e ravvicinato.

Se le alterazioni sono progressive o costanti (cioè, la FEVS si riduce allo 0,50-0,55, il diametro telesistolico ventricolare sinistro aumenta fino a 55 mm e oltre o la dimensione ventricolare sinistra telediastolica aumenta fino a 75 mm e oltre, l'intervento deve seriamente essere considerato anche nei pazienti asintomatici.

La soglia per l'intervento può essere più bassa laddove il chirurgo ritenga che la AVR non sarà necessaria ma questa previsione può essere ardua. I pazienti sintomatici con IA grave con una funzione VS normale, lievemente o moderatamente depressa,

devono essere sottoposti all'intervento. I pazienti con una funzione VS gravemente compromessa ($FE < 0,25$) sono ad alto rischio chirurgico e hanno una prognosi riservata anche dopo AVR efficace. In ogni caso, la loro prognosi è estremamente cattiva anche quando ricevono solo terapia medica, e il loro trattamento deve essere considerato su base individuale. Le indicazioni per l'intervento chirurgico nei pazienti con IA grave secondaria a patologia della radice aortica sono simili a quelle dei pazienti con malattia valvolare primitiva. Tuttavia, la progressiva espansione della radice aortica e/o un diametro maggiore di 55 mm all'ecocardiogramma con qualsiasi grado di insufficienza è anche un'indicazione alla chirurgia nei pazienti con patologia della radice aortica. Come per i pazienti con altre patologie valvolari, gli adulti candidati alla chirurgia nei quali, sulla base dei sintomi, dell'età, del sesso e dei fattori di rischio, si sospetti una sottostante coronaropatia, devono sottoporsi ad angiografia coronarica preoperatoria. I pazienti con stenosi delle coronarie dovranno sottoporsi a rivascolarizzazione al momento della AVR.

Tecniche chirurgiche (Vedi Capitolo successivo)

Poiché oggi una percentuale crescente di pazienti con IA grave isolata che vanno all'intervento ha una patologia primitiva della radice aortica piuttosto che una valvulopatia primitiva, un numero crescente di pazienti può essere trattato chirurgicamente correggendo la radice aortica dilatata.

Si può impiegare una delle due tecniche di anuloplastica: una sutura di accerchiamento dell'aorta o una anuloplastica sottocommissurale. La dilatazione aneurismatica dell'aorta ascendente richiede l'escissione e la sostituzione con una protesi che contenga una valvola protesica e il reimpianto delle arterie coronarie.

In alcuni pazienti con patologia della radice aortica, la valvola nativa può essere risparmiata quando la radice aortica viene sostituita o riparata. Talvolta, quando un lembo è stato staccato dal suo sito di attacco all'anello aortico a causa di un trauma, è possibile eseguire la riparazione chirurgica senza effettuare la sostituzione. Nei pazienti con IA secondaria a prolasso di un lembo aortico, si può effettuare una nuova sospensione o una resezione della cuspid. Quando l'IA è causata dalla perforazione di un lembo secondaria a endocardite infettiva cicatrizzata, per la riparazione si può usare un patch pericardico.

La AVR è necessaria nella grande maggioranza dei pazienti con IA grave dovuta a valvulopatia primitiva (al contrario della patologia della radice aortica) e per molti pazienti con SA e IA associate. Poichè l'anello aortico nei pazienti con IA grave di solito non è così ristretto come nei pazienti con SA, può essere inserita una protesi valvolare più grande, e la lieve ostruzione postoperatoria all'efflusso ventricolare sinistro è un problema minore rispetto a quello che si verifica in alcuni pazienti con SA. In generale, i rischi ed i risultati della AVR nei pazienti con IA sono simili a quelli dei pazienti con SA, con un'ampia percentuale di pazienti che mostrano notevoli miglioramenti dei sintomi. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene una riduzione delle dimensioni cardiache, del volume diastolico del ventricolo sinistro e della massa. Eccezioni sono rappresentate dai pazienti che sono in classe NYHA III o IV e/o i pazienti che presentano una marcata disfunzione VS preoperatoria. Come per i pazienti affetti da SA, il rischio operatorio della AVR per i pazienti con IA dipende dalle condizioni generali del paziente, dallo stato funzionale del VS e dalla capacità dell'equipe chirurgica. Il tasso di mortalità varia dal 3% all'8% nella maggior parte dei centri. Una mortalità tardiva di circa 5-10% all'anno si osserva nei

sopravvissuti con marcata dilatazione cardiaca e/o prolungata disfunzione VS preoperatoria.

Studi di follow-up hanno documentato riduzioni rapide precoci e a lungo termine più lente della massa ventricolare, della FE, dell'ipertrofia dei miociti e del contenuto fibroso ventricolare dopo correzione della IA. Estendendo le indicazioni chirurgiche ai pazienti sintomatici con funzione VS normale e anche ai pazienti asintomatici con disfunzione VS i risultati, sia precoci che tardivi, miglioreranno. Con il continuo perfezionamento delle tecniche chirurgiche e dei risultati, è probabile che diventerà possibile estendere la raccomandazione al trattamento chirurgico ai pazienti asintomatici con insufficienza grave e funzione cardiaca normale (44) (**Tabella 2-IX**).

	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
A. Indications for surgery in severe aortic regurgitation			
Surgery is indicated in symptomatic patients.	I	B	59
Surgery is indicated in asymptomatic patients with resting LVEF ≤50%.	I	B	71
Surgery is indicated in patients undergoing CABG or surgery of ascending aorta, or on another valve.	I	C	
Surgery should be considered in asymptomatic patients with resting EF >50% with severe LV dilatation: LVEDD >70 mm, or LVESD >50 mm or LVESD >25 mm/m ² BSA. ^d	IIa	C	
B. Indications for surgery in aortic root disease (whatever the severity of AR)			
Surgery is indicated in patients who have aortic root disease with maximal ascending aortic diameter ^e ≥50 mm for patients with Marfan syndrome.	I	C	
Surgery should be considered in patients who have aortic root disease with maximal ascending aortic diameter: ≥45 mm for patients with Marfan syndrome with risk factors ^f ≥50 mm for patients with bicuspid valve with risk factors ^g ≥55 mm for other patients	IIa	C	

crease in aortic diameter >2 mm/year (on repeated measurements using the same imaging technique, measured at the same aorta level with side-by-side comparison and confirmed by another technique).

Tabella 2-IX: Indicazioni alla chirurgia nell'insufficienza valvolare aortica severa e dilatazione dell'orta ascendente. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart J 2012; 33:2451-2496.

2.5.2.10 Insufficienza aortica acuta

L'IA acuta è causata principalmente da endocardite infettiva, dissezione o trauma. Gli aspetti caratteristici dell'IA acuta sono la tachicardia e un aumento nelle pressioni diastoliche ventricolari sinistre. A differenza degli eventi fisiopatologici dell' IA cronica appena descritti, in cui il ventricolo sinistro è capace di adattarsi all'aumento del carico emodinamico, nell'IA acuta il volume rigurgitante riempie un ventricolo di dimensioni normali che non è in grado di accogliere il cospicuo volume rigurgitante e quello che affluisce dall'atrio sinistro.

Poichè la gittata sistolica totale ha una limitata capacità di adattamento rapido, la gittata sistolica anterograda diminuisce. L'improvviso incremento del riempimento ventricolare sinistro causa il rapido aumento della pressione diastolica ventricolare al di sopra della pressione atriale sinistra durante la proto diastole, provocando la prematura chiusura della valvola mitrale in diastole. La chiusura anticipata della valvola mitrale protegge il letto venoso polmonare dalla trasmissione retrograda della pressione telediastolica molto elevata, a meno che non sia accompagnata da rigurgito mitralico diastolico.

La chiusura prematura della valvola mitrale, insieme alla tachicardia che accorcia ulteriormente la diastole, riduce l'intervallo di tempo durante il quale la valvola mitrale è aperta. La tachicardia può inoltre compensare la ridotta gittata sistolica anterograda mentre la pressione sistolica ventricolare sinistra e quella sistolica aortica sono poco influenzate. L'IA acuta può causare marcata ipotensione e shock cardiogeno.

Data la capacità limitata del ventricolo sinistro di tollerare una IA grave insorta

acutamente, i pazienti con questa patologia valvolare spesso presentano manifestazioni cliniche indicative di un improvviso collasso cardiovascolare, che comprendono

debolezza, grave dispnea e marcata ipotensione secondarie alla riduzione della gittata sistolica e all'aumento della pressione atriale sinistra. In alcuni pazienti, la pressione aortica diastolica si equilibra con l'elevata pressione diastolica ventricolare sinistra.

Esame obiettivo. I pazienti con IA acuta e grave appaiono seriamente compromessi, tachicardici, con grave vasocostrizione periferica e cianosi e, talvolta, con congestione ed edema polmonare. I segni periferici dell'IA spesso non sono marcati e comunque non sono così imponenti come nei pazienti con IA cronica. Il soffio di Duroziez, il segno di Traube sulle arterie periferiche e i polsi bisferiens sono generalmente assenti nell' IA acuta. La pressione differenziale normale o solo lievemente aumentata può portare a una sottostima della gravità della patologia valvolare. L'ictus ventricolare sinistro è normale o quasi, e non è evidente il movimento scuotente del torace caratteristico dell' IA cronica. S1 può essere debole o assente a causa della chiusura anticipata della valvola mitrale, e talvolta è udibile il tono di chiusura della valvola mitrale nella meso-telediastole.

Tuttavia, la chi

della valvola mitrale può essere incompleta, e può verificarsi un rigurgito mitralico diastolico. E' frequentemente presente evidenza di ipertensione polmonare, con P2, S3 e S4 accentuati . Il soffio protodiastolico dell' IA acuta è di tonalità più bassa e di durata più breve di quello dell'IA cronica, poichè quando la pressione diastolica del ventricolo sinistro aumenta, il gradiente pressorio (inverso) tra l'aorta e il ventricolo sinistro si riduce rapidamente. Un soffio sistolico è frequente e produce toni in "va e

vieni". Il soffio di Austin Flint è spesso presente ma breve e cessa quando la pressione ventricolare sinistra supera la pressione atriale sinistra in diastole. Con la prematura chiusura diastolica della valvola mitrale, la parte presistolica del soffio di Austin Flint viene a mancare. *Elettrocardiografia.* Nell'IA acuta, l'ECG può evidenziare ipertrofia ventricolare sinistra oppure no, in base alla gravità e alla durata dell'insufficienza. Tuttavia sono frequenti alterazioni specifiche del tratto ST e dell'onda T. *Reperti radiologici.* Nell' IA acuta, è spesso evidente una marcata ipertensione venosa polmonare con segni di edema polmonare. Il profilo cardiaco è di solito nella norma, sebbene possa essere evidente un ingrandimento atriale sinistro e, in rapporto alla causa dell' IA, una dilatazione dell' aorta ascendente. *Ecocardiografia.* Nell'IA acuta, l'ecocardiogramma evidenzia una riduzione del movimento di apertura, una chiusura prematura ed un ritardo di apertura della valvola mitrale. Le dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro non sono marcatamente aumentate, e la frazione di accorciamento è normale. Ciò contrasta con i reperti dell' IA cronica, nella quale le dimensioni telediastoliche e il movimento parietale sono aumentati. Talvolta, quando in diastole la pressione aortica e quella ventricolare sinistra si equilibrano, può essere rilevata un'apertura precoce della valvola aortica (44).

Trattamento dell'insufficienza aortica acuta

Poiché una morte precoce dovuta a insufficienza ventricolare sinistra è frequente nei pazienti con IA acuta grave, nonostante trattamento medico intensivo, è indicato un rapido intervento chirurgico. Anche un ventricolo normale non può sostenere il peso

del grave sovraccarico acuto di volume; quindi, il rischio dell' IA acuta è molto maggiore di quello dell' IA cronica.

Mentre il paziente é in attesa di intervento, è spesso necessario un trattamento con un farmaco inotropo positivo per via endovenosa (dopamina o dobutamina) e/o un vasodilatatore (nitroprussiato). Lo specifico farmaco e il suo dosaggio devono essere scelti sulla base della pressione arteriosa. I farmaci beta-bloccanti e la contropulsazione aortica con pallone sono controindicati, poichè, abbassando la frequenza cardiaca e aumentando le resistenze periferiche durante la diastole, possono condurre a un rapido scompenso emodinamico. Nei pazienti emodinamicamente stabili con IA acuta secondaria a endocardite infettiva attiva, l'intervento può essere rinviato per consentire 5-7 giorni di intensa terapia antibiotica.

Tuttavia, la AVR deve essere fatta al primo segno di instabilità emodinamica o se compare evidenza ecocardiografica di chiusura diastolica della valvola mitrale (44).

Referenze Capitolo 2

- 1) Roberts WC, Ko JM, .Frequency by decades of unicuspid, bicuspid and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-925.
- 2) Apparato cardiovascolare In: Gray: Anatomia del Gray, Zanichelli 2001.
- 3) Netter FH, Ciba collection of medical illustrations: Heart, Vol 5, Ciba Pharmaceutical Co., Summit NJ, 1978, 12 .
- 4) Thubrikar M: Geometry of the aortic valve. In: The aortic valve. Thubrikar M, CRC Press. N.Y 1990, pp 1-20.
- 5) Thubrikar M, Nolan SP, Aouad J and Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve . *Ann Thorac Surg* 1986;42:434.
- 6) Wilcox BR, Cook A, Anderson RH: The Aortic Valve. In: Surgical Anatomy of the Heart 3rd edition” 2005; Cambridge University press, pp.68-81.
- 7) Thubrikar M, Nolan SP, Bosher LP, Deck JD: The cyclic changes and structure of the base of the aortic valve, *Am Heart J* 1980; 99:217.
- 8) Sauren AAHS, The mechanical behaviour of the aortic valve, Doctorial thesis, Eindhoven University of technology, Eindhoven, Netherlands, 1981.
- 9) Brewer RJ, Mentzer RM, Deck JD, Ritter RC, Trefil JS, Nolan SP: An in vivo study of the dimensional changes of the aortic valve leaflets during the cardiac cycle, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74:645.
- 10) Ferrans VJ, Rodriguez ER. Ultrastruttura del cuore normale. In: Patologia cardiovascolare. Silver MD, McGraw-Hill, 1994, pp 70-71.
- 11) Thubrikar MJ, Eppink RT. A method for analzsis of bending and shearing

- deformations in biological tissue. *J Biomech* 1982; 15:529-35.
- 12) Talman EA, Boughner DR. Effect of altered hydration on the internal shear properties of porcine aortic valve cusps. *Ann Thorac Surg* 2001;71:375-8.
 - 13) Lovekamp JJ, Simionescu DT, Mercuri JJ, Zubiate B, Sachs MS, Vyavahare NR: Stability and function of glycosaminoglycans in porcine bioprosthetic heart valves. *Biomaterials* 2006; 27:1507-18.
 - 14) Gross, Kugel MA, Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Patol* 1931;7:445.
 - 15) Schoen FJ. Future directions in tissue heart valves: Impact of recent insights from biology and pathology. *J Heart Valve Dis* 1999;8:350-358.
 - 16) Fedarko NS, Isolation and purification of proteoglycans. *Experientia* 1993;49:369- 83.
 - 17) Schoen FJ, Levy RJ, Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999;47:439-65.
 - 18) Sacks MS. The biomechanical effects of fatigue on the porcine bioprosthetic heart valve. *J Long Term Eff Med Implants* 2001;11:231-47.
 - 19) Talman EA, Boughner DR. Effect of altered hydration on the internal shear properties of porcine aortic valve cusps. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S375-8.
 - 20) Lovercamp J, Vyavahare N. Periodate-mediated glycosaminoglycan stabilization in bioprosthetic heart valves. *J Biomed Mater Res* 2001;56:478-86.
 - 21) Johnson NA, Sengupta S, Saidi SA, et al. Endothelial cell preparing to die by apoptosis initiate a program of transcriptome and glycome regulation, *FASEB J* 2004;18:188-90.

- 22) Couchman JR, Austria MR, Woods A, fibronectin-cell interactions. *J Invest Dermatol* 1990;94:7S-114.
- 23) Li S, Harrison D, Carbonetto S, Fassler R, Smith N, Edgar D: Matrix assembly, regulation and survival function of laminin and its receptors in embryonic stem cell differentiation. *J Cell Biol* 2002;157:1279-1290.
- 24) Timpl R, Brow JC. The lamininis. *Matrix Biol* 1994;14:275-81.
- 25) Kleinman HK, McGarvey. The role of laminin in basement membranes and in the growth, adhesion and differentiation of cells. In: Kleinman HK, McGarvey, editors. The role of the extracellular matrix in development. New York:Alan R. Liss;1984. p. 123-43.
- 26) Bashley RI, Torii S, Angrist A. Age-related collagen and elastin content of human heart valves. *J Gerontol* 1967;22:203-9.
- 27) Rosati P, Colombo R: L'organizzazione sovracellulare: I tessuti. In: Istologia, Edi- Ermes, 2001, pp 265-405.
- 28) Sauren AAHJ 1981. The mechanical behaviuour of the aortic valve. Ph.D.Thesis, Eindhoven University od Technology, Eindhoven.
- 29) Knight RL, Wilcox HE, Korossis SA, Fischer J, Ingham E. The usa of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves. *J Engineering on Medicine* 2008; 222:129-143.
- 30) Vesely I. The role of elastin in aortic valve mechanism. *J Biomech* 1998;31:115-23.
- 31) Vesely I, Lozon A,. Natural Preload of aortic valve leaflet components during gluteraldehyde fixation: effects on tissue mechanics. *J Biomech* 1993;26:131-31.

- 32) Butcher JT, Penrod AM, Garcia AJ, Nerem RM, Unique morphology and focal adhesion development of valvular endothelial cells in static and fluid flow environments. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 1429-34.
- 33) Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with site-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circ Res* 2005; 96:792-799.
- 34) Taylor PM, Batten P, Brand NJ, Thomas PS, Yacoub MH: The cardiac valve interstitial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:113-18.
- 35) Bertipaglia B, Ortolani F, Petrelli P, Gerosa G, Spina M, Pauletto P, Casarotto D, Marchini M, Sartore S: Cell characterization of Porcine aortic valve and decellularised leaflets repopulated with aortic valve interstitial cells: the VESALIO Project; *Ann Thorac Surg* 2003; 75(4):1274-81.
- 36) Taylor PM, Allen SP, Yacoub MH. Phenotypic and functional characterisation of interstitial cells from human heart valves, pericardium and skin. *J Heart Valve Dis* 2000;9:150-158.
- 37) Narine K, DeWever O, Cathencin K, Mareel M, Van Belleghem Y, Van Nooten G: Transforming growth factor-beta-induced transition of fibroblasts: a model for myofibroblast procurement in tissue valve engineering. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(2): 281-9.
- 38) Narine K, DeWever O, Van Valckenborgh D, Francis K, Bracke M, deSmet S, Mareel M, Van Nooten G: Growth factor modulation of fibroblast proliferation, differentiation and invasion: implications for tissue valve engineering. *Tissue Eng* 2006; 12 (10): 2707-16.
- 39) Aikawa E, Whittaker P, Farber M, Mendelson K, Padera R, Schoen F.

- Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: Implications for postnatal adaptatio, valve pathology and tissue engineering. *Circulation* 2006;113:1344- 52.
- 40) Schurch W, Seemayer TA, Gabbiani G: The myofibroblast: a quarter century after its discovery. *Am J Surg Pathol* 1998;22:141-47.
- 41) Bach DS, Radeva JI, Birnbaum HG, Fournier AA, Tuttle EG, Prevalence, referral patterns, testing, and surgery in aortic valve disease: leaving women and elderly patients behind. *J Heart Valve Dis* 2007;16:362-9.
- 42) Roberts WC The structural basis of abnormal cardiac function: A look at coronary, hypertensive, valvular, idiopathic myocardial, and pericardial heart disease. In Levine JJ ed Clinical cardiovasculae Physiology, New York:Grune and Stratton, 1976.
- 43) Mills P, Leech G, Davies M, Leathem A: The natural history of a non-stenitic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978; 40: 951.
- 44) Braunwald E: Stenosi Aortica-Insufficienza Aortica-Protesi valvolari. In: Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare, settima edizione; Elsevier Masson ed. pp. 1583-1629.
- 45) Rahmitoola SH: Aortic Valve Disease. In: Hurst's The heart, 10th edition, McGraw- Hill, 2001, pp1667-1696
- 46) Swanton RH: Valvulopatie. In: Cardiologia quinta ed.; Verducci Editore, pp. 75- 89.
- 47) Rashimtoola SH, Perspective on valvular heart disease: Update II. In: Knoebel S ed. An era in cardiovascular medicine, New York, Elsevier 1991:45-70.

- 48) Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, for the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.
- 49) Hammermeister K, Sethi GS, Henderson WG, Grover LF, Oprian CO, Rahimtoola SH: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of veterans affairs randomized trial, *J Am Coll Card* 2000; 36:1152-58.
- 50) Puvimanasighe JPA, Takkenberg JJM, Edwards MB, Eijkemans MJC, Steyerberg EW, van Herwerden LA, Taylor KM, Grunkmeier GL, Habbema JDF, Bogers AJJ: Comparison of outcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation, *Heart* 2004;90:1172-1178
- 51) Zimmerman J, Bailey CP. The surgical significance of the fibrous skeleton of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44:701-12.

Capitolo 3

PATOLOGIA DELL' AORTA

Prima di analizzare la patologia dell'aorta e nello specifico la patologia intrinseca di parete propria della Sindrome della Valvola Aortica Bicuspide, ci sembra opportuno analizzare in questo capitolo la patologia dell'aorta nel suo complesso, in particolare modo la patologia che cronicamente può interessare l'aorta toracica in tutta la sua estensione o limitatamente a uno dei singoli distretti della stessa, in modo tale da meglio comprendere meccanismi ed eventi che verranno trattati successivamente.

3.1 Anatomia dell'aorta

L'aorta, il vaso arterioso più grande del sistema vascolare, è responsabile del trasferimento del sangue, eiettato dalla cavità ventricolare sinistra, verso tutti gli organi del corpo umano. L'arteria aorta è anatomicamente distinta in due segmenti: il tratto toracico ed il tratto addominale (1,2). L'aorta toracica è successivamente divisa in 3 ulteriori tratti distinti: l'aorta toracica ascendente, l'arco aortico, ed infine l'aorta toracica discendente. L'arteria aorta origina dall'efflusso ventricolare sinistro con un diametro di circa 30 mm ed una lunghezza variabile di circa 50-mm; sale nel torace dal bordo inferiore della terza cartilagine costale fino al bordo superiore della seconda cartilagine costale di destra, protetta anteriormente dalla linea mediana del corpo sternale. L'aorta ascendente viene anatomicamente divisa in tre porzioni: tratto *sinusale*, *giunzione sino-tubulare*, e *tratto tubulare*. Immediatamente al di sopra del piano valvolare o annulus aortico (*I tratto*), laddove le cuspidi valvolari aortiche si

ancorano alla parete dell'arteria ed alla giunzione ventricolo-arteriosa, l'aorta ascendente presenta tre dilatazioni, giustapposte alle tre cuspidi valvolari; queste sono denominate seni di Valsalva (*porzione sinusale*). Dal seno di Valsalva anteriore sinistro origina la coronaria di sinistra tramite l'ostio sinistro e dal seno di Valsalva anteriore destro origina la coronaria destra tramite l'omologo ostio. Al nadir delle tre commissure valvolari, punto di giunzione alla parete del vaso dei tre lembi valvolari e punto di stretto contatto tra i lembi stessi, l'aorta ascendente si restringe in diametro (*giunzione sino-tubulare*) per continuare nella porzione *tubulare* dell'aorta ascendente. L'intera regione compresa tra l'annulus aortico e la giunzione sino-tubulare viene definita come *bulbo aortico*.

Istologicamente la parete aortica è composta da tre strati che dall'interno all'esterno sono rappresentati dall'Intima, Tonaca Media e Avventizia. La tonaca intima, in età giovanile, è pressoché virtuale e consiste di uno strato endoteliale, che copre un sottile strato miointimale di cellule muscolari lisce e matrice interstiziale. Il manto endoteliale previene la formazione di trombi fibrinosi e/o piastrinici. L'invecchiamento dell'intima è contraddistinto dall'insediamento di monociti carichi di lipidi (cellule schiumose o "foam cells") che danno luogo alle cosiddette strie lipidiche ("fatty streaks") già presenti in età adolescenziale, alla formazione di ateromi e di placche aterosclerotiche, con successive ulcerazioni e incrostazioni di trombi e precipitati di calcio. La tonaca media garantisce la funzione elastica dell'aorta e rappresenta il 90% dello spessore del vaso. Fondamentalmente è costituita da unità lamellari, ovvero da una ottantina di lamine elastiche nell'aorta ascendente che via via diminuiscono a una trentina nel tratto addominale, con interposte tra loro cellule muscolari lisce e matrice interstiziale con fibre collagene e

sostanza fondamentale. Poco si conosce della biologia cellulare e molecolare della tonaca media dell'aorta e del turnover delle sue componenti. Le fibre elastiche sembrerebbero essere costituenti perenni, mentre le cellule muscolari lisce e la matrice interstiziale sarebbero soggette ad un ricambio. Con l'età si verifica una perdita progressiva di fibre elastiche e un aumento della sostanza fondamentale, che conferiscono all'aorta una relativa fragilità.

L'avventizia, ovvero il mantello esterno, è formata da un sottile strato di connettivo lasso con fibre collagene ed elastiche, che ingloba piccole arterie, vene, linfatici e nervi. I vasa vasorum penetrano nella tonaca media quando il numero delle lamelle elastiche supera la trentina. In altre parole, la tonaca media dell'aorta toracica risulta irrorata sia dal lume che dai vasa vasorum dell'avventizia, mentre nell'aorta addominale è irrorata direttamente solo dal lume.

La tonaca media che ne rappresenta il maggiore spessore, quindi, è prevalentemente rappresentata da tessuto elastico in forma di lamelle separate l'una dall'altra da tessuto connettivale. A livello della porzione *sinusale*, le lamelle elastiche sono prevalentemente distribuite lungo il versante luminale ed invece il tessuto connettivale verso l'esterno della parete. Laddove invece l'aorta ascendente si ancora all'efflusso ventricolare sinistro, giunzione ventricolo arteriosa, abbiamo una prevalenza istologica di tessuto connettivale più rigido e resistente a formare la base della radice aortica. I triangoli intercuspidali, aree di parete aortica posti prossimalmente all'impianto delle cuspidi valvolari, hanno la loro base sul miocardio ventricolare e l'angolo superiore a livello commissurale. Diversamente dai seni di Valsalva, la parete aortica a questo livello è rappresentata da tessuto connettivale nel versante luminale ed elastico nel versante esterno. Anche queste regioni dell'aorta

ascendente sono ricche in tessuto elastico, pertanto possibile sede di compromissione nelle malattie che interessino il tessuto connettivale.

Rapporti anatomici: L'aorta ascendente è una struttura intrapericardica ed alla sua origine prende contatto *anteriormente* con l'infundibolo polmonare e l'auricola destra, *posteriormente* con il ramo destro dell'arteria polmonare ed il tetto dell'atrio sinistro, a *destra* con la vena cava superiore e l'atrio destro, a *sinistra* con il tronco dell'arteria polmonare. Inoltre, l'arteria aorta è separata dallo sterno dalla presenza di diverse strutture e tessuti che in successione dallo strato più profondo in superficie sono rappresentati dal: pericardio, residuo timico e tessuto adiposo soprastanti il pericardio, e dal margine anteriore del polmone destro e dalla relativa pleura.

L'aorta ascendente a livello del margine superiore della seconda cartilagine costale sinistra compie un arco diretto posteriormente e verso sinistra (*II tratto*), in posizione giustapposta alla trachea; successivamente continua il suo percorso lungo il bordo sinistro della trachea, in corrispondenza dell'apice polmonare sinistro, e termina al bordo sinistro del corpo della quarta vertebra toracica, al cui bordo inferiore comincia il tratto discendente dell'aorta toracica.

Rapporti anatomici: L'arco aortico è una struttura extra-pericardica, dalla cui convessità prendono origine in successione il tronco comune (tronco anonimo), che si dividerà in arteria succlavia destra e carotide comune destra, l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra. Quest'ultime suppliscono all'apporto ematico per la testa e le estremità superiori. Anatomicamente l'arco aortico è in relazione anteriormente con il residuo timico, il tronco venoso anonimo, ed i polmoni con le relative pleure; laddove si dirige posteriormente con il margine del polmone e della pleura di sinistra. Il versante anteriore-sinistro dell'arco è incrociato da quattro

fasci nervosi che nell'ordine sono: il nervo frenico sinistro, la branca cardiaca superiore del nervo vago, la branca cardiaca superiore del nervo simpatico, ed infine dal tronco del nervo vago sinistro. Al margine inferiore della concavità dell'arco, il nervo vago di sinistra da origine al nervo ricorrente che decorre lungo la concavità dell'arco prendendo rapporti stretti anche con la parete posteriore-destra dell'arco stesso. Oltre che con il nervo ricorrente, posteriormente l'arco stringe rapporti anatomici con la parte profonda del plesso cardiaco, l'esofago, il dotto toracico e la trachea. Infine, la concavità è in rapporti anatomici con la biforcazione dell'arteria polmonare, il ligamento arterioso, la parte superficiale del plesso cardiaco, il bronco sinistro, ed il nervo ricorrente. Tra l'origine dell'arteria succlavia sinistra e l'emergenza del dotto arterioso, che origina pochi millimetri più a valle, l'aorta presenta un lieve restringimento. Tale tratto aortico viene definito regione dell'*istmo aortico*.

A questo punto, l'aorta discende nel mediastino posteriore (*aorta toracica discendente o III tratto*) e lentamente si sposta lungo la faccia ventrale della colonna vertebrale. Infine, attraversato lo hiatus diaframmatico, a livello del bordo inferiore della dodicesima vertebra toracica, si continua nell'aorta addominale ove, a livello del bordo inferiore della quarta vertebra lombare e diminuita progressivamente in diametro (175 mm), termina biforcandosi nelle due arterie iliache interne (destra e sinistra), tratto denominato *carrefour aortico*.

Rapporti anatomici: Considerando in senso cranio-caudale le relazioni che l'aorta discendente prende con le strutture circostanti nella cavità toracica queste in successione sono:

- anteriormente: il tetto del polmone sinistro e la relativa pleura, il pericardio, l'esofago ed il muscolo diaframma;
- posteriormente: colonna vertebrale, e vena emiazigos;
- a destra: vena azigos e dotto toracico;
- a sinistra: polmone e pleura di sinistra.

L'aorta toracica discendente da origine a diversi rami arteriosi che sono divisi in due gruppi distinti: arterie viscerali ed arterie parietali. Le arterie viscerali suppliscono all'apporto ematico per il pericardio (pericardiche), i bronchi (bronchiali), l'esofago (esofagee), ed il mediastino (mediastiniche). Le arterie parietali invece contribuiscono all'apporto ematico della parete toracica e del midollo spinale (intercostali e subcostali), ed infine per il muscolo diaframma (freniche superiori).

3.2 Patologia dell'aorta toracica

L'aorta toracica può essere interessata da diversi processi patologici:

- *Aneurisma aortico vero*: dilatazione permanente del calibro del vaso che supera del 50% il diametro normale dello stesso, con pareti assottigliate ma normalmente rappresentate dai tre tipici strati di una parete arteriosa;
- *Aneurisma aortico falso*: dilatazione circoscritta del vaso la cui parete è rappresentata da parte o tutta la media, dall'avventizia, e da tessuto periaortico compresso;
- *Dissezione aortica*: dissezione longitudinale della parete dell'aorta, caratterizzata da una lacerazione intimale prossimale (breccia d'ingresso) e da una o più lacerazioni distali (breccia di rientro), che dati più di 14 giorni;

- *Placca aterosclerotica ulcerata*: placca aterosclerotica della parete aortica complicata da un fenomeno ulcerativo che penetra oltre la lamina elastica interna;
- *Ematoma intramurale*: ematoma dovuto al sanguinamento dei vasa vasorum all'interno della tonaca media del vaso, molto spesso non in relazione ad un'interruzione della lamina elastica interna e dell'intima;
- *Patologia aterosclerotica diffusa*: diffuso coinvolgimento aterosclerotico della tonaca intima dell'aorta con presenza di placche sessili, mobili, o peduncolate.

L'ANEURISMA VERO è la condizione morbosa più comune dell'aorta toracica che richiede un trattamento di tipo chirurgico. In base all'eziopatogenesi gli aneurismi vengono generalmente distinti come segue:

- **Aneurisma congenito o evolutivo**: La dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente è una condizione raramente osservata in età pediatrica, nonostante sia una ben definita manifestazione cardiovascolare in giovani pazienti con una sottostante connettivopatia (9-14). In questi casi, la dilatazione della radice, generalmente tempo dipendente, comporta anche comparsa di insufficienza aortica ed espone il soggetto ad un concreto rischio di dissezione aortica che incrementa notevolmente il rischio di morte (15). La sindrome dei vasi arteriosi tortuosi (Arterial-Tortuosity-Syndrome: ATS) è una rara connettivopatia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da una spiccata tortuosità, allungamento, e propensione a stenosi e/o

aneurismi delle arterie di calibro maggiore e medio (14,16). La patologia vascolare è inoltre molto più severa di quella osservata in altre malattie del tessuto connettivo più comuni quali le sindromi di Marfan e di Ehlers-Danlos (16). Normalmente le fibre elastiche della tonaca media di un'arteria decorrono parallelamente l'una all'altra secondo un ordinato schema. Le stesse sono poi uniformi in calibro (1,2). Al contrario, le lamelle elastiche in caso di una malattia del tessuto connettivo, come la sindrome dei vasi tortuosi, sono meno numerose, frammentate con espansioni simili a bolle alle loro estremità, e benché ancora organizzate parallelamente, frequentemente incrociano l'una sull'altra. Il risultato di questa frammentazione si traduce nella perdita della compattezza della tonaca media del vaso. Difetti simili, si osservano istologicamente anche nel tessuto elastico e/o connettivo di altre malattie connettivali come la sindrome di Loyes-Dietz, ed altre ben note come la sindrome di Marfan, di Ehlers-Danlos tipo IV o "tipo vascolare", di Turner, e nell'Osteogenesi imperfecta (9-16). La patologia a carico dell'aorta associata alla sindrome di Marfan, come descriveremo meglio nei capitoli successivi riconosce alterazioni e meccanismi patologici simili alla sindrome della valvola aortica bicuspidale. Si tratta di una malattia sistemica del tessuto connettivo caratterizzata dall'associazione variabile di sintomi cardiovascolari, muscolo-scheletrici, oculari e polmonari. La prevalenza stimata è 1/5.000, senza differenza tra i sessi. I sintomi possono insorgere a tutte le età e variano notevolmente tra le persone affette, anche all'interno della stessa famiglia. Il coinvolgimento cardiovascolare è caratterizzato da: 1) progressiva dilatazione dell'aorta,

associata a un aumento del rischio di dissezione aortica, che compromette la prognosi; la dilatazione aortica può esitare in un'insufficienza della valvola aortica; 2) insufficienza della valvola mitralica, che può essere complicata da aritmie, endocarditi o insufficienza cardiaca. Il coinvolgimento dello scheletro è spesso il primo segno della malattia e comprende la dolicoostenomelia (eccessiva lunghezza delle estremità), il sovrappeso, l'aracnodattilia, l'ipermobilità delle articolazioni, la scoliosi, la protrusione dell'acetabolo, la deformità del torace (torace carenato o pectus excavatum), la dolicocefalia dell'asse antero-posterore, la micrognazia o l'ipoplasia della regione mascellare. I segni oculari comprendono la miopia assiale, che provoca il distacco della retina e la dislocazione del cristallino (segni caratteristici sono l'ectopia o la lussazione). Le complicazioni oculari, soprattutto l'ectopia del cristallino, possono esitare nella cecità. Possono essere presenti segni cutanei (smagliature) ed è aumentato il rischio di pneumotorace e di ectasia della dura madre. Nella maggior parte dei casi, la sindrome di Marfan è causata dalle mutazioni del gene FBN1 (15q21) che codifica per la fibrillina-1, una proteina essenziale del tessuto connettivo. Alcune forme cliniche di confine sono dovute alle mutazioni del gene TGFBR2, localizzato sul cromosoma 3, che codifica per un recettore del TGF-beta. La trasmissione è autosomica dominante. Sono stati descritti anche casi sporadici. La diagnosi si basa sui segni clinici e sulla storia familiare. Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità dei quadri clinici, può essere difficile stabilire la diagnosi. A supporto della diagnosi sono stati proposti dei criteri diagnostici internazionali (i criteri di Ghent) basati sui segni clinici principali

e su quelli meno comuni. La diagnosi differenziale, come già anticipato, si pone con la sindrome MASS, la sindrome di Shprintzen-Goldberg, il prolasso della valvola mitrale, la sindrome di Ehlers-Danlos e altre malattie che si associano all'aneurisma dell'aorta, come la sindrome di Loeys-Dietz. Una persona affetta ha una probabilità del 50% di trasmettere la mutazione patogenetica. La diagnosi genetica prenatale è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia. La gestione della malattia dovrebbe essere multidisciplinare e si dovrebbe avvalere della consulenza di diversi specialisti, compreso il cardiologo, il genetista, il reumatologo, l'oculista, il pediatra e il radiologo. La presa in carico ha l'obiettivo principale di limitare la dilatazione dell'aorta (mediante farmaci beta-bloccanti e la riduzione dell'attività sportiva) e di monitorare periodicamente l'aorta (ecocardiografie con cadenza annuale), al fine di sostituirla prima dell'insorgenza della dissecazione. L'impiego della chirurgia è consigliato per la correzione delle anomalie scheletriche (stabilizzazione della colonna vertebrale nel caso di scoliosi o la correzione delle deformità toraciche) e delle anomalie oculari (laserterapia o sostituzione del cristallino lussato). Il trattamento è comunque sintomatico. La prognosi dipende dalla gravità dell'interessamento dell'aorta. Seguendo un follow-up regolare e un trattamento adeguato, l'aspettativa di vita dei pazienti è oggi simile a quella della popolazione generale. Infatti, negli ultimi 30 anni, è aumentata di circa 30 anni.

- **Aneurisma degenerativo:** In corso di patologia aneurismatica dell'aorta ascendente la condizione istologica più frequentemente osservata è la

medionecrosi cistica della tonaca media. In questi casi vi è una frammentazione e perdita del tessuto elastico e di parte delle componenti muscolari lisce del tessuto connettivo. Solitamente la dilatazione è a carico del bulbo aortico e del primo tratto della porzione tubulare. In alcuni casi vi è anche anulo-ectasia aortica, che associata alla dilatazione bulbare comporta la comparsa di insufficienza valvolare aortica. Gli aneurismi degenerativi causati da malattia aterosclerotica sono invece più frequentemente localizzati all'aorta toracica discendente ed all'aorta addominale, o quando più complessi interessano l'intero tratto toraco-addominale.

- **Aneurisma infiammatorio:** Numerose malattie infiammatorie dei grossi e medi vasi arteriosi possono provocare la formazione di aneurismi, e soprattutto a carico dell'aorta ascendente. L'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti, le malattie di Behcet e Kawasaki, ed altre malattie infiammatorie croniche come la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la poliarterite nodosa, la sindrome di Reiter, possono risultare in una dilatazione della radice aortica con comparsa di insufficienza aortica (18-20).
- **Aneurisma infettivo:** La formazione di aneurismi primitivi di tipo infettivo dell'aorta toracica è molto rara. Più frequentemente sono dovuti ad infezioni batteriche sistemiche che complicano lesioni intimali preesistenti, quali quelle che si verificano in corso di malattia aterosclerotica, o in sede di precedenti lesioni traumatiche, o lesioni da getto post-stenotiche, o in caso di precedenti interventi chirurgici con formazioni, nello specifico, di pseudoaneurismi. I germi più frequentemente coinvolti sono lo *Stafilococco Aureus*, seguito

dalla forma Epidermidis, dalla Salmonella, ed infine dalle varie specie dello Streptococco (21-23).

ANEURISMA AORTICO FALSO: Si tratta di dilatazioni aortiche che si formano in conseguenza di traumi, infezioni, e dopo interventi chirurgici vascolari maggiori in corrispondenza di anastomosi aorto-aortiche e/o aorto-protesi vascolare, sono definiti come falsi aneurismi. Gli aneurismi cronici post-traumatici rappresentano una piccola percentuale di aneurismi toracici, soprattutto dell'aorta toracica discendente, conseguenti ad un trauma chiuso che comporta la rottura di parte della circonferenza della parete aortica in corrispondenza dell'inserzione del ligamento arterioso. Possono dar segno di sé anche molti anni dopo l'evento traumatico ed in alcuni casi sono solo un reperto casuale in corso di esami diagnostici eseguiti per altri motivi. La rottura della parete comporta uno stravasamento ematico, contenuto inizialmente dall'avventizia aortica o dal tessuto peri-aortico, che cronicamente può andare incontro a dilatazione formando uno pseudoaneurisma pulsante. In alcune occasioni, quando le dimensioni sono di notevole entità, lo stress di parete aumenta secondo la legge di LaPlace, e lo pseudo-aneurisma va incontro a rottura.

DISSEZIONE CRONICA AORTICA: Quando la patologia dissecante acuta dell'aorta toracica, sia ascendente che discendente, non viene trattata chirurgicamente ma viene seguita da un punto di vista medico fino alla cronicizzazione ed il paziente non soccombe, il falso lume persiste e la parete dello stesso, composta da avventizia e parte della media, va incontro ad indebolimento e dilatazione. In questi casi si

formano delle vere e proprie dilatazioni che vengono definite come aneurisma cronico dissecante.

PLACCA ATEROSCLEROTICA ULCERATA: Quando la placca aterosclerotica intimale coinvolge la lamina elastica interna, questa può andare incontro ad ulcerazione e pertanto l'infiltrazione ematica della parete comporta la comparsa di un ematoma intramurale di parete. Questa complicanza, che si verifica più frequentemente a carico dell'aorta discendente, predispone alla formazione di aneurismi sacciformi o fusiformi, ed in alcuni casi a dissezioni, rotture, ed embolizzazioni.

EMATOMA INTRAMURALE: L'ematoma intramurale può essere conseguenza sia di una rottura a livello intimale come conseguenza di un'ulcerazione su placca, ma si può verificare anche in assenza di rottura intimale. In questo caso sarà la rottura post-traumatica dei vasa vasorum a determinare la formazione dell'ematoma. L'ematoma può poi predisporre al verificarsi di dissezioni aortiche acute.

PATOLOGIA ATEROSCLEROTICA DIFFUSA: La patologia aterosclerotica diffusa, per la presenza di ateromi peduncolati o mobili, è una patologia ad alto rischio embolico. In taluni casi può essere così grave da determinare la formazione dell'aorta toracica ascendente detta a *porcellana*.

3.3 Aspetti clinici e diagnostici

Sintomi: Solitamente i pazienti portatori di aneurismi aortici sono per lungo tempo asintomatici, e la diagnosi della patologia aortica è accidentale, durante accertamenti per altri disordini. I sintomi quindi, quando presenti, sono generalmente correlati alla progressiva dilatazione del vaso che impronta e comprime le strutture circostanti ed ovviamente al tratto di aorta interessato. Come precedentemente descritto, in caso di dilatazione della radice aortica, compariranno i sintomi relativi all'insufficienza aortica che si associa. In caso di aneurisma dell'arco aortico il paziente avvertirà dolore al collo ed alla mandibola, oltre a denunciare una voce roca per l'interessamento del nervo laringeo ricorrente, o stridore per stenosi tracheale, o disfagia per stenosi esofagea. In alcuni casi si verificherà invece dispnea per la compressione del parenchima polmonare, o pletora ed edema a mantellina per compressione cavale superiore. I pazienti affetti invece da aneurisma toracico discendente si presenteranno con dolori interscapolari posteriori, ed i pazienti con aneurisma esteso in addome accuseranno inoltre dolori addominali.

