

Alma Mater Studiorum-Università degli Studi di Bologna

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA

**METODOLOGIE DI RICERCA NELLE MALATTIE VASCOLARI E TORACICHE
XIX CICLO**

**LA CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA
VALVOLA AORTICA**

TESI DI DOTTORATO

Settore Scientifico Disciplinare MED/23

Coordinatore
Chiar.mo Prof
ANDREA STELLA

Dottorando
Dott.ssa SOFIA MARTIN-SUAREZ

Tutore
Chiar.mo Prof
ROBERTO DI BARTOLOMEO

Anno accademico 2005-2006

The noblest pleasure is the joy of understanding
Leonardo Da Vinci

INDICE

INTRODUZIONE

1. ANATOMIA DELLA VALVOLA E DELLA RADICE AORTICA ...pag 11-34

1.1 STORIA: LEONARDO DA VINCI E LA RADICE AORTICA

1.2 L'UNITA' ANATOMOFUNZIONALE:

1.2.1. STRUTTURA E RAPPORTI ANATOMICI

1.2.2. FLUIDODINAMICA

1.3 CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA VALVOLA E DELLA RADICE AORTICA

2.CONDIZIONI PATOLOGICHE DELLA VALVOLA AORTICA.....pag 35-41

2.1 STENOSI VALVOLARE AORTICA

2.2 INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

3.CHIRURGIA SOSTITUTIVA DELLA VALVOLA E DELLA RADICE AORTICApag 43-53

3.1 PROTESI MECCANICA

3.2 BIOPROTESI

3.3 HOMOGRAFT

3.4 AUTOGRAFT (ROSS OPERATION)

3.5 TUBO VALVOLATO COMPOSITO

4. CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA RADICE AORTICA.....pag 55-87

4.1 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLE PATOLOGIE DELLA RADICE/VALVOLA AORTICA E LORO CORRELAZIONE CON L'EZIOLOGIA E IL TRATTAMENTO CHIRURGICO

4.2 TECNICHE CHIRURGICHE DI SPARING AORTIC VALVE

4.2.1 REMODELING

○ STORIA E TECNICA CHIRURGICA

4.2.3 REIMPLANTATION

○ STORIA E TECNICA CHIRURGICA

**4.2.4 REVISIONE DEI RISULTATI CON LE TECNICHE DI
REMODELING E DI REIMPLANTATION**

**4.3 ALTRE TECNICHE RIPARATIVE E CONSERVATIVE DELLA
VALVOLA E RADICE AORTICA**

4.3.4 RIMODELAMENTO DELLA GIUNZIONE SINOTUBULARE

**4.4.4 CHIRURGIA RIPARATIVA DEI LEMBI VALVOLARI
AORTICI**

**5. CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA VALVOLA AORTICA IN
SPECIFICHE CONDIZIONI CLINICHEpag 89-110**

5.1 IL PAZIENTE MARFAN

5.2 LA VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

6. ESPERIENZA CHIRURGICA PRESSO IL NOSTRO CENTRO....pag 111-144

**6.1. RISULTATI DELLA CHIRURGIA DEGLI ANEURISMI
DELLA RADICE AORTICA CON LA “AORTIC VALVE
SPARING OPERATIONS” A BOLOGNA**

**6.2. CHIRURGIA RIPARATIVA DELLA VALVOLA E DELLA
RADICE AORTICA: LA TECNICA DI “REIMPLANTATION” CON
L’UTILIZZO DEL CONDOTTO DI VALSALVA. LA NOSTRA
ESPERIENZA**

**7. ATTIVITA' DI RICERCA SVOLTA DURANTE I TRE ANNI DI
DOTTORATO.....pag 145-186**

**7.1 CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA PARETE AORTICA NEI
PAZIENTI CON VALVOLA AORTICA BICUSPIDE**

**7.1.1 ANALISI MORFOLOGICA DELLA PARETE AORTICA IN 110
PAZIENTI CHIRURGICI CON VALVOLA AORTICA BICUSPIDE**

**7.1.2 ANALISI MORFOLOGICO DELLA PARETE AORTICA NEI
PAZIENTI CON VALVOLA AORTICA BICUSPIDE VS PAZIENTI CON
VALVOLA AORTICA TRICUSPIDE**

