

BICUSPIDIA AORTICA: QUALCOSA DI PIÙ DELLA SEMPLICE PRESENZA DI DUE CUSPIDI SIGMOIDI?

G. Thiene, C. Basso, M. Valente

**Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali
Università degli Studi di Padova.**

La valvola aortica bicuspidè rappresenta la piú frequente cardiopatia congenita con una incidenza nelle indagini autoptiche che varia dallo 0.5 all'1.2% (Tab. I). Studi recenti in vivo con ecocardiografia della radice aortica, effettuati in bambini di entrambi i sessi, di età di 10 anni, e in coscritti militari maschi hanno confermato queste prevalenze, rispettivamente dello 0.8 e 0.5% (Tab. I). La valvola aortica bicuspidè da sola ha una incidenza pari a tutte le altre cardiopatie congenite messe insieme.

Tabella I - Frequenza di valvola aortica bicuspidè nella popolazione generale.

Autopsy Studies					
<i>Author,</i>	<i>Year</i>	<i>N.</i>	<i>%</i>		
Osler,	1886	800	1.20		
Whaucope,	1928	9966	0.50		
Gross,	1937	5000	0.56		
Echo Studies					
<i>Author,</i>	<i>Year</i>	<i>N.</i>	<i>BAV</i>	<i>%</i>	
Basso et al.	2004 ¹	817	4	0.5	
Nistri et al.	2005 ²	20,946	167	0.8	

La valvola aortica normale consiste di tre cuspidi sigmoidee (a forma di semiluna), di grandezza pressoché uguale, e di tre triangoli situati fra le cuspidi in corrispondenza delle tre commissure, dove i lembi sono sospesi alla parete aortica (Fig. 1). Le tre cuspidi semilunari sono ospitate nella porzione

Normal aortic valve

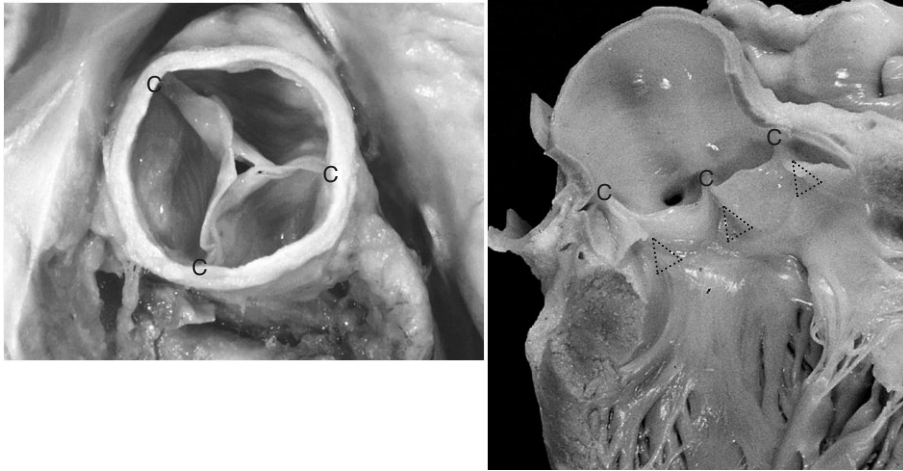


Fig. 1. Valvola aortica normale con tre cuspidi semilunari: si notino i triangoli intercuspidali. C=commissure.

sinusale dell'aorta ascendente, in corrispondenza dei seni di Valsalva. La configurazione delle cuspidi semilunari è pertanto a nido di rondine.

Le commissure sono costituite dal punto di maggior avvicinamento di due cuspidi semilunari adiacenti, in corrispondenza della linea che separa la porzione sinusale da quella tubulare dell'aorta ascendente (giunzione sino-tubulare). A differenza delle valvole atrio-ventricolari, si osserva una discontinuità a livello commissurale fra una cuspidi semilunare e l'altra. Al contrario, una valvola congenitamente bicuspidi consiste di due cuspidi semilunari di pressoché uguale ampiezza, due commissure, due triangoli intercuspidali e un rafe (Fig. 2). La disposizione delle due cuspidi è del tipo lato a lato in un terzo di casi e antero-posteriore (ventro-dorsale) in due terzi dei casi.