Segni: Segni evidenti ed eclatanti di aneurismi aortici sono rari. Un tempo erano evidenti le masse pulsanti a livello toracico con erosione sternale per la presenza di aneurismi luetici. Al giorno d'oggi, in caso di presenza di insufficienza aortica, saranno evidenti segni quale il polso scoccante di Corrigan e il soffio diastolico di rigurgito. Una massa addominale pulsante può evidenziare la presenza di un aneurisma toraco-addominale, come anche eventi embolici periferici possono essere i primi segni di aneurismi toracici aortici.

Tecniche diagnostiche: Sebbene gli aneurismi dell'aorta toracica in molti casi non diano segno di sé alla *radiografia* del torace, perché situati al di sotto del

corpo dello sterno, quando di dimensioni notevoli, se appartenenti all'aorta ascendente danno un'ombra della silhouette cardiaca destra, se all'arco aortico danno un'ombra anteriore e proiettata verso sx, se all'aorta discendente danno un'ombra posteriore ed a sinistra. La *Tomografia Assiale Computerizzata* con mezzo di contrasto (*mdc*) è la tecnica diagnostica non-invasiva più diffusamente utilizzata, dando informazioni utili sulla localizzazione, estensione, e dimensione della lesione, oltre ad evidenziare lo spessore della parete aortica ed eventualmente la presenza di ematomi intramurali e/o placche complicate da ulcerazioni. E' inoltre la tecnica d'elezione per la stadiazione nel tempo della lesione aneurismatica, per stabilire quindi il timing chirurgico. La sola controindicazione è la necessità dell'utilizzo del *mdc* che in alcuni casi non può essere utilizzato (allergia al *mdc*, insufficienza renale). In questi casi può essere d'aiuto l'Angiografia con *Risonanza Magnetica Nucleare* che non necessita di *mdc*, ma quando eseguita con farmaci come il gadolinium fornisce importanti informazioni dinamiche anche sulla funzionalità cardiaca. L'*Ecocardiografia Transesofagea con Color Doppler* è sempre più diffusamente utilizzata, soprattutto per la diagnosi di dissezione aortica, per l'ampia disponibilità, la facilità e praticità d'impiego. E' utile inoltre per la stadiazione delle rotture istmiche dell'aorta, per la valutazione della funzionalità cardiaca e delle valvole cardiache, ed infine per la rivalutazione dopo intervento chirurgico in cui sia stata riparata la valvola aortica. L'*angiografia aortica* pertanto ha perso molta dell'importanza che rivestiva in passato e viene attualmente eseguita solo in caso di studi pre-operatori elettivi quando viene considerata la necessità dello *studio coronarografico*.

Valutazione preoperatoria ed indicazioni chirurgiche :

La valutazione **preoperatoria** di un paziente affetto da aneurisma dell'aorta toracica deve comprendere uno studio ecocardiografico cardiaco con lo scopo di studiare la funzione cardiaca e delle valvole cardiache. Sarà poi necessario uno stress test e/o uno studio coronarografico laddove indicato dall'anamnesi e dall'ECG. Uno studio della funzione polmonare con le prove spirometriche, e della funzione renale mediante esami ematochimici e della clearance della creatinina sono utili al completamento diagnostico ed alla valutazione del rischio. Infine, con lo scopo di minimizzare l'incidenza di eventi ischemici cerebrali peri-operatori, è fondamentale una valutazione neurologica ed uno studio duplex dei vasi epiaortici.

L'aneurisma toracico generalmente evolve in dimensione con una progressione che è relativa al diametro del vaso stesso, tanto più grande è l'aneurisma tanto più veloce è la sua progressione. La storia naturale di questa patologia dimostra che se lasciato a se stesso evolve fatalmente verso la rottura, e nessuna terapia medica (anti-ipertensiva e/o betabloccante) ha dimostrato reali vantaggi. Solo in caso di sindrome di Marfan è stata dimostrata una rallentata progressione della patologia aneurismatica dopo somministrazione di beta-bloccanti (25).

Generalmente i pazienti sintomatici riconosciuti affetti da *aneurisma dell'aorta toracica ascendente* dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico in breve tempo. I sintomi sono dovuti o alla presenza dell'insufficienza valvolare aortica o alla compressione delle strutture circostanti da parte della dilatazione del vaso stesso. I pazienti con aneurisma degenerativo presentano indicazione elettiva quando il diametro dell'aorta ascendente supera i 55 mm. Nel caso in cui il grado di

insufficienza aortica sia severo, l'indicazione viene posta prima che l'aneurisma raggiunga le suddette dimensioni. I pazienti che siano portatori di valvola aortica bicuspidale e dilatazione dell'aorta ascendente devono essere sottoposti ad intervento associato di sostituzione dell'aorta ascendente quando l'aorta stessa supera il diametro di 45 mm; In caso di valvola normo-funzionante in diametro soglia è di 50 mm. Tutti i pazienti, con un pregresso intervento chirurgico sull'aorta ascendente, che presentino la formazione di un falso aneurisma anastomotico anche se inferiore a 5 cm ma con caratteristiche di espansione, devono essere sottoposti a re-intervento (26-28).

Per quanto riguarda *l'arco aortico*, tutti i pazienti sintomatici con aneurisma dell'arco aortico presentano indicazione chirurgica relativamente urgente. Data la complessità chirurgica dell'intervento e l'elevata incidenza di complicanze neurologiche, in presenza di aneurismi dell'arco aortico del diametro superiore a 55-60 mm viene posta indicazione elettiva. Vi è indicazione chirurgica anche per tutti gli aneurismi che, a controlli radiologici serrati, dimostrino una progressione delle dimensioni superiore ai 0.5 cm/anno. Comunque gli aneurismi dell'arco aortico isolati sono rari, e pertanto più frequentemente vengono corretti chirurgicamente quando vi sono indicazioni chirurgiche associate a carico dell'aorta ascendente (29,30).

Tutti i pazienti sintomatici affetti da aneurisma dell'*aorta toracica discendente* presentano indicazione chirurgica urgente, perché in caso di rottura pre-operatoria il rischio di morte e/o severa morbidità è esageratamente aumentato. Per quanto riguarda i pazienti asintomatici la valutazione è più cauta, dato l'elevato rischio post-operatorio di insufficienza renale, complicanze polmonari, e soprattutto di ischemia

midollare. Pertanto dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio, i pazienti in buone condizioni cliniche vengono indirizzati all'intervento quando il diametro aortico supera i 50-60 mm o quando ne è documentata una progressiva dilatazione. Per tutti i pazienti asintomatici per i quali il trattamento chirurgico viene differito, è fondamentale la programmazione di uno stretto follow-up radiologico (angio-TAC e angio-RMN) ogni 6-12 mesi con lo scopo di cogliere eventuali variazioni repentine del quadro anatomico-patologico (31).

E' evidente che la progressione verso la rottura di parete avviene per dimensioni inferiori in caso di presenza di aneurismi toracici secondari a dissezione acuta tipo B, rispetto alle dimensioni degli aneurismi di tipo degenerativo-aterosclerotico. Pertanto, in questi casi un atteggiamento chirurgico più aggressivo è auspicabile.

Anche i pazienti con placca ulcerata penetrante ed ematoma intramurale, con chiari sintomi e segni di incipiente rottura o con formazione di pseudoaneurismi, dovrebbero essere urgentemente sottoposti ad intervento chirurgico (32-34).

Referenze Capitolo 3

- 1) Plank L, James J, Wagenvoort CA. Caliber and elastin content of the pulmonary trunk. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:238-41
- 2) Heath D, Wood EH, DuShane JW, Edwards JE. The structure of the pulmonary trunk at different ages and in cases of pulmonary hypertension and pulmonary stenosis. *J Pathol Bacteriol* 1959;77:443-56
- 3) Cooley DA, DeBakey ME. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac by-pass. *JAMA* 1956;162:1158
- 4) Wheat MW Jr, Wilson JR, Bartley TD. Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve. *JAMA* 1964;188:717
- 5) Bentall H, DeBono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338
- 6) DeBakey ME, Cooley DA. Successful resection of aneurysm of distal aortic arch and replacement by graft. *JAMA* 1954;155:1398
- 7) DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *Surg Gynecol Obstet* 1957;105:657
- 8) Griepp RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Buehler D. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:1051
- 9) Vricella LA, Williams JA, Ravekes WJ, Holmes KW, Dietz HC, Gott VL, Cameron DE. Early experience with valve-sparing aortic root replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1622-6; discussion 1626-7.

- 10) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000;342:673-80. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;344:392
- 11) Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004;110:1694-700.
- 12) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
- 13) McKusich VA. Inheritable disorders of connective tissue. St. Louis: Mosby 1972:390-454
- 14) Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, Callewaert B, Zoppi N, De Backer J, Fox JE, Mancini GM, Kambouris M, Gardella R, Facchetti F, Willems PJ, Forsyth R, Dietz HC, Barlati S, Colombi M, Loeys B, De Paepe A. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* 2006;38:452-7.

- 15) Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation*. 1999;99(16):2138-43.
- 16) Wessels MW, Catsman-Berrevoets CE, Mancini GM, Breuning MH, Hoogeboom JJ, Stroink H, Frohn-Mulder I, Coucke PJ, Paepe AD, Niermeijer MF, Willems PJ. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131:134-43.
- 17) Bottio T, Bisleri G, Piccoli P, Muneretto C. Valve-sparing aortic root replacement in a patient with a rare connective tissue disorder: Arterial tortuosity syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:252
- 18) Austen WG, Blennerhassett JB. Giant cells aortitis causing an aneurysm of the ascending aorta and aortic regurgitation. *N Engl J Med* 1965;272:80
- 19) Akikusa B, Kondo Y, Muraki N. Aortic insufficiency caused by Takayasu's arteritis without usual clinical features. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:650
- 20) Bottio T, Gerosa G, Basso C, Tiene G, Casarotto DC. Left main trunk ostial stenosis and aortic incompetence in Takayasu's arteritis. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:291
- 21) Feigl D, Feigl A, Edwards GE. Mycotic aneurysm of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest* 1986;90:553
- 22) Gomes MN, Choyke PL, Wallace RB. Infected aortic aneurysm. A changing entity. *Ann Surg* 1992;215:435

- 23) Brown SL, Busuttil RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysm. *J Vasc Surg* 1984;1:541
- 24) Lindsay J Jr. Coartaction of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aorta wall. *Am J Cardiol* 1988;61:182
- 25) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335
- 26) Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perillo JB. Sixteen year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg* 1991;214:308
- 27) Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336:1876
- 28) Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307
- 29) Lytle BW, Mahfood SS, Cosgrove DM, Loop FD. Replacement of the ascending aorta. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:651
- 30) Rokkas CK, Kouchoukos NT. The severely atherosclerotic ascending aorta: detection and surgical options. *ACC Current J Review* 199: p33
- 31) Coselli JS, LeMaire SA, Miller CC III, Schmittling ZC, Koksoy C, Pagan J. Mortality and paraplegia after thoraco-abdominal aortic aneurism repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 2000;69:409

- 32) Griepp RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCollough JN, Nguyen KH. Natural history of descending thoracic and thoraco-abdominal aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1927
- 33) Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Kirklin/Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 3rd Ed Philadelphia 2003
- 34) Gardner TJ, Spray TL. Operative cardiac surgery. 5th Ed London 2004.

CAPITOLO 4

DISSEZIONE AORTICA

4.1 Definizione

La dissezione aortica acuta è una condizione clinica devastante e drammatica con una mortalità parziale dell'1% per ora nelle prime 48 ore dall'esordio dei sintomi. Il suo esordio acuto e improvviso consiste nello scollamento in senso longitudinale nel contesto degli strati esterni della tonaca media ad opera del sangue che scorre nell'aorta e che s'insinua dentro la parete del vaso tramite una breccia di entrata, abitualmente trasversale, che interessa l'intima e lo strato interno della media. L'aortografia, una volta considerata "*Gold Standard*", è stata superata dalla diagnostica non invasiva: Angio-TAC, seguita da un'Ecocardiogramma trans-toracico (TTE) e trans-esofageo (TEE). La capacità di porre diagnosi precoce è fondamentale per garantire la bontà del risultato immediato e a distanza.

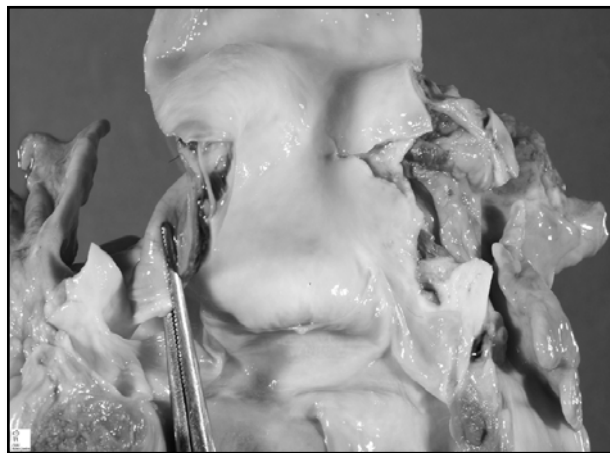


Figura 4-1: Breccia intimale in Dissezione Aortica. Istituto di Patologia Cardiovascolare. Università di Padova, Italia.

4.2 Classificazione

Delle classificazioni proposte dai vari autori che si sono occupati dell'argomento, due sono quelle che hanno trovato il maggior consenso e che oggi vengono considerate il riferimento perché più rispondenti a criteri di ordine eziologico, diagnostico, prognostico e terapeutico.

Entrambe si basano sul riscontro che nel 90% dei casi lo scollamento della parete ha origine in due precisi segmenti dell'aorta toracica, vale a dire dopo l'emergenza delle arterie coronarie (2/3 casi) e a valle dell'origine della succlavia sinistra (1/3 casi). Si stima, infatti, che solo nel 9-10% dei casi di dissezione tragga origine nell'arco aortico e che nel rimanente 2-4% di tutte le dissezioni aortiche lo scollamento abbia invece sede e iniziale nell'aorta addominale (1,2).

Altra caratteristica comune alle due classificazioni è il coinvolgimento o meno dell'aorta ascendente.

La Classificazione di De Bakey, introdotta nel 1965 e modificata nel 1982, suddivide le dissezioni aortiche in tre tipi fondamentali (3,4):

Tipo I: la dissezione inizia nell'aorta ascendente, interessa l'arco aortico e prosegue nell'aorta toracica discendente e aorta addominale (5);

Tipo II: la dissezione inizia nell'aorta ascendente e si arresta all'emergenza del tronco anonimo, risparmiando l'arco. Rappresenta il 21% dei casi.

Tipo III: la dissezione inizia nell'aorta toracica discendente a valle dell'origine della succlavia di sinistra e si estende all'aorta distale. Rappresenta il 25% dei casi. Le dissezioni di tipo III sono ulteriormente suddivise in tipo IIIa

(9% del totale) o IIIb (16% del totale) a seconda se la dissezione si esaurisca o meno al diaframma.

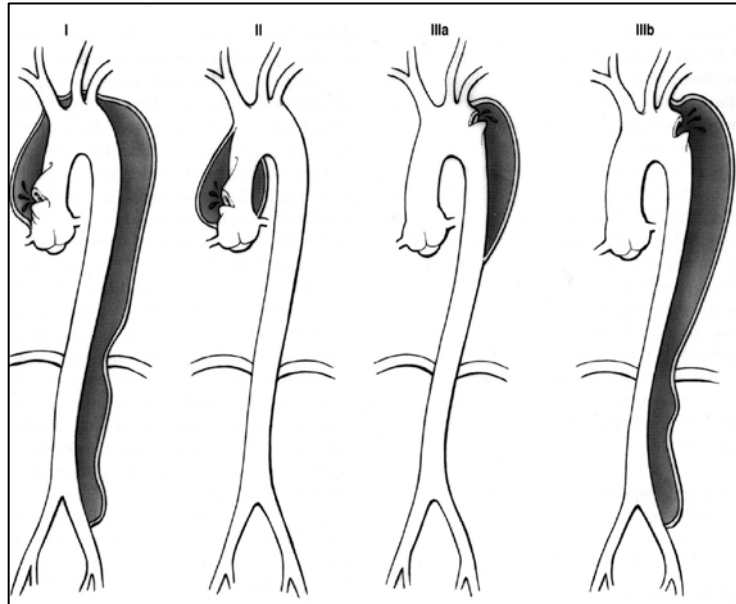


Figura 4-2: Rappresentazione schematica della classificazione delle dissezioni aortiche di DeBakey.

La diffusione del processo dissecante è usualmente centrifuga, cioè va verso la periferia; sono tuttavia presenti, anche con minor frequenza, i processi retrogradi.

Basandosi sul fatto che il tipo I e II hanno uno schema di trattamento ed una prognosi sostanzialmente sovrapponibile, il gruppo della *Stanford University* ha proposto una classificazione semplificata in soli due tipi, che forse oggi è la più seguita:

Tipo A: caratterizzata dal coinvolgimento significativo dell'aorta ascendente, indipendentemente dal punto di origine (comprende il Tipo I e II di De Bakey).

Tipo B: non vi è coinvolgimento dell'aorta ascendente (corrispondente al Tipo III di De Bakey).

Infine, le dissezioni possono essere definite acute, se il tempo intercorso tra l'esordio ed il momento dell'osservazione è limitato a 15 giorni, o cronico se il tempo intercorso è maggiore.

4.3 Eziologia

La dissezione aortica nel paziente anziano è nella maggioranza dei casi una complicazione dell'ipertensione, e la breccia intinale è di solito la conseguenza di un attacco ipertensivo. I fattori di rischio per la dissezione aortica sono riportati nella **Tabella 4-I**.

Condizioni a Rishio della Dissezione Aortica
IPERTENSIONE PATOLOGIE DEL TESSUTO DEL CONNETTIVO Fibrillinopatie Ereditarie <i>Sindrome di Marfan</i> <i>Sindrome di Ehlers-Danlos</i> Patologia vascolari ereditarie <i>Valvola Aortica Bicuspid</i> <i>Coartazione Istmica</i> Vasculiti <i>Arterite a cellule Giganti</i> <i>Arterite di Takayasu</i> <i>Morbo di Bechet</i> <i>Sifilide</i> <i>Malattia di Ormond</i> GRAVIDANZA TRAUMI DA DECELERAZIONE Incidenti stradali Cadute dall'alto FATTORI IATROGENI Cateterismi Chirurgia valvolare/aortica

Tabella 4-I: Fattori di Rischio della Dissezione Aortica.

Quando la dissezione aortica colpisce il soggetto giovane, invece è costante il riscontro delle seguenti caratteristiche istopatologiche a carico della tonaca media

(6): medionecrosi, degenerazione cistica, frammentazione elastica, disarray elastico e fibrosi (7). I pazienti più giovani hanno più frequentemente dissezioni di tipo A e sono generalmente portatori di condizioni, congenite o acquisite, che comportano anomalie nel tessuto elastico della media (Sindrome di Marfan, Sindrome di Ehler-Danlos, sindrome di Turner, gravidanza) (8) o sono affetti da anomalie vascolari che inducono alterazioni emodinamiche e strutturali (coartazione aortica, BAV) (9). Tutte queste condizioni indeboliscono la tonaca media dell'aorta, causando un elevato stress di parete che può portare a dilatazione, formazione di aneurisma ed eventualmente dissezione o rottura di parete. Le dissezioni di tipo B colpiscono più frequentemente soggetti più anziani, di età compresa tra 50 e 70 anni (spesso ipertesi).

Anatomo-patologicamente, nelle dissezioni di tipo B si riscontrano degenerazioni delle cellule muscolari lisce della tonaca media e frammentazione elastica, interpretate come un normale processo di senescenza della parete aortica. Le dissezioni di tipo B possono anche insorgere, sebbene raramente, a seguito di rottura di una placca ateromastica ulcerata (ulcera penetrante, ematoma intramurale).

Anche la gravidanza può essere considerata un fattore di rischio per la dissezione aortica: è stato dimostrato un progressivo allargamento dei diametri aortici durante la gravidanza associato ad alterazioni istopatologiche a carico della tonaca media tipiche della medionecrosi cistica (10).

Traumi toracici importanti possono poi provocare dissezioni in individui con parete aortica predisposta e sono anche riportate in letteratura dissezioni iatrogene in corso di cateterismi arteriosi.

Tre patologie geneticamente determinate interessano la parete aortica: la Sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos e altre forme familiari di aneurismi e dissezioni dell'aorta toracica (11). Alla luce delle ultime ricerche sui meccanismi dell'interessamento dell'aorta tipico di queste patologie, sta emergendo il ruolo delle proteine della matrice extracellulare: alla semplice funzione strutturale e meccanica, va aggiunta probabilmente la funzione di mantenimento dell'omeostasi delle cellule muscolari lisce, da cui sono prodotte. Le proteine della matrice avrebbero un ruolo metabolico chiave grazie alla loro capacità di immagazzinare, rilasciare e partecipare all'attivazione di molecole bioattive sintetizzate e secrete dalle cellule muscolari lisce. Pertanto la perdita della loro funzione, biochimica più che meccanica, si pensa possa alterare l'omeostasi e il fenotipo delle cellule muscolari lisce.: l'effetto finale è un'alterazione del metabolismo della matrice, con conseguente indebolimento della parete aortica (12).

La Sindrome di Marfan costituisce la più frequente anomalia ereditaria del tessuto connettivo, con un'incidenza stimata di 1/7000 e un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza variabile. E' causata da mutazioni a carico del gene codificante per la fibrillina-1 (FBN1), uno dei principali costituenti delle microfibrille della matrice extra-cellulare, che sta a ponte tra le cellule muscolari lisce e le fibre elastiche (13,14). Sono state identificate più di 600 mutazioni responsabili di tale sindrome (15), che colpisce diversi apparati: scheletrico, cardiovascolare, polmonare e oculare. Il vero rischio della Sindrome di Marfan è a carico del sistema cardiovascolare, con dilatazione della radice aortica ed ectasia dei Seni di Valsalva e dell'aorta ascendente (16). La parete dell'aorta ascendente

dei portatori di Marfan presenta inoltre alterate proprietà elastiche (17). (Approssimativamente il 90% dei pazienti con Sindrome di Marfan sviluppa alterazioni a carico di aorta e valvole cardiache (17). Una dilatazione progressiva della radice aortica si osserva nei portatori di tale sindrome: dilatazione che può essere ritardata da bloccaggio β -adrenergico. La Sindrome di Marfan è responsabile degli eventi della dissezione aortica nel 6-9% dei casi, con rischio relativo pari al 17-38%, molto maggiore rispetto ai portatori di valvola aortica bicuspidale (2.4-6.1%) (Larson and Edward 1984). La Sindrome di Marfan è associata a morte precoce per dissezione aortica entro i 40 anni: pertanto è essenziale un controllo ecocardiografico seriato dell'ectasia dell'aorta ascendente ed eventualmente una chirurgia profilattica (18). La sindrome di Marfan costituisce l'8-10% di tutti gli interventi cardiocirurgici per insufficienza valvolare aortica da anulectasia/dilatazione.

Secondo i dati dell'*International Registry of Aortic Dissection* (IRAD), su 1049 pazienti con dissezione acuta, 53 (5%) avevano la sindrome di Marfan. Paragonati ai soggetti senza Sindrome di Marfan, i pazienti con Marfan tendono a dissecare ad un'età sensibilmente minore (35 ± 12 vs 64 ± 13 anni, $p < 0.001$). Inoltre ipertensione e aterosclerosi sono molto meno comuni fra i portatori di questa sindrome rispetto ai soggetti non affetti (rispettivamente: 27% vs 74% e 0% vs 32%). Patologie a carico della radice aortica sono molto più frequenti nei soggetti con Marfan che nei soggetti senza Marfan, in particolare: aneurisma dell'aorta ascendente (23% vs 4%), pregressa dissezione (23% vs 4%), pregressa sostituzione valvolare aortica (19% vs 4%). Infine, il 27% dei soggetti con Marfan presenta tipicamente diametri dell'aorta prossimale (in particolare a livello dei

seni di Valsalva e anulus) visibilmente aumentati rispetto ai soggetti senza Marfan (20).

La Sindrome di Ehlers-Danlos comprende un insieme eterogeneo di alterazioni geneticamente determinate del tessuto connettivo, caratterizzate da ipermobilità articolare, iperdenstibilità della cute e fragilità tissutale. Questa sindrome è causata da un difetto strutturale nella catena $\text{pro}\alpha\text{-1}$ del collagene III, codificata dal gene COL3A1 sul cromosoma 2q31. Sono stati caratterizzati 11 tipi di Ehlers-Danlos: il coinvolgimento aortico è tipico del tipo IV (Pepin et al., 2000).

Dall'*International Registry of Aortic Dissection* (20) emerge una peculiare caratterizzazione del paziente giovane (<40anni) che va incontro a dissezione aortica. Se paragonati ai pazienti con >40 anni, i pazienti < 40 anni dimostrano un'incidenza sovrapponibile di dissezione aortica di tipo A. Come fattori di rischio non hanno, se non raramente, una storia di ipertensione (34% vs 72%, $p<0.001$) o aterosclerosi (1% vs 30%, $p<0.001$) e mostrano invece fattori di rischio peculiari, quali la Sindrome di Marfan (50% vs 2%, $p>0.001$) e la valvola aortica bicuspidale (9% vs 1, $p<0.001$). Inoltre, il 12% dei pazienti giovani è andato incontro ad un intervento di sostituzione valvolare aortica contro il 5% dei pazienti più anziani (**Tabella 4-II**). Sorprendentemente la mortalità legata alla dissezione aortica nei giovani non è inferiore a quella del gruppo di meno giovani. Alla presentazione, segni e sintomi della dissezione aortica sono simili nei due gruppi di età.

Variabili	Età<40 n=68(%)	Età>40 n=883 (%)	p
Età (media±1SD)	30.7±6.6	63.9±11.5	
Dissezione			
Tipo A	46(68%)	574(65%)	
Tipo B	22(32%)	309(35%)	
Sesso maschile	52(76%)	596(67%)	NS
Razza Bianca	55(81%)	699(79%)	NS
Diabete	0(0%)	38(4%)	NS
Iperensione	23(34%)	635(72%)	<0.001
Aterosclerosi	1(1%)	267(30%)	<0.001
Sindrome di Marfan	34(50%)	19(2%)	<0.001
BAV	6(9%)	12(1%)	<0.001
Pregressa patologia aortica	7(10%)	74(8%)	NS
Aneurisma aortico noto	13(19%)	115(13%)	NS
Pregressa dissezione aortica	5(7%)	50(6%)	NS
Pregressa sostituzione valvolare aortica	8(12%)	40(5%)	0.008
Pregresso Bypass aorto-coronarico	0(0%)	51(6%)	0.04
Dissezione aortica perinatale	2(3%)	0(0%)	>0.001
Dissezione legata ad uso di cocaina	0(0%)	5(0.6%)	NS
Altra patologi aortica	2(3%)	10(1%)	NS
Dissezione iatrogena	0(0%)	36(4%)	NS

Tabella 4-II: Fattori di Rischio per Dissezione Aortica: confronto per range di età.
Jannuzzi et al 2004.

Per quanto riguarda l'origine della dissezione, nei pazienti giovani si colloca più prossimalmente, a livello dei seni Valsalva o della giunzione sino-tubulare. Inoltre, mentre la dilatazione aortica è di comune riscontro in tutti i pazienti dissecati, nella popolazione più giovane i diametri sono risultati più grandi a tutti e quattro i livelli indicati da più fonti in letteratura: anulus (34 ± 1.0 vs 31 ± 0.9 , $p=0.03$), seni di Valsalva (49 ± 1.7 vs 41 ± 1.0 , $p=0.01$), giunzione sino-tubulare (46 ± 1.6 vs 39 ± 1.0 , $p=0.05$) e aorta ascendente prossimale (54 ± 1.8 vs 48 ± 1.3 , $p=0.03$) (20).

4.4 Patogenesi

Ci sono teorie discordanti su quale sia l'evento iniziale nel processo di dissezione aortica. Secondo la maggior parte degli Autori, la lacerazione trasversale dell'intima (che in genere non supera i 2 cm) è l'elemento scatenante la dissezione (21,22) altri, invece, sostengono che la lesione dell'intima è dovuta ad un'ematoma formatosi per emorragia dei *vasa vasorum* (23).

Attraverso la soluzione di continuo della tonaca intima, a diretto contatto con la corrente ematica, il sangue arterioso penetra nello spessore della media indebolita da preesistenti alterazioni, a varia eziologia, che comportano una ridotta coesione tra le diverse tuniche del vaso. Si costituisce così all'interno della parete aortica una cavità (camera di dissezione o falsa camera), che in genere non interessa tutta la circonferenza dell'aorta, ma nella sua progressione in senso cranio-caudale forma una spirale attorno al lume del vaso. Si costituisce così all'interno della parete aortica una cavità (camera di dissezione o falso camera), che in genere non interessa tutta la circonferenza dell'aorta, ma nella sua progressione in senso cranio-caudale forma una spirale attorno al lume del vaso. Lo scollamento può procedere, anche se raramente, in senso retrogrado: per esempio le dissezione di tipo A possono interessare in seconda istanza le cuspidi semilunari della valvola aortica con conseguente insufficienza della stessa e, più raramente, l'origine delle coronarie provocando ischemia miocardica.

Avvenuta la lacerazione, l'estensione della dissezione è in relazione a molteplici fattori quali picchi di pressione sistolica sistemica, spesso elevata, ignorata o mal curata, e la gravità delle lesioni responsabili della debolezza della parete.

La falsa camera, a lume chiuso, è sottoposta ad una tensione maggiore del lume aortico vero e, per tale motivo, assume di regola dimensioni maggiori.

L'aorta risulta nel suo complesso ectasica perché aumenta il diametro trasversale del vaso; il termine di aneurisma dissecante risulta improprio perché il vero lume, che è rivestito da endotelio, non è dilatato, ma anzi spesso è ridotto di calibro per la compressione che su di esso esercita la falsa camera.

Distalmente il falso lume determina a fondo cieco, ma è possibile che, sotto l'impulso dell'onda sistolica, l'intima si laceri nuovamente in corrispondenza del sacco terminale permettendo così il rientro del sangue della falsa camera nel lume vero dell'aorta. In questa situazione la pressione nelle due camere, falsa e vera, si equipara e cessa la compressione sul lume vero.

La parete esterna del falso lume è molto sottile, essendo formata dall'avventizia e solo da parte della media. Per tale motivo la falsa camera può rompersi all'esterno. (in cavo pleurico o pericardico); raramente va incontro a trombosi.

Complicanza ischemiche possono verificarsi nei vari distretti irrorati dai rami che si dipartono dall'aorta quando la falsa camera esercita compressione sull'emergenza delle arterie di distribuzione o le interessa nei processi di dissezione. Ischemia può instaurarsi anche a seguito della costituzione di lembi o *flap* intimali che occludono gli osti vasali.

L'eventuale verificarsi del rientro riduce la compressione sull'origine dei vasi emergenti dell'aorta con conseguente miglioramento della loro perfusione e possibile remissione dei sintomi da ridotta irrorazione.

4.5 Sintomatologia

L'esordio della sintomatologia è improvviso e improvviso e drammatico, caratterizzato da un dolore lacerante riferito inizialmente alla parete anteriore del torace ma che successivamente s'irradia alla schiena. E' opportuno ricordare che in una percentuale dei casi che varia dal 14 al 21% la dissezione aortica acuta può presentarsi senza il sintomo dolore.

Il paziente con dissezione spesso si presenta in uno stato di shock con pressione arteriosa normale. In presenza di ipotensione si deve sospettare la rottura del sacco pericardico.

Anche se meno frequentemente il paziente con dissezione acuta può manifestare ischemia di organi ed apparati; se l'ischemia interessa il miocardio è essenziale la diagnosi differenziale con l'infarto miocardico acuto, se invece è interessata un'arteria periferica la diagnosi differenziale è con le embolie.

All'esame obiettivo è possibile rilevare un soffio diastolico da insufficienza valvolare aortica. A volte si può creare una fistola tra aorta e atrio e/o ventricolo destro con grave scompenso cardiaco congestizio.

La rottura dell'aorta nello spazio pleurico sinistro con emotorace omolaterale è rara nelle dissezioni di tipo A. Sono invece frequenti alterazioni neurologiche come TIA, disturbi della coscienza, paraparesi; oligo-anuria può essere presente qualora la dissezione coinvolga le arterie renali.

4.6 Diagnosi

Alterazioni elettrocardiografiche possono essere evidenti qualora la dissezione coinvolga un ostio coronarico, solitamente il destro, per compressione *ab estrinseco* da parte dell'ematoma o per progressione della stessa dissezione. Un blocco Atrio-ventricolare può essere presente nel caso di un coinvolgimento del nodo atrio-ventricolare per compressione dell'ematoma sul setto o quale conseguenza dell'ostruzione dell'ostio della coronaria destra.

La radiografia del torace non è dirimente; possono osservarsi quadri radiologici pressochè normali in presenza di dissezione aortica o situazioni con un'ombra cardiaca aumentata di volume soprattutto a carico dell'aorta ascendente.

Nel passato, in presenza di un forte sospetto di dissezione aortica, si eseguiva l'aortografia considerata il “Gold Standard” dell'accertamento diagnostico. Da circa un decennio si esegue routinariamente l'Angio-TAC completata da un esame ecocardiografico trans-toracico e poi trans-esofageo in sala operatoria. Questi due ultimi esami infatti danno informazioni aggiuntive alla diagnostica di base di dissezione riguardo alla cinetica ventricolare generale e segmentaria, la continenza valvolare ed i versamenti pericardici.

4.7 Trattamento Chirurgico

Il trattamento iniziale della dissezione aortica è di tipo medico per controllare il dolore, se persiste, ma soprattutto i valori pressori per evitarne l'innalzamento con rischio di rottura aortica. A tale proposito il paziente, una volta accertata la

diagnosi, è sottoposto a monitoraggio con applicazione di due linee arteriose, a livello radiale destro e possibilmente anche a livello dell'arteria femorale. Per valutare la pressione venosa centrale si utilizza un catetere in vena giugulare profonda. Una sonda vescicale per monitorizzare la diuresi è una rettale per monitoraggio della temperatura corporea durante l'intervento di CEC, che è spesso condotta in ipotermia profonda.

Nel caso di stato ipertensivo sono preferiti farmaci beta-bloccanti (tipo Labetalolo) singolarmente o in associazione al Sodionitroprussiano o Nitrati in infusione endovenosa continua.

Il trattamento della dissezione di tipo A secondo Stanford (I° o II° tipo secondo De Bakey) è esclusivamente chirurgico e riveste carattere d'emergenza.

L'intervento non ha la pretesa di risolvere la dissezione aortica nella sua interezza, ad eccezione del tipo II° di De Bakey, ma di riaccollare gli strati dissecati per quanto possibile: dopo aver rimosso la breccia intima ed il tratto di aorta ascendente dalla giunzione sino-tubulare, cioè sopra al bulbo aortico dove si trovano gli osti coronarici, fino all'emergenza dei trochi epiaortici, si procede all'esclusione del falso lume con riconnessione del lume aortico distale con la valvola aortica ed il rinforzo dei due monconi aortici con materiale di sicura tenuta come il teflon (o le colle biologiche) che interposto tra gli strati di aorta dissecata vigila sulla tenuta delle anastomosi confezionate tra la protesi vascolare in Dacron ed i due monconi di aorta nativa.

Nel caso in cui la dissezione coinvolga in modo severo l'origine dei vasi epiaortici con la lacerazione degli osti o compressione degli stessi, s'impone la sostituzione dell'arco aortico, e previa preparazione di un'isola di tessuto aortico

sede di origine dei vasi epiaortici, si anastomizza tale cuffia alla protesi vascolare con o senza invaginamento della protesi distale (Elephant trunk) (24-27) per un eventuale futuro intervento sull'aorta toracica distale. L'intervento è effettuato con l'intervento della circolazione extracorporea: previa eparinizzazione, dopo aver cannulato l'arteria femorale o l'arteria ascellare e le due vene cave per via transatriale si avvia la circolazione extracorporea sino a raggiungere l'ipotermia profonda. Ottenuto l'arresto cardioplegico si arresta il circolo e si avvia o meno la perfusione retrograda per via cavale superiore. In alternativa può essere utilizzata l'ipotermia moderata e la perfusione anterograda selettiva dei vasi epiaortici (28). Quest'ultima sarebbe preferibile quando l'intervento contempla la sostituzione dell'arco.

Nel caso in cui la dissezione coinvolga il bulbo aortico e gli osti coronarici, è necessario aggiungere all'intervento descritto in precedenza, la separazione degli osti coronarici dell'aorta nativa e la loro anastomosi all'origine della protesi vascolare.

In alcuni casi è necessario procedere anche alla sostituzione della valvola aortica utilizzando un tubo composito valvolato costituito da una protesi vascolare al cui estremo è solidarizzata una protesi valvolare cardiaca (tecnica secondo Bentall) (29). Anche in questo caso si procede comunque al reimpianto degli osti coronarici. Questa opzione può essere modificata con la variante descritta da Cabrol (30), nella quale gli osti coronarici anziché essere abboccati direttamente alla protesi vascolare devono essere anastomizzati ad un'altra protesi vascolare di minore diametro che s'interpone tra protesi aortica e osti coronarici.

Questa condizione viene descritta agli studi angiografici di controllo post-operatori come immagine “muustache type”. Questa variante è di complessa esecuzione ma rappresenta un’utile soluzione quando gli osti coronarici non possono essere ben mobilizzati e giacciono in origine bassi vicino all’anulus valvolare aortico.

Una menzione a parte merita la tecnica di risospensione della valvola aortica (Valve Sparing) qualora questa non sia alterata dai lembi, ma presenti, per effetto della dissezione, un cedimento strutturale oppure un’ anulo-dilatazione.

Caso limite è quello connesso alla necessità di eseguire un bypass con un segmento di vena safena autologa o con arteria mammaria interna qualora la dissezione coinvolga l’ostio di una coronaria con conseguente impossibilità di anastomosi della stessa alla protesi vascolare.

Rimandiamo al capitolo successivo per la descrizione dei dettagli relativi alle tecniche chirurgiche che vengono maggiormente utilizzate nel trattamento delle patologie dell’aorta e quindi anche della dissezione.

Referenze Capitolo 4

- 1) Crawford ES; The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA* 1990;264(19):2537-41.
- 2) Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98(5 Pt 1):659-73; discussion 673-4.
- 3) De Bakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris GC JR, Crawford ES, Beall AC JR. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965 Jan;49:130-49.
- 4) De Bakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC Jr, Howell J, Noon GP, Lawrie G. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery* 1982 Dec;92(6):1118-34.
- 5) Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984 Mar 1;53(6):849-55.
- 6) Basso C, Frescura C, Corrado D, Muriago M, Angelini A, Daliento L, Thiene G. Congenital heart disease and sudden death in the young. *Hum Pathol*.1995 Oct;26(10):1065-72.
- 7) Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977 Jan;39(1):13-20.
- 8) Weytjens C, Bové T, Van Der Niepen P. Aortic dissection and Turner's

- syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000;41(2):295-7.
- 9) Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J. Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assessment with transoesophageal echocardiography *Eur Heart J* 1994 Nov;15(11):1520-7.
 - 10) Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 Dec;101(12):1085-8.
 - 11) Bubb MR. Replacement of the aortic root in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;341(19):1473; author reply 1474.
 - 12) Baxter BT. Heritable diseases of the blood vessels. *Cardiovasc Pathol* 2005 Jul-Aug;14(4):185-8.
 - 13) Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest* 1992 Jan;89(1):79-86.
 - 14) Ramirez F. Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 1996 Jun;6(3):309-15.
 - 15) Byers PH. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *J Clin Invest* 2004 Jul;114(2):161-3.
 - 16) Figueiredo S, Martins E, Lima MR, Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol* 2001 Dec;20(12):1203-18.
 - 17) Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll*

Cardiol 1991 Jul;18(1):57-63.

- 18) Jeremy RW, Huang H, Hwa J, McCarron H, Hughes CF, Richards JG.
Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994 Aug 15;74(4):369-73.
- 19) Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002 Feb;73(2):438-43.
- 20) Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA; International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004 Feb 18;43(4):665-9.
- 21) Murray CA, Edwards JE. Spontaneous laceration of ascending aorta. *Circulation* 1973 Apr;47(4):848-58.
- 22) Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J* 1981 Feb;101(2):195-214.
- 23) Wilson SK, Hutchins GM. Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. *Arch Pathol Lab Med* 1982 Apr;106(4):175-80.
- 24) DE BAKEY ME, COOLEY DA, CREECH O Jr. Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta. *Ann Surg* 1955 Oct;142(4):586-610; discussion, 611-2.
- 25) Borst HG, Frank G, Schaps D. Treatment of extensive aortic aneurysms by a new multiple-stage approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 Jan;95(1):11-3.

- 26) Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, Safi HJ, Hess KR. Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Ann Surg* 1990 May;211(5):521-37.
- 27) LeMaire SA, Carter SA, Coselli JS. The elephant trunk technique for staged repair of complex aneurysms of the entire thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 2006 May;81(5):1561-9; discussion 1569.
- 28) Kazui T, Kimura N, Yamada O, Komatsu S. Surgical outcome of aortic arch aneurysms using selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994 Apr;57(4):904-11.
- 29) Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968 Jul;23(4):338-9.
- 30) Cabrol C, Pavie A, Mesnildrey P, Gandjbakhch I, Laughlin L, Bors V, Corcos T. Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 Jan;91(1):17-25.

Capitolo 5

CHIRURGIA DELLA VALVOLA AORTICA E DELL'AORTA

Per la posizione anatomica della valvola aortica, tra ventricolo sinistro e aorta, la chirurgia valvolare aortica spesso interessa e coinvolge le strutture anatomiche peri-valvolari, in particolar modo l'aorta ascendente (estensione delle calcificazioni, dilatazione post-stenotica e/o aneurisma dell'aorta ascendente, eccetera). La patologia valvolare, inoltre, può essere conseguenza di una patologia primitiva dell' aorta, come nell'anulo-ectasia aortica. Per tale motivo, come sostenuto da alcuni chirurghi, lo studio preoperatorio di una patologia valvolare aortica è da ritenersi incompleto, se non viene esaminato in dettaglio lo stato anatomofunzionale dell'aorta ascendente, nei suoi vari segmenti, e l'arco dell'aorta (1). L'approccio alla chirurgia valvolare non può prima di tutto prescindere da alcune considerazioni di carattere generale. Prima di tutto che la chirurgia valvolare nella maggior parte dei casi, è una chirurgia "a cuore aperto". Tutte le valvole cardiache sono all'interno del cuore e per accedervi è necessario eseguire l'intervento con l'ausilio della circolazione extracorporea che permette al chirurgo l'apertura delle camere cardiache destro o sinistro-poste. A dispetto delle innumerevoli tecniche di cannulazione del sistema vascolare, di incisione chirurgica per l'apertura delle camere cardiache, il rischio di complicanze trombo-emboliche rappresenta lo spettro più insidioso della chirurgia valvolare. Proprio per questo il rischio operatorio è mediamente più elevato nella chirurgia valvolare piuttosto che nella chirurgia coronarica.

Ma a determinare il rischio operatorio concorrono anche altri fattori. Primo tra tutti la ridotta performance ventricolare. Il fattore di rischio più importante di mortalità e morbidità per il trattamento della valvulopatie è infatti la bassa frazione d'eiezione, come dimostrato da molteplici studi. Tuttavia la combinazione di migliori tecniche di protezione miocardica con tecniche chirurgiche sempre più rapide, ha permesso di ottenere risultati soddisfacenti anche in questi pazienti. Alcuni studi hanno concluso che persino pazienti in insufficienza cardiaca terminale, opportunamente selezionati, possono essere sottoposti ad interventi di chirurgia valvolare con discreto successo. In linea generale tra i fattori importanti nel determinare il successo chirurgico per il trattamento delle valvulopatie è ancora la durata dell'intervento. In particolare determinanti sono la durata della circolazione extracorporea e del clampaggio aortico. L'età non è considerata un fattore di rischio "per se". Gioca un ruolo decisamente più importante il concetto di "età biologica" che ha permesso avviare con successo alla chirurgia octuagenari ed anche ultranovantenni. Tra i fattori di rischio determinanti sono invece il diabete, ipertensione, insufficienza renale, patologia cerebrovascolare, broncopneumopatia, disordini della coagulazione. A questi fattori "generali" si aggiungono alcuni più specifici della chirurgia valvolare ed in particolare la presenza di ipertensione polmonare (2). Allo stato attuale, le principali opzioni chirurgiche, soprattutto per la patologia stenosante, sono di tipo sostitutivo. La chirurgia ricostruttiva è in evoluzione, e può interessare soprattutto i pazienti giovani. Le principali opzioni chirurgiche per la patologia valvolare aortica vengono trattate qui di seguito (1).