**7.2 LA BIOINGEGNERIA APPLICATA ALLA CHIRURGIA DELLA
RADICE AORTICA**

8. CONCLUSIONI DEL LAVORO.....pag 189-196

9. BIBLIOGRAFIA.....pag 197-227

10. RINGRAZIAMENTI.....pag 229-230

INTRODUZIONE

La chirurgia cardiaca si è sviluppata principalmente negli ultimi 50 anni grazie all'avvenimento della circolazione extracorporea. La chirurgia delle valvole del cuore, in questi anni, si è continuamente modificata ed è tuttora in fase di sviluppo. Nella “prima” era della chirurgia cardiaca, l’era anatomica, i chirurghi svilupparono numerose procedure e si sforzarono di ripristinare l’anatomia cardiaca normale, assumendo il fatto che ne sarebbe seguita anche una normale funzione. Il miglioramento delle conoscenze fisiopatologiche ha portato alla “seconda” era. Le protesi valvolari, sia meccaniche che biologiche, sono state disegnate in base alla sempre più approfondita cognizione delle caratteristiche emodinamiche, anatomiche e biochimiche. Contemporaneamente, nel mondo occidentale, l’epidemiologia della patologia cardiovascolare si è modificata, grazie anche al grande sviluppo di altre discipline della medicina: dalla medicina preventiva, alla microbiologia, alla cardiologia, alla farmacologia ecc. La patologia reumatica, che una volta era alla base della maggior parte delle valvulopatie, è stata soppiantata dalla patologia degenerativa dell’anziano e da malattie del tessuto connettivo con basi genetiche. Queste ultime, spesso vengono riscontrate in pazienti giovani. Come conseguenza di questo cambiamento del profilo dei pazienti affetti da patologia valvolare, si è reso necessario, ottimizzare le opzioni chirurgiche che vengono offerte al paziente, in base alle sue individuali caratteristiche. Arriviamo, così, alla “terza” era: l’era dove le conoscenze anatomiche e fisiopatologiche, vengono in qualche modo messe in relazione. Nascono i concetti di unità anatomo-funzionale: le valvole non vengono più considerate strutture indipendenti, ma parte di un contesto, dove il ventricolo, il miocardio, le coronarie, il pericardio, e le valvole stesse, interagiscono tra di loro. In questa era, si sono anche sviluppate, in maniera quasi “futuristica”, le metodiche diagnostiche: dalla tomografia

computerizzata (TC) tridimensionale, alla risonanza magnetica (RM) dinamica, all'ecocardiogramma tridimensionale, ecc. Il cardiocirurgo della "terza" era, di fronte a una valvulopatia, ha una visione della problematica a 360°: dalla anatomia dei lembi valvolari, alle strutture correlate, alla riserva miocardica, alla patologia sottostante, degenerativa o connettivale che sia, ecc. E' così che si è sviluppata la chirurgia "riparativa" e/o "conservativa" delle valvole cardiache.

Nella presente tesi vi è un'estensiva analisi delle differenti procedure chirurgiche conservative della valvola aortica. Vengono descritti il loro sviluppo, le tecniche, i loro risultati nel tempo. Le principali casistiche presenti nella letteratura internazionale vengono anche esse analizzate, così come l'esperienza presso il nostro centro con l'utilizzo di queste tecniche.

La chirurgia conservativa della valvola aortica, rappresenta un'opzione chirurgica di particolare interesse nel paziente di giovane età, in quanto la sostituzione valvolare aortica, sia con protesi meccanica che biologica, può condizionare in maniera particolarmente marcata, la vita del soggetto. Nel primo caso per la terapia anticoagulante e, nel secondo caso, per la precoce degenerazione della protesi. Come già accennato precedentemente, le connettivopatie giocano un ruolo importante in questa porzione di pazienti. E' per questo motivo che un capitolo è dedicato all'analisi della chirurgia conservativa in particolari condizioni cliniche come: la Sindrome di Marfan e la Valvola Aortica Bicuspide.

Alla fine della presente tesi, viene inclusa la ricerca svolta in stretta collaborazione con l'istituto di anatomia patologica. Abbiamo analizzato le caratteristiche istologiche della parete aortica nei pazienti con valvola aortica bicuspide. In un primo lavoro, sono stati confrontati i risultati di pazienti con valvola bicuspide vs. quelli con valvola tricuspide.

In un secondo lavoro, invece, si sono approfondite le caratteristiche nel gruppo di pazienti con bicuspidia.

Infine, un ultimo capitolo è dedicato alla ricerca svolta presso la Brown University (Rhode Island, USA) in collaborazione con il Dott. Richard A. Hopkins. La sua ricerca si basa sull'utilizzo degli homograft decellularizzati. Il nesso fra questo argomento, che comunque tratta una chirurgia sostitutiva e l'argomento della presente tesi dottorale, è precisamente il paziente, soprattutto il paziente giovane. La chirurgia conservativa cerca di riportare il paziente ad una situazione di normalità, con la propria valvola nativa, senza necessità di terapia anticoagulante, e possibilmente senza rischio di re-intervento. La ricerca degli homograft decellularizzati grazie alla bioingegneria, ha gli stessi obiettivi, cioè lo sviluppo del sostituto valvolare ideale che diventa funzionalmente e antigenicamente uguale alla valvola nativa. Si conclude quindi con quello che potrebbe essere un'interessante e vasto argomento di ricerca, e anche l'inizio di una "quarta" era della chirurgia cardiaca: l'era dell'ingegneria tissutale o della bioingegneria.