Il rafe consiste in un cordoncino fibroso disposto fra il centro di una cuspidi e la parete aortica (Fig.2). Esso rappresenta una falsa commissura, dal momento che raramente raggiunge la giunzione sino-tubulare e non mostra al di sotto un triangolo intercuspidale, a differenza dello pseudo-rafe della fusione commissurale reumatica. Gli osti coronarici, nella disposizione lato a lato, sono situati uno in corrispondenza di ciascun seno del Valsalva, mentre nella disposizione antero-posteriore sono situati entrambi nel seno anteriore.

Frequenti sono le anomalie congenite delle coronarie e particolarmente frequente è la dominanza sinistra del circolo arterioso coronarico.

La valvola aortica bicuspidi è un reperto frequente in cuori con altre cardiopatie congenite³, particolarmente nel difetto interventricolare, isolato o associato a coartazione aortica, o nella coartazione aortica isolata (Tab. II). Nella coartazione aortica dell'adulto, la frequenza di bicuspidi aortica può raggiungere il 40-50% dei casi. È interessante notare come l'incidenza di valvola aortica bicuspidi nella trasposizione completa delle grandi arterie (connessione ventricolo-arteriosa discordante) sia dell'1%, al pari pertanto alla incidenza

Bicuspid aortic valve

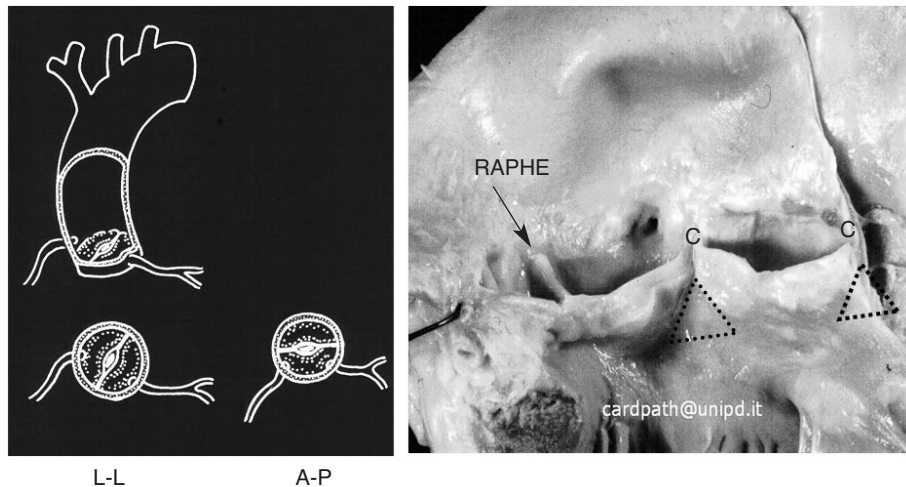


Fig. 2. Valvola aortica bicuspid con disposizione lato a lato (LL) o antero-posteriore (AP): si noti il rafe e l'assenza di triangolo intercuspide al di sotto.

Tabella II - Frequenza della valvola aortica bicuspid in associazione ad altra cardiopatia congenita.

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

AV = atrioventricolare; BAV= valvola aortica bicuspid; CHD = cardiopatia congenita; TGA = trasposizione completa delle grandi arterie; TOF = tetralogia di Fallot; VSD = difetto interventricolare. Duran et al, 1995³

nei vasi normocorrelati con connessione ventricolo-arteriosa concordante.

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi, studi embriologici hanno stabilito che le valvole aortica e polmonare normali hanno origine dalla fusione dei cuscinetti tronco-conali (4 cuspidi) e da cuscinetti truncali intercalati (2 cuspidi) (Fig. 3).