5.1 Sostituzione della valvola aortica

Costituisce la principale opzione chirurgica nella stenosi valvolare aortica e quando nell'insufficienza aortica non è possibile eseguire un intervento ricostruttivo, evenienza al momento molto più frequente rispetto a quanto si verifica per la patologia valvolare mitralica.

Vengono sintetizzati i principali tempi chirurgici della sostituzione valvolare aortica in sternotomia mediana (**Figura 5-1**).

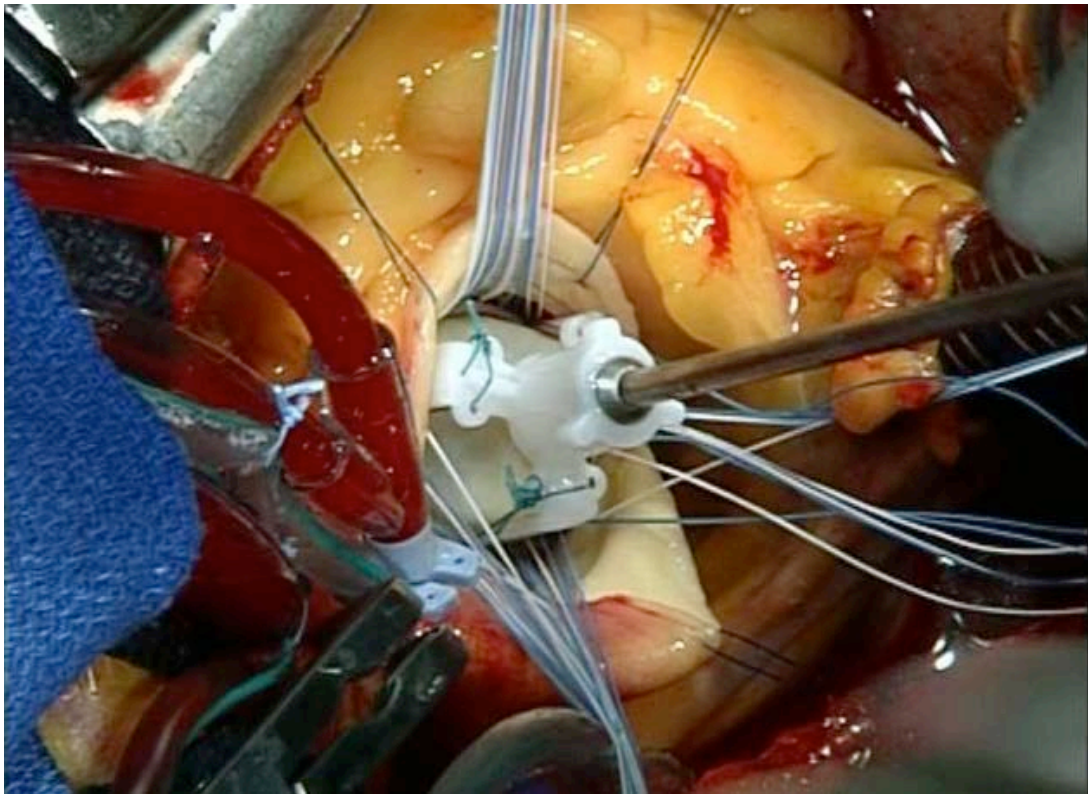


Figura 5-1: Immagine intraoperatoria relativa ad una sostituzione valvolare aortica.

- Sternotomia mediana longitudinale;
- Apertura del pericardio ed eparinizzazione sistemica;
- Cannulazione dell'atrio destro e dell'aorta ascendente (dell'arteria femorale, in

presenza di un esteso aneurisma dell'aorta ascendente) su borse di tabacco in monofilamento o in teflon;

- Avvio del bypass cardiopolmonare (normotermico o ipotermico);
- Inserzione di un vent ventricolare sinistro attraverso la vena polmonare superiore destra;
- Clampaggio dell'aorta;
- Aortotomia obliqua; l'estremità inferiore dell'incisione è diretta verso il seno non coronarico;
- Infusione di soluzione cardioplegica ematica o cristalloide direttamente negli osti coronarici;
- Passaggio di tre punti di sospensione in seta a livello delle commissure;
- Escissione delle cuspidi valvolari aortiche e, se necessario, accurata decalcificazione dell'anulus e del versante ventricolare del lembo anteriore mitralico; la decalcificazione dell'area di passaggio delle vie di conduzione può determinare complicazioni aritmiche ipocinetiche, transitorie o definitive, alla ripresa dell'attività cardiaca;
- Inserzione della protesi valvolare aortica; il tipo di sutura varia, a seconda della preferenza del chirurgo e delle necessità tecniche del singolo caso; Oggi è possibile posizionare protesi biologiche di tipo suturless ed in questo caso il passaggio non prevede l'impianto con sutura in quanto la protesi è montata su uno stent espandibile che si ancora modellandosi sull'anulus.
- Chiusura dell'aortotomia in doppia sutura continua di polipropilene 4/0; evacuazione dell'aria dalle cavità cardiache e dall'aorta;
- Declampaggio aortico (seguita da defibrillazione elettrica qualora non ci sia una

ripresa spontanea dell'attività elettrica, del cuore);

- Interruzione del bypass cardiopolmonare; decannulazione; come da routine.

chiusura sternale

5.2 Sostituzione percutanea della valvola aortica

Rappresenta oggi un'ottima alternativa, in pazienti ad alto rischio operatorio cardiocirurgico, alla terapia medica peraltro molto poco efficace in questi casi, in termini di prognosi e miglioramento dei sintomi. Infatti, a circa 1 su 3 dei pazienti con stenosi aortica severa viene negata la chirurgia valvolare a causa dell'età avanzata, della ridotta frazione di eiezione e della presenza di comorbidità.

Le tecniche più recenti sono effettivamente associate ad una riduzione del gradiente pressorio transvalvolare, nonché ad un aumento significativo dell'area valvolare aortica funzionale.

La prima sostituzione percutanea di valvola aortica con bioprotesi nell'uomo fu eseguita nel 2002 da Cribier in un paziente in shock cardiogeno. Tale bioprotesi era specificatamente disegnata e costituita da 3 lembi di pericardio bovino montati su uno stent di acciaio inossidabile flessibile ed espandibile mediante palloncino.

La seconda generazione della valvola aortica percutanea Cribier-Edwards frutto di migliorie nel design, che garantiscono una più facile adattabilità alla radice aortica, viene proposta in due varianti dimensionali con il suggerimento di utilizzare sempre quella che sovradimensiona i limiti naturali dell'anello aortico per garantire un ridotto rigurgito paravalvolare.

Delle tre differenti modalità di accesso terapeutico (via anterograda, via trans-apicale e via retrograda), la via retrograda garantisce una più facile esecuzione operativa, limitando inoltre le complicanze perinterventistiche. Tra le complicanze procedurali viene sottolineata la possibilità di incorrere in insufficienza valvolare di grado variabile. A 30 giorni dall'efficace sostituzione valvolare gli eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori sono stati riportati nel 26% dei casi.

Per l'accesso anterogrado viene riportato il rischio di danno dell'apparato della valvola mitrale; per l'accesso retrogrado vi è un rischio non trascurabile dovuto alle modalità intrinseche all'accesso arterioso stesso.

Per quanto riguarda la valutazione di medio e lungo termine è stata considerata la mortalità compresa tra 30 giorni e 6 mesi dalla procedura verificatasi nel 37% dei casi; questa, quasi mai correlata alla disfunzione valvolare era il risultato di aritmie, polmonite, ictus cerebrale, danno renale progressivo, embolia polmonare.

Vi sono numerose alternative alla valvola Cribier-Edward, ma solo poche sono associate a un relativamente lungo periodo di valutazione. Tra queste la Core-Valve, una bioprotesi porcina montata su uno stent autoespandibile, mostra un successo di impianto per via retrograda nell'84% e una sopravvivenza libera da eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori a 30 giorni del 68%.

La sostituzione valvolare aortica per via trans apicale sembra essere una tecnica promettente: tuttavia sono ancora in corso studi di follow-up per stabilirne l'efficacia nel tempo (2).

5.3 Chirurgia ripartiva della valvola aortica e/o del root aortico

- 1) *Stenosi aortica*: lo scopo della chirurgia è quello di separare le cuspidi una dall'altra e ristabilire il fisiologico meccanismo di apertura valvolare. Ciò, ovviamente, presuppone una sufficiente normalità strutturale delle cuspidi e l'assenza di significative calcificazioni.
- 2) *Insufficienza aortica*: la continenza valvolare aortica dipende dall'ottimale rapporto tra lunghezza del margine libero delle cuspidi e diametro dell'anulus e, dal punto di vista fisiopatologico, l'insufficienza aortica (secondo Acar) può essere distinta in 4 tipi.

Tipo I	Dilatazione anulare. La lunghezza del margine libero delle cuspidi, per la dilatazione dell'anulus, non è sufficiente a consentire una completa coaptazione delle cuspidi valvolari.
Tipo II	Prolasso valvolare. La presenza di abbondante tessuto valvolare fa sì che la lunghezza del margine libero delle cuspidi sia maggiore del diametro dell'anulus e che, quindi, ci sia un prolasso delle cuspidi in ventricolo sinistro durante la diastole, con conseguente mancata coaptazione e insufficienza valvolare.
Tipo III	Retrazione delle cuspidi. La lunghezza del margine libero delle cuspidi è troppo corta in rapporto al diametro dell'anulus.
Tipo IV	Perforazione delle cuspidi. Le dimensioni delle strutture costituenti la valvola sono normali e l'insufficienza valvolare avviene "attraverso" le cuspidi perforate.

Il trattamento chirurgico dell'insufficienza aortica può riguardare quindi la struttura valvolare aortica e/o la radice aortica, la cui dilatazione può avere determinato l'incompleta coaptazione delle cuspidi valvolari.

Le principali tecniche di riparazione valvolare aortica riportate in letteratura sono le seguenti:

- *Commissurotomia*: separazione delle cuspidi con o senza escissione del

tessuto fibrotico.

- *Rimodellamento della cuspid*: consiste nell'escissione di materiale fibrotico presente lungo margini delle cuspidi e di cui impedisce la coaptazione.

Per il trattamento del prolasso valvolare sono state proposte varie tecniche:

- *Risospensione della cuspid* (Duran);
- *Resezione triangolare* (Carpentier) (1).

Il prolasso di una o più cuspidi sono frequentemente causa di insufficienza valvolare aortica. Il prolasso della valvola aortica può essere isolato, s'intende non associato a dilatazione della giunzione ventricolo-arteriosa e giunzione sino-tubulare. Questo fenomeno può anche presentarsi dopo un intervento di reimplantation o remodeling, dove i lembi, spesso allungati dalla dilatazione delle strutture della radice aortica, possono essere ridondanti e dare luogo a un prolasso o quantomeno, a un livello di coaptazione troppo basso. Così, alle tecniche riparative sopracitate, può essere necessario associare una risospensione o accorciamento dei lembi. El Khoury definisce il prolasso vero quando il margine libero del lembo rimane sotto la sua inserzione parietale, mentre il prolasso relativo riguarda quei casi in cui il bordo libero di ogni lembo rimane in chiusura a differenti livelli, anche più in alto rispetto alla sua inserzione parietale. La correzione di un prolasso relativo dovuto a differenze di lunghezza di uno o più lembi può essere eseguita mediante la plicatura radiale sia doppia che singola del lembo con tessuto in eccesso, con una sutura continua in prolene 6/0. Quando il tessuto del lembo è sottile o è presente una zona limitata di calcificazione, può

essere associata una resezione triangolare e successiva riparazione. Quando il livello di coaptazione rimane ancora troppo basso, si può associare un rinforzo del margine libero .

L'annuloplastica può essere associata all'intervento in caso di dilatazione della giunzione ventricolo-arteriosa o in assenza di dilatazione allo scopo di stabilizzare l'annulus e aumentare l'area di coaptazione dei lembi. Le tecniche usate possono essere varie ma in linea generale consistono nel posizionamento di punti a livello dei triangoli interleaflet rinforzati con pledgets. Il margine libero viene invece rinforzato con una doppia sutura, lungo tutto il bordo, in Goretex CV-7. Contemporaneamente le tre commissure devono essere trazionate, e in questo modo riportate ad un livello di coaptazione adeguata. Quando è associata anche una discreta dilatazione della giunzione sinotubulare che non presuppone, per le dimensioni, un'indicazione alla sostituzione dell'aorta ascendente, può essere associata anche una plicatura della parete aortica a questo livello (2).

- Per la riduzione dell'anello aortico e per la prevenzione dell'ulteriore dilatazione sono state proposte:
 - *Anuloplastica subcommissurale (Cabrol)*; plicatura delle commissure mediante punti rinforzati con *pledget* posizionati sui versante ventricolare;
 - *Anuloplastica circolare continua (Carpentier)*; due suture continue circolari vengono passate nell'anulus alternativamente sui versanti ventricolare ed aortico.

- *Accentuazione della cresta sopraortica (Duran)*: ha lo scopo di facilitare e mantenere il flusso circolare nella parte superiore dei seni di Valsalva, che sembra influenzare la velocità di chiusura della valvola aortica.
- *Chiusura delle perforazioni valvolari*: eseguita generalmente con un *patch* di pericardio autologo.
- *Estensione delle cuspidi con materiale extra valvolare*: è stata utilizzata, per esempio, nella retrazione della cuspidi, il cui tessuto mancante può essere sostituito con pericardio autologo.
- Per il trattamento dell'insufficienza aortica causata dalla dilatazione del *root* aortico, sono state proposte principalmente tecniche che prevedono il rimodellamento del *root* aortico con escissione della parete aortica malata e la conservazione della valvola aortica nativa, associate o meno all'anuloplastica aortica. Affinché le tecniche di riparazione valvolare possano avere buoni risultati a distanza, è essenziale che la valvola sia normale (tricuspide, con le cuspidi senza segni di degenerazione mucoide e con i seni coronarici non dilatati) (1).

5.4 Rimodellamento del root aortico (Tecnica di Yacoub)

Questa tecnica, utilizzata per il trattamento della dilatazione del *root* aortico con cuspidi valvolari aortiche normali, ha lo scopo di ripristinare la competenza valvolare aortica, eliminando il tratto malato di aorta ascendente, ristabilendo la normale geometria del *root* aortico e preservando le cuspidi valvolari (**Figura 5-**

2).

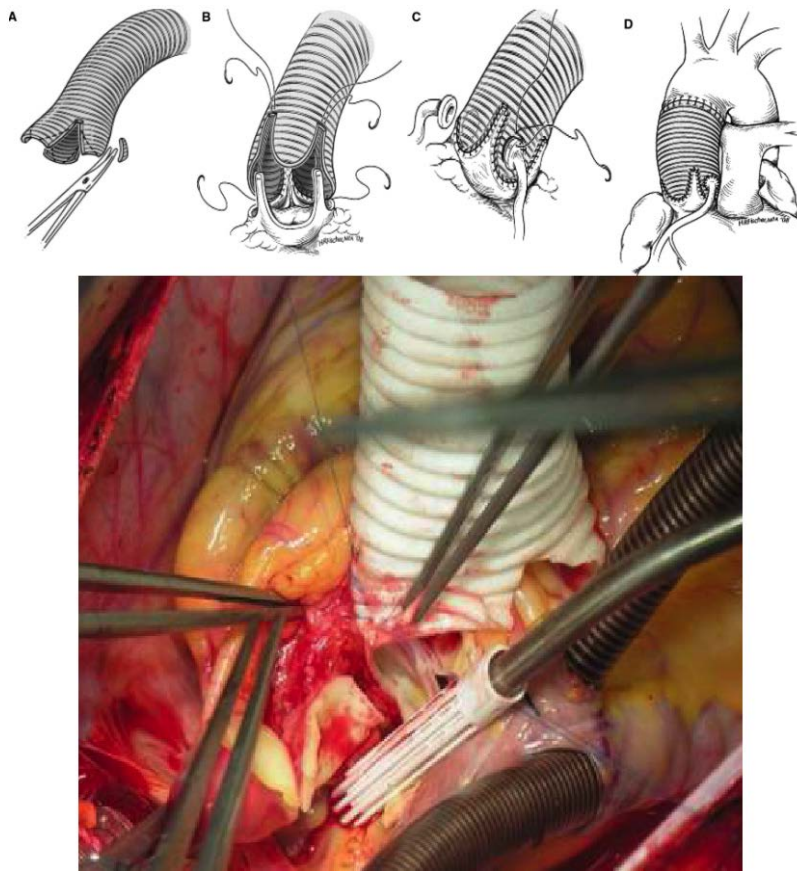


Figura 5-2: Principali passaggi relativi alla Tecnica di Yacoub.

Principali tempi chirurgici:

- Apertura sternale e avvio CEC come da routine;
- Resezione dell'aorta ascendente al di sopra (1 cm) delle commissure;
- Preparazione degli osti coronarici con un bottone di parete aortica di circa 3 mm;
- Resezione della restante parete aortica del *root*, mantenendosi a 2-3 mm dalle cuspidi e dalle commissure;
- Posizionamento di tre punti di sospensione al di sopra di ogni commissura, per sospendere le cuspidi valvolari;
- Preparazione di un tubo di dacron, la cui parte inferiore viene incisa e

preparata ~~per sostituire la parte~~ Il diametro del *graft* deve essere analogo a quello dell'anulus aortico. In genere, negli individui di piccole dimensioni si usa un *graft* di circa 20 mm, mentre in un adulto di grosse dimensioni può essere necessario utilizzare un *graft* di 30 mm. In altre parole, il *graft* dovrà essere modellato in maniera tale da sostituire i seni di Valsalva e la parte soprastante di aorta ascendente. La parte di *graft* corrispondente al seno non coronarico dovrà essere leggermente più ampia. Il passaggio di un punto attraverso i noduli di Aranzio (chiamato *Frater stitch*) permette una migliore stabilizzazione della struttura valvolare, facilita e ottimizza il modellamento del *graft* all'anulus aortico nativo;

- Sutura del *graft* al rim aortico con suture di polipropilene 4/0;
- Anastomosi al *graft* degli osti coronarici in sutura continua di polipropilene 4/0;
- Anastomosi distale in sutura continua di polipropilene 3/0;
- Declampaggio aortico;
- Interruzione della CEC e chiusura sternale come di routine.

5.5 Rimodellamento del root aortico (Tecnica di Tirone David)

E' una tecnica, descritta da Tirone David, con cui si asporta la parete aortica malata e s'impianta la valvola aortica all'interno del *graft*, che quindi non viene inciso alla sua estremità prossimale. Qualora l'anulus aortico sia dilatato, può associarsi un'anuloplastica aortica (precedentemente descritta) (1).

Tirone David, nel descrivere la sua tecnica, mette in evidenza che:

- Il root aortico deve essere preparato sino alla base (giunzione aortovertricolare);
- Il diametro dell'anulus aortico deve avere una lunghezza uguale a quella del margine libero delle cuspidi o al doppio dell'altezza delle cuspidi. Se l'anulus è dilatato, è necessario eseguire *un'anuloplastica aortica*. La riduzione dell'anulus deve riguardare solo la parte "dilatabile", vale a dire la componente fibrosa, corrispondente al segmento di anulus lungo il seno non coronarico e parte del seno coronarico sinistro. La tecnica dell'anuloplastica prevede il passaggio di punti staccati ad U di poliestere 3/0 o 4/0, passati orizzontalmente, al di sotto dell'anulus aortico dall'interno all'esterno su una striscia di teflon;
- Il numero del *graft* utilizzato, negli adulti, è in genere di 26-30 mm (1).

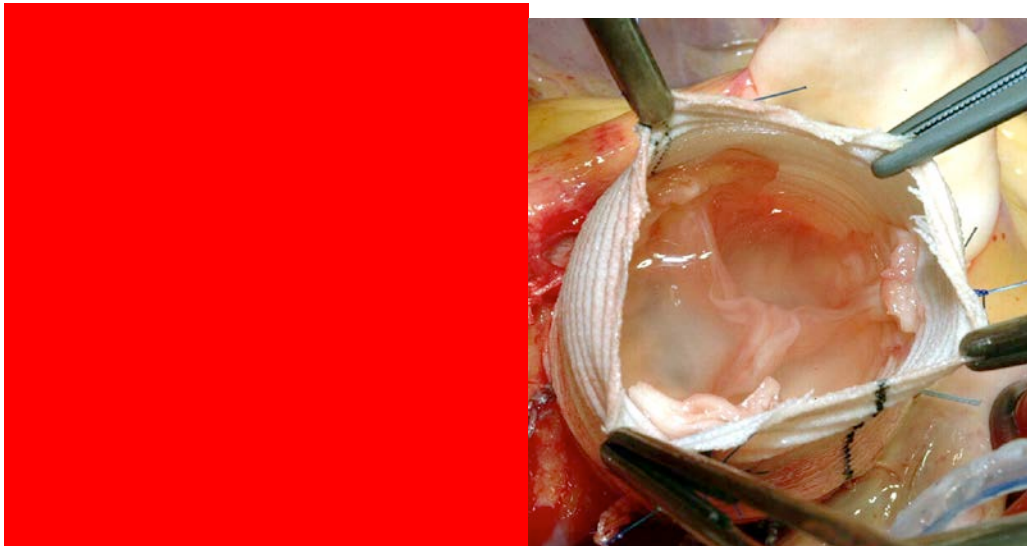


Figura 5-3: *Tecnica di T. David.*

5.6 Rimodellamento della giunzione sino tubulare

E' una tecnica da utilizzare quando l'insufficienza aortica è dovuta alla dilatazione della giunzione senotubulare e l'anulus aortico è normale.

Tecnica chirurgica:

- Sezione trasversale dell'aorta 1 cm al di sopra delle commissure;
- Valutazione dell'indicazione al rimodellamento (valvola aortica normale e seni di Valsalva non dilatati);

- Inserzione di un *graft* di dacron a livello della giunzione senotubulare mediante *grafts* due corrispondenti ai seni di V a

diametro di circa il 10-15 per cento della lunghezza del margine libero delle cuspidi o di circa il doppio dell'altezza delle cuspidi. Il rimodellamento

essere eseguito anche per uno o due seni di Valsalva, come per esempio, nella dissezione aortica acuta in cui può essere necessario sostituire, oltre che l'aorta ascendente, anche il seno non coronarico (1).

5.7 Sostituzione valvolare aortica con impiego di *Homograft*

Vantaggi dell'uso dell' *homograft* in posizione aortica sono:

- Non necessità di anticoagulazione;
- Basso gradiente;
- Possibile utilizzazione per la ricostruzione del *root* aortico e nell'intervento di Bentall- De Bono;
- Resistenza alle infezioni batteriche (rispetto alle protesi valvolari), per cui



Figura 5-4: *Intervento di Ross.*

può essere utilizzato nell'endocardite batterica.

E', certamente, u

tecnicamente più complesso, rispetto alla sostituzione valvolare, che necessita una curva di apprendimento anche per chirurghi esperti e che costituisce un'alternativa alla sostituzione valvolare (1).

5.8 Intervento di Ross

L'intervento di Ross (*the switch operation*), eseguito per la prima volta da Donald Ross l'8 giugno 1967, consiste nella sostituzione della valvola aortica e/o del *root* aortico con la valvola polmonare dello stesso paziente (*autograft*) e nella ricostruzione della via di efflusso destra con un *homograft* (1,2) (**Figura 5-4**). Ci sono voluti molti anni perché tale intervento venisse considerato dai cardiocirurghi una valida alternativa alla sostituzione valvolare aortica. La diffidenza nei confronti di tale tecnica è dovuta essenzialmente sia al fatto che esiste il rischio di trasformare una cardiopatia monovalvolare in una bivalvolare che alla difficoltà tecnica (necessità di una curva di apprendimento lunga anche per chirurghi esperti).

E' stato anche po

cuspidi valvolari polmonari di sopportare pressioni arteriose sistemiche. L'esperienza clinica (non sembra sia stato riportato un numero significativo di casi di disfunzione valvolare acuta) e il dato embriologico che le cuspidi aortiche e polmonari durante la vita fetale originino entrambe dal tronco arterioso e

funzionino allo stesso regime pressorio sarebbero a favore dell'impiego della valvola polmonare in posizione aortica.

L'intervento di Ross avrebbe un razionale per il fatto che:

- La valvola polmonare è strutturalmente analoga a quella aortica;
- L'emodinamica dell'*autograft* polmonare è superiore a quella delle protesi valvolari meccaniche o biologiche;
- Non è presente rumore come con le protesi valvolari meccaniche;
- E' riferita una bassa incidenza di endocardite;
- L' *Autograft* sembrerebbe andare incontro ad accrescimento;
- Non necessita di anticoagulazione a lungo termine (assenza di complicazioni di tipo emorragico);
- Non si verificano fenomeni tromboembolici.

Le tecniche utilizzate nell'intervento di Ross sono tre e vengono qui di seguito riassunte:

- 1) *Impianto sottocoronarico* – E' stata la tecnica utilizzata all'inizio dell'esperienza chirurgica da Ross e consiste nel posizionare la valvola polmonare, al posto di quella aortica, in posizione ortotopica sottocoronarica. Nonostante Ross sostenga che la valvola polmonare, per la sua elasticità, si adatti bene all'anulus aortico, di fatto l'assenza d'insufficienza aortica residua dipende molto dalla perfetta interrelazione spaziale tra l' *autograft* polmonare e la via di efflusso sinistra. Con l'impianto sottocoronarico, infatti, è più facile possa verificarsi il

malallineamento delle cuspidi valvolari polmonari e, di conseguenza, una progressiva insufficienza valvolare.

2) *Tecnica d'inclusione* - Chiamata anche, erroneamente secondo alcuni, *mini-root implantation*, consiste nell'inserire all'interno del *root* aortico la valvola polmonare con 2-3 mm di tessuto fibromuscolare sottovalvolare e un tratto di arteria polmonare, e nel reimpianto degli osti coronarici. Tale tecnica ha dato risultati migliori rispetto a quella precedente ma:

- Non è possibile utilizzarla quando la radice aortica è dilatata o significativamente asimmetrica;
- E' impegnativa;
- E' possibile il passaggio di sangue tra parete aortica e polmonare;
- E' potenzialmente più frequente la distorsione delle cuspidi valvolari per la trazione a livello delle suture anastomotiche coronariche.

3) *Sostituzione completa della radice aortica* - Analoga alla Bentall-De Bono, presenta i seguenti vantaggi:

- E' facilmente riproducibile;
- L' autograft polmonare rappresenta un'unità anatomofunzionale, per cui risulta essere meno soggetta a distorsioni e malallineamento, e la funzionalità valvolare è scarsamente influenzata da eventuali asimmetrie dell'anulus aortico;
- E' più tollerabile il mismatch tra root aortico e polmonare.

5.8.1 Principali indicazioni e controindicazioni riportate in letteratura all'intervento di Ross

Indicazioni chirurgiche

a) Pazienti con aspettativa di vita > 20-25 anni. L'intervento di Ross è stato eseguito con buoni risultati anche in pazienti anziani, ma non sembra logico sottoporre a un tale tipo d'intervento pazienti con una teorica breve aspettativa di vita, considerando i buoni risultati ottenuti con le protesi biologiche;

b) disfunzione di protesi valvolare aortica meccanica o biologica;

c) giovani adulti o atleti in cui esiste una controindicazione all'anticoagulazione

e/o in cui è richiesta un'emodinamica ottimale;

d) endocardite batterica; esiste, tuttavia, una certa perplessità nel porre

indicazione in quei casi in cui siano presenti ascessi aortici;

e) pazienti che, per il tipo di vita sociale e/o lavoro, preferiscono tale intervento;

f) donne in età fertile, che vogliono avere gravidanze e che rifiutano una protesi biologica;

g) aneurisma dell'aorta ascendente.

Controindicazioni

a) Sindrome di Marfan;

b) presenza di una coronaropatia trivascolare; è da alcuni chirurghi accettata la presenza di una malattia coronarica con l'impiego di condotti di derivazione aortica.

arteriosi;

- c) grave disfunzione ventricolare; i pazienti con disfunzione ventricolare possono tollerare male una procedura lunga;
- d) altra patologia valvolare, che necessita di un trattamento sostitutivo;
- e) valvulopatia polmonare;
- f) insufficienza multiorgano;
- g) malattia reumatica in fase attiva (in alcuni di tali pazienti è stata osservata una progressiva insufficienza aortica dopo 6 mesi dall'intervento chirurgico);
- h) fibrillazione atriale cronica.

Tecnica chirurgica

L'intervento chirurgico deve mirare a garantire:

- Perfetta architettura dell' *Autograft*;
- Ottimale protezione miocardica, in considerazione anche della lunghezza della procedura chirurgica;
- Emostasi perfetta, in quanto il sanguinamento rappresenta un'importante problematica dell'operazione.

Ross suggerisce i seguenti tempi chirurgici:

- 1) Aortotomia fino al seno non coronarico ed escissione della valvola aortica.
- 2) Preparazione e rimozione dell' *autograft* polmonare:

- sezione distale, prima della biforcazione, del tronco dell'arteria polmonare;
- incisione dell'efflusso ventricolare destro al di sotto della valvola polmonare; è opportuno non asportare il grasso e l'avventizia dell'arteria polmonare, sia per non indebolire la parete del vaso sia perché i *vasa vasorum* avventiziali potrebbero favorire un ma
ematico.

3) Ricostruzione della via di efflusso destra, mediante l'impianto di un *homograft*.

4) Impianto dell' *Autograft* polmonare.

Ross, inoltre, considera importante:

- Impiantare la valvola polmonare nella stessa disposizione spaziale della valvola aortica, in modo da (setto interventricolare, contiguità mitroaortica, eccetera) e ottimizzare la resistenza dell' *autograft* alle pressioni sistemiche;
- Posizionare una striscia di teflon o dacron attorno all'anulus aortico quando esso risulti dilatato o di calibro maggiore di quello polmonare. In questo caso, l'utilizzo di una sutura continua potrebbe restringere l'anulus polmonare per effetto "borsa di tabacco";
- Utilizzare un *homograft* polmonare, in quanto con l'impiego dei condotti valvolati e degli *homograft* aortici non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti;
- Non provocare lesioni chirurgiche del primo ramo settale, per evitare

lesioni ischemiche del setto e gravi aritmie, che possano compromettere il risultato dell'intervento.

Una delle tecniche chirurgiche utilizzate è la seguente:

- Sternotomia mediana longitudinale;
- Bypass cardiopolmonare;
- Clampaggio totale dell'aorta ascendente;
- Aortotomia e infusione di soluzione cardioplegica negli osti coronarici;
- Inserzione di 3 punti di ancoraggio a livello delle commissure aortiche;
- Incisione del tronco dell'arteria polmonare ed esplorazione della valvola polmonare. Tale valutazione va fatta anche se, ad un esame ecocardiografico preoperatorio, la valvola polmonare è risultata normale;
- Preparazione del *root* aortico fino all'anulus. Deve essere eseguita un'accurata dissezione, in modo da separare il bulbo aortico dall'arteria polmonare;
- Preparazione del "bottoncino" coronarico destro;
- Escissione delle cuspidi valvolari aortiche;
- Misurazione dell'anulus aortico;
- Preparazione dell' *autograft* polmonare:
 - sezione trasversale completa del tratto distale dell'arteria polmonare;
 - dissezione e preparazione del *root* polmonare. Durante tale manovra, bisogna fare attenzione alla discendente anteriore, che decorre proprio dietro l'arteria polmonare, e, in particolare, al suo I ramo settale.

- Preparazione del "bottonone" coronarico sinistro.
- Escissione dei seni coronarici, lasciando in situ solo le aree commissurali.
- Escissione dell' *autograft* polmonare:
 - si posiziona un cistico al di sotto dell'anulus della valvola polmonare, che serve da guida all'incisione della via di efflusso ventricolare destra;
 - incisione della regione anteriore della via di efflusso destra (lasciare circa 5 mm di tessuto muscolare al di sotto dell'anulus polmonare);
 - la sezione dell'efflusso destro sotto-valvolare rappresenta un tempo chirurgico cruciale per la possibilità di ledere la discendente anteriore e, in particolare, il suo I ramo settale. Per tale motivo, l'incisione della parte superficiale dell'endocardio ventricolare è eseguita con un bisturi e poi si continua la sezione con le forbici, tangenzialmente, dall'esterno verso l'interno.
- Infusione di soluzione cardioplegica con sangue nell'ostio coronarico sinistro, per evidenziare eventuali lesioni di continuità della discendente anteriore e/o del suo I ramo settale.
- Preparazione dell' *autograft* polmonare:
 - Sezione trasversale dell'arteria polmonare 1cm al di sopra della parte più alta delle commissure; -sezione dell'infundibulo sottovalvolare, in modo da lasciare circa 3-4 mm di tessuto muscolare;
 - Plastica dell'anulus aortico secondo Carpentier-Elkins. Si utilizzano

2 fili di polipropilene 2/0; i punti d'inizio della sutura sono localizzati a livello della commissura tra cuspidi coronarica sinistra e non coronarica (a destra e a sinistra della regione commissurale) e il filo è fatto passare, in senso orario, al di sotto della base delle cuspidi. In corrispondenza del setto membranoso, il livello della sutura viene innalzato verso la regione commissurale, per evitare di ledere il fascio di conduzione e di provocare un blocco atrioventricolare. La plastica ha lo scopo di modellare l'anulus aortico all' *autograft* e di impedire la progressiva dilatazione dell'anulus aortico. Per ottimizzare il rapporto tra dimensioni dell'anulus aortico e quello polmonare, la sutura utilizzata per la plastica dell'anulus aortico è stretta intorno al misuratore dell'anulus polmonare, inserito nell'anulus aortico;

- Inserzione di 3 punti di polipropilene 4/0 a livello delle commissure aortiche, sulla guida di 3 punti di riferimento disegnati sul misuratore, e che serviranno per far combaciare esattamente l' *autograft* all'anulus aortico.
- Rinforzo dell'anulus aortico con una striscia di pericardio autologo. L'anello pericardico rigido contribuirà al mantenimento del calibro dell'anulus impedendo, quindi, lo sviluppo di una progressiva insufficienza aortica.
- Inserzione dell' *autograft* polmonare nell'anulus aortico: si passano i fili commissurali aortici a livello del tessuto muscolare sottovalvolare, per fare esattamente combaciare l'anulus polmonare a quello aortico. Tali fili sono poi utilizzati per eseguire 3 semicontinue, iniziando in corrispondenza del

seno coronarico sinistro e continuando in senso antiorario. L'ago è passato dall'esterno all'interno dell'aorta, seguendo la sutura della plastica di Carpentier-Elkins. La sutura, inoltre, deve inglobare la striscia di pericardio.

- Sospensione delle commissure polmonari con 3 fili di polipropilene 6/0.
- Anastomosi coronarica sinistra: l'incisione sull' *autograft* è eseguita dall'interno verso l'esterno, il punto di l'anastomosi è confezionata con una sutura continua di polipropilene 5/0. Terminata l'anastomosi, si spalma colla biologica attorno all'area anastomotica e sull'area di dissezione della discendente anteriore e del suo I ramo settale.
- Anastomosi coronarica destra. □ Anastomosi tra *homograft* e arteria polmonare (può essere eseguita anche dopo aver declampato l'aorta):
 - anastomosi distale in sutura continua di polipropilene 4/0;
 - anastomosi prossimale in sutura continua di polipropilene 4/0;
 - bisogna lasciare un bordo di tessuto muscolare sottovalvolare di circa 5-7 mm;
 - in corrispondenza dell'area del I settale, i punti della sutura vanno passati tangenzialmente, a tutto spessore, 4-5 mm dal margine libero, per evitare che la sutura possa lacerare la sottile parete ventricolare;
 - anastomosi distale tra *autograft* e aorta ascendente in sutura continua di polipropilene 4/0;
 - declampaggio aortico e interruzione del bypass cardiopolmonare.

Le *complicazioni* più importanti sono rappresentate da:

- sanguinamento;
- aritmie;
- infarto miocardico, con insufficienza ventricolare destra.

In conclusione

L'intervento di Ross può essere considerato un'alternativa alla sostituzione valvolare aortica con protesi valvolari meccaniche o biologiche. Nonostante sia considerato indicato principalmente in pazienti con una lunga aspettativa di vita:

- l' *homograft* ne rappresenta il fattore limitante per i processi di tipo degenerativo cui va incontro anche se dopo molti anni;
- non è ancora certo il destino dell' *autograft* in posizione aortica;
- non esiste accordo unanime sull'adeguata crescita dell' *autograft* polmonare.

5.9 Sostituzione della radice aortica mediante tubo valvolato composito

la prima tecnica di sostituzione totale della radice aortica e dell'aorta ascendente con graft tubulare valvolato e reimpianto latero-terminale degli osti coronarici è stata proposta e realizzata da Bentall e De Bono nel 1968 (**Figura 5-5**).

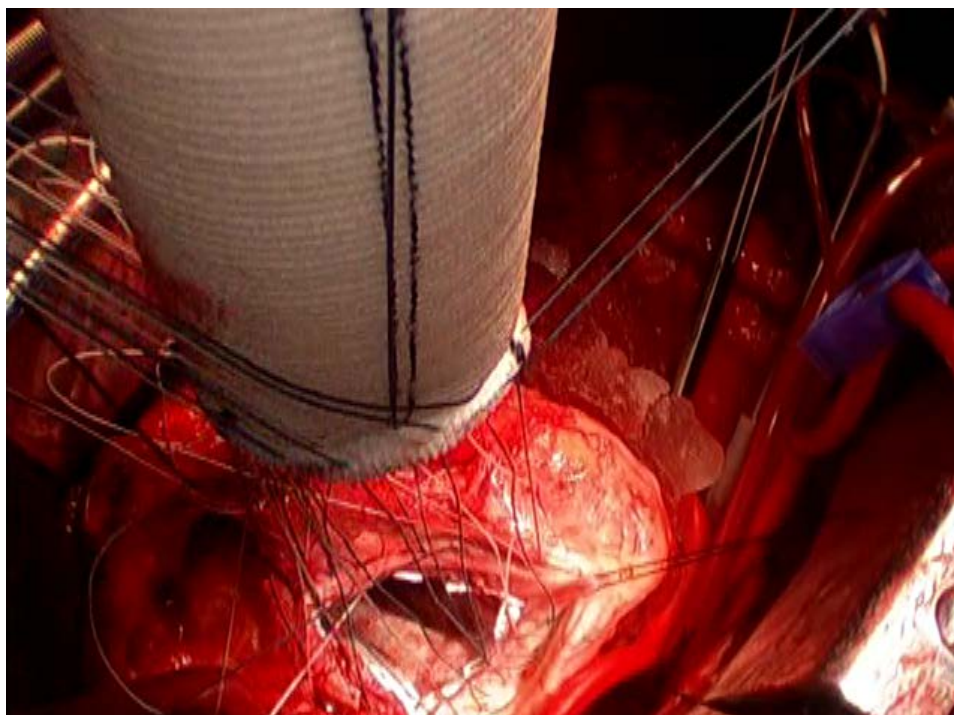


Figura 5-5: *Tecnica di Bentall.*

Nel 1981 Cabrol e associati modificarono l'intervento sulla radice aortica introducendo un secondo condotto protesico, in grado di congiungere gli osti coronarici e il graft aortico, per ovviare alle complicanze dell'intervento di Bentall. Più tardi Kouchoukos e associati dimostrarono che la "Button Technique" risultava più sicura nel reimpianto coronario, in termini di bassa incidenza di pseudoaneurismi tardivi. La procedura ha garantito un prolungamento della aspettativa di vita ai pazienti affetti da diverse condizioni patologiche coinvolgenti l'aorta ascendente e la radice aortica. La tecnica di Bentall rappresenta comunque, l'alternativa chirurgica più frequentemente adoperata, in quei pazienti con aneurisma della radice aortica in cui, data l'alterazione morfologica dei lembi valvolari, essi, non possono essere conservati (2).

5.10 Sostituzione isolata dell'aorta ascendente

L'accesso chirurgico per la sostituzione dell'aorta ascendente prevede una sternotomia mediale, completa o parziale limitata al 3-4 spazio intercostale. Isolato il pericardio nella sua faccia anteriore dal residuo timico e dalla riflessione mediastinica delle due pleure, viene inciso longitudinalmente a partire dal versante diaframmatici in senso craniale fino all'emergenza del tronco anonimo. La riflessione pericardica sul diaframma viene incisa bilateralmente a forma di "T" rovesciata per migliorare l'esposizione del cuore.

Anche la riflessione pericardico-aortica destra viene liberata per mobilizzare l'aorta. A questo punto l'aneurisma aortico viene esplorato, e l'aorta ascendente nel suo versante sinistro viene gentilmente liberata dal tronco arterioso polmonare. L'aorta liberata viene circondata con una fettuccia di tessuto. Quando è prevista l'apertura delle camere cardiache, viene sempre inflata CO₂ a 4 L/min nella ferita chirurgica con lo scopo di saturare con la CO₂ il cavo pericardico e di ridurre l'incidenza di embolie gassose. Previa eparinizzazione, per instaurare la circolazione extracorporea è necessario un accesso arterioso: se l'aneurisma non coinvolge la porzione di aorta limitrofa all'emergenza del tronco anonimo questa può essere considerata come sede di cannulazione; se invece è aneurismatica, è preferibile una cannulazione arteriosa periferica quale la femorale o l'ascellare destra. Per il ritorno venoso vengono comunemente utilizzate due cannule distinte in vena cava superiore ed inferiore ed un vent in vena polmonare superiore destra od in arteria polmonare. Viene poi introdotto un ultimo catetere nel seno coronarico attraverso la parete libera dell'atrio destro, utile in caso di utilizzo della

cardioplegia retrograda. Una moderata emodiluizione (ematocrito tra 20 e 30%) ed ipotermia (32 °C) vengono considerate. Dopo aver instaurato il by-pass cardiopolmonare l'aorta ascendente, in una posizione immediatamente prossimale all'emergenza del tronco anonimo, viene clampata e successivamente la soluzione cardioplegica per arrestare il cuore viene somministrata. La cardioplegia può essere somministrata mediante un catetere inserito in aorta ascendente prima della demolizione dell'aorta stessa; oppure in caso di insufficienza aortica direttamente negli osti coronarici dopo aortotomia, o nel seno coronarico mediante un catetere ivi preventivamente introdotto. A questo punto si procede all'exeresi della parete aortica nel tratto compreso tra il clamp e la giunzione sinotubulare. Una protesi in Dacron, impregnato con collagene o gelatina, di opportuna dimensione viene quindi suturata con un filo in prolene 3-0 oppure 4-0 mediante interposizione di una striscia di felt in politetrafluoroetilene (emostatico e di rinforzo), laddove ritenuto necessario. La sutura avverrà immediatamente al di sopra delle commissure valvolari aortiche (giunzione sino-tubulare). Si conclude quindi la sostituzione dell'aorta ascendente a livello distale, con la stessa tecnica (i.e. sutura e felt) utilizzata per la sutura prossimale. Prima del completamento di questa, si procede alla debollazione delle cavità cardiache dall'aria che vi si è accumulata. Tali manovre prevedono la riduzione del drenaggio venoso per riempire il cuore, l'arresto temporaneo del vent e l'insufflazione dei polmoni; infine una soluzione cardioplegica calda viene somministrata in seno coronarico nel tentativo di riempire in senso retrogrado l'albero coronarico, e svuotare così le coronarie dall'aria eventualmente intrappolata. Terminata la sutura distale e prima di declampare l'aorta, un vent viene quindi introdotto in aorta ascendente. L'aorta

viene allora declampata e riperfusa aspirando dal vent le eventuali residue bolle gassose. Lentamente il cuore viene svezzato dal by-pass cardio-polmonare fino a fermarlo. Le cannule vengono infine rimosse appena prima della somministrazione di protamina. Nei casi in cui la valvola aortica sia severamente patologica, stenotica o insufficiente, e la radice aortica (seni di Valsalva) non è dilatata, e nel caso in cui la riparazione della valvola nativa non sia possibile, si procederà alla sostituzione della valvola con una protesi valvolare, meccanica o biologica e successivamente dell'aorta ascendente secondo la tecnica sopradescritta. In questo caso sarà risparmiato il bulbo aortico per una migliore funzione emodinamica. Quando l'aneurisma dell'aorta ascendente si estende distalmente fino ad interessare anche l'emergenza del tronco anonimo, tecnicamente la sutura distale tra arco aortico e protesi vascolare in Dacron non è possibile se è presente il clamp aortico per motivi di spazio. In questi casi è necessario ricorrere all'arresto di circolo (vedi paragrafo: sostituzione di arco aortico); durante l'arresto di circolo il clamp può essere tranquillamente rimosso e l'anastomosi tra aorta e protesi vascolare viene confezionata mediante interposizione di una striscia di felt in PTFE come rinforzo e per controllo emostatico.