CAPITOLO 1
ANATOMIA DELLA VALVOLA E DELLA RADICE
AORTICA

CAPITOLO 1.1

ACCENNI STORICI: LEONARDO DA VINCI E LA RADICE AORTICA

Nel *folio 115 verso* del *Corpus of the anatomical Studies* nella collezione di Sua Maestà la Regina al Castelo di Windsor, Leonardo Da Vinci riporta numerosi disegni della valvola aortica così come la sua interpretazione delle diverse strutture. Nella traduzione di Keele e Pedetti (1) si testimonia come questo folio “ è uno dei più ricchi esempi della precisa e accurata metodologia di Da Vinci” ma anche “le pagine anatomiche più difficili da chiarificare di Leonardo”. Leonardo in queste pagine, descrisse in maniera accuratissima tutte le caratteristiche anatomiche della valvola e della radice aortica.

Il costante interesse di Leonardo per la valvola aortica viene dimostrato dalla frequente ricorrenza di disegni della struttura tricuspide della valvola aortica, indicando il fatto che era particolarmente attratto dalla sua simmetria. In più scrisse : “ *No mj legga chi non e matematico nelli mja principj*” (Non lasciare nessuno che non sia un matematico leggere miei principi). E’ ben conosciuto che la simmetria, già ben definita da Vitruvio come “la proporzione fra il tutto e le sue differenti componenti”, risulta nell’armonia, l’equilibrio e la proporzione come fu ben sottolineato da Leonardo. Weyl (2) documentò che nella scuola di Pitagora, il cerchio nel piano e la sfera nello spazio erano considerati le figure perfette per la loro simmetria e rotazione. In effetti, nei disegni di Leonardo, la valvola aortica tricuspide (ma anche quella quadricuspide) inserita in un cerchio appariva un perfetto esempio di simmetria e rotazione. (Fig 1).

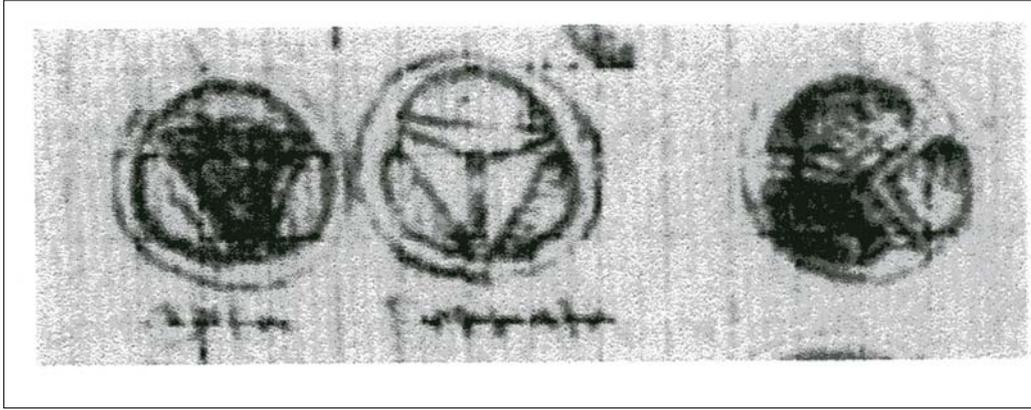
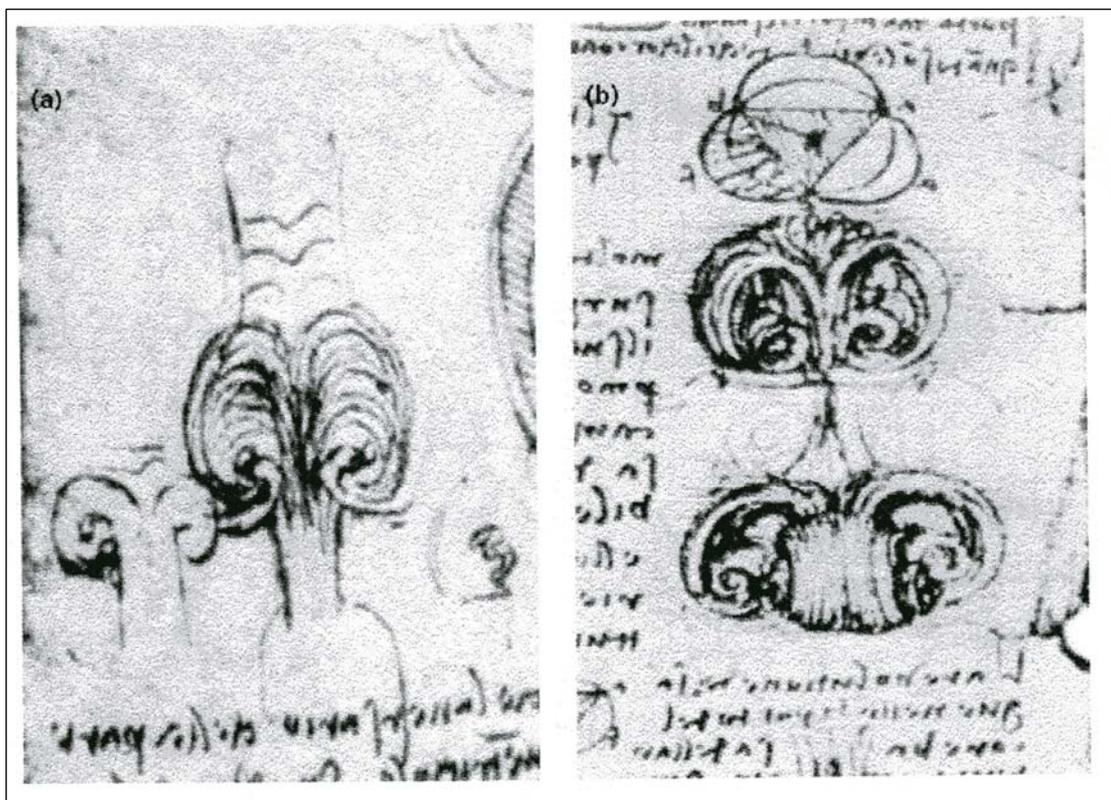