Embrioni dei ceppi di syrian hamsters con elevata incidenza di bicuspidia aortica hanno mostrato che la valvola aortica congenitamente bicuspid deriva da una difettosa fusione dei cuscinetti tronco-conali, dando origine ad una, invece che due, cuspidi sigmoidi, con una commissura "abortita" tipo rafe⁴.

Il risultato dell'errato sviluppo è uno spettro di valvole aortiche che varia

BAV Embriology

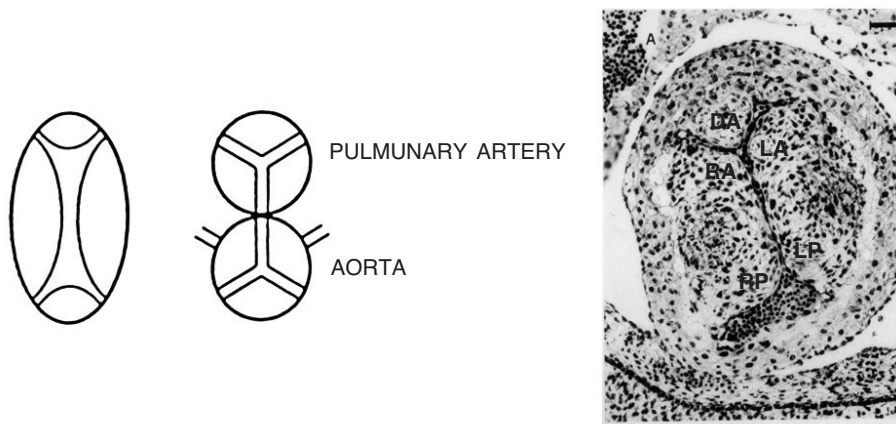


Fig. 3. Normale embriologia delle cuspidi semilunari aortiche e polmonari. Sans Coma et al, 1996⁴.

da tre cuspidi distinte con una modica fusione congenita commissurale a due cuspidi, con o senza rafe.

La valvola aortica bicuspidè è una cardiopatia congenita sporadica, come lo sono la maggior parte delle cardiopatie congenite. In rari casi la valvola aortica bicuspidè può essere una malattia ereditaria, trasmissibile secondo il modello mendeliano autosomico dominante⁵. In queste circostanze è stata identificata con tecniche di genetica molecolare una mutazione del gene NOTCH1⁶.

Ma la valvola aortica bicuspidè è spesso qualcosa di più che una semplice malattia valvolare, essendo frequentemente associata ad una dilatazione dell'aorta per meiopragia della tonaca media, e talora a coartazione aortica, al punto che si può parlare di sindrome della bicuspidia aortica. La valvola aortica bicuspidè comprende infatti un lungo spettro di anomalie associate e di complicanze.

Dilatazione dell'aorta ascendente

L'anulo-ectasia aortica e la dilatazione della porzione tubulare dell'aorta ascendente è una componente essenziale della cosiddetta "sindrome della valvola aorta bicuspidè". Essa è dovuta a una debolezza della tonaca media per frammentazione delle fibre elastiche e scomparsa delle cellule muscolari lisce (medio-necrosi)⁷, come osservato nella sindrome di Marfan.

Il 50% dei giovani affetti da valvola aortica bicuspidè mostrano un diametro aortico (anulus, seno, giunzione sino-tubulare, aorta ascendente) significativamente più largo che i controlli di pari età con valvola aortica tricuspide⁸. L'anomala valvulogenesi embrionale e la debolezza intrinseca della parete aortica possono trovare una comune spiegazione nell'origine embriogenetica sia delle valvole semilunari che della tonaca media delle grandi arterie dalla cresta neurale⁹. Che cosa spieghi la progressiva atrofia della parete aortica in

pazienti con valvola aortica bicuspidè è ancora misterioso. Sono state formulate varie ipotesi: apoptosi delle cellule muscolari lisce, deficienza di fibrillina, aumentata secrezione di metallo-proteasi, tutte condizioni che potrebbero spiegare la distruzione della matrice extracellulare e il rimodellamento aortico sia in pazienti con Marfan che con bicuspidia aortica.