In alcuni casi invece l'intera radice aortica è interessata dal processo degenerativo. Saranno pertanto evidenti una annuloectasia aortica ed una displasia delle cuspidi valvolari con correlata insufficienza valvolare. Sarà associata una severa dilatazione dei seni di Valsalva, della giunzione sinotubulare ed infine dell'aorta ascendente. In questi casi, la soluzione chirurgica più efficace è la

sostituzione del bulbo aortico e dell'aorta ascendente secondo le tecniche sopra descritte (4-16).

5.11 Sostituzione dell'arco aortico

La chirurgia sostitutiva dell'arco aortico è stata storicamente una sfida, data la difficoltà nel proteggere l'encefalo da eventuali danni ischemici. Borst per primo descrisse un intervento di sostituzione dell'arco sfruttando l'ipotermia profonda e l'arresto di circolo (1966). Più di dieci anni si sono resi necessari prima che Griepp descrivesse i risultati ottenuti su di una serie di pazienti operati per aneurisma dell'arco aortico e sottoposti ad arresto di circolo e perfusione cerebrale retrograda a basso flusso (1975). Infine, è solo di recente acquisizione il significato che può avere, nella riduzione degli eventi ischemici cerebrali permanenti, la combinazione di arresto di circolo, perfusione anterograda selettiva dei tronchi epiaortici, e temporanea perfusione retrograda come debollazione (Kazui, 2000). Fondamentalmente, quando si ritiene che la ricostruzione dell'arco necessiti di un tempo relativamente limitato, entro i 30 min, l'arresto di circolo da solo o combinato con la perfusione cerebrale retrograda può essere una soluzione sufficiente; se invece il tempo richiesto è superiore, è preferibile adottare la combinazione delle precedenti con in aggiunta la perfusione cerebrale anterograda. Normalmente gli aneurismi dell'arco aortico sono associati a patologie aneurismatiche dell'aorta ascendente e/o dell'aorta discendente. Raramente, invece, sono strettamente localizzati all'arco ed in questo caso si presentano con un piccolo colletto d'ingresso nella concavità dello stesso. Dopo

sternotomia mediana e divaricazione della cavità toracica, si procede all'exeresi del residuo tessuto timico ed alla pericardiotomia. Il tronco venoso anonimo viene isolato esponendo quindi l'origine del tronco anonimo arterioso. Quest'ultimo viene separato dal tessuto circostante per un tratto di 2-3 cm circa nel caso sia necessario clampare il vaso stesso. Viene poi isolata l'origine della carotide sinistra, facendo attenzione ad isolare i nervi vago e ricorrente. Quindi, viene isolata l'arteria succlavia sinistra, ponendo attenzione a non ledere la parete del dotto toracico, che con quest'ultimo prende rapporti posteriormente. L'aorta ascendente viene quindi separata dal tronco dell'arteria polmonare. La piccola curva dell'arco aortico viene separata dall'arteria polmonare, ramo sinistro, mediante la sezione del ligamento arterioso. A questo punto il paziente è pronto per la cannulazione, previa eparinizzazione. La cannulazione arteriosa può essere effettuata attraverso in arteria femorale comune di sinistra o destra qualora le condizioni del vaso lo permettano, l'arteria succlavia o il tronco anonimo come alternative. Per il drenaggio venoso vengono utilizzate due cannule in vena cava superiore ed inferiore. Previa eparinizzazione si instaura il by-pass cardio-polmonare (2.4-2.6 L/Min/mq) e si inizia il raffreddamento del paziente in ipotermia moderata. Durante il raffreddamento, si inseriscono un catetere in seno coronarico per la cardioplegia retrograda ed uno, in ventricolo sinistro, tramite la vena polmonare superiore destra, come vent delle camere cardiache. Viene quindi clampata l'aorta e cardioplegizzato il cuore mediante infusione in aorta ascendente se la valvola è continente, o dopo aortotomia selettivamente negli osti coronarici se la valvola non è continente. La protezione miocardica viene completata con la somministrazione di cardioplegia retrograda sfruttando il

catetere posizionato in seno coronarico. L'attività cerebrale viene costantemente monitorata. Quando la temperatura scende al livello desiderato la pompa cuore-polmone può essere interrotta (*arresto di circolo*). Qualora si sia scelta la cannulazione in arteria succlavia destra previo clampaggio del tronco anonimo si continuerà a perfondere tramite questa via la carotide di destra e successivamente verrà attuata una cannulazione selettiva della carotide di sinistra; qualora invece, la circolazione extracorporea fosse stata avviata tramite una cannulazione arteriosa a livello femorale si provvederà, in arresto di circolo, a l'immediata cannulazione selettiva del tronco anonimo e della carotide di sinistra per ottenere una perfusione cerebrale durante l'arresto. Kazui ha dimostrato una netta riduzione di eventi cerebrali utilizzando questa metodica (17). Se l'aneurisma dell'aorta ascendente si estende e coinvolge la parte iniziale dell'arco aortico, in questo è caso è tecnicamente possibile una sostituzione parziale di arco aortico. Dopo aver instaurato l'arresto di circolo e rimosso il clamp, si estende l'exeresi della parete aortica fino all'emergenza del tronco anonimo in un versante, e si continua l'incisione della parete vasale obliquamente in direzione della concavità dell'arco, tale da disegnare una bocca di flauto (***Figura 5-6***).

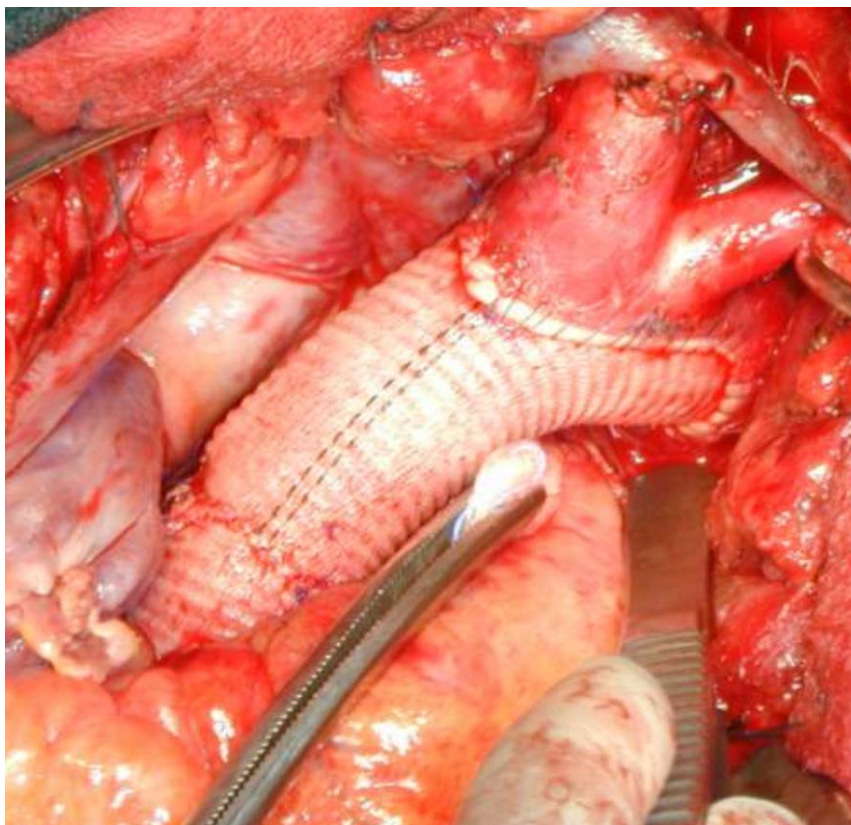


Figura 5-6: *Sostituzione dell'emiarco.*

Una volta scelta la protesi di opportune dimensioni, viene tagliata secondo un'immagine speculare a quella che precedentemente avevamo creato all'arco aortico. La protesi viene quindi anastomizzata al moncone di arco aortico preventivamente preparato, mediante filo di sutura in prolene 3-0 o 4-0, sempre con interposizione di una striscia di felt in PTFE, se la parete aortica non dà segni di solidità. Una volta completata la sutura, viene ripristinato lentamente il flusso attraverso la linea arteriosa, che può essere femorale oppure ascellare, facendo attenzione al riempimento completo dell'aorta per debollare totalmente il vaso dall'aria entrata. Viene quindi spremuta gentilmente l'aorta, per rimuovere gli ultimi residui gassosi, ed infine dopo aver clampato nuovamente la protesi vascolare, prossimalmente alla sutura distale, viene re-instaurata la circolazione

extracorporea a flussi normali e ripreso il riscaldamento del paziente. Nel caso in cui l'arco, per quanto esplorabile, sia severamente interessato da placche intimali mobili, e la cannulazione inizialmente scelta sia quella femorale, viene suturata una protesi vascolare 8-mm alla protesi aortica in prossimità dell'arco e tramite di essa viene ripristinato il flusso in senso anterogrado, scongiurando eventuali embolie retrograde. Durante la fase del riscaldamento verrà completata l'anastomosi prossimale, come precedentemente descritto. Quando tutto l'arco aortico è aneurismatico, l'exeresi del vaso aortico si estende fino a dove possibile mediante l'approccio sternotomico. Pertanto l'aorta viene transecata circonferenzialmente 1-2 cm a valle dell'emergenza dell'arteria succlavia. Il nervo frenico ed il vago devono essere identificati e gentilmente protetti. Se distalmente l'aorta è dissecata, il flap intimale viene escisso fin dove possibile all'interno dell'aorta stessa per prevenire l'esclusione dal flusso di uno dei due lumi. All'arco viene opportunamente preparata una cuffia di aorta (patch secondo Carrel) che comprende l'emergenza dei vasi epiaortici (**Figura 5-7**).

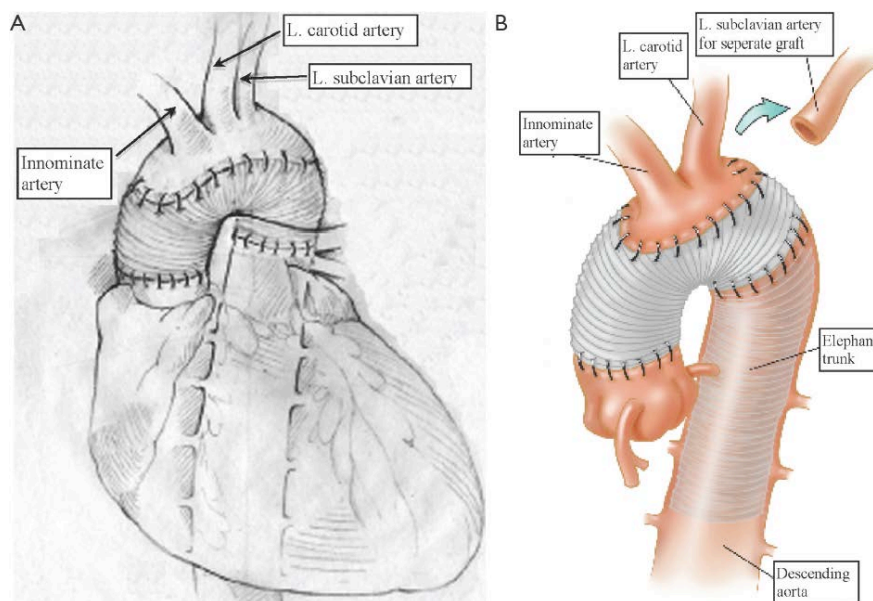


Figura 5-7: A.B.- Sostituzione totale dell'arco con cuffia dei tronchi sopraaortici secondo Carrel.

Terminata l'anastomosi distale, la protesi viene gentilmente messa in tensione, e con un elettrocauterio viene tagliata una losanga del neo-arco nel suo versante dorsale-convesso, delle stesse dimensioni della cuffia dei vasi epiaortici. Vengono quindi suturati gli stessi all'aorta con prolene 3-0 o 4-0 mediante interposizione di una striscia di felt in PTFE. I vasi epiaortici in alcuni casi vengono suturati anche singolarmente. terminate le anastomosi all'arco, viene debollata per via retrograda la neo-aorta. A questo punto, ultimata la debollazione, la protesi vascolare viene clampata e la circolazione extracorporea può essere ripristinata come anche iniziato il riscaldamento del paziente. Se era stata cannulata l'arteria ascellare il flusso viene ripreso in senso anterogrado; se invece l'arteria femorale era stata scelta come via il flusso viene ripreso in senso retrogrado.

5.11.1 Elephant trunk Technique

Nel caso in cui la patologia aneurismatica coinvolga oltre l'arco anche una discreta estensione dell'aorta toracica discendente o addirittura il tratto toracoaddominale, Borst prima e Crawford poi hanno descritto una tecnica a due stadi definita *elephant trunk*. Dopo aver transecato l'aorta subito a valle dell'emergenza dell'arteria succlavia, facendo attenzione ai fasci nervosi (vago e laringeo ricorrente), viene scelta una protesi vascolare in Dacron con un calibro lievemente inferiore rispetto al colletto aortico distale. A questo punto l'estremità prossimale della protesi viene assicurata con un punto di sutura, la cui coda viene mantenuta lunga. L'estremità prossimale della protesi viene quindi invaginata all'interno della protesi vascolare stessa, fino a dimezzarne più o meno la

lunghezza ed a raddoppiarne lo spessore. La protesi viene quindi introdotta all'interno dell'aorta toracica fino a che l'estremità prossimale della stessa (raddoppiato in spessore) non combaci con il margine resecato dell'aorta toracica discendente; viene allora anastomizzata in doppio strato, se la parete è sottile mediante interposizione di una striscia di felt in PTFE, con prolene 3-0. Mediante il filo di sutura viene quindi recuperato il margine prossimale della protesi precedentemente invaginata, e con questa si completa l'anastomosi alla cuffia dei vasi epiaortici, come precedentemente descritto (12,13). Tramite questa tecnica è possibile mettere in pratica una sostituzione di arco aortico e aorta discendente in due tempi distinti soprattutto quando il tempo dell'anastomosi distale all'aorta toracica si prevede che possa essere prolungato, oppure quando l'aorta toracica distale eccede in dimensioni, o infine quando l'estensione dell'aneurisma è superiore ai 4 cm oltre l'emergenza dell'arteria succlavia (**Figura 5-8**).

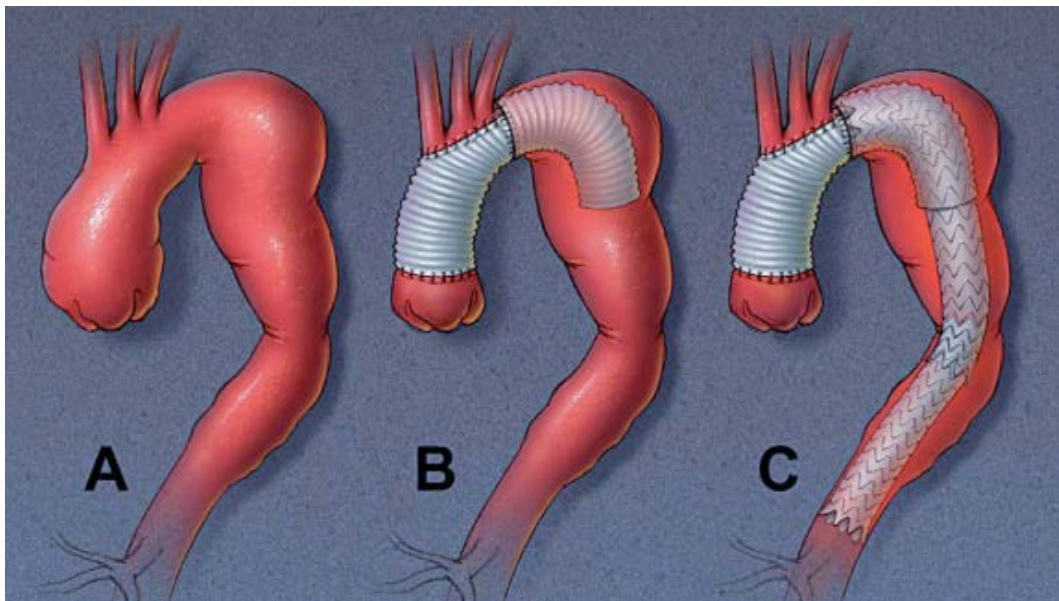


Figura 5-8: A.B.C- Tecnica di Elephant Trunk e impianto di endoprotesi in due tempi distinti.

5.12 Protesi endovascolari

Sebbene molto attrattive e promettenti, le tecniche percutanee per il trattamento di aneurismi dell'aorta toracica ed addominale presentano numerose limitazioni anatomiche, oltre a non essere caratterizzate da studi di follow-up a lungo termine. Quando l'intervento chirurgico espone il paziente ad un rischio di morte che prevarica i benefici, lo stesso viene dichiarato inoperabile. In questi casi, e nei casi in cui l'anatomia lo consente, recentemente è stata sviluppata la possibilità di introdurre per via endovascolare diversi tipi di protesi auto-espandibili con lo scopo di escludere la regione aortica aneurismatica.

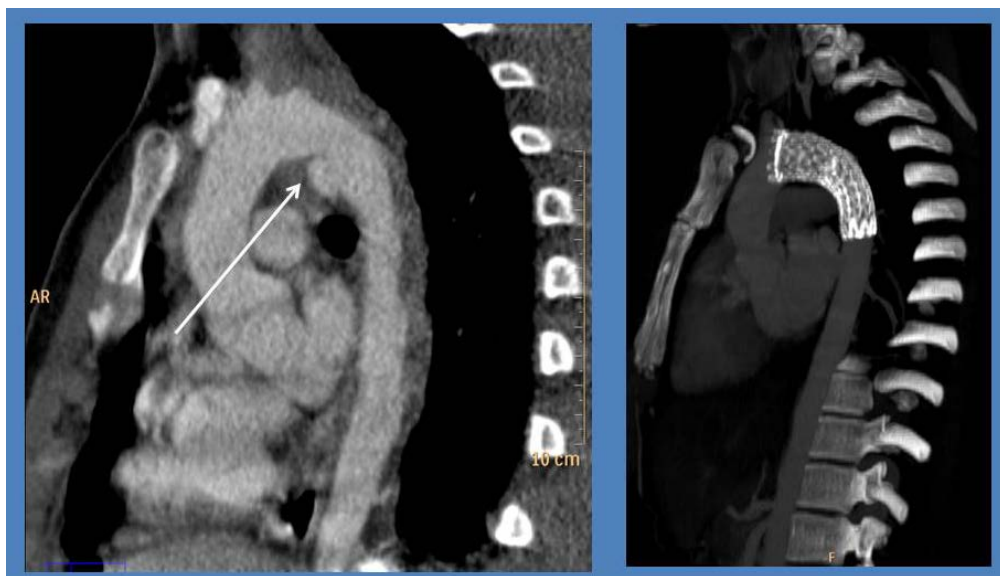


Figura 5-9: Impianto di Endoprotesi in aorta toracica discendente.

La procedura viene comunque eseguita in sala operatoria ed a paziente addormentato, ma non si rende necessaria la toracotomia. Ovviamente il rischio operatorio è notevolmente ridotto, ma persiste una certa morbidità correlata soprattutto alla difficoltà dell'atterraggio prossimale della protesi, con formazione di endo-leaks. Il paziente viene posizionato supino sul tavolo operatorio e l'arteria

femorale sinistra viene isolata. In scopia viene introdotta una guida in aorta fino ad arrivare all'arco aortico. Viene quindi cannulata l'arteria radiale sinistra e seldingherata con un catetere guida fino all'emergenza dell'arteria succlavia all'arco aortico, che viene così identificata. Stabilita la zona dell'atterraggio prossimale, tramite l'arteria femorale od iliaca, viene introdotta la protesi vascolare fino ad oltrepassare la regione aneurismatica per un tratto di circa 2-3 cm. Dopo somministrazione di *mdc* per accertarsi del corretto posizionamento, la protesi viene rilasciata e successivamente sovra-espansa con un pallone per angioplastica. Nel caso in cui più di una protesi sia necessaria per escludere completamente il tratto aneurismatico, la procedura inizia dalla regione distale per ridurre la possibilità di formazione di endo-leak tra protesi e protesi controflusso (*Figura 5-9*).

5.13 Risultati

Mortalità peri-operatoria: La mortalità intra-ospedaliera varia consensualmente al tratto di aorta che è stato sostituito e quindi alla complessità del gesto chirurgico. In caso di sostituzione isolata di aorta ascendente la mortalità risulta compresa tra lo 0% ed il 9%. Ovviamente se procedure associate sono necessarie (i.e. rivascolarizzazioni miocardiche, sostituzioni valvolari aortiche o altro), il rischio fatalmente aumenta. Quando invece viene sostituito l'arco, l'incidenza di complicanze neurologiche aumenta, e pertanto anche il rischio di decesso (6-20%). In caso di sostituzione dell'aorta toracica discendente il rischio di morte è compreso invece tra il 5% ed il 10%, quando invece è il tratto toraco-addominale ad essere interessato il rischio è molto più alto (3%-15%) (18,19).

Morbidità peri-operatoria: Possono essere identificate più complicanze post-operatorie quando un intervento sull'aorta toracica viene preso in considerazione. La prima complicanza, soprattutto in caso di sostituzione di arco aortico, è il danno *cerebrale*. Questo tipo di complicanza può essere temporaneo (agitazione, letargia, ottundimento, disorientamento, psicosi, colpo apoplettico) o permanente (ictus). Danni di tipo transitorio si osservano nel 20% circa dei casi, invece danni permanenti in circa 11% dei pazienti. Il danno a carico del *midollo spinale*, si evidenzia come paraplegia o paraparesi, ed è una complicanza severa dopo intervento sull'aorta toracica discendente e toraco-addominale. L'incidenza varia a seconda delle casistiche e della tecnica di protezione midollare applicata. Complicanze quali insufficienza renale acuta post-operatoria (creatinina sierica superiore a 2 mcg/dL) ed insufficienza ventilatoria (ventilazione meccanica prolungata oltre le 48 ore) si verificano in circa il 20-30% dei pazienti sottoposti a chirurgia aortica toracica e toraco-addominale.

Referenze Capitolo 5

- 1) Ruvolo G.: Cenni di chirurgia della valvola aortica. In: Principi di Cardiochirurgia, Poletto ed. pp. 254-262.
- 2) Cohn LH. : Part IV a , Valvular Heart Disease (Aortic). In: Cardiac Surgery in the Adult, third edition, Mc Graw Hill, cap. 32 to 40, pp.825-969.
- 3) Gerosa G, Pontarollo S, Iliceto S, di Marco F. An alternative technique for aortic root remodeling in patients with bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:249
- 4) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335-41.
- 5) Miller DC. Valve sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:789-96
- 6) Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336:1876-88
- 7) David TE, Feindel CM, Bos J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:345-51;discussion 351-2.
- 8) Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, Schafers HJ. Aortic valve repair using a differentiated surgical strategy. *Circulation* 2004;110(Suppl 1):II67-73.

- 9) Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH. Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II29-35.
- 10) Miller DC. Valve sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:773-8
- 11) Carrel T, Berdat P, Pavlovic M, Sukhanov S, Englberger L, Pfammatter JP. Surgery of the dilated aortic root and ascending aorta in pediatric patients: techniques and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:249-54.
- 12) Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307-13.
- 13) Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1012-7.
- 14) David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel CM, Omran A, Webb G. Results of aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:39-46.
- 15) Harringer W, Pethig K, Hagl C, Meyer GP, Haverich A. Ascending aortic replacement with aortic valve reimplantation. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II24-8.
- 16) De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Bassano G, Chiariello L. Analysis of valve motion after the reimplantation type of valve sparing procedure (David I) with a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg* 2002;74:53

- 17)** Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, Terada H, Yamashita K, Takinami N. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 2000;70:3
- 18)** Borst HG, Frank G, Schaps D. Treatment of extensive aortic aneurysm by a new multiple stage approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:11
- 19)** Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, Safi HJ, Hess KR. Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Ann Surg* 1990;221:521

CAPITOLO 6

VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

La valvola aortica bicuspid (BAV) è la più comune cardiopatia congenita con una prevalenza stimata tra lo 0,5-1.5% con una predominanza sul sesso maschile con rapporto 3:1. (*Tabella 6-I, II*).

Author (References)	Year	Study Population (n)	Male/ Female	BAV Prevalence (%)	BAV Prevalence in Males(%)
Osler	1886	800	NA	1.2	NA
Lewis and Grant	1923	215	NA	1.39	NA
Wauchope	1928	9966	NA	0.5	NA
Grant et al	1928	1350	NA	0.89	NA
Gross	1937	5000	NA	0.56	NA
Roberts	1970	1440	NA	0.9	NA
Larson and Edwards	1984	21417	NA	1.37	NA
Datta et al	1988	8800	NA	0.59	NA
Pauperio et al	1999	2000	3/1	0.65	0.87

Tabella 6-I: Prevalenza di BAV: necroscopy study. Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. Am J Cardiol 2004;93:663

Author,year	N	BAV	Prevalence(%)
Basso et all AM J Cardiol, 2004	817	4	0.5
Nistri et all. Am J Cardiol, 2005	20,946	167	0.8

Tabella 6-II: Prevalenza di BAV nella popolazione generale: echo study.

La sua storia naturale, solo in parte nota, è talora condizionata dall'associazione con molteplici cardiopatie congenite (*Tabella 6-III*), è caratterizzata da

complicanze valvolari (insufficienza, stenosi, endocardite) e vascolari (dilatazione, aneurisma, dissezione), che possono realizzarsi virtualmente ad ogni età (4-12). Queste associazioni sono probabilmente da inquadrare in un complesso disordine dello sviluppo dell'apparato cardiovascolare, che non si limita soltanto alla valvola aortica e per il quale è stata ipotizzata una suscettibilità geneticamente determinata. Scopo di questo capitolo è analizzare ogni aspetto di quella che oggi più propriamente viene definita come “sindrome” proprio a sottolineare che la valvola aortica bicuspidè non va inquadrata strettamente come alterazione propriamente valvolare ma va analizzata e studiata nel suo complesso, in associazione all'eterogenea corte di complicanze e patologie ad essa associate.

Patologia	Note
Pervietà del dotto arterioso	La prevalenza di questa associazione è maggiore nelle popolazioni pediatriche.
Stenosi sopralvalvolare aortica/ sindrome di Williams	Circa il 60% dei pazienti con stenosi sopralvalvolare aortica ha la sindrome di Williams-Beuren. La valvola aortica è anormale nel 35-50% dei pazienti con stenosi sopralvalvolare aortica (VAB nel 30%), con incidenza di reintervento maggiore nelle VAB che nelle VAT.
Difetto del setto interventricolare	Associato a VAB in un'elevata percentuale (fino al 30%) di pazienti adulti.
Stenosi sottovalvolare aortica	Questa condizione si associa a VAB in circa un quinto dei pazienti. L'incidenza di insufficienza aortica, complicanza legata al jet ad alta velocità nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, non sembra maggiore nei pazienti con VAB rispetto ai pazienti con VAT.
Aneurisma del seno di Valsalva	È un difetto raro, che può essere riscontrato incidentalmente ma può anche incorrere in rottura improvvisa che determina dolore toracico, compressione/danneggiamento delle strutture viciniori, scompenso cardiaco, morte improvvisa. La VAB è presente nel 15-20% dei pazienti con aneurisma del seno di Valsalva.
Complesso di Shone	Cardiopatìa congenita complessa che comprende una serie di lesioni ostruttive del cuore sinistro. La VAB è presente nel 60-84% di questi pazienti nei quali la valvulopatia aortica rappresenta una comune indicazione al reintervento.
Anomalie coronariche	Il circolo coronarico è più frequentemente a dominanza sinistra nella VAB, spesso con un tronco comune più corto rispetto a quanto riscontrato nella VAT. Altre anomalie coronariche sono state riscontrate nella VAB rendendo necessaria un'accurata definizione dell'anatomia coronarica prima di interventi cardiocirurgici elettivi.

Tabella 6-III: Cardiopatie congenite più comunemente associate con la valvola aortica bicuspidè.

6.1 Varianti morfologiche e sistemi di classificazione

In relazione alla dimensione ed all'orientamento spaziale delle due cuspidi, alla presenza o meno di un rafe fibroso, al numero dei seni e dei triangoli intercuspidali sono descritte anatomie differenti che rendono la bicuspidia valvolare aortica un insieme eterogeneo di fenotipi morfologici. Secondo gli studi storici di Roberts, Angelini e Sabet possiamo distinguere una variante antero-posteriore, in cui la fusione avviene tra la cuspidi coronarica destra e la coronarica sinistra e l'origine delle arterie coronarie si trova anteriormente rispetto all'orifizio valvolare. La fusione tra cuspidi coronarica destra e la non-coronarica dà invece origine alla variante latero-laterale o destro-sinistra, in cui gli osti coronarici sono posizionati sui versanti opposti dell'orifizio valvolare (**Figura 6-1**) (13,14).

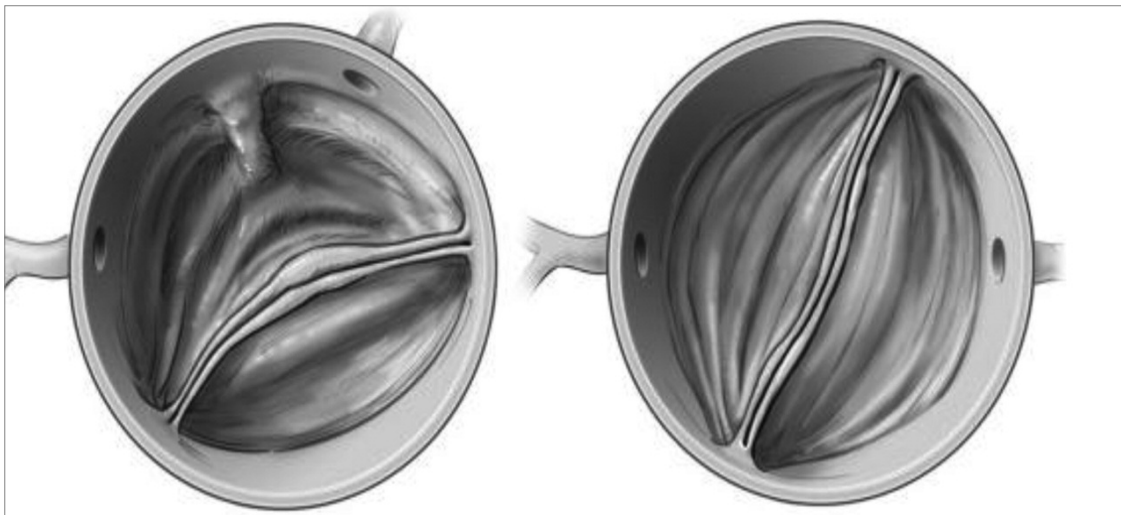
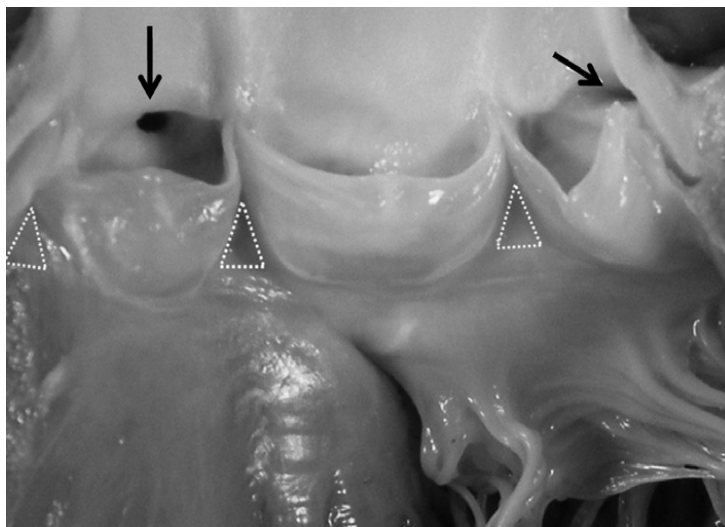


Figura 6-1: A sinistra la variante anteroposteriore con rafe; a destra la variante latero-laterale o destro-sinistra.



istto. Nistri et al 2012.

Rispetto all'anatomia della valvola aortica tricuspidale (TAV) (**Figura 6-2**) quella della valvola aortica bicuspidale include la presenza di due cuspidi di dimensioni variamente diseguali (principalmente correlata alla “fusione” di

due cuspidi risultante in quella più ampia), con margini usualmente lisci, eccetto che per il sovrapporsi di fenomeni degenerativi o post-endocarditici, e la presenza di un *rafe* che non è tuttavia presente nella totalità dei pazienti. Il *rafe* corrisponde alla regione di fusione delle cuspidi, non contiene tessuto valvolare e può variare in estensione (**Figura 6-3**).

Sono disponibili diversi schemi di classificazione basati o sulle componenti della cuspidale “fusa” [entrambe le cuspidi coronariche (tipo 1, il più comune), cuspidale coronarica destra con cuspidale non coronarica (tipo 2), cuspidale coronarica sinistra con cuspidale

Nistri et al .2012.

non coronarica (la variante più rara, pressoché assente in alcune casistiche)](Figura 6-4A) o sull'orientamento delle cuspidi (Figura 6-4B), ai quali viene descrittivamente associata la presenza del *rafe*. Diversamente da quanto ritenuto in passato, la Valvola aortica bicuspidè è più frequentemente associata alla presenza di 3 seni di Valsalva (e non di 2), essendo pertanto la presenza di un triangolo intercuspideale rudimentale, o l'assenza di uno dei 3 triangoli intercuspideali, il vero marcatore anatomico (Figura 6-4C) (13-17). Si deve quindi specificare che esiste uno spettro continuo che varia dalla completa assenza di una commissura, con evidenti solo 2 cuspidi e 2 seni di Valsalva, fino al “sottosviluppo” di 1 o 2 commissure e delle cuspidi relative, che si realizza nella maggioranza dei pazienti, presentandosi spesso con un *rafe* (18-20).

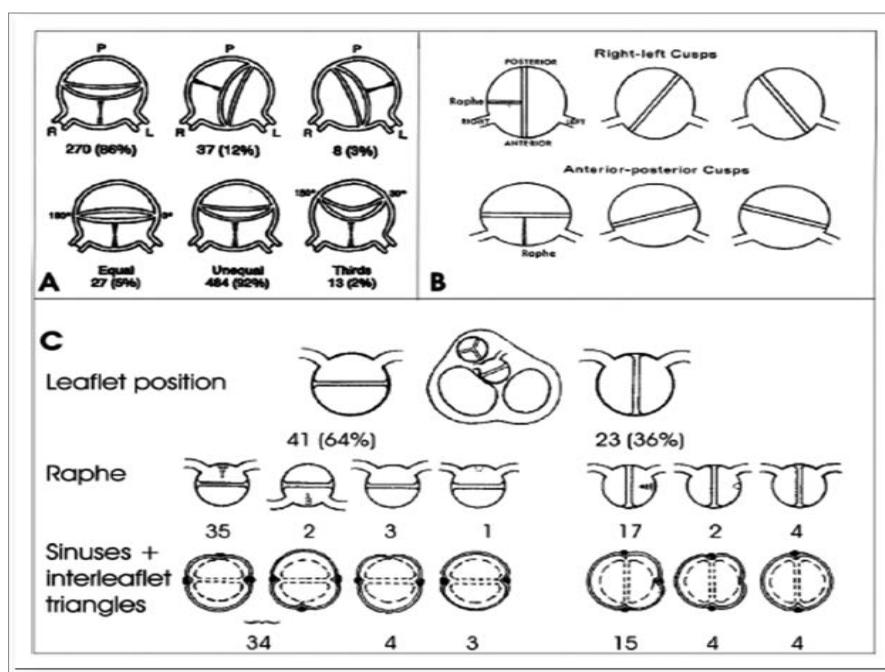


Figura 6-4. Schemi delle classificazioni della valvola aortica bicuspidè secondo diversi autori: Sabet et al.¹² (A), Roberts¹⁰ (B) e Angelini et al.⁹ (C). I determinanti principali, ma non uniformi, per classificare la valvola aortica bicuspidè erano la posizione delle cuspidi e del rafe, le dimensioni relative delle cuspidi, così come il numero dei seni e dei triangoli intercuspideali descritti sul versante del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Sievers e Schmidtke, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007.

Nel 2007 Sievers ha invece definito un sistema classificativo nuovo che tiene conto di: 1) numero dei rafe; 2) orientamento spaziale delle cuspidi; 3) stato funzionale della valvola. Esiste dunque un ampio spettro di anatomie che va dalla completa assenza di una delle commissure, determinante una valvola aortica bicuspidale pura con due lembi simmetrici, due seni e due commissure, fino a forme caratterizzate da un maggior o minor sviluppo commissurale e delle cuspidi adiacenti, che determinano la formazione di uno o addirittura due rafe. La classificazione di Sievers è basata su categorie e sottocategorie, la presenza di rafe definisce la categoria principale detta tipo e definita come 0, 1 e 2 in relazione alla presenza di nessun, uno o due rafe. La *prima sottocategoria* definisce l'orientamento spaziale delle cuspidi: nel tipo 0 sono descritte le varianti antero-posteriore e latero-laterale, nel tipo 1 le varianti L-R, R-N ed N-L in relazione alle cuspidi interessate dalla fusione (dove R indica la cuspidale coronarica destra, L la coronarica sinistra ed N la non coronarica) e nel tipo 2 la variante L-R/R-N. La *seconda sottocategoria* definisce lo stato funzionale della valvola, indicando la condizione di insufficienza con la I, di stenosi con la S, di steno-insufficienza con la B (I + S) e di normale funzionamento con No. Ne risulta una definizione semplice e completa del sottotipo valvolare codificato in tre blocchi. I vari sottotipi descritti presentano una distribuzione epidemiologica differente, con l'88% dei soggetti portatori di bicuspidia valvolare aortica di tipo 1, di cui l'80% caratterizzati dalla variante LR seguita da quella R-N. Le categorie tipo 0 e tipo 2 costituiscono rispettivamente il 7% ed il 5%. All'interno delle categorie principali anche la storia naturale e le caratteristiche cliniche variano, con una maggiore

frequenza di patologia valvolare e dilatazione dell'aorta toracica ascendente nel tipo 2 (**Figura 6-5**) (15).

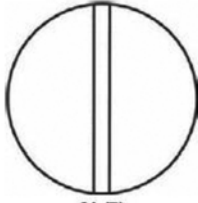
Categoria principale: numero di rafe	0 rafe - TIPO 0		1 rafe - TIPO 1			2 rafe - TIPO 2
						
	21 (7)		269 (88)			14 (5)
1ª sottocategoria: orientamento spaziale delle cuspidi	lat 13 (4) 	ap 7 (2) 	L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 
2ª sottocategoria: stato funzionale						
I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
B (I+S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
No			3 (1)	1 (0.3)		

Figura 6-5. Classificazione della BAV secondo Sievers. Sievers et al., 2007.

6.2 Embriologia della valvola aortica bicuspidale

Lo sviluppo embriologico della valvola aortica è strettamente correlato a quello del tratto di efflusso ventricolare sinistro. Durante gli stadi precoci dell'embriogenesi, il tubo cardiaco primitivo vede come unico segmento di efflusso ventricolare il *truncus arteriosus*, una struttura unica in continuazione anatomica con il ventricolo destro primitivo. Durante la quinta settimana di sviluppo, dalla parete del *truncus arteriosus* compaiono le creste tissutali (superiore destra ed inferiore sinistra), che crescono in direzione opposta tra di loro a formare il *septum trunci* che continua caudalmente con il setto del cono a formare una struttura integrata, il setto tronco-conico, che suddivide il *truncus arteriosus* nell'arteria polmonare e nell'aorta in continuazione rispettivamente con i ventricoli destro e sinistro. La contemporanea proliferazione dei cuscinetti

endocardici a livello atrio-ventricolare e lo sviluppo del *septum inferius* a livello della camera ventricolare comune, determinano la costituzione dei tratti di efflusso ventricolare destro e sinistro ancora in comunicazione tra loro mediante un'ampia pervietà in regione sottovalvolare. La fusione graduale di tali strutture con l'estremità inferiore del setto tronco-conico in proliferazione determinerà la definitiva separazione delle due camere ventricolari attraverso il setto membranoso.

L'embriogenesi della valvola aortica riconosce la sua origine, a livello della

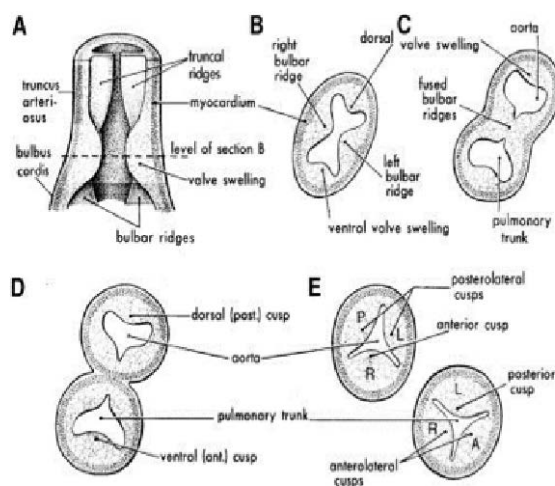


Figura 6-6: Fasi dello sviluppo embrionale.

giunzione ventricolo-arteriosa, da cellule mesenchimali che proliferano in direzione centrale a partire da posizioni equidistanti e raggruppate in quattro cuscinetti endocardici, due laterali, uno anteriore ed uno posteriore. Con il completamento dello sviluppo del setto tronco-conico, i due

cuscinetti laterali vengono divisi ciascuno in due parti, in modo tale che il numero complessivo arriva a sei, tre da ciascun lato. Tali cellule si differenziano in tessuto connettivo e vengono indotte a degenerare selettivamente da un solo lato dell'abbozzo, determinando strutture a concavità rivolta verso il flusso sanguigno. Le cuspidi coronariche destra e sinistra si sviluppano a partire dal lato aortico del setto tronco-conico, mentre la cuspidi non-coronarica dal segmento opposto. Nel susseguirsi dello sviluppo, i lembi valvolari cresceranno per divenire uniformi in

dimensioni ed intorno alla quarantanovesima giornata lo sviluppo valvolare risulta essere per lo più completo (21,22) (**Figura 6-6**).

I meccanismi patogenetici alla base della bicuspidia aortica sono legati ad alterazioni intrinseche al processo di valvulogenesi. Le tre creste tissutali che proliferano in direzione centrale per dare origine alle tre cuspidi valvolari vanno incontro ad un processo di fusione che interessa in maniera preferenziale e di volta in volta due dei tre lembi, determinando l'origine delle diverse varianti anatomiche descritte. La fusione congenita si verificherebbe in uno stadio precoce della valvulogenesi. I meccanismi cellulari e molecolari alla base di tali fenomeni non sono ancora completamente compresi, ma un ruolo importante è svolto dalle cellule della cresta neurale, che in uno stadio precoce dell'embriogenesi valvolare migrano in sede cardiaca regolando la valvulogenesi stessa. Tali cellule, di provenienza ectodermica, supportano i meccanismi di formazione dell'arco aortico e del setto aorto-polmonare. Un'alterazione di tali meccanismi è chiamata dunque in causa come fattore patogenetico primario e supportata da evidenze importanti di associazione tra valvola aortica bicuspidale e malformazioni di altre strutture legate al sistema delle cellule della cresta neurale, come l'arco aortico e l'origine delle arterie coronarie (23).