Fig 1.

L'interesse di Leonardo, come matematico non finiva soltanto con la simmetria geometrica della valvola aortica. Dato il suo interesse per la fluido dinamica, è possibile che considerassi la valvola aortica come un importante componente hemodinamico. In effetti, descrisse un metodo di osservazione anatomica, simile alla moderna "ingegneria inversa", dove ogni elemento veniva smantellato e analizzato (*"li uscjoli"* i lembi, *"l'infima bassezza"* lo scheletro fibroso). Leggermente diversa alla metodologia di Leonardo, la moderna "ingegneria inversa" prende da parte un oggetto, analizza il suo funzionamento e cerca di duplicarlo o migliorarlo (una pratica frequentemente usata oggi nei software e hardware dei computer). Quando ogni componente era stato analizzato, Leonardo intuiva la sua funzione e con una fervida immaginazione cercava di ricostruire il tutto. Inoltre, analizzando il flusso attraverso il vaso e i seni (fig 2) era stato in grado di capire come il compito della valvola aortica venisse svolto, in particolare per quello che riguarda l'apertura e la chiusura. In fine, in come in un moderno approccio,, descrisse la verifica sperimentale col un modello della valvola aortica *"fa questa prova dj vetro e moujcy dentro acqua e panico"*.

Seppure tutte le teorie di Leonardo avevano un'argomentazione sperimentale (esperienza), lui dava un'importanza fondamentale alla osservazione della forma per capire così la funzione. In fatti, nel *Codex Atlanticus*, scrisse “nessuno effetto in natura e senza ragione; intendi la ragione e non ti bisogna esperienza”: niente in natura è senza motivo; capisci il motivo e non avrai bisogno di esperienza).

Fig 2.



Il concetto di Unità funzionale e morfologica della valvola aortica viene introdotto già da Leonardo con una semplice domanda: “perche il buso della arteria aorto e triangolare” (perché l’orificio dell’arteria aortica è triangolare?)

Fu probabilmente Erasistrato (3), nel terzo secolo avanti cristo chi prima descrisse le tre membrane a livello degli orifici polmonari e aortici (tre membrane totalmente

sigmoidee). La rappresentazione grafica di una valvola aortica tricuspide (ma anche polmonare) è una delle prime nella storia della medicina, seppure Leonardo non scuse anche la possibilità che le stesse valvole avessero 4 o 2 lembi (fig 3).