Insufficienza aortica

La dilatazione della porzione sinusale dell'aorta ascendente risulta in anuloectasia che può dare origine ad insufficienza valvolare ¹⁰. I lembi possono mostrarsi normali, con solo ispessimento del margine libero: la loro ampiezza non è in grado di coprire interamente la radice aortica dilatata, dando luogo a rigurgito valvolare durante la diastole. Nelle varie serie di "surgical pathology" per insufficienza valvolare, la frequenza di bicuspidia aortica varia dal 5 al 20% dei casi (Tab. III).

Tabella III - Frequenza di valvola aortica bicuspidè nelle serie chirurgiche di insufficienza valvolare aortica.

Author	Year	Country	N.	RVD (%)	DEG (%)	IE (%)	BAV (%)	Others (%)
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

BAV = valvola aortica bicuspidè; DEG = patologia degenerativa dell'aorta ascendente in valvola aorta tricuspide; IF = endocardite infettiva; RVD = valvulopatia reumatica.

Dissezione aortica e morte improvvisa

La dissezione aortica è la più grave complicanza, spesso fatale, della sindrome della bicuspidia aortica ⁷. Trattasi di dissezione di tipo A della classificazione di Stanford, con breccia intimale situata a pochi centimetri sopra il piano valvolare aortico. La dissezione può essere limitata alla porzione intrapericardica dell'aorta e la rottura avviene generalmente nel sacco pericardico con tamponamento cardiaco. L'"esplosione" spontanea dell'aorta ascendente si verifica a causa della fragilità della parete per medionecrosi e frammentazione elastica della tonaca media (Fig. 4). Quando la dissezione rientra nel lume originario attraverso una breccia di rientro, la dissezione può divenire cronica con aspetto a "doppia canna di fucile" (Fig. 5).

La frequenza della valvola aortica bicuspidè nelle serie autoptiche di dissezione aortica varia dal 9 al 13%, significativamente più alta che la frequenza di 0.5-1.0% della valvola aortica bicuspidè nella popolazione generale (Tab. IV). Questo prova che la valvola aortica bicuspidè è di per sé un fattore di rischio di dissezione aortica ¹¹.

La dissezione aortica è una importante causa di morte improvvisa nel giovane (<35 anni) ¹². Nella nostra esperienza di oltre 450 casi di morte improv-