Gene	Description	Function
EGF superfamily	Epidermal growth factor	Signalling pathway
ErbB	V-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog	Epidermal growth factor receptor signalling pathway/family of receptor tyrosine kinases
NF-1	Neurofibromin 1	Ras signalling pathway
NFATc1	Nuclear factor of T cells cytoplasmic 1	Transcription factor
NOTCH	Family of transmembrane receptors	Signalling pathway
Sox9	SRY (sex determining region Y)-box 9	Transcription factor
TGF-β superfamily	Transforming growth factor beta	Signalling pathway
Tbx20	T-box 20	Transcription factor
Twist-1	Twist homolog 1	Transcription factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Signalling pathway
Wnt/β-catenin	Wingless type MMTV integration site family/cadherin-associated protein beta	Canonical Wnt signalling pathway. Wnt, growth factor; β -catenin, co-activator of transcription factors

Tabella 6-IV: Principali segnali e di fattori di trascrizione implicati nella trasformazione epitelio-mesenchimale durante il processo di formazione delle valvole semilunari.

Diversi autori, invece, hanno formulato un'ipotesi di tipo emodinamico, in cui una riduzione primitiva del flusso di sangue attraverso le semilunari sarebbe responsabile delle malformazioni valvolari. Secondo tale modello, pertanto, una valvulogenesi di per sé normale sarebbe alterata da lesioni acquisite durante la vita fetale, ma non ci sarebbero evidenze convincenti a dimostrazione di questa ipotesi (6). È stato recentemente descritto che le due più comuni varianti della valvola aortica bicuspidè possano riconoscere embriogenesi diverse (24). Il tipo 1 è l'esito di un difetto di settazione del tratto di efflusso embrionario, mentre il tipo 2 deriva da un difetto di formazione dei cuscinetti endocardici che costituiscono il tratto di efflusso embrionario. Nell'embriogenesi della BAV tipo 1, un ruolo importante è stato riconosciuto alle cellule derivate dalle creste neurali, mentre le anomalie di embriogenesi della BAV tipo 2 sono state descritte in ceppi di topo *knock-out* per il gene dell'ossido nitrico-sintetasi. Poiché alcuni studi hanno

mostrato differenze sul destino della BAV in termini di disfunzione valvolare, di funzione aortica e di degenerazione di parete aortica in base alla morfologia, futuri studi clinici e sperimentali dovranno tenere conto della morfologia della BAV in virtù delle premesse embriologiche sopra riassunte (24).

6.3 Genetica

L'eziologia della valvola aortica bicuspid, come il 90% delle malattie cardiache congenite, riconosce un meccanismo multifattoriale. Tuttavia numerosi studi hanno dimostrato che i fattori genetici, senza escludere l'influenza di cofattori ambientali, sembrano giocare un ruolo importante nell'eziologia di questa malattia (3, 25, 26). La prevalenza della BAV nei parenti di primo grado di portatori della malattia è del 9%, e l'ereditabilità della BAV è dell'89%. Interessante è inoltre ricordare che l'incidenza di BAV aumenta di oltre 4 volte nei parenti di primo grado di pazienti con malattie congenite del tratto di efflusso del ventricolo sinistro²⁰. La modalità di trasmissione è autosomica dominante con penetranza variabile; tuttavia, la predominanza maschile (rapporto maschi:femmine $\geq 2:1$), e l'aumento di incidenza in portatrici di sindrome di Turner, fa pensare all'esistenza di un possibile meccanismo legato al cromosoma X2. Loci genetici specifici o loro prodotti responsabili della formazione di una BAV devono essere ancora identificati.

L'osservazione clinico-epidemiologica della distribuzione della valvola aortica bicuspid in determinati *cluster familiari* ed in gemelli omozigoti, ha da tempo suggerito un importante ruolo di fattori di tipo genetico nella sua eziopatogenesi.

In Uno studio di Emanuel et al., un'analisi clinico-genetica è stata effettuata nelle famiglie di 41 pazienti operati per stenosi aortica congenita su valvola aortica bicuspidale, dimostrando un'incidenza familiare del 14,6% che, considerando i casi dubbi, saliva al 31,7% ;. in due famiglie è stata accertata una trasmissione di tipo autosomico dominante (27). In particolare, Glick e Roberts descrissero una prevalenza del 24% nelle famiglie con più di un soggetto affetto, suggerendo una ereditarietà di tipo mendeliano (28). Successivamente, gli studi di Huntington valutarono ecocardiograficamente la prevalenza della bicuspidia aortica nei *cluster familiari*, notando che il 9% dei familiari di primo grado di soggetti portatori erano a loro volta interessati dalla malformazione (3). Recentemente, 13 famiglie con almeno un paziente affetto da aneurisma dell'aorta toracica associato a valvola aortica bicuspidale sono state studiate prospetticamente: in 6 di queste famiglie erano presenti almeno 2 soggetti affetti da entrambe le patologie e in ciascuna almeno un membro era portatore di aneurisma dell'aorta toracica e non di bicuspidia valvolare aortica. Il 35% dei membri delle famiglie era portatore di aneurisma toracico associato o meno a valvola aortica bicuspidale, confermando la modalità autosomica dominante di trasmissione della malformazione valvolare e suggerendo che tali patologie siano manifestazioni indipendenti di un difetto localizzato in un singolo gene (29). Viste tali evidenze, l'American Heart Association suggerisce uno screening ecocardiografico in parenti di primo grado dei soggetti portatori di bicuspidia valvolare aortica (30). Numerosi geni vengono chiamati in causa e per ognuno sono stati ipotizzati differenti meccanismi di ereditarietà. Evidenze importanti riguardano mutazioni a carico del gene NOTCH1, mappato sul locus 9q34.3. Il prodotto di tale gene è coinvolto nei

meccanismi di regolazione e *signaling* a livello delle cellule endocardiche durante l'embriogenesi, ed è inoltre associato a fenomeni di de-repressione della deposizione del calcio a livello valvolare, definendo uno stretto legame tra morfogenesi alterata e successiva progressione di patologia (31). Ulteriori dati descrivono l'importanza delle regioni 18q, 5q e 13q contenenti circa 150 geni associati a valvola aortica bicuspidale e malformazioni cardiache, le cui mutazioni determinerebbero l'alterazione di fattori di trascrizione specifici con conseguente disordine nella proliferazione cellulare, differenziazione, adesione ed apoptosi (32). Sono inoltre chiamate in causa le regioni 10q, contenenti il gene ACTA2 per l'alfa-actinina del muscolo liscio, le cui mutazioni sono descritte in associazione ad aneurismi toracici e bicuspidia valvolare aortica (33). Altri geni identificati nello sviluppo BAV sono KCNJ2 (cromosoma 17q24.3) e UFD1L (cromosoma 22q11.2). Un certo numero di studi hanno dimostrato che delezioni del cromosoma 22q11.2 causa una varietà di difetti del tratto di efflusso ventricolare, quindi non esclusivamente correlati alla BAV. Questi difetti cardiaci si manifestano anche dopo l'ablazione della cresta neuronale, suggerendo che alcuni geni che controllano le cellule di tale cresta possono essere coinvolti nello sviluppo di malformazioni del tratto di efflusso ventricolare (31).

Il gene UFD1L codifica per un componente di un complesso multi-enzimatico coinvolto nella degradazione dell'ubiquitina, ed è altamente espresso durante l'embriogenesi in alcuni tessuti. Sembra giocare un ruolo chiave nello sviluppo di strutture derivate dall'ectoderma, comprese le cellule della cresta neurale. Una down-regulation del gene UFD1L, ipoteticamente derivante da un comportamento anomalo delle cellule della cresta neurale, può portare ad una attività di

degradazione ridotta, che può comportare in ultima istanza una fusione dei lembi valvolari assumendo un ruolo chiave nello sviluppo di BAV (32). Recenti studi hanno dimostrato che la perdita del gene Gata5 nei topi causa lo sviluppo di bicuspidia: Gata5 codifica per una famiglia di proteine che svolgono un ruolo importante nell'espansione e differenziazione delle cellule dell'endocardio e può essere implicato nello sviluppo del difetto (34).

Recentemente uno studio di Sans-Coma et al è stato sviluppato allo scopo di chiarire se le varianti morfologiche della BAV si basano su un genotipo comune o su diversi genotipi: gli autori concludono che lo stesso genotipo di base può spiegare l'intera gamma di varianti morfologiche, suggerendo che fattori diversi da quelli genetici agiscono durante la vita embrionale, creando il cosiddetto rumore di sviluppo che gioca un ruolo importante nello sviluppo della configurazione anatomica definitiva della valvola (35). Anche se l'identificazione di difetti genetici specifici è molto complessa, diversi studi hanno ormai dimostrato che vi è certamente una relativa alta incidenza e prevalenza della malattia tra parenti di primo grado (36, 37). Per questo motivo, secondo le raccomandazioni ACC / AHA, si deve attivare un programma di screening familiare per ridurre il potenziale morbilità e la mortalità associate con questa condizione e la sua aortopatia correlata (38) (**Tabella 6-V**).

Raccomandazione	Classe ^a , Livello ^b	Ref.
Screening familiare		
Screening ecocardiografico per la presenza di una VAB è raccomandato nei parenti di primo grado di pazienti con VAB.	I, B	21
Parenti di primo grado di pazienti con VAB, con insorgenza precoce di patologia dell'aorta toracica in presenza di fattori di rischio minimi, e/o di forma familiare di aneurisma e dissezione dell'aorta toracica dovrebbero essere valutati per la presenza di una VAB e di patologia asintomatica dell'aorta toracica.	I, C	22
Imaging dell'aorta toracica		
La RM o la TC sono indicate nei pazienti con VAB quando la morfologia della radice aortica e/o dell'aorta ascendente non può essere accuratamente valutata con ecocardiografia.	I, C	23
Le dimensioni della radice aortica o dell'aorta ascendente in pazienti con VAB e dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente >4.0 cm ^c dovrebbero essere rivalutate con ecocardiografia o RM o TC annualmente.	I, C	23
Valutazione seriale con imaging dell'anatomia della radice aortica è raccomandata in tutti i pazienti con VAB indipendentemente dalla severità. La frequenza delle valutazioni dipende dalle dimensioni aortiche alla prima valutazione: se <40 mm, dovrebbe approssimativamente essere rivalutata ogni 2 anni; se ≥40 mm dovrebbe essere rivalutata annualmente o più frequentemente se la progressione delle dimensioni lo suggerisce o quando si realizzi una variazione nei rilievi clinici o nella sintomatologia.	I, B	21
L'esecuzione di RM cardiaca o TC è ragionevole in pazienti con VAB quando viene identificata la dilatazione della radice aortica con ecocardiografia per quantificare ulteriormente la severità della dilatazione e il coinvolgimento dell'aorta ascendente.	Ila, C	23
Raccomandazioni mediche		
Donne con VAB e diametro dell'aorta ascendente >45 mm dovrebbero essere avvisate rispetto al rischio in gravidanza.	I, C	21
Per tutte le donne gravide con dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente, valutazioni ecocardiografiche per identificare espansione aortica sono raccomandate mensilmente o ogni 2 mesi.	I, C	22
È ragionevole prescrivere betabloccanti in pazienti con VAB e radice aortica dilatata (diametro >4 cm ^c) che non siano candidati per la correzione chirurgica e che non abbiano insufficienza aortica moderato-severa.	Ila, C	21,23
Può essere ragionevole trattare pazienti con VAB e fattori di rischio per aterosclerosi con statine con lo scopo di rallentare le alterazioni degenerative della valvola aortica e prevenire l'aterosclerosi.	Ila, B	21
Terapia chirurgica		
In pazienti con VAB che devono essere sottoposti a sostituzione valvolare aortica a causa di stenosi o insufficienza aortica severa ^d , la riparazione della radice aortica o la sostituzione dell'aorta ascendente è indicata se il diametro della radice e dell'aorta ascendente è >4.5 cm ^c .	I, C	23
La chirurgia riparativa della radice aortica o sostitutiva dell'aorta ascendente è indicata nei pazienti con VAB se il diametro della radice aortica o dell'aorta ascendente è >5 cm ^c , o se la velocità di crescita delle dimensioni è ≥0.5 cm per anno.	I, C	21,23

Ref, referenza bibliografica; RM, risonanza magnetica, TC, tomografia computerizzata; VAB, valvola aortica bicuspidale.

^aclasse della raccomandazione.

^blivello di evidenza.

^cconsiderare valori soglia inferiori per soggetti di piccola statura, di entrambi i sessi.

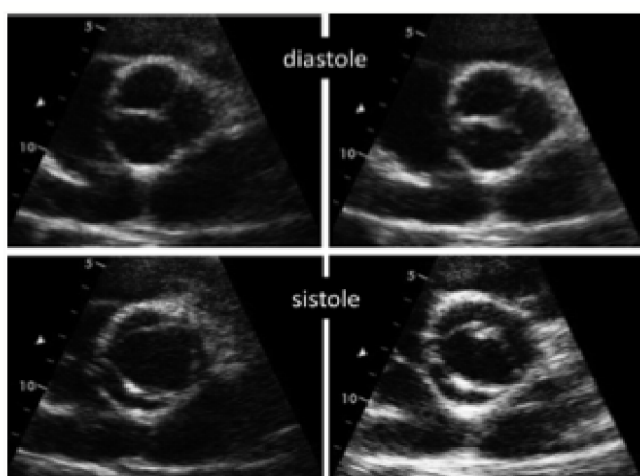
^dper le indicazioni alla sostituzione valvolare aortica in presenza di stenosi o insufficienza aortiche severe, vedi le rispettive sezioni sulle attuali linee guida.

Tabella 6-V: Estratto di alcune delle raccomandazioni riguardanti le linee guida internazionali relative alla valvola aortica bicuspidale. Nistri et al., 2012.

6.4 Diagnosi

Una diagnosi clinica è basata esclusivamente su reperti oscultatori quali la presenza di un click di eiezione aortico, con o senza un soffio di eiezione sistolico, reperti che tuttavia mancano di specificità essendo comuni alla patologia che coinvolge la valvola morfologicamente tricuspide. L'ECG in soggetti con BAV può mostrare anch'esso alterazioni non specifiche quali quelle correlate

all'ipertrofia ventricolare sinistra alla dilatazione atriale ed aritmie. L'ecocardiografia transtoracica è generalmente la tecnica di imaging che costituisce il “gold standard” per la diagnosi di BAV e per identificare i pazienti con ectasia della radice aortica o dell' aorta ascendente. Quando la qualità dell' ecocardiogramma è adeguata, la sensibilità e la specificità sono maggiori del 90% (17,39-41) (**Figura 6-7**).



Figura'6)7: Esame ecocardiografico (approccio parasternale, proiezione asse corto, diastole: pannelli superiori, sistole: pannelli inferiori): a sinistra le immagini in diastole e in sistole evidenziano 3 cuspidi valvolari aortiche; a destra l'immagine in sistole, evidenzia un aspetto “a bocca di pesce” che consente di formulare la diagnosi di valvola aortica bicuspid. Si tratta dello stesso paziente in cui una modesta inclinazione craniale della sonda ecocardiografica consente di identificare correttamente la morfologia valvolare. Nistri et al. 2012.

Le caratteristiche peculiari della bicuspidia aortica sono il doming sistolico e la rima di chiusura eccentrica nella proiezione asse lungo parasternale e la dimostrazione in diastole di una singola linea commissurale con le caratteristiche di due sole

cuspidi e due commissure in proiezione asse corto parasternale. Particolare attenzione deve essere quindi prestata all'osservazione della valvola sia in sistole che in diastole. La valvola aortica bicuspid può presentarsi con caratteristiche morfologiche differenti: in relazione alla rima di chiusura tra le 2 cuspidi, è possibile distinguere un Tipo A, con rima di chiusura orizzontale ed un Tipo B, con rima di chiusura verticale. Una revisione degli ecocardiogrammi di 1135 bambini con BAV ha rivelato che la fusione tra la cuspid coronarica destra e la cuspid coronarica sinistra era la variante morfologica più comune, essendo

presente nel 70% dei casi. La fusione tra cuspidi coronarica destra e la cuspidi non coronarica, era più spesso associata a stenosi o insufficienza aortica. La fusione tra la cuspidi coronarica sinistra e la cuspidi non coronarica era invece la variante morfologica meno comune (43). In uno studio di patologia chirurgica di Sabet (13), su 542 casi di BAV, l'86% aveva il pattern caratterizzato dalla presenza di rafe intercoronarico. Il gruppo di Schaefer nel 2008 (44) presentò una classificazione ecocardiografica della valvola aortica bicuspidi che includeva sia la morfologia delle cuspidi (classificata usando numeri) che la forma dell' aorta (classificata usando lettere). Su 191 pazienti adulti, la valvola aortica bicuspidi era stata classificata in tre tipi: tipo 1 (fusione tra la cuspidi coronarica destra e la sinistra, presente in 152 pazienti), tipo 2 (fusione tra la cuspidi coronarica destra e la non coronarica, presente in 39 pazienti) e tipo 3 (fusione tra la cuspidi coronarica sinistra e la non coronarica; presente in 1 solo paziente). La calcificazione valvolare era stata valutata mediante una scala semiquantitativa secondo la localizzazione ed estensione dei depositi.

Durante la valutazione ecocardiografica di una valvola aortica bicuspidi è fondamentale la misurazione delle dimensioni della radice aortica, vista l'importante associazione con la dilatazione, dissezione o coartazione aortica. A questo proposito, la dimensioni dell'aorta ascendente vanno effettuate in telediastole, nella visualizzazione parasternale in asse lungo, a quattro livelli: anulus, seni di Valsalva, giunzione sino-tubulare e aorta ascendente prossimale (45). La diagnosi con ecocardiografia transtoracica può comunque essere difficile nei pazienti con valvole severamente calcifiche o quando la finestra acustica toracica non è sufficiente; in questi casi possono essere utilizzate altre metodiche

di imaging per confermare l' anatomia valvolare, come l'ecocardiografia transesofagea (ETE), la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata. L'ETE può essere molto d'aiuto nei pazienti con sospetta o certa endocardite su BAV nei quali deve essere escluso il coinvolgimento della radice aortica o per uno studio più accurato della severità della disfunzione aortica. Anche nei pazienti con sospetta dissezione l'ETE è un accurato metodo diagnostico (42).

La Risonanza Magnetica ha sia un'alta sensibilità che un'alta specificità diagnostica; si correla bene sia con le tecniche ecocardiografiche che con il cateterismo cardiaco nella valutazione delle lesioni valvolari stenotiche o rigurgitanti; è inoltre essenziale sia per la diagnosi che per la valutazione della severità della coartazione aortica e dell'aneurisma della radice aortica. Il follow-up mediante RM e TC è obbligatorio nei pazienti con coartazione aortica trattata chirurgicamente o per via percutanea per evidenziare eventuali sequele (42). Le

raccomandazioni

dell'American College of Cardiology/American Heart Association evidenziano il ruolo della risonanza magnetica e la tomografia computerizzata (CT) come strumenti complementari all' ecocardiografia per la diagnosi e la valutazione della morfologia della

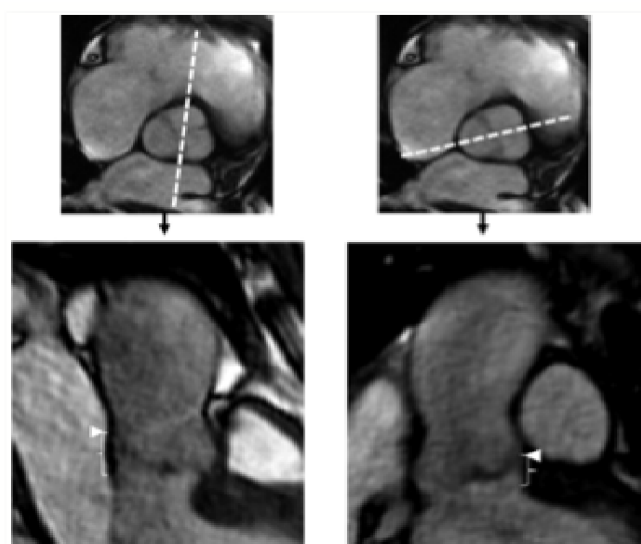


Figura 6-8: Diagnosi Esame di risonanza magnetica in un paziente con valvola aortica bicuspidale tipo 1 (antero-posteriore). Nei pannelli superiori è riprodotta la visualizzazione trasversale in diastole della valvola, sulla quale vengono pianificate due sezioni longitudinali (linee tratteggiate), passanti per la commissura fra le cuspidi fusae e la non coronarica (a sinistra) e per il rafe (a destra). Nei pannelli inferiori sono riportate le relative scansioni longitudinali che dimostrano l'inserzione (punta di freccia) e l'altezza (parentesi quadra) del triangolo intercuspidale normale (a sinistra) e di quello rudimentale sub-rafe (a destra). Sono evidenti le rispettive differenze di impianto e di altezza. Nistri et al. 2012

valvola aortica e dell'aorta ascendente in soggetti con BAV (38).

6.5 Evoluzione e manifestazioni cliniche

Sebbene la presentazione clinica dei pazienti con valvola aortica bicuspidale sia variabile, i sintomi generalmente si presentano in età adulta. Le manifestazioni cliniche sono correlate alla funzione della valvola aortica (stenotica o insufficiente), all'aortopatia (dissezione) e alle complicanze acquisite come l'endocardite.

La tipica presentazione clinica della BAV per differenti gruppi di età potrebbe essere descritta come segue (46):

4. Pazienti pediatrici – stenosi aortica o endocardite infettiva;
5. Giovani adulti – insufficienza aortica, endocardite infettiva, dissezione aortica;
6. Adulti di mezza età – stenosi aortica, dissezione aortica;
7. Anziani – stenosi aortica.

6.6 Anomalie e complicanze associate

Lesioni congenite

Valvola aortica bicuspidale è un riscontro comune nei cuori con altre cardiopatie congenite (47). (**Tabella 6-VI**). Nei Casi in cui si riscontra la presenza di un difetto del setto interventricolare (VSD) isolato o associato a coartazione dell'aorta, nel 30% dei casi si ha il riscontro di Valvola aortica bicuspidale associata. Nella coartazione aortica adulto, la frequenza di BAV può raggiungere il 40-50%

dei casi. La presenza di BAV conferisce un sostanziale incremento del rischio per dissezione aortica. Inoltre i pazienti in cui sia presente un'associazione fra BAV e coartazione aortica si ha un sostanziale incremento del rischio di sviluppare stenosi aortica, insufficienza aortica e aneurisma aortico (48,49). L'incidenza di valvola aortica bicuspidi nei casi con trasposizione completa delle grandi arterie (connessione ventricolo-arteriosa discordante) è pari all'1% (47).

CHD	N	BAV	%
VSD and aortic arch obstruction	47	24	51
Isolated aortic arch obstruction	19	7	37
Isolated VSD	83	17	20.5
AV Canal	80	6	7.5
TOF	59	1	2
Complete TGA	103	1	1
Others	83	11	13
Total	474	67	14

Tabella 6-VI : BAV e cardiopatie congenite. Duran et al., J Heart Valve Dis. 1995;4:581-90.

6.7 Stenosi Aortica e Valvola Aortica Bicuspidi

La stenosi aortica è la complicanza più comune della BAV (**Figure 6-9**). Nelle serie di "surgical pathology" relative alla stenosi aortica la frequenza di valvola aortica bicuspidi varia dal 31% al 46% (**Tabella 6-8**).

La più alta incidenza di stenosi correlata alla presenza di valvola aortica bicuspidè si verifica nel range di età compreso fra 50 a 70 anni, mentre nella fascia di età superiore ai 70 anni la principale causa di stenosi è rappresentata dalla distrofia della valvola nella sua conformazione tricuspide, un processo di "invecchiamento" delle strutture valvolari chiamato distrofia calcifica senile. LA BAV sembra essere interessata più precocemente dalla distrofia calcifica rispetto alla conformazione tricuspide (50-52). I pazienti con stenosi aortica su valvola aortica bicuspidè richiedono l'intervento di sostituzione valvolare 5 anni prima dei pazienti con stenosi su morfologia tricuspide: 59 anni contro 64 anni (53). Uno studio ecocardiografico ha dimostrato che, nella valvola aortica bicuspidè, la

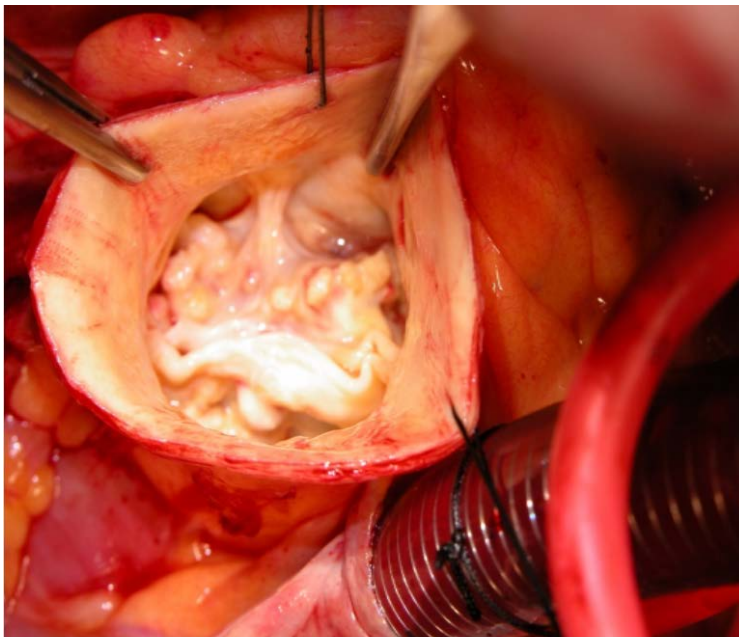


Figura 6-9: Stenosi aortica in BAV.

sclerosi dei lembi inizia nella seconda decade e che la calcificazione diviene progressivamente più importante a partire dalla quarta decade di vita: il gradiente valvolare aortico aumenta di 18 mmHg

per decade (8).

La progressione della stenosi aortica segue in parallelo lo sviluppo delle alterazioni sclerotiche a carico dei lembi, che condividono somiglianze istologiche ed immunochimiche con il processo di aterosclerosi.

Author, year	Country	N	Senile (%)	BAV (%)	RVD (%)	Other
Subramanian ,1984	US	374	10	46	35	10
Cornier, 1988	France	675	45	31	16	8
Passik,1987	US	646	33	38	24	5
Turri,1990	Italy	140	34	34	38	5

Tabella 6-VII : *Eziologia della stenosi aortica in BAV: Surgical pathology series. BAV=Bicuspid Aortic Valve ; RVD= Rheumatic Valve Disease.*

Questo processo è considerato come un processo attivo, che ha probabilmente inizio con un insulto endoteliale e che comprende i processi di infiammazione, deposizione di lipoproteine, calcificazione e ossificazione del versante aortico dei lembi valvolari (54,55). Il restringimento dell'orifizio valvolare e il flusso turbolento che ne deriva sono considerati fattori che promuovono lo sviluppo di fibrosi e calcificazione (56). La combinazione di questi processi risultata in una accelerazione nella progressione della malattia. Nei bambini la progressione della malattia sembra essere più precoce nei pazienti in cui la valvola aortica bicuspidale presenta una fusione tra cuspidi coronarica destra e non coronarica (40,57,58). Uno studio effettuato su pazienti adulti invece conclude affermando che la stenosi progredisce più rapidamente (27 mmHg per decade) se le cuspidi sono asimmetriche per dimensione e nella disposizione antero-posteriore (8). Tuttavia, non tutti gli studi hanno dimostrato questa associazione e alcuni studi effettuati su pazienti adulti non hanno individuato l'orientamento delle cuspidi come fattore che possa influire sulle modalità e tempi di progressione della malattia (59,60). In considerazione di ciò è probabile che fattori di rischio legati allo sviluppo

dell'aterosclerosi giocano un ruolo importante nello sviluppo di tali processi. I depositi di calcio sembrano interessare in un primo momento il rafe: successivamente il coinvolgimento dell'anulus valvolare e dei lembi comporta un irrigidimento della struttura che ne impedisce la corretta funzionalità (13).

6.8 Insufficienza aortica e Valvola Aortica Bicuspide

La frequenza di valvola aortica bicuspide come causa di insufficienza aortica varia dal 5 al 20% (50,61,62) (**Figura 6-10, Tabella 6-VIII**). Il rigurgito aortico associato a valvola aortica bicuspide sembra essere più comune nei pazienti più

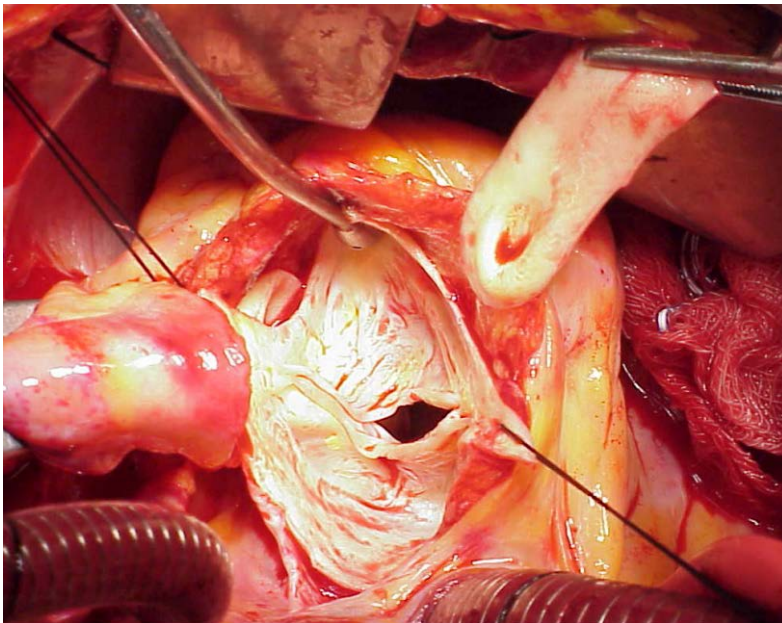


Figura 6-10: Insufficienza aortica in BAV.

meccanismi, tra cui la fibrosi con retrazione dei margini commissurali delle cuspidi, prolasso delle cuspidi, dilatazione aneurismatica della radice, e distruzione dei lembi valvolari secondaria ad endocardite (61-63).

giovani rispetto
alla stenosi
aortica.
L'eziologia che
porta a
insufficienza
aortica è più
complessa rispetto
alla stenosi e
riconosce diversi

Author	Country	N	RVD (%)	DGE (%)	IE (%)	BAV (%)	Other (%)
Olson,1984	US	225	46	21	9	20	4
Guiney,1987	UK	72	26	34	21	9	10
Turri,1990	Italy	254	20	59	11	7	3
Michel,1991	France	313	38	35	11	5	11

Tabella 6-VIII : *Eziologia dell' insufficienza aortica in BAV : Surgical pathology series. BAV=Bicuspid Aortic Valve ; RVD= Rheumatic Valve Disease ; DGE=degenerazione della parete aortica in valvola aortica tricuspid ; IE= endocardite infettiva.*

Il rigurgito aortico associato a BAV nel soggetto giovane comporta un aumentato rischio di endocardite. A causa della sua associazione con la coartazione dell'aorta, e soprattutto con endocardite infettiva, i pazienti con rigurgito aortico muoiono o subiscono un intervento chirurgico in età più giovane rispetto a quelli con stenosi aortica (8,59). Comunque la circostanza più frequente in cui si riscontra un quadro di insufficienza a carico di una bicuspid è in associazione con la stenosi aortica (16, 64) (**Tabella 6-IX**)

Autore	Insufficienza aortica (N° casi)	Bav (%)
Roberts et al 1981	189	11
Olson et al 1984	225	24
Edwards 1961	40	28
Dare et al 1993	58	16
Agozzino et al 1994	143	8
Waller 1994	176	31
Guiney et al 1987	72	21
Turri et al 1990	254	6
Sabet et al 1999	339	22
Totale	1506	19%

Tabella 6-XI: *Prevalenza della BAV nell'insufficienza aortica*

Nella serie di Roberts, su 20 valvola aortiche bicuspidi insufficienti, 13 (65%) non avevano segni di endocardite e l'insufficienza era dovuta a fibrosi e retrazione delle cuspidi (61). Anche nella serie di Yotsumoto l'insufficienza aortica pura, non riconducibile a endocardite infettiva, è riscontrabile in 16 casi su 27 (59%) (65). Guiney et al. Hanno suddiviso i loro casi di insufficienza aortica sulla base del fattore determinante l'insufficienza valvolare: in 42 casi era presente una alterazione delle cuspidi e in 30 casi l'insufficienza era dovuta ad ectasia della radice aortica. In 20 casi (28% dell'intera casistica) la valvola aortica era bicuspidale: 9 casi con endocardite sovrapposta, 6 con retrazione delle cuspidi e 5 con patologia degenerativa della radice aortica. In oltre il 50% dei casi, quindi, la causa di insufficienza su valvola bicuspidale non era rappresentata dall'endocardite infettiva e nel 25% dei casi la valvola bicuspidale era associata a patologia degenerativa della radice aortica (63). Nella serie di Olson et al su 54 valvole bicuspidi l'insufficienza era dovuta ad endocardite sovrapposta soltanto in 9 casi (16%), mentre in 14 (26%) era correlata a dilatazione della radice, in 3 casi (5%) a dissezione aortica e nei rimanenti 28 casi (52%) sembrava legata principalmente a prolasso delle cuspidi (62). Nell'esperienza dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Padova, oltre la metà dei casi non presentava segni di endocardite e l'insufficienza era attribuibile a fibrosi e retrazione dei lembi per verosimili fenomeni di usura, oppure a "floppy valve" da degenerazione mixoide in presenza o meno di anuloectasia aortica e/o aneurisma dissecante. Nella metà rimanente la causa dell'insufficienza era l'esito di un'endocardite infettiva, in stadio acuto o cronico (66). Pertanto, le più frequenti cause responsabili di insufficienza aortica cronica su valvola bicuspidale, che agiscano da sole o in varie

combinazioni, sono rappresentate dall'ectasia della radice aortica, prolasso delle cuspidi e retrazione fibrotica dei lembi. L'anuloectasia è generalmente associata a dilatazione dell'aorta ascendente. Il prolasso interessa di solito la cuspidе ridondante e deriva dalla combinazione tra anuloectasia, degenerazione mixoide delle cuspidi e supporto strutturale inadeguato da parte del rafe. Uno studio anatomopatologico effettuato su valvole aortiche bicuspidi asportate, ideato per identificare la morfologia di una valvola bicuspidе insufficiente, ha dimostrato che valvole con una incisura centrale (cleft) sul margine libero della cuspidе più grande sembrano particolarmente suscettibili di andare incontro ad insufficienza (67,68). Si pensa che questa morfologia interferisca con la appropriata chiusura dei lembi valvolari

6.9 Endocardite infettiva e Valvola Aortica Bicuspidе

Valvola aortica bicuspidе è un noto fattore di rischio per l'endocardite infettiva (**Tabella 6-X**).

Author, Year	N	BAV (%)	RVD (%)	MPV (%)	Others (%)	Normal (%)
McKinsey, 1987	63	10	6	29	28	27
Muller-Haache, 1987	39	20	8	18	31	23
Dressler, 1981	80	9	10	-	-	81
Maizza, 1990	131	27	16	13	9	35

Tabella 6-X : Patologie valvolari che predispongono all'endocardite infettiva. *Eziologia dell' BAV=Bicuspid Aortic Valve ; RVD= Rheumatic Valve Disease ; MVP=Mitral Valve Prolapse.*

Per questo motivo, le Linee guida per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell' endocardite infettiva, indicano la valvola aortica bicuspidale tra le malformazioni cardiache in cui è indicata un'attenta gestione della profilassi antimicrobica (38,69,70). I patogeni responsabili sono, nella maggioranza dei casi, gli stessi coinvolti nell'endocardite su valvola tricuspidale. In alcuni casi il patogeno responsabile non viene identificato, così come può succedere che l'endocardite non sia clinicamente riconoscibile. I microrganismi più frequentemente coinvolti sono *Staphylococcus sporigenus* e *Streptococcus viridians* (70). Il rischio di endocardite è stato stimato nella misura del 10% e il 30% ed è responsabile di circa il 50% dei casi di grave insufficienza aortica che complica la valvola aortica bicuspidale (8). Circa il 25% dei casi complessivi di endocardite si sviluppa su una bicuspidale (**Tabella 6-XI**).

Autore	Casi di BAV	Endocardite infettiva	Studio
Roberts	85	15%	Autoptico
Fenoglio	152	39%	Autoptico
Datta	52	38%	Autoptico
Agozzino	59	22%	Chirurgico
Turri	81	12%	Chirurgico
Yotsumoto	63	11%	Chirurgico
Totale	492	23%	

Tabella 6-XI: Prevalenza di endocardite infettiva nella BAV.

L'endocardite si verifica principalmente in bambini e giovani adulti, rivelandosi la causa di morte nel 58% dei pazienti portatori di bicuspidale al di sotto dei 30 anni, mentre solo nel 13% dei soggetti oltre i 70 anni (50) (**Tabella 6-XII**).

Età	N° casi	Stenosi aortica	Insufficienza aortica	Endocardite infettiva	Dissezione aortica	Altre cause
20-29	36	6%	-	58%	6%	30%
30-39	35	6%	6%	49%	3%	36%
40-49	22	18%	9%	41%	9%	33%
50-59	25	20%	-	32%	4%	44%
60-69	19	21%	5%	16%	5%	53%
70-89	15	40%	-	13%	7%	40%

Tabella 6-XII: frequenza delle complicanze della BAV quali cause di morte accertata autopicamente.

Nei bambini la valvola aortica bicuspidale come fattore di rischio per endocardite è seconda solo alla tetralogia di Fallot, mentre nei giovani adulti è paragonabile al prolasso della mitrale (8). La prevalenza della valvola bicuspidale nei casi di endocardite infettiva è riportata nella **Tabella 6-XIII**.

Autore	Casi di BAV	Endocardite Infettiva	Studio
Roberts	85	15%	Autoptico
Fenoglio	152	39%	Autoptico
Datta	52	38%	Autoptico
Agozzino	59	22%	Chirurgico
Turri	81	12%	Chirurgico
Yotsumoto	63	11%	Chirurgico
Totale	492	23%	

Tabella 6-XIII: Prevalenza della BAV nell'endocardite infettiva.

Lewis e Grant, nel 1923, notarono che più di un terzo degli specimen patologici di valvole aortiche affette da endocardite infettiva erano bicuspidi, e questa associazione è stata confermata da successive casistiche secondo le quali la

prevalenza di valvola aortica bicuspidica tra i casi di endocardite su valvola nativa si attesta al 10-16% (71).

La classica conseguenza dell'endocardite infettiva è l'insufficienza aortica severa (43-60% dei casi di insufficienza su bicuspidica). Il processo endocarditico distrugge le cuspidi con perforazione dei lembi oppure forma vegetazioni settiche che ne impediscono la perfetta chiusura. Può succedere che queste vegetazioni si estendano in maniera retrograda (a causa del getto rigurgitante) e aderiscano alle corde tendinee della mitrale causandone la rottura, oppure del lembo anteriore della mitrale determinando in esso perforazione o aneurisma (Kissing lesion) con conseguente insufficienza mitralica (72).

6.10 Dilatazione dell'aorta ascendente e dissezione aortica

Ci sembra opportuno cominciare la descrizione di questo paragrafo dedicato all'associazione fra BAV e complicanze dell'aorta con una domanda (Guntheroth et al): "La dilatazione della radice aortica associata a valvola aortica bicuspidica si verifica per un'anomalia primario del tessuto di parete o rappresenta fenomeno post-stenotico relativamente benigno?". La questione più importante è se dovremmo spaventare inutilmente l'1% - 2% della popolazione generale di soggetti portatori di BAV con lo spettro della dissezione aortica (73).

La dilatazione dell'aorta ascendente e / o ectasia anuloaortica è la componente essenziale della cosiddetta "sindrome della valvola aortica bicuspidica". È la conseguenza di una debolezza della tunica media, frammentazione delle fibre

elastiche e scomparsa delle cellule muscolari lisce (medio-necrosi), ciò che si osserva nella sindrome di Marfan (74,75) (**Figure 6-11,12**).

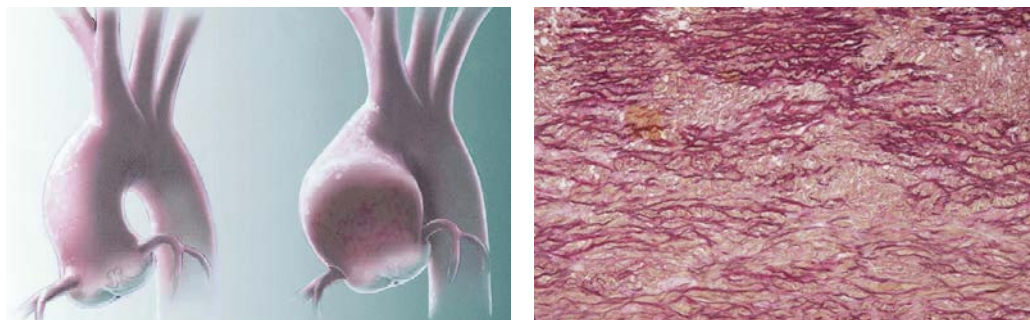


Figure 6-11,12: Dilatazione dell'aorta ascendente: progressivo indebolimento della parete aortica con distruzione delle lamelle elastiche e medionecrosi.

Uno dei primi casi descritti in letteratura, che dimostrò l'associazione tra valvola aortica bicuspidale e necrosi cistica della media, fu quello descritto da Huntington e Hirst nel 1967 (76), relativo ad una ragazza di 16 anni portatrice di bicuspidale non stenotica e deceduta per dissezione aortica acuta; l'accaduto fu di particolare interesse per gli autori che notarono come la ragazza non avesse le caratteristiche somatiche della sindrome di Marfan.

I due casi di dissezione aortica, padre e figlio, descritti da McKusik nel 1972, presentavano una valvola aortica bicuspidale insufficiente associata ad un'alterazione della parete aortica rappresentata nello specifico dalla medio-necrosi cistica: McKusik fu il primo a suggerire pertanto che tale associazione non doveva essere considerata una semplice coincidenza, gettando le basi al concetto di "sindrome" che racchiude sia la patologia valvolare che quella aortica. Altri autori confermarono in seguito questa osservazione, proponendo l'ipotesi che la valvola aortica bicuspidale e le anomalie della parete aortica avrebbero potuto sottendere un comune difetto di sviluppo (77-79): una spiegazione potrebbe

ritrovarsi negli studi sul ruolo dell'apoptosi di elementi derivanti dalla cresta neurale come possibile meccanismo alla base sia dell'anomalia nel numero delle cuspidi, sia dell'intrinseca fragilità della tonaca media aortica (80).

Nel 1953 Gore aveva riportato una elevata incidenza di valvola aortica bicuspidale (28%) in 32 casi autoptici di dissezione aortica: in nessuno dei casi era presente ipertensione arteriosa e in un solo caso coartazione aortica (81).

Nel 1978 Edwards et al pubblicarono 119 casi di dissezione aortica selezionati escludendo i casi con stenosi aortica o Sindrome di Marfan: 11 casi (9%) erano portatori di valvola aortica bicuspidale, di cui 8 con ipertensione arteriosa, 3 con coartazione aortica e 1 con insufficienza aortica; in tutti gli 11 casi portatori di bicuspidale, l'esame istologico della parete aortica evidenziò la presenza di necrosi cistica della media (82).

Larson et al., valutando i fattori di rischio per la dissezione aortica, dimostrarono come l'incidenza della bicuspidale nella dissezione aortica tipo I e II secondo De Bakey è di 10 volte l'incidenza nella popolazione autoptica generale e raggiunge il 14% (83,84) (**Tabella 6-XIV**).