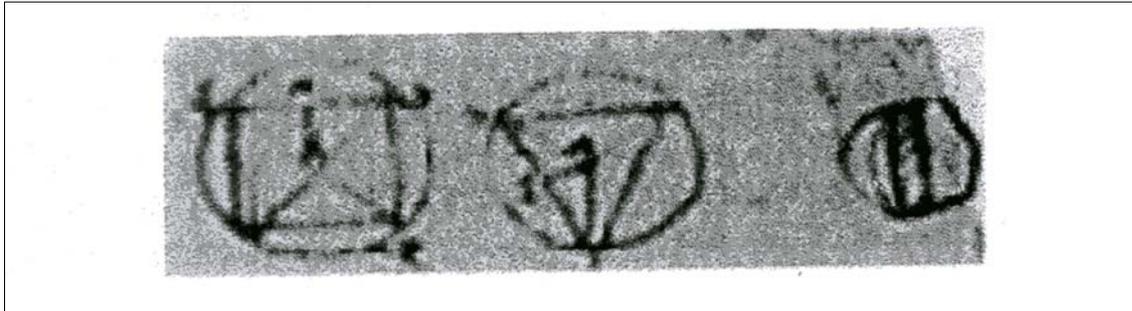


Fig.3

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. Il fatto è che l'incidenza della valvola aortica bicuspid è di circa 0,5-2% di ogni 100 neonati (4) ed è del 0.008% nel caso di valvola quadricuspide (5). Sicuramente, Leonardo aveva avuto scarse probabilità di riscontrare una valvola bicuspid e ancora di meno un quadricuspide nelle sue probabili 30 dissezioni anatomiche, se consideriamo che Simmonds (6) riporta soltanto 2 casi di valvola quadricuspide in un totale di 25 666 autopsie. Comunque, in suoi disegni (fig 3) , Leonardo, chiaramente differenziò tre chiare e diverse configurazioni anatomiche, che sembrano piuttosto un ragionamento geometrico che una riproduzione di una esperienza diretta. Continuò spiegando la ragione per la quale la configurazione con tre cuspid fosse superiore rispetto a quella con quattro. 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 che l'angolo retto del quadrato). In fatti, 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°. Spiegò che nel orificio quadrato della

valvola con quattro lembi, è più largo rispetto all'orificio triangolare inserito nello stesso cerchio. Di conseguenza, i lembi della valvola quadricuspide sono più deboli, perchè gli angoli di chiusura sono più remoti dalla base del triangolo, questa è la configurazione di apertura della valvola aortica (fig 4). In questo modo, Leonardo in modo semplice, anticipò il concetto di aumento dello stress dei lembi in presenza di malattie congenite. Questo concetto venne riconosciuto di gran importanza nella disegno e costruzione di protesi biologiche o nei casi di chirurgia conservativa della valvola aortica.

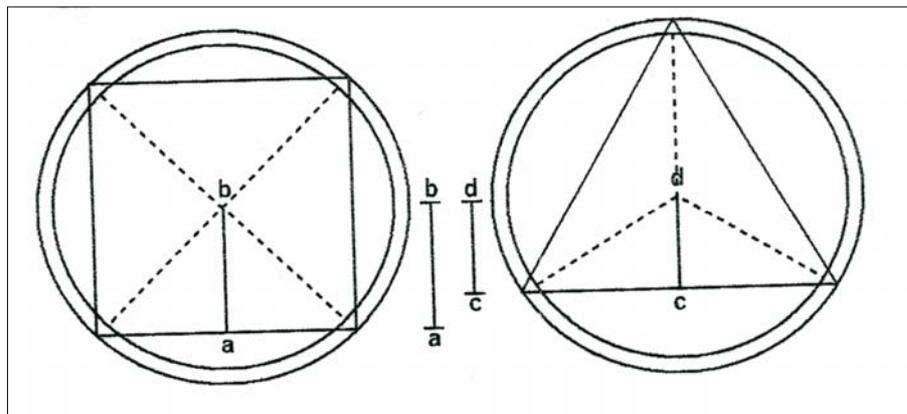


Fig 4.

Leonardo affermò anche che “*usscioli*” i lembi valvolari aortici sono la miglior soluzioni in termini di efficacia e durabilità perchè “*lla sagace natura provide dj durissima resistentia nella infima baseza del cerchi dellinpeto*” (la natura dispone una stretta resistenza nella parte più bassa del cerchio) (fig 5) (7,8).

Leonardo chiaramente capii che la durabilità della valvola era in gran parte dipendente dal fatto che i lembi valvolari aortici erano parti della parete aortica (fig 5). Dall'osservazione di suoi disegni si capisce 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. In fatti Sutton et al (9) indicò che i triangoli interleaflet, cono

cruciali nell'adeguato funzionamento della valvola aortica perché permettono il funzionamento indipendente dei seni. Bisogna ammettere anche che questo tipo di inserzione dei lembi è l'unico che rende possibile avere allo stesso tempo una apertura a configurazione triangolare e una chiusura a configurazione stellare. (Fig 2B).