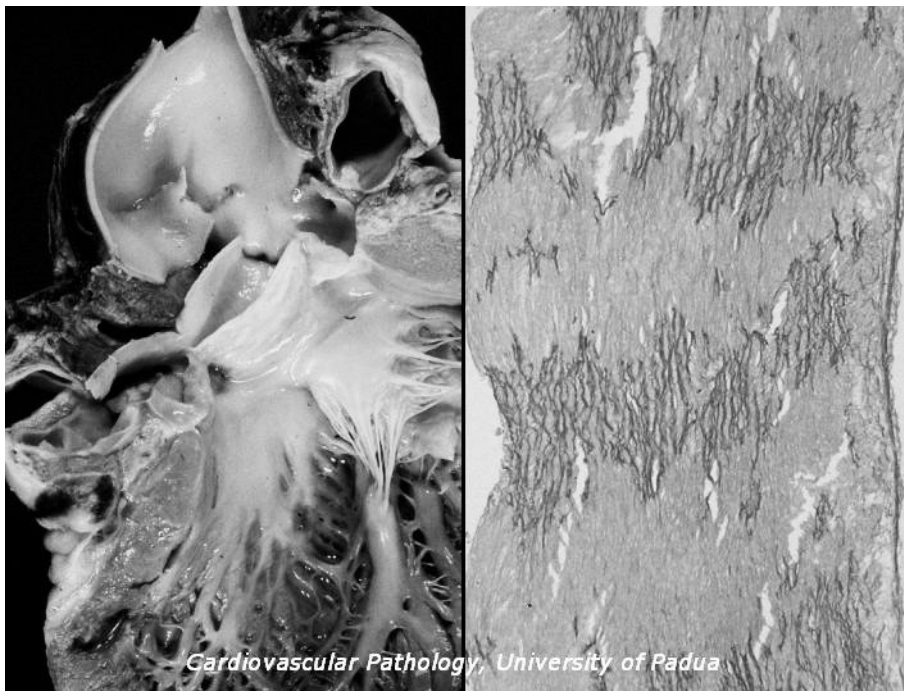


Fig. 4. Dissezione aortica spontanea con rottura esterna in cavo pericardico, tamponamento cardiaco e morte improvvisa in portatore di valvola aortica bicuspidale: si osservi la grande atrofia delle fibre elastiche alla istologia della parete aortica.

Tabella IV - Frequenza di valvola aortica bicuspidale nella serie autoptiche di dissezione aortica.

Author,	Year	N.	BAV (%)
Gore,	1952	85	13
Edwards,	1978	119	9
Larson,	1984	161	11
Giusti,	1990	87	12

BAV = valvola aortica bicuspidale.

visa giovanile, la dissezione aortica crea le cause nel 3.5% dei casi. In oltre la metà le dissezioni aortiche fatali sono avvenute in pazienti portatori di valvola aortica bicuspidale, vuoi isolata, vuoi associata a coartazione aortica (Fig. 6).

Stenosi valvolare aortica

La distrofia calcifica della valvola aortica bicuspidale può avvenire in storia naturale e può tradursi in una grave stenosi dell'orifizio valvolare (Fig. 7). La distrofia calcifica su bicuspidia aortica si verifica generalmente 5-10 anni prima che nei pazienti con stenosi calcifica di valvola aortica tricuspide ¹⁰.

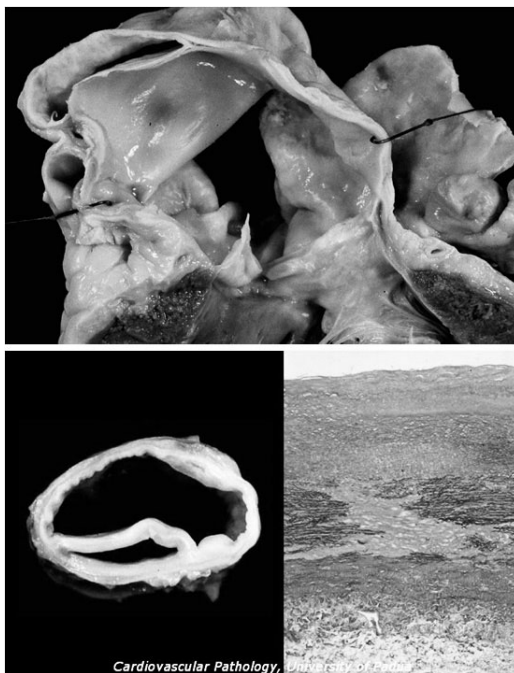


Fig. 5. Dissezione aortica cronica in valvola aortica bicuspide con aspetto dell'aorta a "doppia canna di fucile". Si osservi la grave atrofia elastica della parete.