Autore	Casi di dissezione aortica	BAV	Studio
Gore	32	28%	Autoptico
Edwards	119	9%	Autoptico
Larson	121	14%	Autoptico
Giusti	86	12%	Autoptico+Chirurgico
Ando	356	2%	Chirurgico
Epperlein	79	6%	Clinico
Totale	793	11.9%	

Tabella 6-XIV: Incidenza della BAV nelle dissezioni aortiche.

Esaminando il problema da un altro punto di vista, gli stessi Autori riportarono un'incidenza autoptica di dissezione aortica del 6.14% nei soggetti con bicuspidie contro lo 0.67% nei soggetti con valvola tricuspidie (**Tabella 6-XV**).

Autore	Casi di BAV	Dissezione aortica	Studio
Fenoglio	152	5%	Autoptico
Larson	293	6%	Autoptico
Roberts	328	4%	Chirurgico
Totale	773	5%	

Tabella 6-XV: Incidenza di dissezione aortica nei portatori di BAV.

Anche nella serie di Fenoglio, la dissezione aortica era la causa di morte nel 5% dei portatori di valvola bicuspidie (50). La dissezione aortica distale può essere correlata a BAV o può essere secondaria ad altri fattori di rischio che si trovano comunemente nei soggetti più anziani (85). Anche se la dissezione è più comune nei pazienti con aorte dilatate , ci sono evidenze di casi di dissezione anche in radici aortiche di dimensioni normali (86) . Fattori di rischio per dissezione aortica includono dimensioni (87,88), rigidità aortica (89), il sesso maschile (90) , familiarità (91) e la presenza di altre lesioni come coartazione aortica (90) o sindrome di Turner (92) .

Pertanto la condizione di bicuspidia costituisce un importante fattore di rischio indipendente per progressiva dilatazione della parete aortica, formazione di aneurisma e dissezione.

Si ritiene che le complicanze vascolari associate alla valvola aortica bicuspidie non siano quindi secondarie a disfunzione valvolare (93) e che possano manifestarsi in

giovani adulti senza stenosi aortica significativa o insufficienza (94) e in pazienti in cui la valvola bicuspidè nativa sia stata sostituita da una protesi.

Tra i giovani con valvola aortica bicuspidè normofunzionante, circa il 50% mostra un diametro aortico (anulus, seno, giunzione sino-tubulare, aorta ascendente) significativamente maggiore rispetto ai controlli con valvola tricuspide (95): ciò è un marker di debolezza della parete aortica e del rischio di dissezione.

Valvulogenesi anormale e debolezza intrinseca della parete aortica può trovare una spiegazione comune nella ontogenesi di entrambe le valvole semilunari e della tunica media delle grandi arterie dalla cresta neurale (23, 67, 96-98). A questo proposito David e colleghi hanno osservato che l'autotrapianto polmonare tende a dilatarsi in alcuni pazienti con BAV che hanno una radice aortica dilatata prima della procedura Ross (99). Questi autori hanno sollevato la questione se il tronco polmonare che condivide un'origine embriologica comune all'aorta ascendente risente allo stesso modo del difetto genetico .

La valvola aortica bicuspidè è associata quindi ad una accelerata degenerazione della tonaca media aortica, indicando così che tale patologia è una patologia in progressione, non soltanto un errore al momento dello sviluppo. Istologicamente si possono rilevare specifiche anomalie nella tonaca media correlate al deficit di fibrillina-1 (**Tabella 6-XVI**).

Gene	Description	Function
FBN1 ^{113, 121}	Fibrillin 1	Extracellular matrix glycoprotein, forms microfibrils, structural component , provides force-bearing support
ACTA-2 ¹²²	Actin alpha-2	Member of the actin family of proteins, major constituent of contractile elements
TGFBR2 ¹²¹	Transforming growth factor, beta receptor II	Transmembrane receptor with a protein kinase domain, phosphorylates proteins

Tabella 6-XVI: Geni che codificano per i componenti della matrice extracellulare associati alla dilatazione dell'aorta e BAV.

Tale perdita causa una dissociazione delle cellule muscolari lisce da componenti della matrice, con accelerata morte cellulare e interruzione delle unità lamellari elastiche: Un ruolo importante spetta alle metalloproteinasi della matrice (MMPs), enzimi endogeni che degradano componenti della matrice extracellulare, che si attivano in tessuti dove è presente appunto un deficit di fibrillina -1 (98, 100-107), degradando il supporto strutturale della parete predisponendola a dilatazione o dissezione (108) (**Tabella 6-XVII**).

In questo contesto, quando si parla di dilatazione aortica, è necessario introdurre il concetto di "dilatazione asimmetrica", una caratteristica interessante recentemente messa in evidenza da diversi studi. Molti studi suggeriscono che un' aneurisma

MMP	Alias	Common substrates
MMP1	Interstitial collagenase, Collagenase 1	Collagen I, II, III, VII, VIII, X, aggrecan, gelatin, MMP2, -9
MMP2	Gelatinase A	Collagen I-V, VII, X, XI, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin, laminin, proteoglycan, MMP9, -13
MMP3	Stromelysin 1	Collagen II, III, IV, IX, X, XI, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin, laminin, proteoglycan, MMP7, -8, -13
MMP7	Matrilysin 1	Collagen IV, X, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin laminin, proteoglycan, MMP1, -2, -9
MMP8	Neutrophil collagenase, Collagenase 2	Collagen I, II, III, V, VII, VIII, X, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin, laminin
MMP9	Gelatinase B	Collagen IV, V, VII, X, IVX, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin
MMP10	Stromelysin 2	Collagen III-V, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin, laminin, MMP1, -8
MMP11	Stromelysin 3	Aggrecan, fibronectin, laminin
MMP12	Macrophage elastase	Collagen IV, elastin, fibronectin, gelatin, laminin
MMP13	Collagenase 3	Collagen I-IV, aggrecan, gelatin
MMP14 (MT1-MMP)	Membrane-type-1 matrix metalloproteinase	Collagen I, II, III, aggrecan, elastin, fibronectin, gelatin, laminin, MMP2, -13
MMP15 (MT2-MMP)	Membrane-type-2 matrix metalloproteinase	Collagen I, fibronectin, gelatin, laminin, MMP2
MMP16 (MT3-MMP)	Membrane-type-3 matrix metalloproteinase	Collagen I, MMP2
MMP17 (MT4-MMP)	Membrane-type-4 matrix metalloproteinase	Fibrin, gelatin
MMP19	RASI-1	Collagen IV, fibronectin, aggrecan, COMP, laminin, gelatin
MMP20	Enamelysin	Collagen V, aggrecan, amelogenin, cartilage oligomeric matrix protein
MMP21	–	α1-Anti-trypsin
MMP23	–	–
MMP24 (MT5-MMP)	Membrane-type-5 matrix metalloproteinase	Fibrin, gelatin
MMP25 (MT6-MMP)	Membrane-type-6 matrix metalloproteinase	Collagen IV, gelatin, fibronectin, laminin, fibrin
MMP26	Matrilysin 2	Collagen IV, gelatin, fibronectin
MMP27	–	–
MMP28	Epilysin	Casain

Tabella 6-XVII. Membri della famiglia delle MMP nell'uomo. MMP= Metalloproteinasi.

dell'aorta ascendente in soggetti portatori di valvola aortica bicuspidè può essere asimmetrico, fenomeno inaspettato se si considera la fragilità intrinseca della parete aortica come unica eziologia alla base della dilatazione. Nella Sindrome di Marfan, la malattia del tessuto connettivo per eccellenza, la dilatazione aortica è tipicamente simmetrica e si evidenzia soprattutto a livello dei seni di Valsalva. Tuttavia, nei soggetti con valvola aortica bicuspidè, specifici modelli di dilatazione aortica sono stati associati con altrettanti specifici modelli di orientamento delle cuspidi (43, 109), ed è stata dimostrata una dilatazione

asimmetrica soprattutto a carico della curvatura esterna dell'aorta ascendente (110,111). La presenza di un flusso sistolico anormale è supportata da imaging (111-115). Una possibile spiegazione nello sviluppo di tale asimmetria è quella di

una anomala deviazione del flusso sanguigno diretto nella maggior parte dei casi verso la convessità dell'aorta. Studi su sezioni di parete aortica hanno dimostrato che l'apoptosi delle cellule muscolari lisce e l'espressione delle metalloproteinasi della matrice sembra essere più evidente lungo la convessità dell'aorta ascendente, dove lo stress della parete sarebbe più alto (116-118). Il flusso sistolico eccentrico, diretto contro la convessità dell'aorta ascendente in corso di dilatazione, sembra essere quindi la causa che favorisce lo sviluppo di un'espansione asimmetrica.

Chiarire la fisiopatologia delle complicanze aortiche associate alla valvola aortica bicuspidale potrebbe facilitare la scoperta di difetti genetici sottostanti e di possibili target terapeutici e strategie per prevenire queste minacciose complicanze. Dati dimostrano che l'aorta ascendente di soggetti portatori di bicuspidale normalmente funzionante ha alterate proprietà elastiche e meccaniche: in particolare diminuisce la distensibilità e aumenta la rigidità della parete aortica. (119). Queste alterate capacità dell'aorta ascendente confermerebbero l'ipotesi che a livello della tonaca media avvenga un rimodellamento prima della franca dilatazione (78).

6.11 Trattamento medico

L'ipertensione arteriosa dovrebbe essere trattata aggressivamente nei pazienti con valvola aortica bicuspidale. Nell'aortopatia Marfan associata, il trattamento con β -bloccanti per ridurre la progressione è il trattamento standard in molti centri, sebbene ci siano delle discussioni sulla loro efficacia. Alcuni medici hanno estrapolato questa pratica per il trattamento dell'aortopatia associata alla valvola

aortica bicuspidale. Le linee guida ACC/AHA per la gestione delle patologie cardiache congenite dell'adulto e le linee guida per la gestione dei pazienti con valvulopatie suggeriscono che l'uso dei β -bloccanti è ragionevole in questa popolazione (Classe IIa di raccomandazione) (38, 121). Ci sono dati emergenti in modelli animali e un piccolo studio clinico che supportano l'uso di inibitori del recettore dell'angiotensina II per ridurre la dilatazione della radice aortica nei pazienti con sindrome di Marfan (120). Tuttavia il ruolo di questi agenti nell'aortopatia da valvola aortica bicuspidale non è ancora stato dimostrato. Inoltre, la terapia a lungo termine con vasodilatatori nella bicuspidia aortica con insufficienza valvolare è raccomandata solo se c'è concomitante ipertensione arteriosa (38).

La relazione tra i fattori di rischio dell'aterosclerosi e lo sviluppo e progressione della patologia valvolare aortica degenerativa è stata ben valutata. Tuttavia il trattamento con ipocolesterolemizzanti non è risolutivo. L'uso degli ipolipemizzanti in pazienti giovani con BAV non è ancora stato studiato e le attuali linee guida ACC/AHA per la gestione dei pazienti con valvulopatie non appoggia l'uso delle statine per rallentare il processo degenerativo in questa popolazione (121).

6.12 Follow-up

Per seguire la progressione della malattia, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiogrammi periodici. Un ecocardiogramma annuale è raccomandato soprattutto ai pazienti con lesioni valvolari significative o a quelli

adulti con diametro della radice aortica ≥ 40 mm. Nei pazienti senza lesioni valvolari significative e con diametro della radice aortica ≤ 40 mm, può essere adeguato anche un controllo ogni due anni (38, 121). Soprattutto in età pediatrica, le dimensioni della radice aortica dovrebbero essere indicizzate per superficie corporea. Una dimensione dei seni di Valsalva di $2,1 \text{ cm/m}^2$ è considerata il limite superiore della norma. Dovrebbe essere effettuato periodicamente uno studio completo dell' aorta toracica. Poiché la Tomografia Computerizzata determina una significativa esposizione a radiazioni, dovrebbe essere effettuata solo se necessaria e se altre metodiche diagnostiche non sono disponibili. Altri parametri, come la compliance dell'aorta, possono essere misurati mediante ecocardiografia o Risonanza Magnetica. La valutazione della disfunzione endoteliale è possibile mediante Flow Mediated Dilatation brachiale e la Pulse Wave Velocity carotidea, che si è dimostrata alterata nei pazienti con BAV, suggerendo che la bicuspidia aortica rappresenta un processo vascolare generalizzato (122).

6.13 Valvola aortica bicuspidale e idoneità sportiva

L'idoneità sportiva dei pazienti con aorta bicuspidale dipende dalle caratteristiche funzionali della valvola.

I casi con insufficienza lieve potranno praticare sport dei gruppi A e B. **(Tabella 6-XVIII)**



Tabella 6-XVIII: classificazione degli sport

In casi selezionati, potrà essere presa in considerazione l'idoneità per tutti gli altri gruppi di sport ad impegno più elevato, ma solo assicurando un accurato monitoraggio nel tempo delle dimensioni e della funzione contrattile del ventricolo sinistro (con idoneità semestrale).

Nei casi con insufficienza moderata non sarà consentita alcuna attività sportiva agonistica ad eccezione delle attività appartenenti ai gruppi A e B.

Nei casi con insufficienza severa non sarà consentita alcuna attività sportiva agonistica.

Ai soggetti con stenosi aortica emodinamicamente non significativa o valvola aortica bicuspidale non complicata, cioè quella che non determina ostruzione significativa all'efflusso, non provoca insufficienza aortica significativa (rigurgito assente o minimo) e che si associa a normali dimensioni del bulbo e dell'aorta ascendente (in valore assoluto e indicizzato per la superficie corporea) potrà essere concessa l'idoneità per tutte le attività sportive agonistiche previo controllo

clinico e strumentale che dimostri:

- assenza di ipertrofia ventricolare sinistra (ECG, ECO) e normale funzione ventricolare sistolica e diastolica;
- normale incremento della PA sistolica ed assenza di alterazioni del tratto ST al TE;
- assenza di aritmie significative a riposo, al TE e HOLTER comprendente una seduta di allenamento.

I soggetti con stenosi aortica emodinamicamente significativa (gradiente medio >20 mmHg) non possono partecipare ad attività sportive agonistiche e debbono essere avviati all'intervento correttivo laddove i parametri clinici e strumentali lo consiglino. Trascorsi 6 mesi dalla correzione mediante valvuloplastica chirurgica o interventistica, in casi selezionati con esito favorevole, vale a dire gradiente medio residuo <20 mmHg, insufficienza aortica non significativa, assenza di alterazioni ECG e/o aritmie al TE e HOLTER comprensivo di seduta di allenamento, ai fini dell'idoneità sportiva agonistica possono valere gli stessi criteri descritti in precedenza per stenosi aortica emodinamicamente non significativa o aorta bicuspidale non complicata.

Secondo le linee guida della 36° Bethesda Conference "Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities" (123) se i pazienti con valvola aortica bicuspidale presentano stenosi aortica e/o insufficienza aortica significative valgono gli stessi criteri indicati per tali patologie.

Le seguenti raccomandazioni valgono per i pazienti con BAV e dilatazione della radice aortica:

1. pazienti con valvola aortica bicuspidale senza dilatazione della radice aortica (meno di 40 mm o l'equivalente secondo la superficie corporea in bambini e adolescenti) e senza significative stenosi e insufficienza aortica sono idonei a tutti gli sport agonistici;
2. pazienti con valvola aortica bicuspidale e dilatazione della radice aortica tra 40 e 45 mm possono partecipare a sport dinamici e statici di intensità lieve-moderata (classi IA, IB, IIA, IIB), ma dovrebbero evitare gli sport di queste categorie che comportano potenziali collisioni o traumi fisici;
3. pazienti con valvola aortica bicuspidale e radice aortica dilatata più di 45 mm sono idonei solo agli sport di lieve intensità (classe IA).

Referenze Capitolo 6

- 1) Osler W. The bicuspid condition of the aortic valve. *Trans Assoc Am Physicians* 1986;2:185-92
- 2) Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-3.
- 3) Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996;62:336-338.
- 4) Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in Monozygotic twins. *Echocardiography* 2003;20:183-4.
- 5) Nistri S, Basso C, Thiene G. La valvola aortica bicuspidale. *G Ital Cardiol* 2012; 13 (1): 25-37.
- 6) Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2789-800.
- 7) Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506 13.
- 8) Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.
- 9) Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119:880-90.
- 10) Cecconi M, Nistri S, Quarti A, et al. Aortic dilatation in patients with

- bicus- pid aortic valve. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:11-20.
- 11) Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aor- tic valve: adverse outcome from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832-4.
 - 12) Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommen- dations. *Am J Cardiol* 2008;102:111-4.
 - 13) Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:14-26.
 - 14) Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al. The morphology of the normal aortic val- ve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:362-7.
 - 15) Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33.
 - 16) Roberts WC. The congenital bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
 - 17) Brandenburg RO Jr, Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic di- agnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1469- 73.
 - 18) Conti CA, Della Corte A, Votta E, et al. Biomechanical implications of the congeni- tal bicuspid aortic valve: a finite element study of aortic root

- function from in vivo data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140: 890-6.
- 19) Alkadhi H, Leschka S, Trindade PT, et al. Cardiac CT for the differentiation of bicuspid and tricuspid aortic valves: comparison with echocardiography and surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:900-8.
 - 20) Buchner S, Hulsmann M, Poschenrieder F, et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2010;96: 1233-40.
 - 21) Balboni GC, Bastianini A, Brizzi E, et al. Apparato Circolatorio Sanguifero: Cuore. In: *Anatomia Umana*, terza edizione. Milano Edizione Ermes 1997; 398-401.
 - 22) Sans-Coma V, Fernandez B, Duran AC, Thiene G, Arque JM, Munoz-Chapuli R, Cardo M. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valve in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1996; 244:490-8
 - 23) Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:830-6.
 - 24) Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2312-8.
 - 25) Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:138-43.
 - 26) Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial

- thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007;143A: 1960-7.
- 27) Emanuel R, Withers R, O'Brien K, et al. Congenitally bicuspid aortic valve, clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J* 1978;40:1402-7.
- 28) Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73:400-4.
- 29) Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
- 30) Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13 q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121:275-84.
- 31) Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p. T596 and p. 1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345:1460-165.
- 32) Navaro GM, Mishra M, Griffin BP. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in a adult population. *J Heart Valves Dis* 2003;12:674-678.
- 33) Guo DC, Pannu H, Tran Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysm and dissections. *Nat Genet* 2007 ;39 :1488-93.
- 34) Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest* 2011; 121(7):2876-2887.

- 35) Sans-Coma V, Fernandez M, Fernandez B et al. Genetically alike Syrian hamsters display both bifoliate and trifoliate aortic valves. *J Anat* 2011;doi:10.1111/j.1469-7580.
- 36) Cripe L, Andelfinger G et al. Bicuspid Aortic valve is Heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-43.
- 37) Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1809-12.
- 38) Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults with Congenital Heart disease) *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e 1-121.
- 39) Nanda NC, Graniac R, Manning J, Mahoney EB, Lipchik EO, De Weese JA. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1974; 49:870-875.
- 40) Samuel C. Siu, Candice K. Silversides. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2789-800)
- 41) Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol* 1999;15:48-52.
- 42) Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Maken M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Prob Cardiol* 2005; 30:470-522

- 43) Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
- 44) Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634–1638.
- 45) Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;69:237-240
- 46) Borger M.A., Tirone E.D. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Elsevier Inc 2005; 17:143-147.
- 47) Duran AC et al. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4:581-90.
- 48) Abott ME. Coartation of the aorta of adult type; statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy; of stenosis or obliteration of discending arch in subjects above age of two years. *Am Heart J* 1928;3:574.
- 49) Oliver JM, Gallego P, Gonzales A, et al. Risk factors for aortic complications in adults with coartation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1641-7.
- 50) Fenoglio JJ, McAlister HA, Decastro CM, et al. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1997;39:164-9.
- 51) Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis. *Circulation* 1970;42:91-7.

- 52) Passik CS, Ackermann DM, Pluth JK, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 119-123.
- 53) Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO et al. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients >40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72:194-198.
- 54) Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.
- 55) Lewin MB, Otto CM. The Bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832-4.
- 56) Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg* 2004; 77:177-85.
- 57) Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71:322-7.
- 58) Fernandes SM, Khairy P, Sandes SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2211-4.
- 59) Michelena HI, DeJardins VA, Avierinos JF, et al. Natural History of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776-84.

- 60) Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *Jama* 2008;300:1317-25.
- 61) Roberts WC, Morrow AG, McInthosh CL, et al. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1981;47:206-9.
- 62) Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical Pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59: 835-41.
- 63) Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, et al. The etiology and course of isolated severe aortic regurgitation. *Br Heart J* 1987;58:358-68.
- 64) Waller B, Howard J, Fess S. Pathology of aortic stenosis and pure aortic regurgitation. A clinical Morphologic assessment. *Clin Cardiol* 1994;17:85-92.
- 65) Yotsumoto G, Moriyama Y, Toyohira H, Shimokawa S, Iguro Y, Watanabe S, Masuda H, Hisatomi K, Taira A. Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases. *J Heart Valve Dis* 1998 Sep;7(5):500-3.
- 66) Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Gallucci V. Surgical pathology of aortic valve disease. A study based on 602 specimens. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4(10):556-60.
- 67) Mancuso D, Basso C, Cardaioli P, et al. Clefted bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Path* 2002;11:217-20
- 68) Sadee AS, Becker AE, Verheul HA et al. Aortic Valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinic-pathological correlation. *Br Heart J* 1992; 67: 439-441.

- 69) Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(3):267-76.
- 70) Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:676-85.
- 71) Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 336-341.
- 72) Fernicola DJ, Roberts WC,. Pure mitral regurgitation associated with a malfunctioning congenitally bicuspid aortic valve necessitating combined mitral and aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1994; 74: 619-624.
- 73) Guntheroth WG, Spiers PS. *Am J Cardiol* 2005;95:820.
- 74) Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006;15:256-263.
- 75) Basso C, Frescura C, Corrado D, Muriago M, Angelini A, Daliento L, Thiene G. Congenital heart disease and sudden death in the young. *Am J Path* 1995;26:1065-72.
- 76) Huntington RW, Hirst AE. Dissecting aneurysm of the aorta in a 16-year-old girl. *Am J Clin Pathol* 1967; 48: 44-48.

- 77) Bauer M, Pasic M, Meyer R et al. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 58-62.
- 78) Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999; 99: 2138-2143.
- 79) Lindsay J. Coartaction of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988; 61: 182-184.
- 80) Gittenberger-de Groot AC, Bartellings MM, Deruiter MC et al. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformation. *Pediatric Res* 2005; 57:169-176.
- 81) Gore I. Dissection of aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *AMA Arch Pathol* 1953; 55: 1-13.
- 82) Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissection of aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978; 57: 1022-1025.
- 83) Ando M, Okita Y, Matsukawa R, et al. Surgery for aortic dissection associated with congenital bicuspid aortic valve. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:1069-1073.
- 84) Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984 Mar 1;53(6):849-55.
- 85) Roberts WC. The congenitally aortic bicuspid valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.

- 86) Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1773-6,discussion S1792-9.
- 87) Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-77.
- 88) Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:892-3.
- 89) Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008 ;29 :472-9.
- 90) Friedman T, Mani A, Elefteriadou JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:235-48.
- 91) Boyer JK, Gutierrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:563-9.
- 92) Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondi CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-70.
- 93) Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102 (19 Suppl 3): III35-39.
- 94) Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolini R, Colonna PL, Bettuzzi MG, Moretti S, Gabrielli D, Perna GP. Aortic dimensions in patients with

- bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 292-294.
- 95) Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82:19-22.
- 96) Fernandez B, fernandez MC, Duran AC, et al. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1998;250:70-9
- 97) Takamura K, Okishima T, Ohno S, et al. Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves. *Anat Embryol* 1990;182:263-70
- 98) Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:9000-4.
- 99) De Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, et al. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:588-94.
- 100) Bunton TE, Biery NJ, Myers L, et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan Syndrome. *Circ Res* 2001; 88: 37-43)
- 101) Fleischer KJ, Nussari HC, Anhalt GJ et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissue in Marfan's Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012-1017.

- 102) Bonderman D, Gharehbaghi-schell E, Wollenek G, et al. Mechanism underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99:2138-43.
- 103) Schmid FX, Bieleberg K, Schneider A, et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:537-43.
- 104) Fedak PWM, de Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodelling in patients with bicuspid aortic valve malformation : implication for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797-806.
- 105) Nataatmadjia M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108(suppl II):II-329-34.
- 106) Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, et al. Matrix Metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:686-91.
- 107) Le Maire SA, Wang X, Wilks JA, et al. Matrix metalloproteinase in ascending aortic aneurism : bicuspid versus treleaflet aortic valves. *J Surg Res* 2005;123:40-8.
- 108) Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 1996 Nov 18;800:157-74.

- 109) Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK et al. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 2007; 99:686-90.
- 110) Bauer M, Gliech V, Siniawski H, Hetzer L. Configuration of ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty. *J Heart Valve Dis* 2006;15:594-600
- 111) Cotrufo M, Della Corte A. The association of bicuspid aortic valve disease with asymmetric dilatation of the tubular ascending aorta: identification of a definite syndrome. *J Cardiovasc Med (Hargetstown)* 2009;10:291-7.
- 112) Wigstrom L, Sjoqvist L, Wranne B. Temporally resolved 3D phase-contrast imaging. *Magn Reson Med* 1996;36:800-3.
- 113) Hope MD, Hope TA, Meadows AK et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53-61.
- 114) Markl M, Draney MT, Hope MD, et al. Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta: visualization of 3-directional blood flow patterns in healthy volunteers and patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:459-68.
- 115) De Reijer PM, Salles D, 3rd, van der Velden P, et al. Haemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:4.

- 116) Dalla Corte A, Quarto C, Bancone C, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell- matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:8-18,18 el-2.
- 117) Dalla Corte A, De Santo LS, Montagnani S, et al. Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome. *J Heart Valve Disease* 2006;15:20-7;discussion 27.
- 118) Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:504-11.
- 119) Nistri S, Solbo MD, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 369-373; discussion 373-364.
- 120) Warren AE, Boyd ML, O'Connel C, Dodds L: Dilatation of ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006;92:1496-500
- 121) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.

- 122) Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:660–8.
- 123) 36° Bethesda Conference “Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities”. *JACC* 2005;45:1312-1375.

CAPITOLO 7

Trattamento Chirurgico della Valvola Aortica Bicuspide

7.1 "Sindrome": approccio chirurgico semplice e complesso allo stesso tempo

L'aggettivo "Sindrome" esprime la complessità di questo difetto che comprende il difetto prettamente valvolare in associazione a varie anomalie e complicanze, che dal punto di vista chirurgico possono rappresentare problematiche complesse che ne condizionano la pianificazione e l'approccio. In molti casi, le indicazioni per la chirurgia sono simili a quella dei pazienti con malattia della valvola tricuspidale o "malattia degenerativa della valvola aortica" (1), ma questo tipo di difetto può avere caratteristiche uniche, cosicché è d'obbligo fare diverse considerazioni. La prima riguarda innanzitutto l'età in cui è necessario un intervento chirurgico. Durante l'infanzia (quando il difetto si manifesta principalmente con sintomi correlati alla stenosi) la valvulotomia, o in epoca attuale, la valvuloplastica con palloncino, è la strategia di scelta (2,3), considerando che la sostituzione con l'inserimento di una protesi valvolare è sicuramente subottimale poiché non asseconda ovviamente la crescita della radice aortica conseguente alla crescita del bambino. In caso di insuccesso della procedura di valvuloplastica, la sostituzione della valvola aortica può essere necessaria. In ambito pediatrico, le indicazioni all'intervento chirurgico per stenosi comprendono, oltre alle indicazioni standard per stenosi aortica sintomatica in pazienti con valvola tricuspidale, un gradiente picco-picco > 50 mm Hg, con contestuali alterazioni del tratto ST o T a riposo o con

l'esercizio o in pazienti che sono coinvolti in attività sportive. Inoltre le indicazioni includono bambini asintomatici con gradiente picco-picco > 60 mm Hg (1,4). In età adulta, la valvuloplastica viene raramente eseguita (5) e le indicazioni per la sostituzione di una valvola aortica morfologicamente bicuspidale con stenosi o rigurgito sono ben stabiliti e sono uguali a quelle considerate per la sostituzione di una valvola aortica tricuspide disfunzionante (1,4). Tuttavia, i pazienti sottoposti a sostituzione valvolare per BAV sono spesso più giovani di quelli con valvola morfologicamente tricuspide (6), e per tale motivo la decisione di impiantare una valvola meccanica anziché una bio-protesi è più complesso. I gradienti post operatorio e la longevità prevista delle valvole biologiche di nuova generazione sono probabilmente migliori di quelli relativi alle bio-protesi di prima e seconda generazione (7-10). Tuttavia le valvole bioprotesiche hanno un alto tasso di fallimento strutturale nei pazienti giovani (fino al 4% / anno) e richiedono diverse re-sostituzioni (11). Valvole meccaniche hanno un'ottima libertà da reintervento, ma i rischi di eventi tromboembolici (1 % -2 % / anno) e di emorragia legata alla terapia con anticoagulanti (2 % / anno) possono avere un peso significativo a causa del lungo tempo di esposizione (12). L'autotrapianto polmonare sembra essere una valida alternativa (13). Tuttavia sono nati dubbi inerenti alle anomalie strutturali che possono interessare la parete del tronco polmonare, che potrebbe condurre alla dilatazione e un aumento del tasso di fallimento dell'omograft (14-16). Per tutte queste ragioni, quando le condizioni della valvola lo permettono, la riparazione di una valvola morfologicamente bicuspidale è un'opzione terapeutica che va tenuta in considerazione e che garantisce ottimi risultati (17). La riparazione isolata di una valvola bicuspidale

insufficiente garantisce un buon risultato a breve termine (18,19). Risultati a medio termine, tuttavia, sembrano essere caratterizzati da un'incidenza variabile di rigurgito (20,21). A questo proposito la dilatazione della radice aortica è considerata come fattore di rischio per la recidiva di rigurgito (20).

7.2 Valvola aortica bicuspid e aneurisma aortico: i due punti chiave della Chirurgia

La valvola aortica bicuspid, definita meglio come "Sindrome", coinvolge non solo la valvola, ma anche le grandi arterie pertanto l'approccio chirurgico è sicuramente complesso. La dilatazione della radice aortica può essere documentata anche durante l'infanzia, suggerendo che questo processo può svilupparsi anche precocemente (22,23). Circa il 30 % degli adulti sottoposti a sostituzione valvolare aortica dovrà essere sottoposto anche a chirurgia della radice (5) e in considerazione del rischio di ulteriore dilatazione della radice e possibile dissezione, molti chirurghi tendono a considerare un approccio più aggressivo con eventuale sostituzione dell'aorta ascendente al momento della chirurgia sulla valvola (24) (**Tabella 7-I**). Numerosi studi clinici hanno confermato che il rischio di dissezione aortica aumenta progressivamente con il crescere del diametro aortico. Le implicazioni di tale osservazione, che potrebbe prevedere la necessità di limitare il rischio di rottura o dissezione dell'aorta ascendente in pazienti con BAV mediante sostituzione precoce dell'aorta ascendente o della radice, non è stato ampiamente accettato (25). Nel 2002, Russo e collaboratori (24) hanno pubblicato una casistica relativa a 100 pazienti

portatori di valvola aortica bicuspid e tricuspide, operati consecutivamente di sostituzione valvolare isolata, nonostante diametri medi nell'aorta ascendente di 4,8, dimostrando un tasso significativamente più alto di dissezione aortica acuta e morte improvvisa nei pazienti con BAV .

I pazienti con valvola aortica bicuspid hanno indicazione chirurgica alla sostituzione elettiva della radice o dell'aorta ascendente se il diametro di tali strutture supera i 50 millimetri o 4,5 millimetri se le indicazioni chirurgiche sono dettate in prima istanza dalla disfunzione valvolare (1). Altri Autori hanno raccomandato di considerare un valore di 25 mm/m² di superficie o più come indicazione chirurgica (26). Inoltre, le linee guida suggeriscono l'indicazione per variazioni nella dimensione della radice superiori a più di 0,5 cm / anno (1).

	Group A BAV	Group B TAV	P
N. pts	50	51	
Late postoperative Aortic dissection	5	0	<0.0001
Late sudden death	7	0	<0.0001
Mean ascending aorta Diameter(mm)	48.4	36.8	<0.05

Tabella 7-I: Complicanze a lungo termine dopo intervento di sostituzione valvolare aortica per VAB disfunzionante. Russo et al.” Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results”. *Ann Thorac Surg* 2002.

7.3 Riparazione della valvola e Valve-sparing aortic root replacement: una buona opzione

Le tecniche di riparazione valvolare nei pazienti con BAV sono considerate come una valida alternativa alla sostituzione, con un tasso di reintervento compreso fra il 15% al 20% tra gli 8 e i 10 anni (27,35,36). Le principali tecniche di riparazione della valvola, che variano in funzione della geometria delle cuspidi, della disposizione del rafe e del meccanismo correlato alla disfunzione sono descritte nelle successive figure (**Figura 7-1, 7-2**).

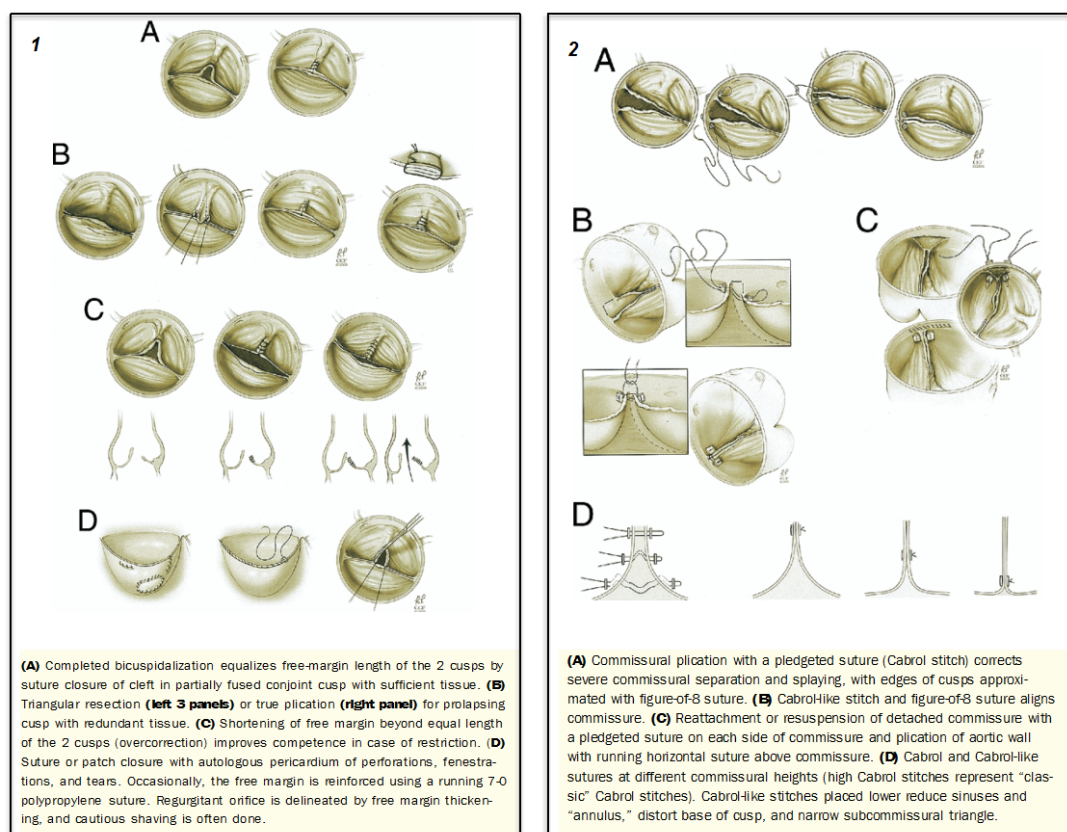


Figura 7-1, 7-2: Schemi riassuntivi sulle principali tecniche della chirurgia riparativa della valvola aortica bicuspidale. Pettersson and Crucean, JACC 2008; 52:40-49.

La causa principale di reintervento successivo all'uso di tali tecniche è rappresentato dalla recidiva di incompetenza aortica in oltre il 90 % dei pazienti (27-36). Una delle principali cause di fallimento della procedura di riparazione è il prolasso di una delle cuspidi, che può verificarsi a causa di cambiamenti nella dimensione e morfologia della radice aortica e dell'anulus (27). Per tale motivo, la tecnica di annuloplastica messa in opera al momento della riparazione può avere importanti implicazioni prognostiche sulla durata della riparazione. L'anulus aortico funzionale, costituito dalla giunzione ventricolo-aortica e giunzione seno-tubulare, è meglio stabilizzato se viene eseguita una sostituzione del Root aortico con tecnica di Valve-Sparing (37) (**Figura 7-3**).

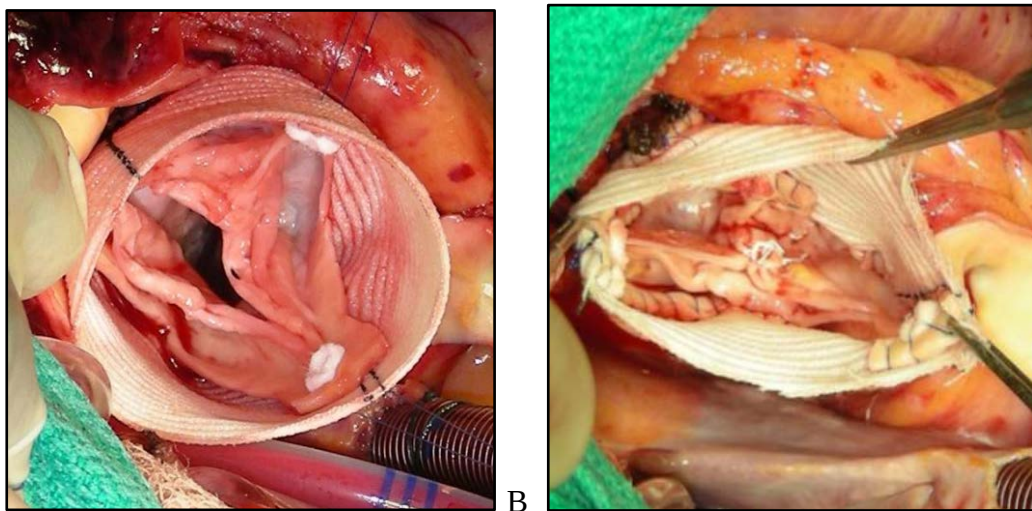


Figura 7-3: A. Valve Sparing con tecnica di reimpianto; B. BAV repair con riduzione del margine libero in Valve Sparing.

Nel contesto di una radice aortica non dilatata, tuttavia, le indicazioni per l'attuazione di questa procedura più invasiva associata alla riparazione della valvola rimangono controverse (**Figura 7-4**). In uno studio effettuato da Schafers e collaboratori, 173 pazienti sono stati sottoposti a riparazione della valvola bicuspid per rigurgito (38).

78 dei 173 pazienti con concomitante dilatazione della radice, sono stati sottoposti a rimodellamento della radice. Gli autori riportano per questi 78 pazienti, una libertà da sostituzione della valvola e da re-intervento per disfunzione valvolare a 5 anni del 95,5 % e 97 %, rispettivamente. In un confronto tra pazienti portatori di valvola aortica bicuspid (n=14) e pazienti con valvola tricuspid (n = 70) trattati con sostituzione della radice in associazione con valve-sparing, Sareyyupoglu e collaboratori dimostrano per i pazienti con BAV una sopravvivenza a 5 anni del 95% (39). La libertà da rigurgito aortico severo per la popolazione con valvola bicuspid era del 91 % e del 77 % rispettivamente a 1 e 5 anni, con nessuna differenza significativa rispetto ai risultati relativi alla

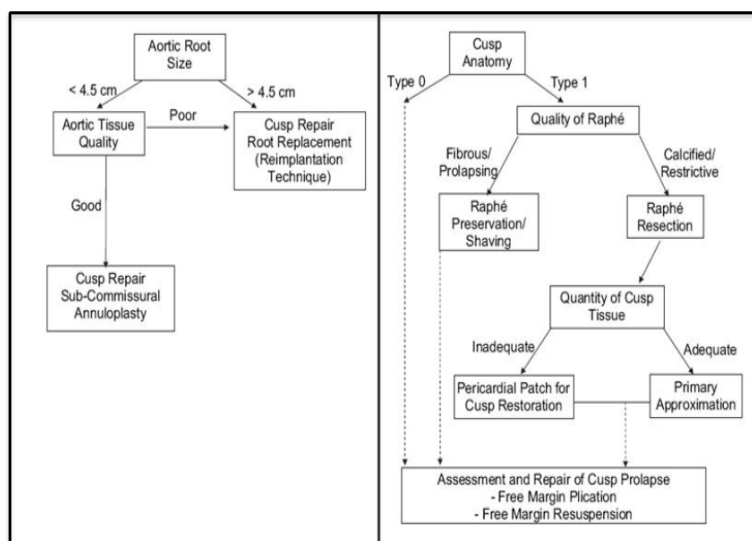


Figura 7-4: Schema riassuntivo sull'approccio riparativo della patologia del root aortico e delle cuspidi nella valvola aortica bicuspid insufficiente. Boodhwani M, MMS, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair of Regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140: 276-84.

popolazione con TAV. Gli autori concludono che la sostituzione della radice aortica con la tecnica di valve-sparing con reimpianto in pazienti con BAV

può essere eseguita con basso rischio di mortalità e ottima libertà da reintervento. In un recente studio David e Collaboratori descrivono la loro esperienza relativa a 220 pazienti trattati con valve-sparing utilizzando sia tecniche di reimpianto che di rimodellamento (40). Nel 20% dei loro pazienti era stata documentata una grave incompetenza aortica e nel 7% era stata documentata pre-operatoriamente la presenza di BAV. In questo studio, i chirurghi utilizzano per tutti i pazienti con BAV la tecnica di reimpianto con eccellenti risultati a lungo termine. In questa popolazione gli autori eseguono una plicatura di una o più cuspidi nel 37 % dei casi e un rinforzo del margine libero della cuspidi nel 22 % dei pazienti. Riportano una sopravvivenza a 10 anni del $88 \% \pm 3 \%$, e una libertà da reintervento del $95 \% \pm 3 \%$. La libertà da rigurgito aortico moderato o severo dopo il reimpianto è stata del $94 \% \pm 4 \%$ a 10 anni.

In uno studio di de Kerchove e Colleghi (37), in una popolazione di 161 pazienti, si esegue un confronto fra sostituzione della radice con tecnica di reimpianto con contestuale riparazione valvolare (n=74), rispetto alla tecnica di anulo-plastica subcommissurale o riparazione valvolare isolata (n=87). Le tecniche di riparazione valvolare erano simili tra i gruppi. La libertà da reintervento e insufficienza aortica maggiore di 2+ erano significativamente migliori nel gruppo 2 (pazienti sottoposti a valve-sparing) (100% vs $90 \% \pm 8 \%$, $P = .03$; 100% vs $77 \% \pm 14 \%$, $P = 0.002$). Gli Autori concludono che nella riparazione di una valvola aortica bicuspidi, la sostituzione della radice con la tecnica di reimpianto stabilizza la giunzione ventricolo-aortica, migliora l'escursione dei lembi (basso gradiente), ed è associata a un miglioramento dei risultati a breve e lungo termine.

7.4 Sostituzione del Seno non coronarico e dell'aorta ascendente: una tecnica alternativa?

In presenza di una valvola aortica bicuspidale in conformazione antero-posteriore (RL BAV) al momento dell'ispezione chirurgica è importante valutare lo stato del seno non-coronarico, poiché, come già descritto precedentemente la parete aortica in questa regione è più colpita dal riarrangiamento della matrice extracellulare e ciò può portare ad una dilatazione maggiormente localizzata su questo versante (**Figura7-5**).