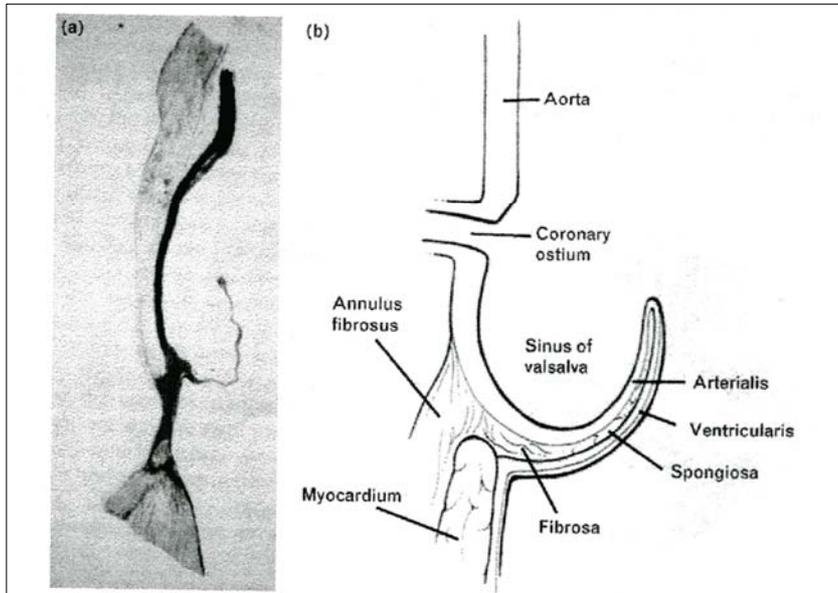
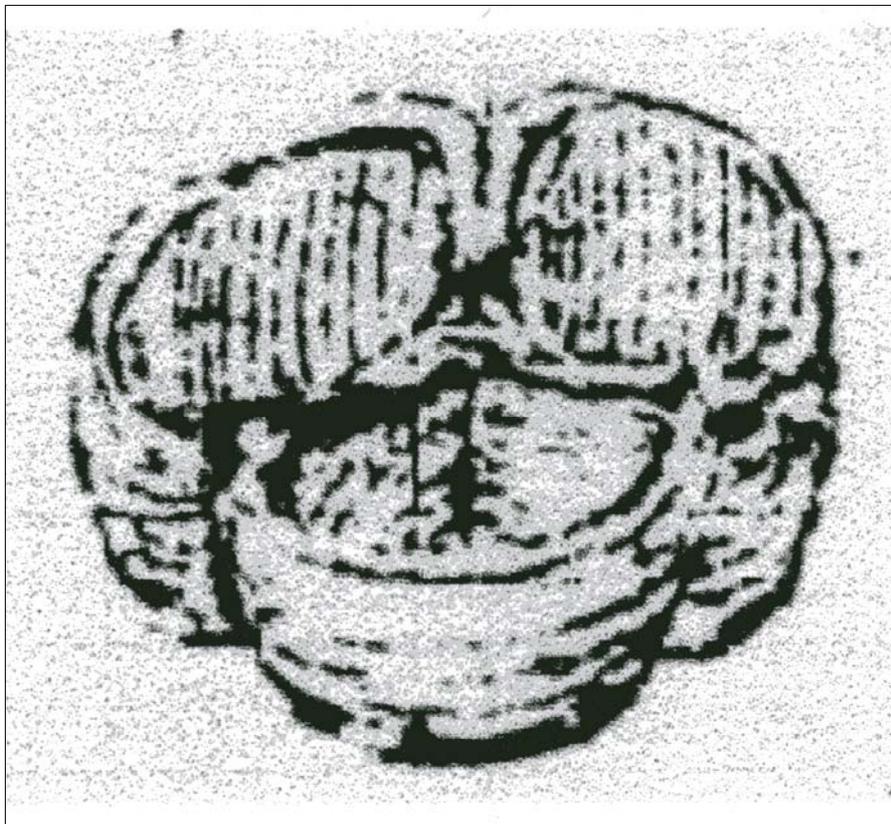


Fig 5

L'interpretazione di Leonardo della Funzione della funzione valvola aortica è basata soprattutto dal flusso del sangue attraverso la valvola aortica. Scrisse che la valvola aortica si apre dal sangue che “incide” e si chiude dal sangue che si “riflette” . Considerò anche che “l'impeto” del sangue va dal ventricolo verso l'aorta. Questo stira e dilata i lembi verso l'alto. Spiegò anche 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, a minore quando è più grande. Leonardo considerò che in presenza di sangue, la valvola aortica si divide in una parte centrale e la porzione laterale formando della circonvoluzioni a questo livello (fig 2 a). Con questa chiara descrizione dei vortici a livello dei seni, Leonardo semplicemente spiegava 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. Il

ruolo di seni di Valsalva nel meccanismo di chiusura della valvola aortica e l'interpretazione di Leonardo del flusso laminare e turbolento sono stati ampiamente descritti da Robicsek e Wells (10,11).

Finalmente, un altro importante ragionamento di Leonardo è quello riguardo la coaptazione dei lembi aortici. In fatti è chiaro che per Leonardo, l'area di coaptazione era d'importanza vitale nel mantenere le cuspidi chiuse, in modo tale che il sangue non tornassi in ventricolo. Capii che la coaptazione non accadeva a livello del margine libero ma a livello della “pancia” dei lembi (fig 6) .