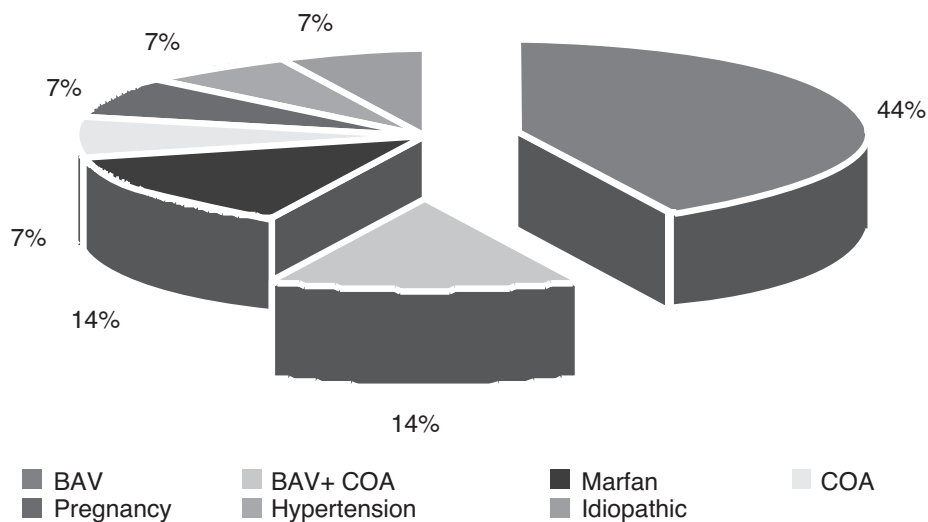


Fig. 6. Morte improvvisa giovanile da dissezione aortica: la gran parte si verifica in giovani portatori di valvola aortica bicuspide (BAV), isolata o associata a coartazione aortica (COA).

Nella serie di “surgical pathology” di stenosi valvolare aortica, la frequenza di bicuspidia aortica varia dal 31% al 46% (Tab. V).

Il concetto di sindrome della bicuspidia aortica comporta la sostituzione profilattica dell’aorta ascendente al momento della sostituzione valvolare, per stenosi o insufficienza, al fine di prevenire la possibile dissezione postoperato-

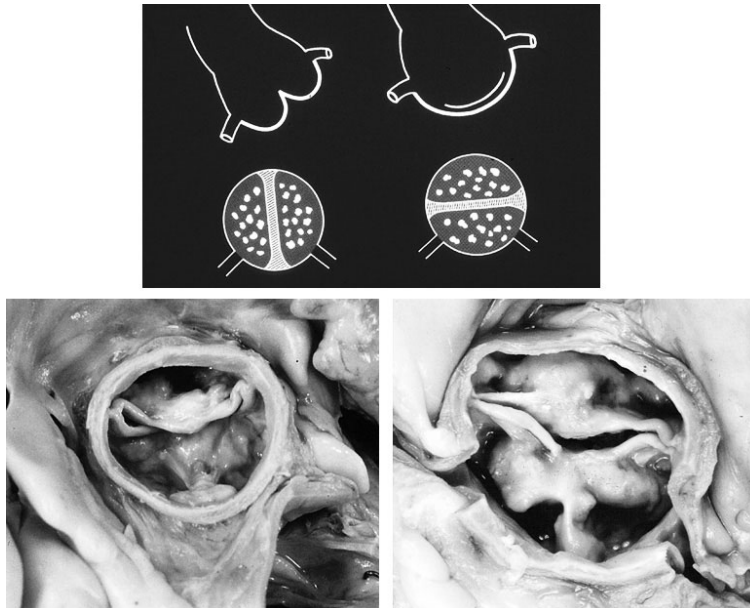


Fig. 7. Esempi di stenosi aortica calcifica su valvola bicuspidia.

Tabella V - Frequenza di valvola aortica bicuspidia nelle serie chirurgiche di stenosi valvolare aortica.

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

BAV = valvola aortica bicuspidia; RVD = valvulopatia reumatica.

ria. È stato infatti dimostrato che la dissezione aortica può avvenire a distanza dalla sostituzione valvolare più frequentemente in soggetti con valvola bicuspidia che tricuspidia, e può essere causa di morte improvvisa¹³ (Tab. VI).