La tecnica di sostituzione selettiva del seno offre il vantaggio di mantenere l'anatomia e le geometrie del osti coronarici. La tecnica impedisce la dilatazione dell'anulus e della radice aortica su questo versante e la sua eventuale evoluzione in aneurisma o dissezione. La sostituzione selettiva del seno non coronarica in combinazione con

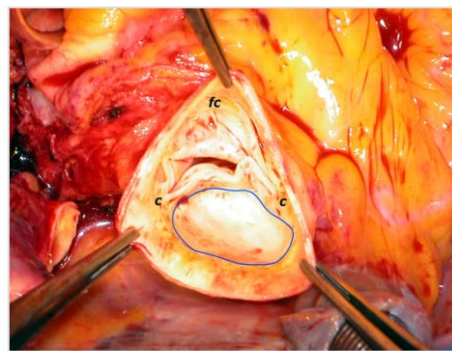


Figura 7-5: Vista intraoperatoria: espansione isolata del seno non coronarico. c- commissura vera, fc-falsa commissura.

sostituzione aorta ascendente preserva una corretta conformazione geometrica della radice aortica e le dinamiche che la caratterizzano. La tecnica è una valida alternativa, perché evitando il reimpianto degli osti coronarici, non altera il loro orientamento geometrico limitando così le complicanze. Si riduce così il tempo di intervento chirurgico rispetto a tecniche più demolitive si limitano i rischi di revisione chirurgica per emorragia e rappresenta una tecnica meno impegnativa rispetto alla procedura di Bentall e valve-Sparing. Tale tecnica permette inoltre di

conservare la valvola nativa o di sostituirla qualora l'alterazione morfologica non ne permetta la riparazione (41) (**Figura 7-6**).

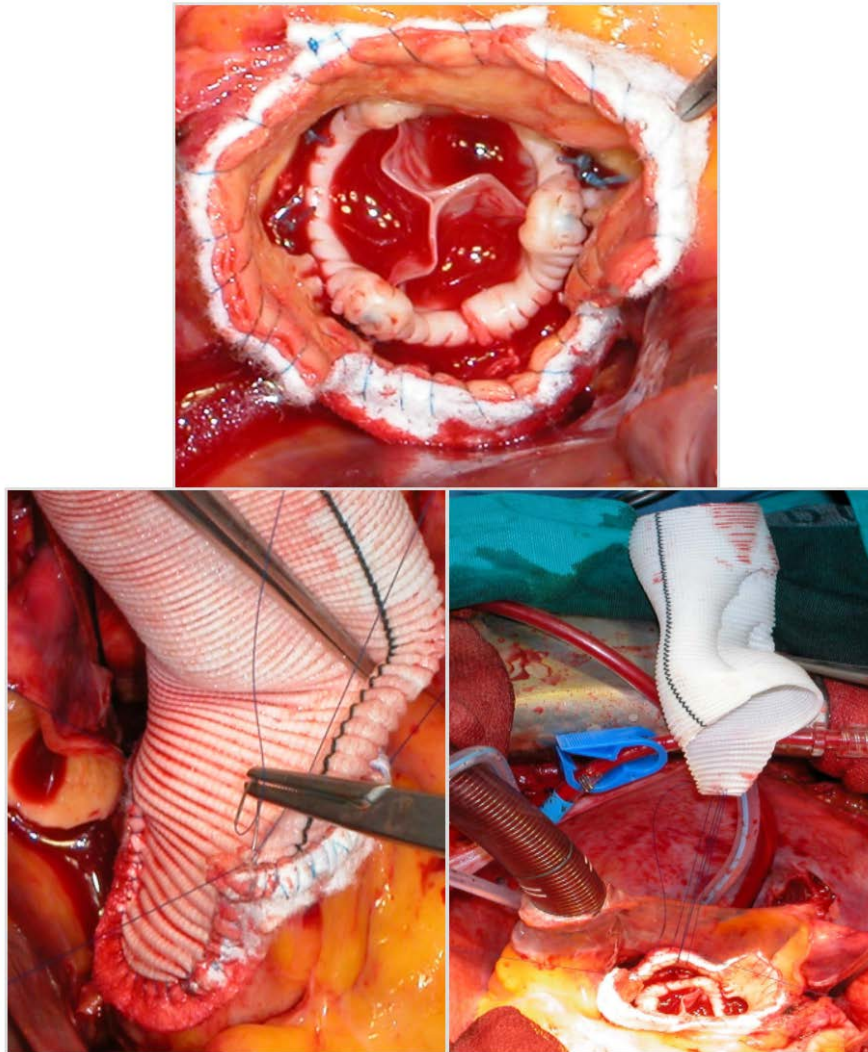


Figura 7-6: Vista intraoperatoria: Tecnica Chirurgica relativa alla sostituzione del seno non coronarico. (U.O. Cardiocirurgia Padova)

7.5 Procedura di Bentall: tecnica con ottimi risultati a lungo termine

La procedura di Bentall che prevede la sostituzione della valvola e della radice aortica mediante posizionamento di tubo valvolato e reimpianto degli osti

coronarici (42) (**Figura 7-7**). Nel contesto dell' associazione tra difetto valvolare e dilatazione dell'aorta ascendente, la procedura Bentall rappresenta una valida alternativa, soprattutto nei casi in cui le caratteristiche anatomiche della valvola non ne permettano la riparazione. Poiché si tratta di una procedura che prevede la sostituzione della valvola, si pone in tale caso il problema sulla scelta tra protesi meccaniche e biologiche, soprattutto in relazione alla giovane età dei pazienti. Si tratta di una tecnica radicale ma allo stesso tempo alquanto collaudata : la mortalità operatoria dopo la procedura Bentall in pazienti con BAV è paragonabile a quella di sostituzione della valvola aortica o riparazione, ma la

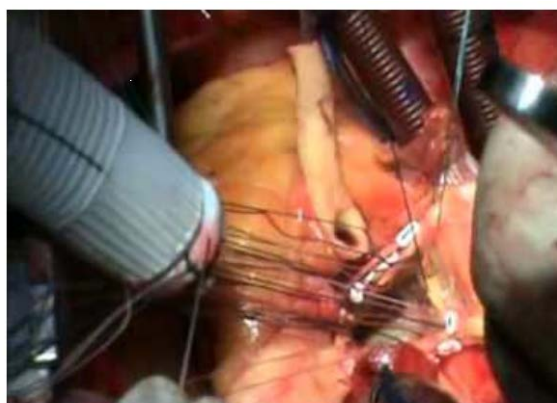


Figura 7-7: Intervento di Bentall.

Bentall è associata ad una sopravvivenza a lungo termine superiore e un tasso inferiore di reintervento (35,43). Anche se la sostituzione isolata della valvola, la riparazione o la sostituzione dell'aorta ascendente può apparire

tecnicamente meno impegnativa rispetto alla sostituzione della radice, i risultati sono comparabili con la procedura di Bentall, e la sopravvivenza a lungo termine può essere migliore in quest'ultima. Infine un paziente con BAV che sopravvive ad una procedura di Bentall ha un basso rischio di complicanze , e un' aspettativa di vita normale (44) .

Referenze Capitolo 7

- 1) Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the 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). *JACC* 2008; 52:1–142.
- 2) Moore P, Egito E, Mowrey H, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Midterm result of balloon dilatation of congenital aortic stenosis: predictors of success. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1257-63.
- 3) Rosenfeld HM, Landzberg MJ, Perry SB, Colan SD, Keane JF, Lock JE. Balloon aortic valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1994;73:1112-7.
- 4) Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults with Congenital Heart disease) *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e 1-121.
- 5) Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *Jama* 2008;300:1317-25.
- 6) Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:235-48.

- 7) David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Late result of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:268-77.
- 8) Bambury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, et al. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1460-5.
- 9) Dellgren G, David TE, Raanani E, et al. Late Hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:146-54.
- 10) Dellgren G, Feindel CM, Bos J, et al. Aortic valve replacement with the Toronto SPV: long term clinical and hemodynamic result. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:698-702.
- 11) Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab, JS, Stanford E, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:994-1000.
- 12) Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):457S-82.
- 13) Takkemberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, et al. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009;119:222-8.

- 14) De Kerchove L, Rubay J, Pasquet A, Poncelet A, Ovaert C, Pirotte M, et al.
Ross operation in the adult: long-term outcomes after root replacement and
inclusion techniques. *Ann Thorac Surg* 2009;87:95-102
- 15) Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation:
16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:623-30, 30. el-5.
- 16) David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilatation of the pulmonary autograft
after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:210-20.
- 17) Boodhwani M, MMSc, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair of
Regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. *J Thorac
Cardiovasc Surg* 2010;140:276-84.
- 18) Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Barlett JC, Stewart WJ.
Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*
1991;102:571-7
- 19) Haydar HS, He G-W, Hovaguimian H, McIrvin DM, King DH, Starr A.
Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *Eur
J Cardiothorac Surg* 1997;11:258-65.
- 20) Moidl R, Moritz A, Simon P, Kupilik N, Wolner E, Mohl W.
Echocardiographic result after repair of incompetent bicuspid aortic valves.
Ann Thorac Surg 1995;60:669-72.
- 21) Casselman FP, Giinov A, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone E, Cosgrove
D. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing
leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:302-8.

- 22) Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98:828-30.
- 23) Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid valve. *Am J Cardiol* 2004;94:1337-40.
- 24) Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1773-6, discussion S1792-9.
- 25) Giusti S, Cocco P, Thiene G. The bicuspid aortic valve: a “minor” congenital cardiopathy at risk of serious complications. *G Ital Cardiol* 1991;21:189-201.
- 26) Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-77.
- 27) Boodhwani M, MMSc, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair of Regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:276-84.
- 28) Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Barlett JC, Stewart WJ. Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:571-7
- 29) Haydar HS, He G-W, Hovaguimian H, McIrvin DM, King DH, Starr A. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:258-65.

- 30) Moidl R, Moritz A, Simon P,, Kupilik N, Wolner E, Mohl W. Echocardiographic result after repair of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 1995;60:669-72.
- 31) Casselman FP, Giinov A, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone E, Cosgrove D. Intermediate- term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:302-8.
- 32) Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL,Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98:828-30.
- 33) Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid valve. *Am J Cardiol* 2004;94:1337-40.
- 34) Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morfology and function of the bicuspid aortic valve with and without coartation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006;98:1096-102.
- 35) Alsoufi B, Borger MA, Armstrong S, Maganti M, David TE. Results of valve preservation and repair for bicuspid aortic valve insufficiency. *J Heart Valve Dis* 2005;14:752-9.
- 36) Aicher D, Kuniyara T, Abou Issa O, Brittner B, Graber S, Schafers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation* 2011;123:178-85.
- 37) De Kerchove L, Boodhwani M, MMSc, Glineur D eet al. Valve-Sparing root replacement with reimplantation technique to increasethe durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(6):1430-8.

- 38) Shafers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF. Preservation of bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):S740-5.
- 39) Sareyyupoglu B, Suri RM, Shaff HV, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival and reoperation risk following bicuspid aortic valve-sparing root replacement. *J Heart Valve Dis* 2009;18(1):1-8.
- 40) David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S, Maganti M. Long term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(2):347-54.
- 41) Gerosa G, Pontarollo S, Iliceto S, Di Marco F. An alternative technique for aortic root remodelling in patients with bicuspid aortic valve. *The J Thorac and Cardiovasc Surg* 2007; 133: 249-250.
- 42) Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23(4):338-9.
- 43) Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:677-83.
- 44) Etz CD, Homann TM, Silovitz D, et al. Long-term survival after the Bentall Procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;84: 1186-94.

CAPITOLO 8

MORTE IMPROVVISA

8.1 Definizione

Il concetto di morte improvvisa, pur essendo intuitivamente chiaro, è meno evidente dal punto di vista della definizione; molti Autori hanno cercato di fornire una definizione accettabile. Dal primo trattato riguardante la morte improvvisa, il *De subitaneis mortibus* del Lancisi (1718), emerge una delle caratteristiche essenziali di questo fenomeno: la repentinità dell'evento ("morte che avviene *puncto temporis*"). Nella celebre definizione del Morgagni (1791), la morte improvvisa è tale da quando "toglie l'uomo di vita prontissimamente fuori di ogni sua ad altrui aspettazione".

Al giorno d'oggi, per Morte Improvvisa s'intende, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, una morte che sopraggiunge inaspettata, entro un'ora dall'inizio della sintomatologia acuta, in assenza di azioni esterne, in soggetti in pieno benessere o il cui eventuale stato di malattia cronica non faceva prevedere un esito così repentino (1).

8.2 Epidemiologia

La morte improvvisa è un problema molto importante dal punto di vista della salute pubblica. Negli Stati Uniti, ogni anno più di 350.000 persone muoiono improvvisamente per cause cardiovascolari (2). L'incidenza della morte

improvvisa nella popolazione compresa tra 35 e 74 anni è 191/100.000 negli uomini e 57/100.000 nelle donne per anno. Mentre, per quanto riguarda la popolazione giovanile, l'incidenza negli Stati Uniti è 1-5/100.000/anno, in Italia 0.8/100.000/anno. (3), raggiungendo il valore di 2.3/100.000/anno negli atleti agonisti (4). In Veneto l'incidenza raggiunge 15-60 casi l'anno. Si tratta perciò di un fenomeno quantitativamente rilevante che si manifesta prevalentemente fuori dall'Ospedale.

L'età media dei pazienti che vanno incontro a morte improvvisa cardiaca è di 65 anni. Il sesso maschile è più colpito, ma dopo i 65 anni la differenza tra i due sessi si riduce significativamente. Da studi autoptici emerge che nel 90% dei casi la causa è cardiaca, prevalentemente rappresentata dalla malattia coronarica con le sue complicanze. Spesso è proprio l'arresto cardiaco il primo segnale di una malattia coronarica fino ad allora silente misconosciuta. Nei pazienti affetti da malattie cardiache, il 50% dei decessi avviene improvvisamente.

A seconda dell'età in cui avviene l'evento, si considerano 4 gruppi: morte improvvisa neonatale (nei primi giorni di vita), infantile (nel primo anno di vita), giovanile (al di sotto dei 35 anni) e dell'adulto. Tale distinzione non è puramente formale, in quanto l'incidenza delle varie patologie responsabili di morte improvvisa varia a seconda del gruppo considerato. La morte improvvisa neonatale e infantile, la cosiddetta 'morte in culla' (SIDS, *sudden infants death syndrome*), la cui patogenesi è poco conosciuta e segue modelli sostanzialmente diversi da quelli riconosciuti per la morte improvvisa del giovane e dell'adulto, non è abitualmente a genesi cardiaca.

8.3 Cause

Il meccanismo finale che porta a morte improvvisa è l'arresto cardiaco, ma le cause che conducono all'arresto cardiaco possono essere di natura cardiovascolare, respiratoria o cerebrale: la prima forma è quella di gran lunga più frequente (>90%) (5).

Per cause cardiovascolari si intendono fenomeni a carico di cuore e grossi vasi. Le cause di arresto cardiocircolatorio possono risiedere nell'aorta o nell'arteria polmonare o in una delle principali strutture del cuore, la cui integrità è essenziale per garantirne una corretta funzionalità: arterie coronarie (che assicura un'adeguata perfusione miocardica), miocardio (che garantisce non solo una corretta contrattilità, ma anche una omogenea propagazione dell'impulso elettrico), valvole ed endocardio (che consentono il passaggio del flusso di sangue senza rigurgito durante i cicli cardiaci), sistema di conduzione (che mantiene la stabilità elettrica grazie alla funzione di *pace-maker* e di trasmissione dell'impulso, con un ritardo a livello del nodo atrio-ventricolare necessario per la corretta cinetica atrio-ventricolare). Per provocare la morte improvvisa, alterazioni di tutte queste strutture devono agire in maniera fulminea (5).

Le cause di morte improvvisa cardiovascolare possono essere divise in due gruppi a seconda del meccanismo fisiopatologico che determina l'arresto cardiaco: cause elettriche e cause meccaniche. Le prime costituiscono la grande maggioranza dei casi (90%), mentre il 10% riconosce una causa scatenante di tipo meccanico (6).

a. Morte Improvvisa Elettrica – è di gran lunga il meccanismo fisiopatologico più comune responsabile della morte improvvisa. Il monitoraggio elettrocardiografico dei pazienti che vanno incontro a tale situazione ha dimostrato come l'evento terminale che porta all' *exitus* sia la fibrillazione ventricolare nel 70% dei casi (7), che può insorgere come tale o essere un fenomeno degenerativo di tachicardie ventricolari complesse. Il blocco atrio-ventricolare, la bradicardia estrema e la dissociazione elettro-meccanica rappresentano altre cause elettriche di arresto cardiaco.

b. Morte Improvvisa Meccanica – trattasi di un'evenienza per cui l'arresto cardiaco è conseguente ad un improvviso ostacolo alla progressione ematica o ad una brusca riduzione del volume ematico circolante (*shock emorragico*). Le principali cause sono embolia polmonare e tamponamento cardiaco. Nell'embolia polmonare si ha l'ostruzione, totale o parziale, dell'albero vascolare polmonare (8,9). L'occlusione completa di un ramo principale della circolazione polmonare porta ad una interruzione di sangue nella vascolarizzazione dei polmoni e di conseguenza degli organi sistemici, viene meno pertanto l'equilibrio del rapporto ventilazione-perfusione, con l'innescarsi di tutti quei meccanismi metabolici che portano all'acidosi respiratoria, allo *shock* cardiogeno e in ultima istanza all'*exitus*. Il tamponamento cardiaco con emopericardio per rottura intrapericardica si verifica in caso di rottura di cuore, o di dissezione aortica (10). In quest'ultima condizione, : per un brusco incremento della pressione arteriosa, spesso dovuto ad uno sforzo fisico, si creano le condizioni che portano alla rottura della parete vasale.

Referenze Capitolo 8

- 1) Goldeistein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of onset of acute symptoms. *Am Heart J* 1982; 103:156-159.
- 2) Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989;79(4):756-65.
- 3) Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;50(2):399-408.
- 4) Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden cardiac death? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(4):228-33.
- 5) Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Heart* 2009; 95: 766-773.
- 6) Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50(2):290-300.
- 7) Kempf FC Jr, Josephson ME. Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1984;53(11):1577-82.
- 8) Breckenridge RT, Ratnoff OD. Pulmonary embolism and unexpected death in supposedly normal persons. *N Engl J Med* 1964;270:298-9.
- 9) Nelson DA, Ray CD. Extracardiac thrombotic embolic and hemorrhagic causes of sudden death. *Cardiovasc Pathol* 1994; 3.

- 10) Isselbacher EM, Cigarroa JE, Eagle KA. Cardiac tamponade complicating proximal aortic dissection. Is pericardiocentesis harmful? *Circulation* 1994;90(5):2375-8.

CAPITOLO 9

VALVOLA AORTICA BICUSPIDE, DISSEZIONE E MORTE IMPROVVISA: DAL REGISTRO REGIONALE DI PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

INTRODUZIONE e OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il diametro dell'aorta è classicamente considerato un fattore di rischio per lo sviluppo della dissezione aortica acuta. Recenti studi hanno enfatizzato l'importanza del diametro aortico come principale determinante di stress di parete, e hanno postulato la necessità della dilatazione aortica per il seguente instaurarsi di una dissezione (1,2). Nella pratica clinica corrente, pertanto, appare giustificato il ricorso a diametri massimali di riferimento come predittori di un aumento di rischio di eventi aortici catastrofici (3,4). La misura massima aortica è espressione sia della resistenza biomeccanica tissutale sia dello stress di parete, e può essere considerata una misura indiretta di entrambe (5). Ciò nonostante, l'importanza e il ruolo del diametro aortico nella genesi della dissezione aortica richiedono approfondimenti.

Il rapido slaminamento che si verifica all'interno della tonaca media in seguito all'apertura di una breccia intimale determina un rapido aumento del diametro aortico e un indebolimento della parete (da cui il termine aneurisma dissecante,

introdotto per la prima volta da Laennec nel 1819). Nonostante i grandi diametri che possono risultare da una dissezione aortica acuta, il vero lume mantiene un diametro che verosimilmente si avvicina al diametro originale, per dissezione.

Nell'ideare questo studio, abbiamo posto che il vero lume sia minimamente coinvolto dal processo di dissezione/dilatazione aortica acuta, e pertanto consenta una misura retrospettiva del diametro aortico precedente la dissezione.

L'obiettivo di questo studio è determinare la possibile correlazione tra diametri aortici pre-dissezione (misurati a 4 livelli), alterazioni istopatologiche della tonaca media e l'evenienza di dissezione aortica acuta.

MATERIALI E METODI

Popolazione oggetto dello studio

Dal 1980 presso l'Istituto di Anatomia Patologica, Servizio di Patologia Cardio-Vascolare dell'Università di Padova e Registro Regionale per la Mortalità Cardio-Cerebro-Vascolare, afferiscono tutti gli esemplari cardiaci autoptici prelevati secondo protocollo in casi di morte improvvisa giovanile (< 35 anni) nella Regione Veneto (**Tabella 9-I**).

Morte Improvvisa Cardiovascolare	N	(%)
Aritmica	621	95,5%
Meccanica	29	4,5%
aortica		
dissezione di tipo I	7	1.1%
dissezione di tipo II	6	0.9%
dissezione di tipo III	2	0.3%
rottura	3	0.5%
embolia polmonare	6	0.9%
shock emorragico	5	0.8%
	650	100%

Tabella 9-I: Meccanismi responsabili della Morte Improvvisa di natura cardiovascolare.

Dal registro dei casi di morte improvvisa per arresto cardiaco da causa meccanica sono stati selezionati i soggetti deceduti per dissezione aortica con conseguente tamponamento cardiaco e/o emotorace. I 15 casi che costituiscono la popolazione oggetto di studio (14 maschi e 1 femmina, 93% vs 7%) presentava un *range* di età da 13 a 35 anni (con un'età media di 27 ± 6.6). All'interno di questa popolazione, sono stati identificati dei sottogruppi di casi a seconda dei diversi fattori di rischio: 6 soggetti con valvola aortica bicuspidale, 2 con valvola aortica

bicuspide associata a coartazione istmica, 2 soggetti affetti da sindrome di Marfan, 1 con coartazione istmica isolata, 1 caso di gravidanza, 1 caso di ipertensione e 2 casi di dissezione aortica idiopatica (**Tabella 9-II**).

Nome (n=15)	Sesso/Età	Fattori di Rischio	Diagnosi/Tipo di dissezione
ZS	M/21	BAV (A-P)	II
VM	M/24	BAV (A-P)	II
SM	M/33	BAV (A-P)	I
TG	M/35	BAV (A-P)	I
BF	M/35	BAV (A-P)	I
MM	M/27	BAV (A-P)	I
DNR	M/22	BAV (A-P)+ coartazione Ao	II
BD	M/17	BAV (A-P)+ coartazione Ao	II
BM	M/27	Coartazione Ao	III
GL	M/28	Sindrome di Marfan	I
CP	M/31	Sindrome di Marfan	I
MD	M/29	Idiopatica	II
MC	W/27	Gravidanza	II
DAL	M/13	Idiopatica	III
FF	M/35	Cardiomiopatia Ipertensiva	I

Tabella 9-II: Soggetti <35 anni deceduti per dissezione aortica e tamponamento cardiaco.

In aggiunta a questa popolazione, sempre nella stessa casistica della morte improvvisa giovanile, sono stati individuati altri 7 soggetti portatori di valvola aortica bicuspide (età media 22.3 ± 6.2) deceduti per:

1. Morte improvvisa riconducibile ad altre cause e con valvola aortica bicuspide normofunzionante: 4
2. Morte improvvisa elettrica da stenosi aortica su valvola bicuspide: 3

(**Tabella 9-III**)

Nome (n=7)	Sesso/Età	Fattori di Rischio	Diagnosi
CM	M/25	BAV (A-P)	Cardiomiopatia Ipertrofica
SG	M/16	BAV (A-P)	Cardiomiopatia Ipertrofica
FC	M/27	BAV (L-L)	Aterosclerosi coronarica
AL	M/15	BAV (A-P)	Prolasso mitrale
FF	M/31	BAV (A-P)	Stenosi valvolare aortica, displasica
PS	M/25	BAV (L-L)	Stenosi valvolare aortica da distrofia calcifica
ZD	M/17	BAV (A-P)	Stenosi valvolare aortica, displasica

Tabella 9-III: *Soggetti portatori di BAV deceduti per cause diverse dalla dissezione aortica*

E' stata selezionata infine una popolazione controllo, composta da 10 soggetti di sesso maschile (età media 27.1 ± 3.6) deceduti improvvisamente per altre cause cardio-vascolari (Tabella IV).

Nome (n=10)	Sesso/Età	Diagnosi
AG	M/27	Miocardite
GM	M/27	Aterosclerosi coronarica
BP	M/27	Miocardite Acuta
BG	M/28	Cardiomiopatia Aritmogena
FI	M/35	Aterosclerosi coronarica
OM	M/28	Cardiopatía ipertrofica
DL	M/27	Miocardite
PR	M/20	Miocardite
RG	M/27	Aterosclerosi coronarica
GN	M/25	Miocardite

Tabella 9-IV: *Popolazione Controllo.*

Metodo di studio: misurazioni aortiche

Gli esemplari anatomici di tutti i soggetti, costituiti da cuore e aorta, sono stati esaminati morfologicamente. A livello di ciascuna aorta ascendente sono state

misurate, servendosi di un righello flessibile, le circonferenze interne, in un piano ortogonale all'asse longitudinale aortico. In particolare le misurazioni sono state effettuate per ogni campione all'altezza di 4 livelli, descritti in letteratura come livelli di riferimento per il follow-up ecocardiografico di pazienti con ectasia dell'aorta ascendente: anulus valvolare aortico, seni di Valsalva, giunzione sino-tubulare e aorta ascendente prossimale (**Figura 9-I**).

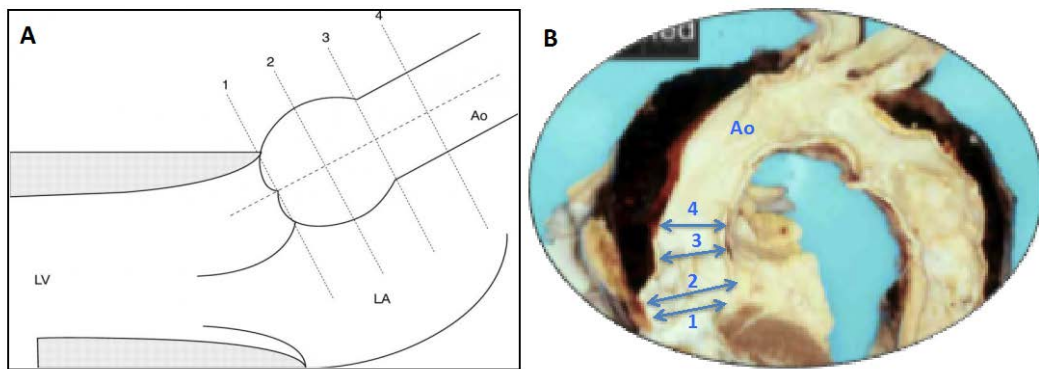


Figura 9-I: A. Rappresentazione schematica della radice aortica con evidenziate i 4 livelli dove sono state eseguite le misurazioni dei diametri (LA- Left atrium; LV- Left ventricle; AO- Aorta; 1- anulus valvolare; 2- Seni di Valsalva; 3- Giunzione Sino-Tubulare; 4- Aorta ascendente prossimale). B. Rappresentazione Anatomica delle 4 diverse misurazioni.

I diametri aortici sono stati infine ottenuti tramite la formula:

$$diametro = circonferenza / \pi$$

A causa dell'ovvia mancanza di pressione di perfusione nello specimen, il diametro aortico potrebbe essere risultato minore del diametro in vivo, pertanto abbiamo corretto i valori ottenuti tramite un coefficiente λ_0 , del valore convenzionale di 1.2 per tutti i pazienti (5). Quindi, i diametri aortici pre-dissezione sono stati calcolati tramite la seguente formula corretta:

$$diametro = \lambda_0 (circonferenza / \pi)$$

Analisi istopatologica

In tutti i casi sono stati effettuati prelievi a livello dell'aorta ascendente tubulare. I prelievi della parete aortica sono stati subito fissati in formalina tamponata al 10% (ph=7.35). Si è poi proceduto, dopo disidratazione con alcol e passaggio in xilolo, all'inclusione in paraffina (*paraplast plus*) e al taglio con un microtomo ottenendo così sezioni di 5 µm di spessore. Per quanto riguarda la colorazione abbiamo utilizzato l'ematossilina-Eosina, la fibroelastica di Weigert van Gieson, la tricromica di Heidenhain e l' Acian PAS. Le sezioni istologiche sono state osservate al microscopio ottico (Zeiss; obiettivi Zeiss Plan-Neofluor) a diversi ingrandimenti e successivamente acquisite in digitale su PC.

L'analisi istopatologica della tonaca media è considerata in una valutazione semiquantitativa (score 0= *assente*; 1=*lieve*; 2=*moderato*; 3=*severo*, determinato sulla peggiore zona osservata) dei seguenti parametri (6): frammentazione elastica, disarrangiamento (*disarray*) elastico, fibrosi, medionecrosi e medionecrosi cistica (accumulo di mucopolissacaridi acidi). In quest'ultimo caso, si è inoltre distinto se si tratta di degenerazione “microcistica” o “lacunare”, cioè con ampi laghi di proteoglicani nella tonaca media.

Per la valutazione delle cellule muscolari lisce, è stata inoltre effettuata la colorazione immunoistochimica con l'anticorpo per l' Actina muscolo liscio specifica secondo il metodo avina-biotina-perossidasi (Vector).

Infine, la presenza di apoptosi delle cellule muscolari lisce veniva ricercata tramite il metodo TUNEL (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dt/TP-biotin nick end-labeling method*). Le sezioni sono state processate in accordo al metodo Gavrieli (7). L'indice apoptico è stato calcolato in base al numero di cellule muscolari lisce positive diviso il numero totale di cellule muscolari lisce moltiplicato per 100.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati elaborati e riportati in termini di valore medio $\pm$ 1 (deviazione standard). In prima analisi è stato eseguito il test ANOVA (analisi della varianza ad un fattore) per comparazioni multiple (vari gruppi: bicuspidi con dissezione, bicuspidi stenotiche, bicuspidi normali, pazienti con Marfan e controlli). Successivamente, le variabili continue sono state comparate tra i vari gruppi usando il *t* di Student. Un valore di $p \leq 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Osservazione macroscopica

La breccia intimale (*intimal tear*), responsabile dello slaminamento della tonaca media nei soggetti con dissezione aortica, è risultata localizzata a livello dell'aorta ascendente in 13 casi su 15 (87%). In questi casi, la breccia era quasi sempre orientata orizzontalmente (11 casi su 13,85%), con estensione semicirconfrenziale o circonferenziale, ad una distanza compresa tra 7 mm e 3 mm sopra il piano valvolare aortico; in 2 casi la breccia era a forma di ferro di cavallo.

Misurazione aortiche

I diametri aortici dei 15 casi oggetto di studio sono riportati nella **Tabella 9-V**, mentre i diametri corretti ottenuti applicando il coefficiente di correzione λ_θ pari a 1.2 sono riportati nella **Tabella 9-VI**.

Nome (n=15)	Sesso/Età	Fattori di Rischio				Misurazioni (mm)			
		BAV	CoA	MFS	Altr o	Anulus	SV	GST	AAP
AZS	M/21	+	-	-	-	23.3	25.5	23.6	28.7
VM	M/24	+	-	-	-	25.6	28.7	25.6	28.7
SM	M/33	+	-	-	-	27.1	29.0	25.6	30.3
TG	M/35	+	-	-	-	25.6	31.9	30.3	46.2
BF	M/35	+	-	-	-	28.7	38.2	36.6	33.4
MM	M/27	+	-	-	-	24.2	24.2	20.7	31.9
DNR	M/22	+	+	-	-	25.5	29.3	28.7	39.6
BD	M/17	+	+	-	-	24.8	26.8	25.5	29.6
BM	M/27	-	+	-	-	ND	ND	ND	ND
GL	M/28	-	-	+	-	27.1	35.0	35.0	37.5
CP	M/31	-	-	+	-	30.3	39.8	41.4	39.8
MD	M/29	-	-	-	-	21.0	24.2	20.7	35.0
MC	W/27	-	-	-	+	ND	ND	ND	ND
DAL	M/13	-	-	-	-	14.7	16.9	19.1	20.7
FF	M/35	-	-	-	+	22.0	30.3	28.7	26.1

Tabella 9-V: Diametri aortici dei soggetti con dissezione aortica. CoA - Coartazione Aortica; MFS – Sindrome di Marfan; SV – Seni di Valsalva; GST – Giunzione Sino-Tubulare; AAP – Aorta Ascendente Prossimale; ND – non disponibile.

Nome (n=15)	Sesso/Età	Fattori di Rischio				Misurazioni corrette (mm)			
		BAV	CoA	MFS	Altro	Anulus	SV	GST	AAP
AZS	M/21	+	-	-	-	27.9	30.6	28.3	34.4
VM	M/24	+	-	-	-	30.7	34.4	30.7	34.4
SM	M/33	+	-	-	-	32.5	34.8	30.7	36.3
TG	M/35	+	-	-	-	30.7	38.2	36.3	55.4
BF	M/35	+	-	-	-	34.4	45.9	43.9	40.1
MM	M/27	+	-	-	-	29.0	29.0	24.8	38.2
DNR	M/22	+	+	-	-	30.6	35.2	34.4	35.5
BD	M/17	+	+	-	-	29.8	32.1	30.6	35.5
BM	M/27	-	+	-	-	ND	ND	ND	ND
GL	M/28	-	-	+	-	32.5	42.0	42.0	45.0
CP	M/31	-	-	+	-	36.3	47.8	49.7	47.8
MD	M/29	-	-	-	-	25.2	29.0	24.8	42.0
MC	W/27	-	-	-	+	ND	ND	ND	ND
DAL	M/13	-	-	-	-	17.6	20.3	22.9	24.8
FF	M/35	-	-	-	+	26.4	36.3	34.4	31.3

Tabella 9-VI: Diametri aortici corretti dei soggetti con dissezione aortica. CoA - Coartazione Aortica; MFS – Sindrome di Marfan; SV – Seni di Valsalva; GST – Giunzione Sino-Tubulare; AAP – Aorta Ascendente Prossimale; ND – non disponibile

La **Tabella 9-VII** riporta i valori diametri relativi ai soggetti portatori di valvola aortica bicuspidi deceduti per cause diverse dalla dissezione aortica e i diametri aortici corretti.

Pz	Sesso/Età	Misurazioni (mm)				Misurazioni corrette (mm)			
		Anulus	SV	GST	AAP	Anulus*	SV*	GST*	AAP*
CM	M/25	22.0	22.9	21.3	21.7	26.4	27.5	25.6	26.0
SG	M/16	25.5	26.1	24.8	25.2	30.6	31.3	29.8	30.2
FC	M/27	21.0	23.0	20.0	18.5	25.2	27.6	24.0	22.2
AL	M/15	22.9	24.2	22.9	23.2	27.5	29.0	27.5	27.9
FF	M/31	28.7	28.7	22.0	23.0	34.4	34.4	26.4	27.6
PS	M/25	21.8	24.8	21.3	25.5	26.1	29.8	25.6	30.6
ZD	M/17	21.3	23.0	20.0	24.2	25.6	27.6	24.0	29.0

Tabella VII – Diametri aortici dei soggetti portatori di BAV non associata a dissezione aortica. Seni di Valsalva; GST – Giunzione Sino-Tubulare; AAP – Aorta Ascendente Prossimale

Nella **Tabella 9-VIII** sono infine riportate le misurazioni misurate e corrette relative alla popolazione di controllo.

Pz	Sesso/Età	Misurazioni (mm)				Misurazioni corrette (mm)			
		Anulus	SV	GST	AAP	Anulus*	SV*	GST*	AAP*
AG	M/27	21.0	22.9	19.7	19.7	25.2	27.2	23.7	23.7
GM	M/27	21.0	21.7	22.7	23.9	25.2	26.0	27.2	28.7
BP	M/27	22.0	22.7	21.0	20.7	26.4	27.2	25.2	24.8
BG	M/28	19.7	20.7	18.5	19.0	23.7	24.8	22.2	22.8
FI	M/35	23.9	24.3	21.0	19.7	28.7	29.2	25.2	23.7
OM	M/28	22.0	24.3	21.0	19.7	26.4	29.2	25.2	23.7
DL	M/27	22.7	23.9	19.1	19.1	27.2	28.7	22.9	22.9
PR	M/20	22.3	23.6	19.1	18.5	26.8	28.3	22.9	22.2
RG	M/27	23.9	21.7	21.0	19.1	28.7	26.0	25.2	22.9
GN	M/25	20.7	22.3	21.0	20.1	24.8	26.8	25.2	24.1

Tabella VIII – Diametri aortici della popolazione di controllo. Seni di Valsalva; GST – Giunzione Sino-Tubulare; AAP – Aorta Ascendente Proximale

I valori medi dei diametri aortici, misurati a livello delle 4 zone di riferimento, per ciascun sottogruppo dei casi di dissezione aortica (portatori di bicuspid, portatori di bicuspid associata a coartazione, soggetti con sindrome di Marfan e soggetti con altri fattori di rischio) sono riportati nella **Grafico 9-I**.

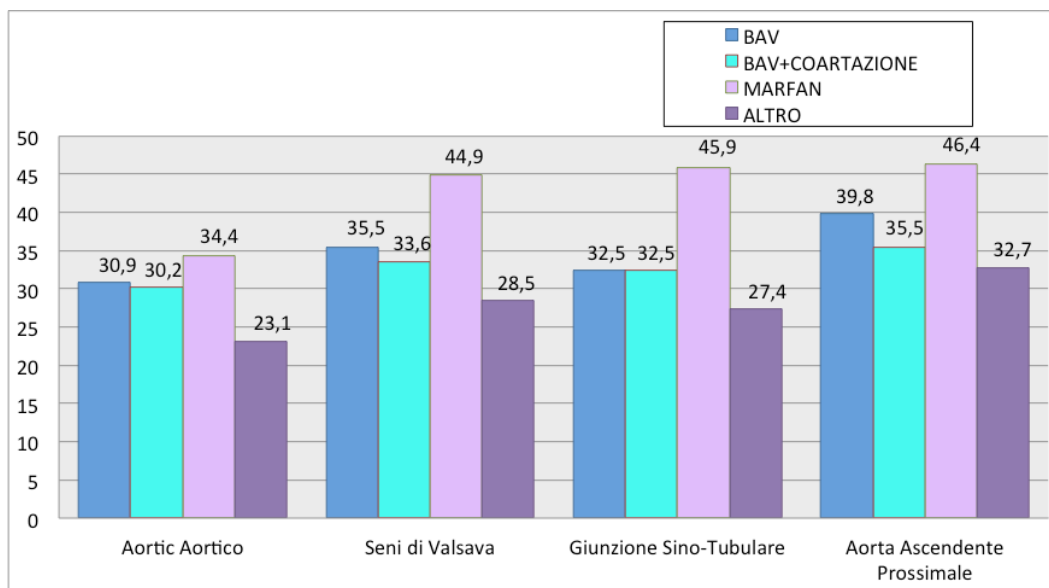


Grafico 9-I: Confronto tra i diametri aortici (espressi in mm) dei diversi gruppi studiati per ciascun livello di misurazione.

Nei soggetti portatori di bicuspidie associata a dissezione le dimensioni della radice aortica sono risultate maggiori rispetto ai controlli ad ogni livello (**Grafico 9-II, Tabella 9-IX**). Sono state rilevate differenze statisticamente significativa livello dell'anulus, dei seni di Valsalva, della giunzione sino-tubulare e dell'aorta ascendente prossimale.

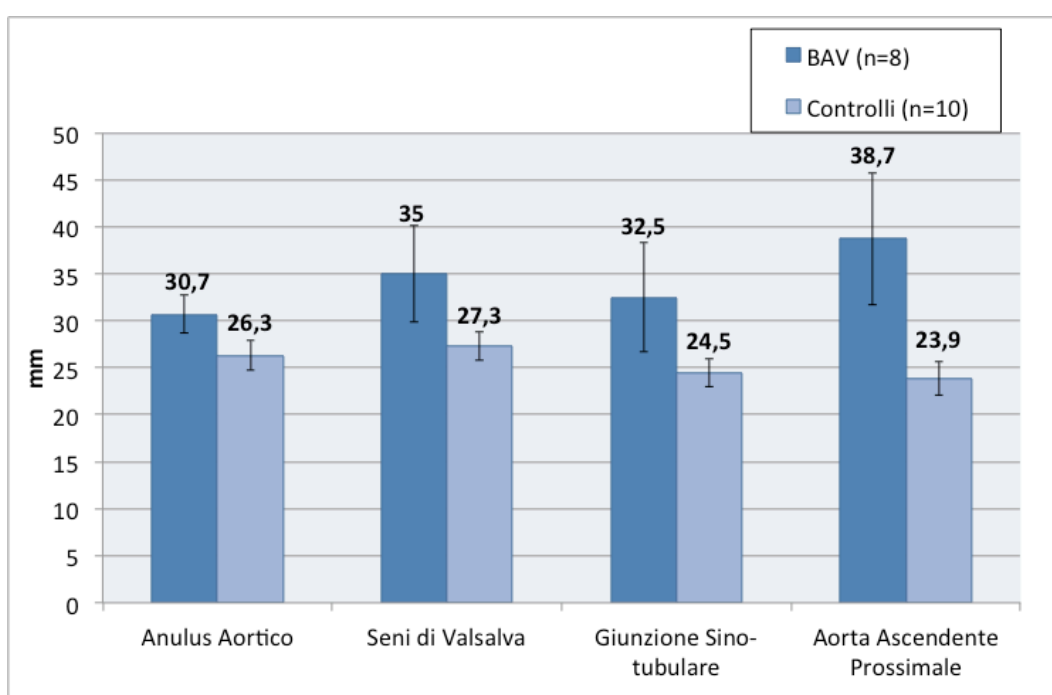


Grafico 9-II: Confronto tra le dimensioni aortiche dei soggetti portatori di Valvola Aortica Bicuspidie associata a dissezione e quelle dei controlli.

Livello di misurazione	BAV+ Dissezione (n=8)	BAV Normali (n=4)	p
Anulus Aortico	30.7±2.0	26.3±1.6	<0.001
Seni di Valsalva	35.0±5.2	27.3±1.5	0.003
Giunzione Sino-Tubulare	32.5±5.8	24.5±1.5	0.005
Aorta Ascendente Prossimale	38.7±7.0	23.9±1.8	<0.001

Tabella IX: Diametri aortici espressi in mm (valore medio ± ISD) dei soggetti portatori di BAV associata a dissezione vs controlli.

I soggetti con valvola aortica bicuspidale associata a dissezione (8 casi, di cui 6 portatori di bicuspidale isolata e 2 portatori di bicuspidale associata a coartazione istmica) sono stati confrontati con portatori di bicuspidale non associata a dissezione, ma deceduti per le altre cause cardio-vascolari. Sono risultate differenze significative tra i diametri aortici a livello dei seni di Valsalva, della giunzione sino-tubulare e dell'aorta ascendente prossimale, ma non a livello dell'anulus (**Grafico 9-III, Tabella 9-X**).