Con le sue parole Leonardo aveva anche anticipato osservazioni soltanto dimostrabili mediante il microscopio. Il meccanismo funzionale della valvola aortica soltanto può essere spiegato dalla presenza di pieghe a livello della tunica arteriosa delle cuspidi aortiche. In effetti dagli studi di Gross e Kugel (12), sappiamo che i lembi valvolari aortici hanno le 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 e aumenta la superficie di coaptazione durante la chiusura. Questo è anche uno dei meccanismi grazie al quale la valvola aortica riesce a mantenere una corretta coaptazione in determinate situazioni dove la radice appare dilatata. Quindi grazie all’intuizione e il ragionamento di Leonardo, l’importanza dell’area di coaptazione nell’efficienza e durabilità della funzionalità della valvola vengono sottolineate. Sappiamo 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 considerassi la configurazione ticuspidè della valvola aortica, quella più forte e più resistente allo stress.

In conclusione, non soltanto Leonardo capì il ruolo del flusso del sangue attraverso i seni di Valsalva, che rappresenta la base del complesso meccanismo di chiusura della valvola aortica, ma anche fece un accenno all’importanza dello stress a livello dei lembi valvolari aortici, la coaptazione delle cuspidi e anche il concetto di anatomia funzionale a livello microscopico.

CAPITOLO 1.2

L'UNITA' ANATOMO-FUNZIONALE

1.2.1 STRUTTURA ANATOMICA E I SUOI RAPPORTI

Chirurghi ed anatomisti continuano a discutere riguardo alla terminologia più adeguata per descrivere l'aorta prossimale e la sua origine dal ventricolo sinistro. I testi chirurgici suggeriscono che le protesi valvolari vengono suture a livello dell'annulus (13, 14). Gli anatomisti, in contrasto, descrivono le inserzioni dei lembi con un profilo semilunare, ed stressano con il concetto che non si può parlare di un vero annulus tissutale se non tanto a una linea circolare che unisce i nadir dei lembi. Robicsek (6) nel 1991 e successivamente Sutton nel 1995 (9), hanno cercato di descrivere in maniera accuratissima la radice aortica e i suoi rapporti, così come definire la terminologia più adeguata.

La radice aortica è la porzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro dove sono alloggiati i lembi valvolari aortici. Si tratta di un'unità che funziona in relazione con l'aorta così come con il ventricolo sinistro. La radice aortica è conformata dai seni di Valsalva, i lembi valvolari e i triangoli interleaflet. La porzione muscolare che supporta la radice aortica suppone circa il 47% rispetto a quella fibrosa, questa ultima presente soprattutto sotto il lembo non coronarico.

I seni di Valsalva sono le porzioni espanse che separano il ventricolo e l'aorta. Questi sono quindi delimitati superiormente o distalmente dalla giunzione sinotubulare e inferiormente o prossimalmente, dagli attacchi dei lembi valvolari. Ogni seno viene nominato a seconda della coronaria che ne origina (coronaria destra, sinistra o non coronarica).

Le cuspidi, vengono in genere conosciute come lembi valvolari aortici, seppure potrebbero anche essere conosciuti come lembi ventricolari, in quanto sono in uguale

rapporto con l'aorta che con il ventricolo. Il punto di condensazione di collagene a livello dell'inserzione dei lembi è stato nominato annulus fibroso. Il corpo dei lembi fa riferimento alla più ampia superficie di essi. Il margine libero fa riferimento soltanto al bordo dei lembi, che bisogna chiaramente differenziare dalla superficie di coaptazione, che è considerata la lunula o superficie ventricularis dei lembi che vengono a contatto in fase di chiusura.

Quando la valvola aortica è chiusa. Ogni leaflet si mette in diretto contatto con i lembi circostanti, dalla periferia verso il centro. Verso la periferia, dove i lembi si inseriscono nella parete aortica c'è un aumento del tessuto fibroso conosciuti come commissure.

Sotto i nadir di ogni lembo, esiste una linea d'inserzione dei lembi costituita da tessuto fibroso, che seppure sono componenti della radice aortica, sono in stretta relazione con il ventricolo e sono soggette ai cambiamenti emodinamici. Sotto ogni commissura e fra ogni nadir di ciascun lembo, sono presenti i triangoli interleaflet. Tutte queste strutture, i seni di Valsalva così come i triangoli interleaflet sono in stretta relazione con diverse componenti del cuore come descritto nella tabella 1.