L'intervento di Ross con sostituzione della radice aortica con autograft polmonare, se effettuato in pazienti con valvola aortica bicuspidia, può comportare a distanza dilatazione progressiva dell'autograft polmonare e insufficienza valvolare aortica, per la debolezza anche della parete polmonare intrinseca al concetto di sindrome della bicuspidia aortica.

Tabella VI - Complicanze a distanza in dissezione e morte improvvisa di pazienti con valvola aortica bicuspidi sottoposti a sostituzione valvolare.

	Group A BAV	Group B TAV	p
No. pts	50	51	
Late postoperative aortic dissection	5	0	<.0001
Late sudden death	7	0	<.0001
Mean ascending aorta diameter (mm)	48.4	36.8	<.05

BAV = valvola aortica bicuspidi; TAV = valvola aortica bicuspidi. Russo et al., 2002

Endocardite infettiva

La valvola aortica bicuspidi è un ben noto fattore di rischio per endocardite infettiva ¹⁴. Nella serie di "surgical pathology", essa rende ragione di una frequenza dal 9 al 27% delle malattie valvolari cardiache che predispongono a endocardite infettiva (Tab. VII).

Tabella VII - Valvulopatie native a rischio di endocardite.

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

BAV = valvola aortica bicuspidi; RVD = valvulopatia reumatica; MVP=mitral valve prolapse

Nelle recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia per la Prevenzione, Diagnosi e Trattamento dell'Endocardite Infettiva, la valvola aortica bicuspidi è stata elencata fra le condizioni cardiache in cui è indicata la profilassi antimicrobica ¹⁵. Fra i moderni fattori di rischio è ben nota l'iniezione endovenosa di oppiacei. I soggetti, portatori inconsapevoli di valvola aortica bicuspidi, che si iniettano eroina con siringhe non sterili e senza procedere a sterilizzare la cute nel punto di iniezione, sono ad altissimo rischio di endocardite infettiva (Fig. 8).

BAV and Infective Endocarditis

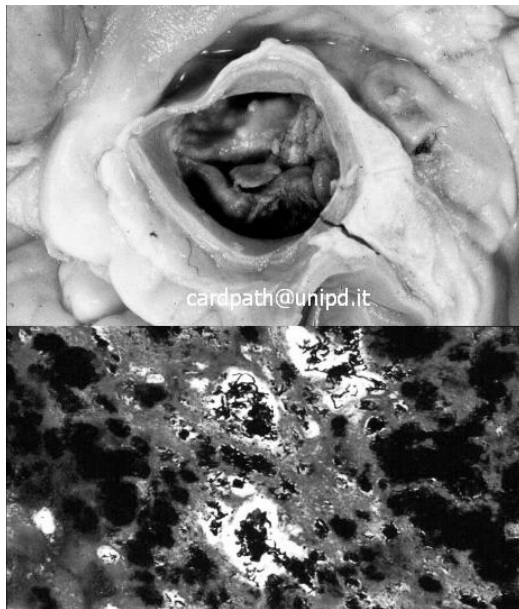


Fig. 8. Endocardite da stafilococco in giovane portatrice di bicuspidia aortica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G, De Dominicis E.* An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004; 93:661-3
- 2) *Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G.* Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005; 96:718-21
- 3) *Duran AC, Freseure C, Sans Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G.* Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4:581-90
- 4) *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 valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1996; 244:490-8
- 5) *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
- 6) *Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D.* Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270-4
- 7) *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; 26:1065-72
- 8) *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

- 9) *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 aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:830-2
- 10) *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 Cardio-Thorac Surg* 1990; 4:556-60
- 11) *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
- 12) *Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G.* Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50:290-300
- 13) *Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, Lanfranconi M, Colombo T, Vitali E.* Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1773-6
- 14) *Maizza AF, Thiene G.* Infective endocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1992; 7:482-487
- 15) *Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A.* 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; 25:267-76