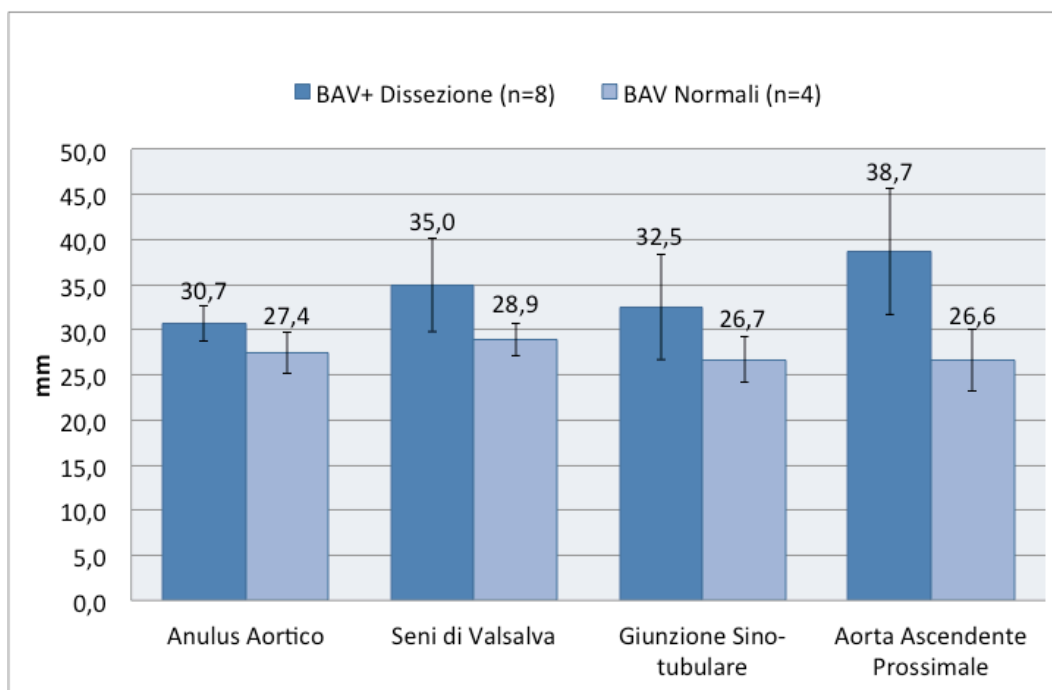


Grafico 9-III: Dimensioni aortiche dei soggetti con bicuspidale associata a dissezione vs soggetti con bicuspidi normali non associate a dissezione.

Livello di misurazione	BAV+ Dissezione (n=8)	BAV Normali (n=4)	p
Anulus Aortico	30.7±2.0	27.4±2.3	0.06
Seni di Valsalva	35.0±5.2	28.9±1.8	0.01
Giunzione Sino-Tubulare	32.5±5.8	26.7±2.5	0.03
Aorta Ascendente Proximale	38.7±7.0	26.6±3.4	0.002

Tabella 9-X: Confronto tra le dimensioni aortiche dei soggetti con BAV deceduti per dissezione aortica e soggetti con valvola aortica BAV normalmente funzionante.

Nel confronto tra portatori di bicuspidie cosiddetta normofunzionante e controlli, non sono emerse differenze statisticamente significative tra le dimensioni della radice aortica ai 4 livelli considerati (**Grafico 9-IV, Tabella 9-XI**).

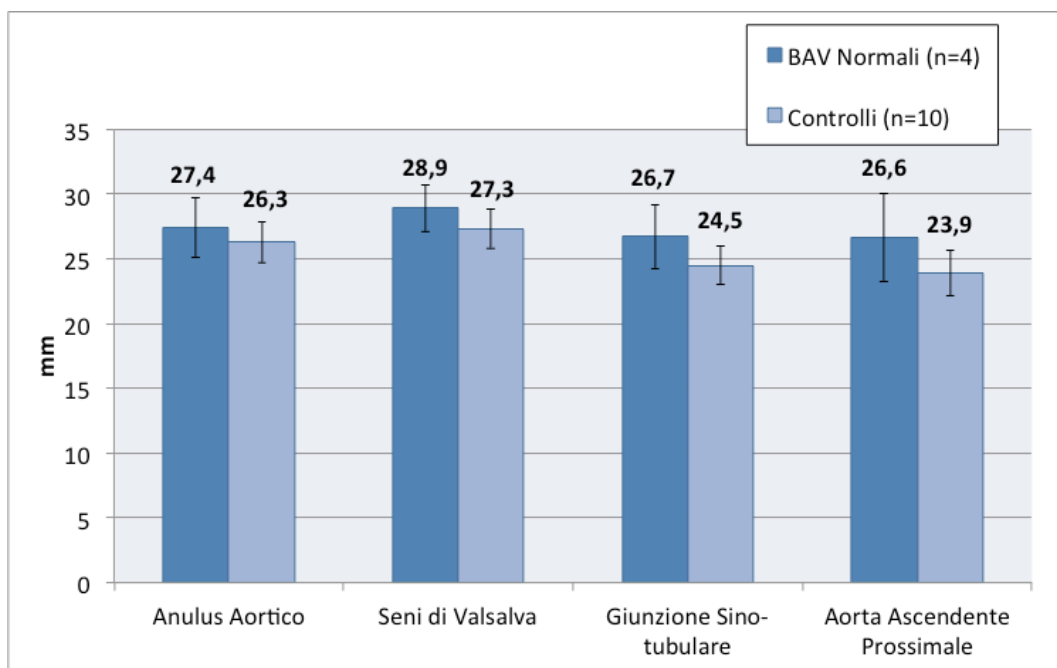


Grafico9-IV: Dimensioni aortiche dei soggetti con bicuspidie normale vs controlli.

Livello di misurazione	BAV Normali (n=4)	Controlli (n=10)	p
Anulus Aortico	27.4±2.3	26.3±1.6	0.4
Seni di Valsalva	28.9±1.8	27.3±1.5	0.18
Giunzione Sino-Tubulare	26.7±2.5	24.5±1.5	0.17
Aorta Ascendente Prossimale	26.6±3.4	23.9±1.8	0.21

Tabella 9-XI: Diametri aortici dei soggetti con BAV vs controlli.

Il confronto tra soggetti portatori di valvola bicuspidale associata a dissezione, portatori di bicuspidale stenotica, portatori di bicuspidale normale e controlli è riportato in **Grafico 9-V**.

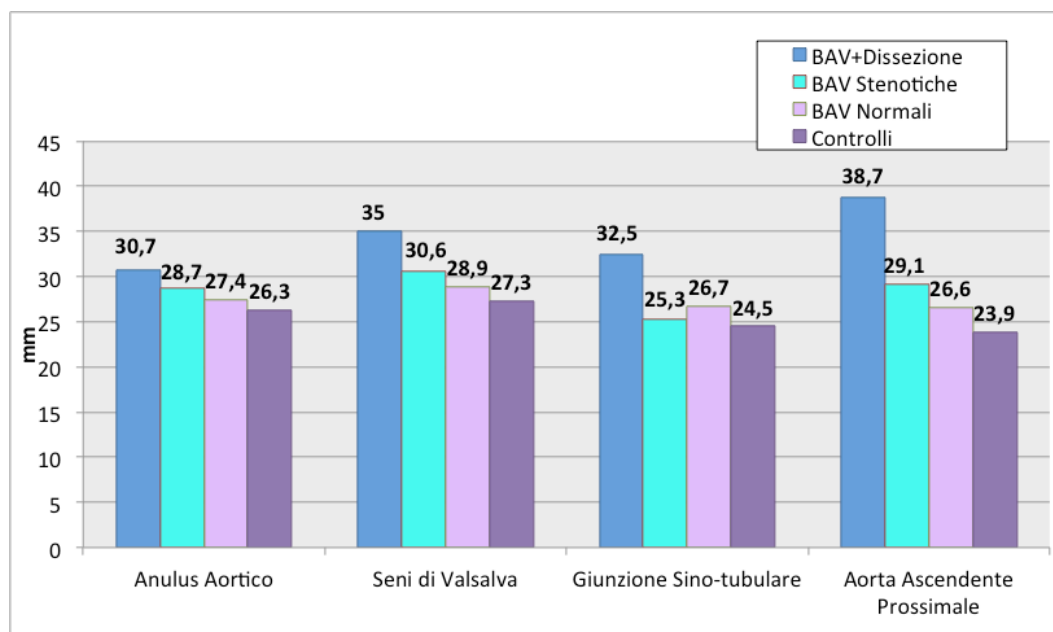


Grafico 9-V: Confronto in portatori di BAV associata a dissezione, bicuspidale stenotica, bicuspidale normale e controlli.

Dal confronto tra dimensioni aortiche dei soggetti portatori di valvola aortica bicuspidale deceduti per dissezione aortica e soggetti portatori di Sindrome di Marfan, è emersa una differenza statisticamente significativa a livello dell'aorta ascendente prossimale. (**Grafico 9-VI, Tabella 9-XII**). In realtà a tutti i livelli si

osserva una franca dilatazione dei pazienti con sindrome di Marfan rispetto ai portatori di bicuspidie (in particolare modo a livello dei seni di Valsalva). Tuttavia nella nostra casistica non si raggiunge un livello statisticamente significativo visto il ridotto numero di osservazioni.

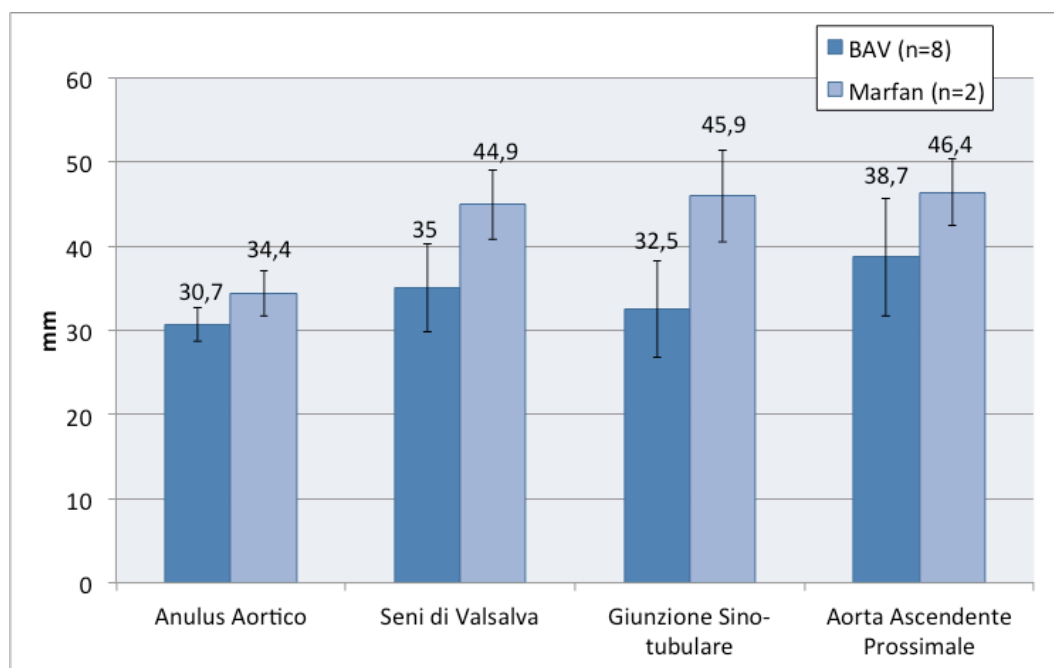


Grafico 9-VI: Soggetti portatori di BAV deceduti per dissezione aortica vs portatori di sindrome di Marfan.

Livello di misurazione	BAV (n=8)	Marfan (n=2)	p
Anulus Aortico	30.7±2.0	34.4±2.7	0.3
Seni di Valsalva	35.0±5.2	44.9±4.1	0.1
Giunzione Sino-Tubulare	32.5±5.8	45.9±5.4	0.09
Aorta Ascendente Proximale	38.7±7.0	46.4±4.0	0.03

Tabella 9-XII: Diametri aortici dei soggetti con BAV deceduti per dissezione vs portatori di Sindrome di Marfan.

Valutazione istopatologica

I punteggi per ogni parametro di valutazione assegnati ai 15 soggetti deceduti per dissezione aortica sono riportati nella **Tabella 9-XIII**.

Nome (n=15)	Sesso/Età	Fattori di Rischio	Medio- necrosi	Degenerazione Cistica	Framment. Elastica	Disarray	Fibrosi
ZS	M/21	BAV (A-P)	2	1 m	2	1	1
VM	M/24	BAV (A-P)	1	1m	3	1	2
SM	M/33	BAV (A-P)	1	1m	2	2	2
TG	M/35	BAV (A-P)	1	1m	2	1	2
BF	M/35	BAV (A-P)	1	1m	2	2	1
MM	M/27	BAV (A-P)	1	2 m	3	2	2
DNR	M/22	BAV (A-P)+ CoA	1	3 m	2	3	1
BD	M/17	BAV (A-P)+ CoA	2	3m	3	2	2
BM	M/27	CoA	ND	ND	ND	ND	ND
GL	M/28	MFS	2	2 l	1	2	1
CP	M/31	MFS	2	2 l	3	1	2
MD	M/29	Idiopatica	2	3 m	3	1	2
MC	W/27	Gravidanza	1	2 m	1	3	1
DAL	M/13	Idiopatica	1	2 m	1	2	1
FF	M/35	Ipertensiva	0	1 m	2	2	2

Tabella 9-XIII – Valutazione istologica dei pazienti con dissezione aortica. m- microcistica; l- lacunae; CoA- Coartazione aortica; MFS- Sindrome di Marfan; ND- non disponibile

Confrontando i soggetti portatori di valvola aortica bicuspidale deceduti per dissezione aortica con i portatori di bicuspidale normale, sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di medionecrosi, frammentazione elastica e fibrosi; nessuna differenza statisticamente significativa è emersa in termini di degenerazione cistica e *disarray* elastico (**Grafico 9-VII**, **Tabella 9-IV**).

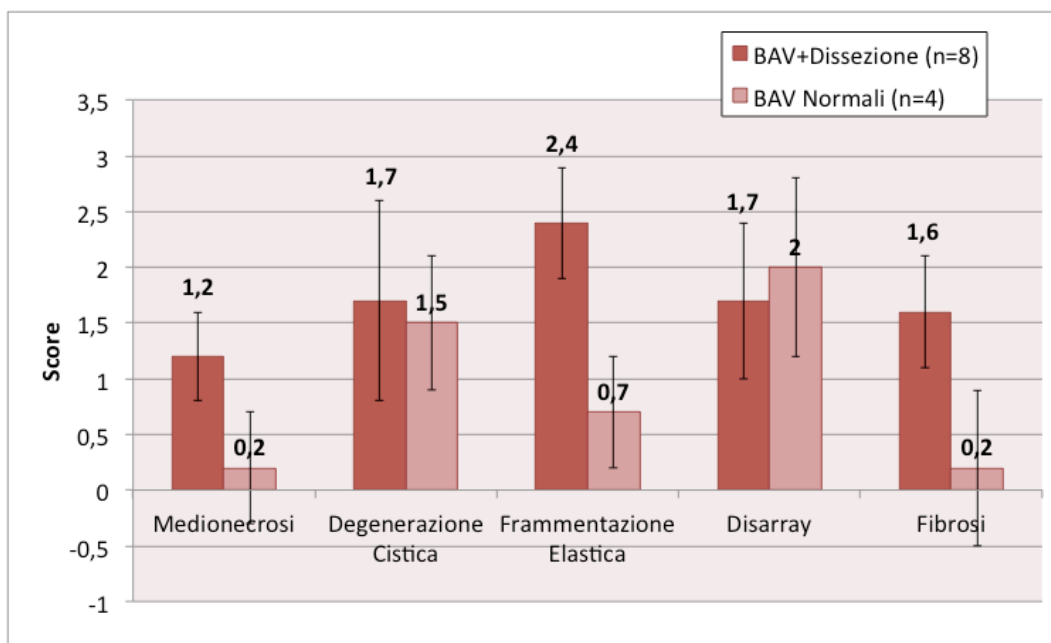


Grafico 9-VII – Istopatologia: confronto tra portatori di bicuspidie associata a dissezione e portatori di bicuspidie normale.

Parametro	BAV+ Dissezione (n=8)	BAV Normali (n=4)	p
Medionecrosi	1.2±0.4	0.2±0.5	0.01
Degenerazione Cistica	1.7±0.9	1.5±0.6	0.57
Frammentazione Elastica	2.4±0.5	0.7±0.5	0.001
Disarray	1.7±0.7	2.0±0.8	0.6
Fibrosi	1.6±0.5	0.2±0.7	0.004

Tabella 9-XIV – Istopatologia: confronto tra portatori di BAV associata a dissezione e portatori di BAV normale.

Le tonache medie aortiche nei pazienti con bicuspidie associata a dissezione presentano un grado di medionecrosi, degenerazione cistica, frammentazione elastica, *dissaray* e fibrosi significativamente maggiore rispetto ai controlli (**Grafico 9-VIII, Tabella 9-XV, Figura 9-II**).

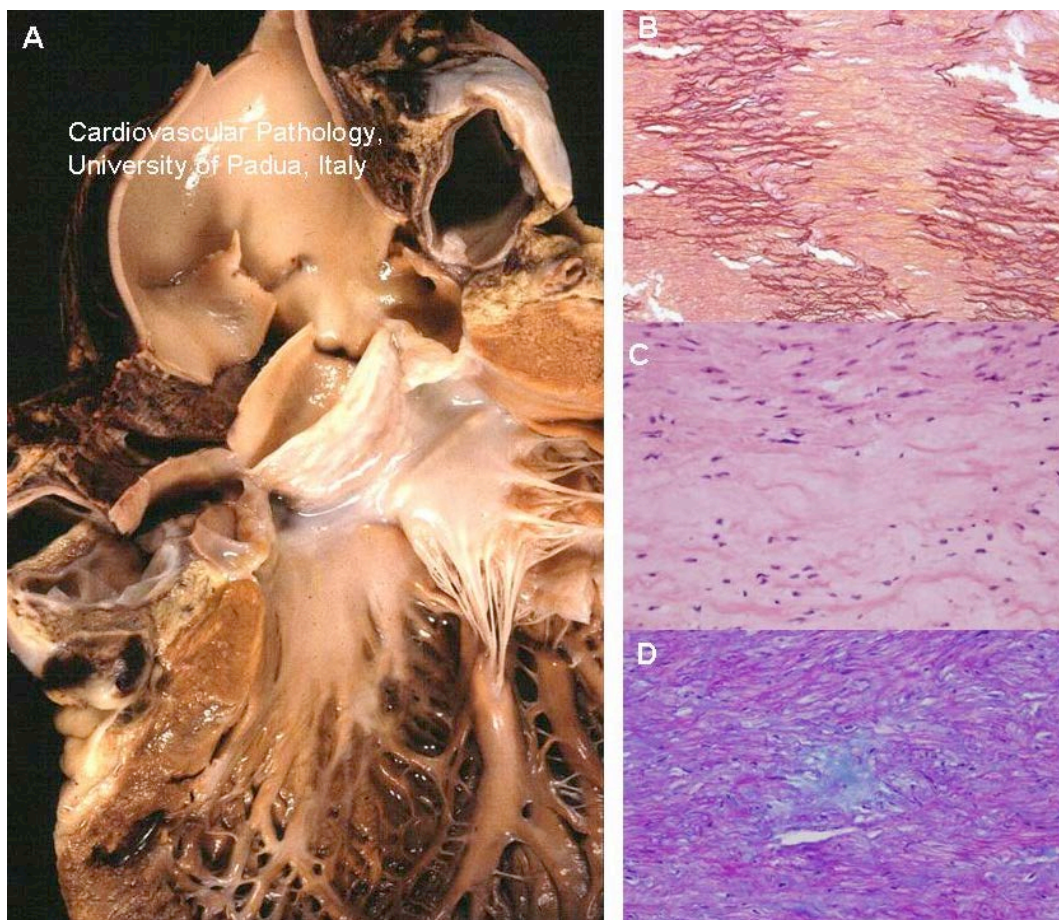


Figura 9-II: Morte improvvisa per tamponamento cardiaco in M, 24 anni, precedentemente asintomatico: A) dissezione aortica tipo I con breccia intimale trasversa subito sopra il piano valvolare aortico: si noti la presenza di una valvola aortica bicuspidale normale con disposizione antero-posteriore dei lembi e rafe nel lembo anteriore, in assenza di dilatazione dell'aorta ascendente; B) gravissima atrofia e frammentazione elastica (FEVG x125); C) medionecrosi moderata (ematossilina eosina x200); D) lieve degenerazione cistica a pattern "microcistico" (Alcian PASx200). Istituto di Patologia Cardiovascolare, Università di Padova, Italia.

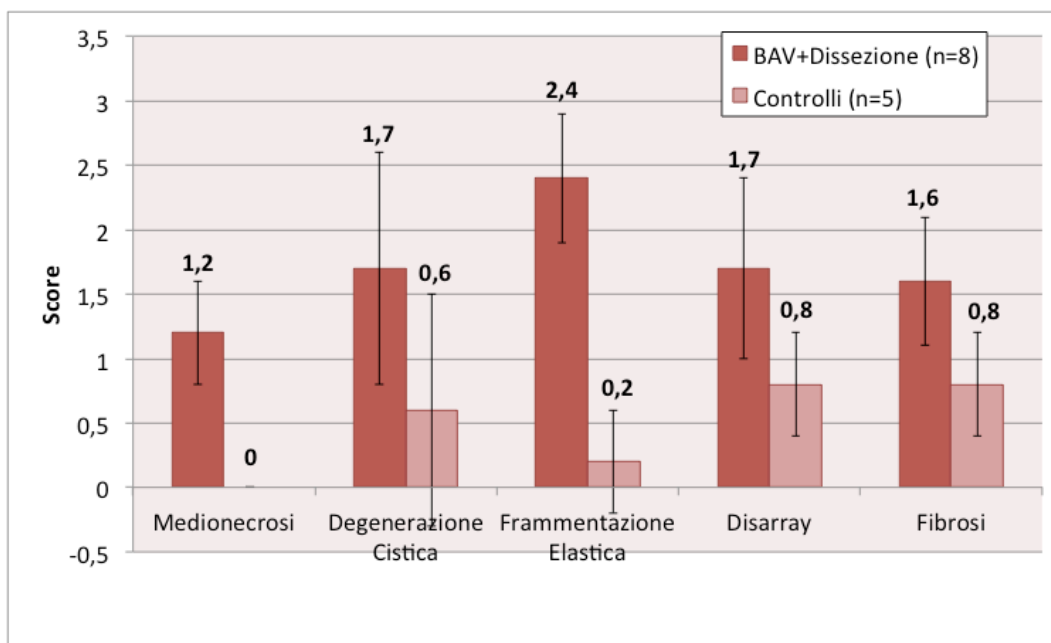


Grafico 9-VIII: Istopatologia: Valvole aortiche bicuspidi dissecate vs controlli

Parametro	BAV+ Dissezione (n=8)	Controlli (n=5)	p
Medionecrosi	1.2±0.4	0.0±0.0	<0.001
Degenerazione Cistica	1.7±0.9	0.6±0.9	0.04
Frammentazione Elastica	2.4±0.5	0.2±0.4	<0.001
Disarray	1.7±0.7	0.8±0.4	0.01
Fibrosi	1.6±0.5	0.8±0.4	0.01

Tabella 9-XV: Istopatologia: valvole aortiche bicuspidi dissecate vs controlli.

Il confronto tra caratteristiche istopatologiche dei portatori di valvola aortica bicuspidi associata a dissezione (**Figura 9-II**) e portatori di sindrome di Marfan (**Figura 9-III**) non ha evidenziato differenze statisticamente significative, eccezione fatta per la medionecrosi (**Grafico 9-IX, Tabella 9-XVI**). Inoltre, la degenerazione cistica, nei pazienti con sindrome di Marfan, assume una caratteristica distribuzione di *lacunae*, ossia in ampie raccolte di

mucopolisaccaridi, a differenza, dei pazienti con valvola aortica bicuspidale, in cui i depositi di mucopolisaccaridi dimostrano un pattern microcistico.



Figura 9-III: Morte improvvisa per tamponamento cardiaco in M, 31, affetto da sindrome di Marfan: A) dissezione aortica tipo I con breccia intimale trasversa subito sopra il piano valvolare aortico; si noti l'estrema dilatazione della porzione sinusale e dell'aorta scendente prossimale, con pressoché totale scomparsa della giunzione sino-tubulare; B) gravissima atrofia e frammentazione elastica (FEVGx125); C) medionecrosi moderata (ematosilina eosinax200); D) severa degenerazione cistica con ampie lacune (Alcian PASx200). Istituto di Patologia Cardiovascolare, Università di Padova, Italia.

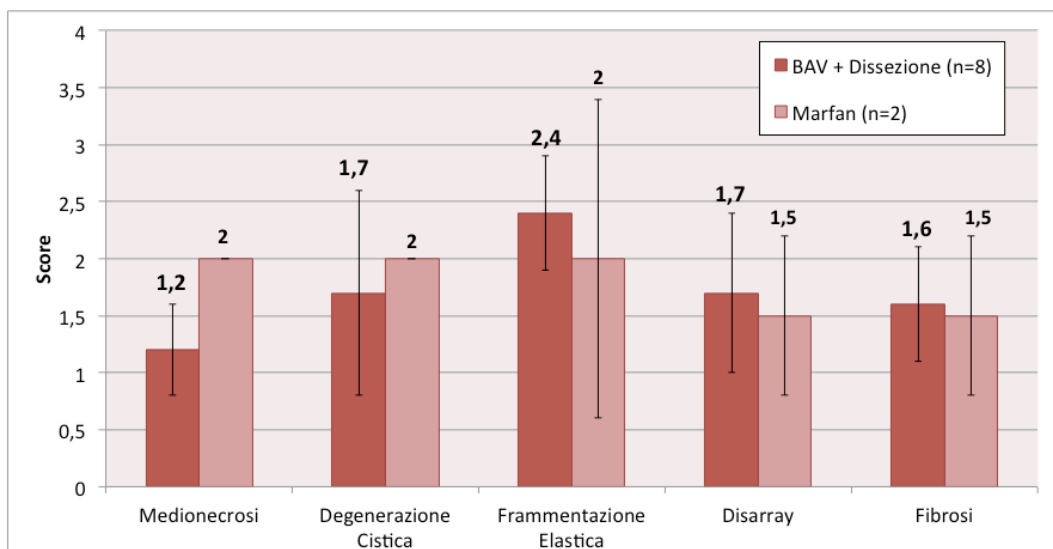


Grafico 9-IX: Istopatologia: confronto tra portatori di bicuspidale associata a dissezione e portatori di sindrome di Marfan

Parametro	BAV+ Dissezione (n=8)	Marfan (n=2)	p
Medionecrosi	1.2±0.4	2.0±0.0	0.002
Degenerazione Cistica	1.7±0.9	2.0±0.0	0.4
Frammentazione Elastica	2.4±0.5	2.0±1.4	0.7
Disarray	1.7±0.7	1.5±0.7	0.7
Fibrosi	1.6±0.5	1.5±0.7	0.8

Tabella 9-XVI – Istopatologia: confronto tra portatori di BAV associata a dissezione e portatori di Sindrome di Marfan.

La tonaca media dei soggetti con valvola aortica bicuspidale normofunzionante (**Figura 9-IV**) presenta un grado di *disarray* elastico significativamente maggiore rispetto ai controlli (**Grafico 9-X, Tabella 9-XVII**) e sovrapponibile a quello delle valvole bicuspidi associate a dissezione.

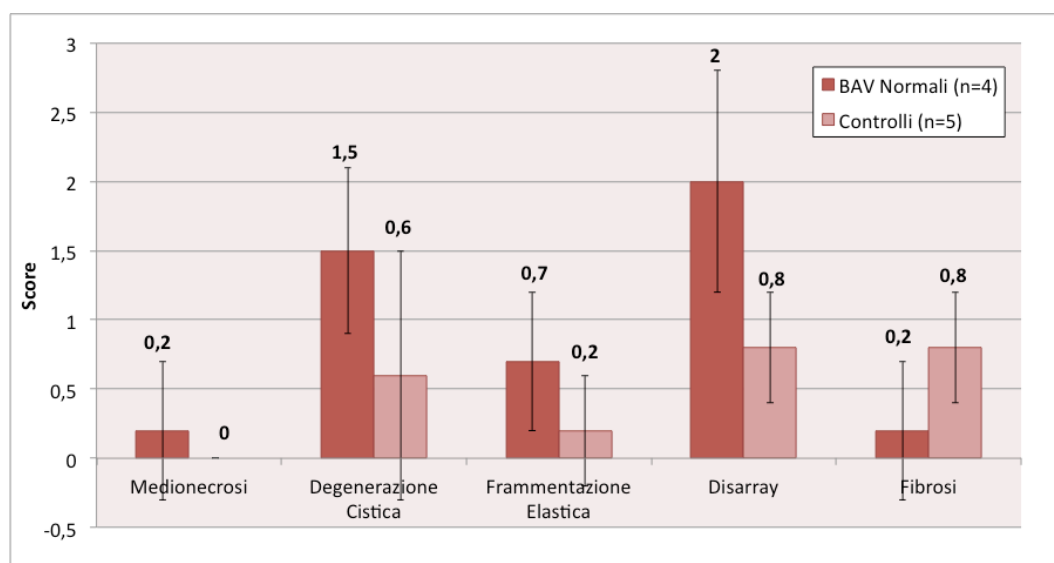


Grafico 9-X: Istopatologia: portatori di BAV vs controlli.

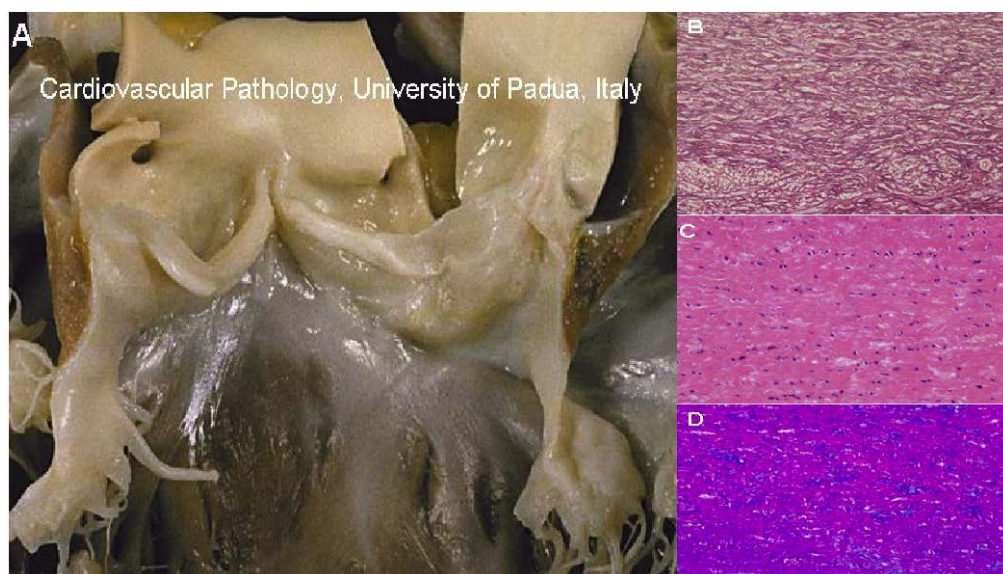


Figura 9-IV: Morte improvvisa aritmica per prolasso mitralico in M, 15 anni con valvola aortica bicuspid normofunzionante: A) visione dell’efflusso ventricolare sinistro: si noti la valvola bicuspid con disposizione lato-lato dei lembi, esenti da alterazioni; B) spiccato “disarray” elastico (FEVGx125); C) lieve medionecrosi (ematossilina eosinax200); D) moderata degenerazione microcistica (Alcian PASx200). Istituto di Patologia Cardiovascolare, Università di Padova, Italia.

Parametro	BAV Normali (n=4)	Controlli (n=5)	p
Medionecrosi	0.2±0.5	0.0±0.0	0.39
Degenerazione Cistica	1.5±0.6	0.6±0.9	0.11
Frammentazione Elastica	0.7±0.5	0.2±0.4	0.13
Disarray	2.0±0.8	0.8±0.4	0.04
Fibrosi	0.2±0.5	0.8±0.4	0.13

Tabella 9-XVII: Istopatologia: portatori di BAV normale vs controlli.

Infine, l’analisi dell’apoptosi delle cellule muscolari lisce della tonaca media dei casi di valvola aortica bicuspid associata a dissezione tramite tecnica TUNEL ha dimostrato un indice apoptotico medio di 11%±10.1 vs 0% nei controllo (p=0.04) (**Figura 9-V**).

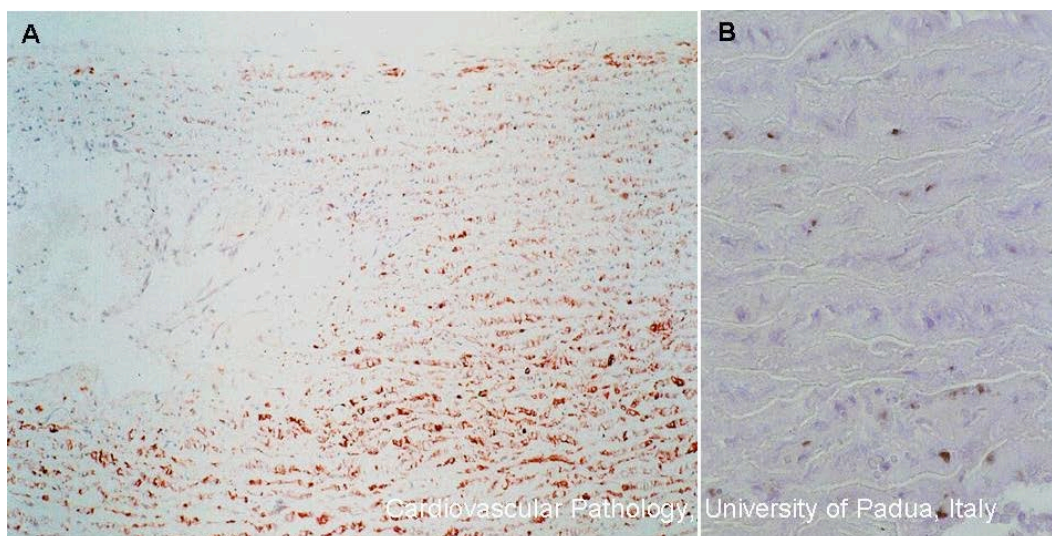


Figura 9-V: A) spiccata rarefazione delle cellule muscolari lisce delle unità lamellari della tonaca media alla colorazione immunohistochimica (Actina muscolo liscia x 125); B) alcune cellule muscolari lisce presentano nuclei apoptotici (TUNEL x125. Istituto di Patologia Cardiovascolare, Università di Padova, Italia.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dal nostro studio è emerso che più della metà (8 casi su 15, 54%) dei soggetti con età minore di 35 anni deceduti improvvisamente per dissezione aortica con conseguente tamponamento cardiaco e/o shock emorragico presentano come fattore di rischio la valvola aortica bicuspidica, sia essa isolata o associata a coartazione istimica.

I diametri aortici misurati a 4 livelli (anulus, giunzione seno-tubulare e aorta ascendente prossimale) dei soggetti portatori di valvola aortica bicuspidica sono risultati maggiori di diametri di una popolazione di controllo di pari sesso ed età, mentre sono risultati minori rispetto ai soggetti con sindrome di Marfan.

Lo studio istopatologico della tonaca media dell'aorta ascendente dei soggetti portatori di valvola aortica bicuspidica considerati ha dimostrato un quadro di fragilità strutturale sovrapponibile a quello osservato nei portatori di sindrome di Marfan. La tonaca media dei soggetti con valvola bicuspidica normofunzionante presenta un grado di *disarray* elastico significativamente maggiore rispetto ai controlli: pertanto, alla luce del fatto che la valvola bicuspidica può essere considerata una patologia dell'intera radice aortica, potrebbe essere ipotizzabile uno studio prospettico su un campione maggiore di valvole bicuspidiche per verificarne l'effettiva frequenza.

Alla luce dei risultati, emerge la necessità di ricorrere in vivo a tecniche di *imaging* cardio-vascolare in grado di rilevare non solo il progressivo allargamento dell'aorta ascendente dei portatori di bicuspidica, ma anche altre proprietà dinamiche (distensibilità e rigidità) quali markers di debolezza

strutturale della tonaca media. Nei pazienti con valvola aortica bicuspidale normofunzionante e dilatazione aortica non aneurismatica è stata dimostrata, a tal proposito, un'aumentata rigidità della radice aortica (**Figura 9-XV**) (10, 17), di cui è evidente l'eterogeneità e l'indipendenza dalle dimensioni del vaso, evidenziando che la rigidità è un predittore indipendente dello stato di VAB (17). Biner et al. (18) hanno dimostrato sia nei VAB che nei loro parenti di primo grado, un significativo incremento della rigidità arteriosa rispetto ai normali, che era identificabile anche nei parenti di primo grado dei VAB e normali dimensioni aortiche.

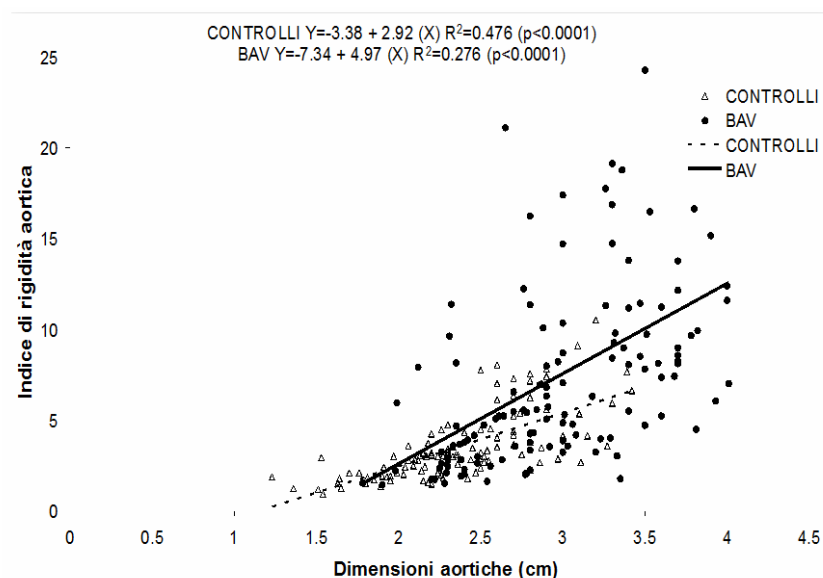


Figura 9-XV: Relazione fra le dimensioni aortiche e indice di rigidità aortica. L'indice di rigidità aortica risulta significativamente correlato con le dimensioni aortiche sia nei soggetti normali sia nei pazienti con bicuspidia ($p < 0.0001$ per entrambi), tuttavia in presenza di un'ampia variazione di indice di rigidità aortica nei pazienti con valvola bicuspidale. La correlazione fra indice di rigidità aortica e dimensioni aortiche era significativamente diversa nelle bicuspidi rispetto ai controlli dimostrando che le anomalie funzionali dell'aorta ascendente nelle bicuspidi non sono semplicemente dovute alle dimensioni o alle differenze di pressione arteriosa. Nistri et al., *Eur Heart J* 2008.

La dilatazione dell'aorta ascendente è classicamente considerata un fattore di rischio per il successivo sviluppo di dissezione aortica (8). Un lavoro

fondamentale della University of North Carolina ha dimostrato, usando modelli matematici, la necessità di una fase di dilatazione dell'aorta ascendente perché si possa aprire una breccia intimale seguita dalla dissezione (1,2). Questi autori hanno ipotizzato che la dissezione si possa verificare non solo in un'aorta dilatata, ma anche in un'aorta che si sta dilatando. Ciò nonostante, in alcuni studi più recenti, vengono evocate altre caratteristiche biomeccaniche e funzionali dell'aorta ascendente (quali elasticità, distensibilità e *stiffness*) che potrebbero avere un ruolo chiave nella patogenesi della dissezione aortica (9,10).

La questione delle dimensioni aortiche è stata affrontata particolarmente in soggetti con anomalie congenite del tessuto connettivo, soprattutto la sindrome di Marfan. In questi soggetti, i diametri aortici sono un parametro fondamentale in vista di una chirurgia preventiva e per un *timing* ottimale della sostituzione della radice aortica; ciò nonostante, la decisione di sostituire la radice aortica in soggetti asintomatici sulla base delle dimensioni aortiche rimane oggetto di controversie (11,12). I dati del gruppo di Gott dimostrano una relazione non lineare tra dimensioni aortiche e rischio di dissezione nei pazienti con sindrome di Marfan: il confronto tra la popolazione di soggetti con una radice aortica di 6.1-7.0 cm (di cui circa il 20% ha disseccato) e la popolazione di soggetti con radice aortica di 4.1-5.0 cm (di cui ha disseccato il 30%) non mostra differenze statisticamente significativa nell'incidenza delle dissezioni (13).

Anche se con meno enfasi riguardo l'ipotesi di una chirurgia preventiva, la questione del rischio di dissezione in funzione dei diametri aortici riguarda anche la popolazione generale (4, 14). Il gruppo di Yale ha studiato la storia naturale degli aneurismi aortici, dimostrando che gli aneurismi maggiori sono a rischio di

dissezione e rottura (15). Da un punto di vista clinico, l'obiettivo da perseguire sarebbe quello di bilanciare il rischio naturale di una lesione non trattata col rischio legato all'intervento chirurgico. Ciò nonostante, lo stesso gruppo non ha individuato uno specifico diametro che differenzi il rischio di dissezione dal rischio di aneurisma.

I dati del gruppo Vitali dimostrano come il 10% dei pazienti portatori di valvola aortica bicuspidale, operati di semplice sostituzione valvolare aortica, è andato incontro a dissezione aortica acuta. Nel *follow-up* ecocardiografico dei soggetti sopravvissuti ha dimostrato un diametro dell'aorta ascendente prossimale pari a 48.4 mm (vs 36.8 dei portatori di normale valvola tricuspide) (16). Pertanto i dati sopra riportati suggerirebbero l'importanza di una sostituzione profilattica dell'aorta ascendente anche se solo moderatamente dilatata nel caso di bicuspidia della valvola aortica.

Nel nostro studio, l'analisi dei diametri aortici nei vari sottogruppi di soggetti ha consentito di individuare soggetti che potrebbero essere ad alto rischio di dissezione anche per valori diametrici minori rispetto alle normali indicazioni alla chirurgia. Tale osservazione dovrebbe far capire l'importanza di uno stretto *follow-up* ecocardiografico e di un controllo dei fattori di rischio in questi soggetti (su tutti il controllo dell'ipertensione). Probabilmente, in questi pazienti ad alto rischio e a evoluzione imprevedibile, dovrebbe essere presa in considerazione la prospettiva di una correzione chirurgica dell'aorta ascendente anche solo moderatamente dilatata (19).

Limiti dello studio

La maggior limitazione dello studio probabilmente è costituita dall'aver misurato vasi non perfusi, senza una pressione di distensione che potrebbe aver alterato la valutazione corretta dei diametri. Inoltre, l'aorta ha una forma complessa e la sua sezione trasversale non è una circonferenza perfetta: l'approssimazione in una forma geometrica più elementare potrebbe determinare una distorta percezione dei reali diametri.

Referenze capitolo 9

- 1) Robicsek F, Thubrikar MJ. Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1994;58(4):1247-53.
- 2) Thubrikar MJ, Agali P, Robicsek F. Wall stress as a possible mechanism for the development of transverse intimal tears in aortic dissections. *J Med Eng Technol* 1999;23(4):127-34.
- 3) Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(3):476-91; discussion 489-91.
- 4) Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73(1):17-27; discussion 27-8.
- 5) Neri E, Barabesi L, Buklas D, Vricella LA, Benvenuti A, Tucci E, Sassi C, Massetti M. Limited role of aortic size in the genesis of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(6):857-63.
- 6) Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977;39(1):13-20.
- 7) Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell*

Biol 1992;119(3):493-501.

- 8) Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, Griepp RB. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1834-9; discussion 1853-6.
- 9) Beller CJ, Labrosse MR, Thubrikar MJ, Robicsek F. Role of aortic root motion in the pathogenesis of aortic dissection. *Circulation* 2004;109(6):763-9.
- 10) Nistri S, Sorbo MD, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties. *J Heart Valve Dis* 2002;11(3):369-73; discussion 373-4.
- 11) Bubb MR. Replacement of the aortic root in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;341(19):1473; author reply 1474.
- 12) Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340(17):1307-13.
- 13) Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73(2):438-43.
- 14) Sütsch G, Jenni R, von Segesser L, Turina M. Predictability of aortic dissection as a function of aortic diameter. *Eur Heart J* 1991;12(12):1247-56.
- 15) Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Kopf GS, Elefteriades JA. Surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms: a study of growth rates and complications. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1922-6; discussion 1953-

8.

- 16) Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74: S1773-6, discussion S1792-9.
- 17) Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-9.
- 18) Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2288-95.
- 19) Nistri S, Basso C, Thiene G. La valvola aortica bicuspidale. *G Ital Cardiol* 2012;13(1):25-37.