Tabella 1. Relazioni anatomiche fra le differenti componenti della radice aortica

Struttura della radice Aortica	Struttura in relazione
Seno non-coronarico	Atri sinistro e destro e seno trasverso
Seno coronarico destra	Atrio destro, spazio pericardio
Seno coronarico sinistro	Atrio sinistro, spazio pericardio
Triangolo interleaflet destro-non coronarico (setto membranoso)	Atrio destro, sistema di conduzione, lembo settale della valvola tricuspide e ventricolo destro
Triangolo interleaflet destro-sinistro	Spazio virtuale fra l'aorta e il tronco dell'arteria polmonare o infundibulo
Triangolo interleaflet sinistro-non coronarico	Atrio sinistro e ampia porzione del LAM

I triangoli interleaflet, quando misurati alla base dei seni , suppongono più del 54% del totale della circonferenza (Fig 1).

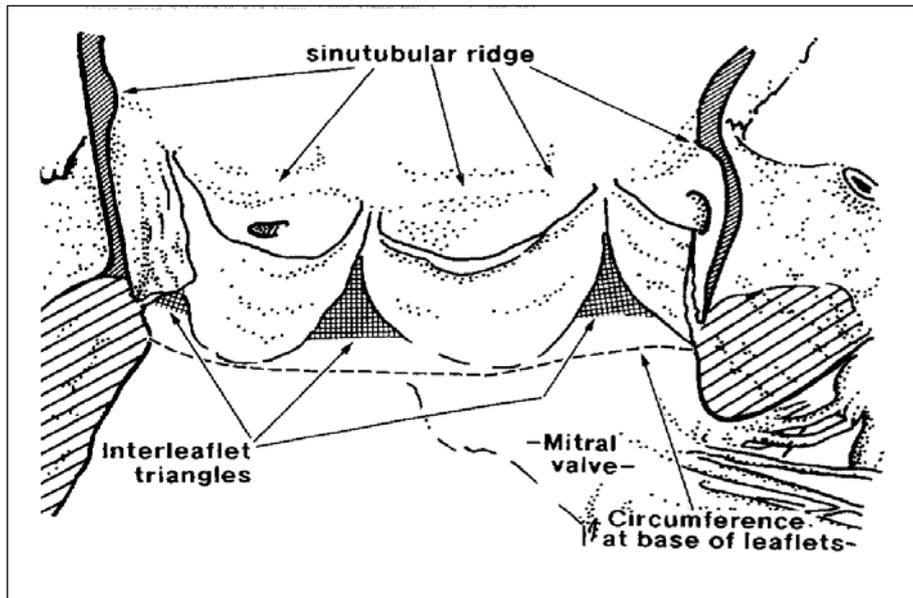


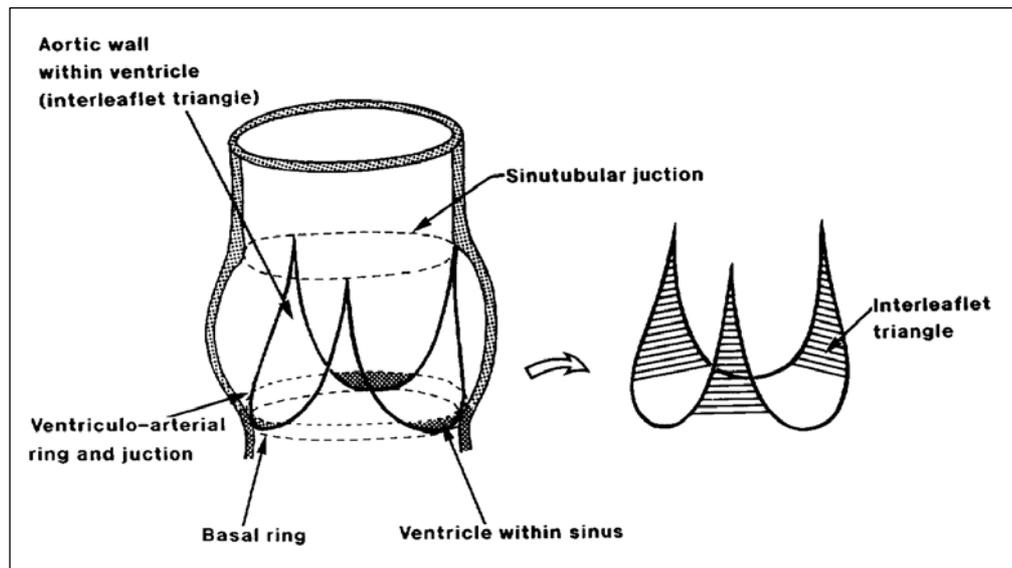
Fig.1

La giunzione sinotubulare è rappresentata dalla linea che unisce i punti più alti delle commissure ma è anche caratterizzata da un aumento dello spessore e delimita, distalmente la vera e propria aorta ascendente. Sottostante alla giunzione sinotubulare e adottando un profilo a modo di trifoglio, sono i seni di Valsalva. I seni di Valsalva si espandono verso la base dove di nuovo la circonferenza si restringe. I seni sono delimitati inferiormente dei lembi valvolari.

I lembi sono quindi la porzione della radice aortica che separa i componenti emodinamici fra l'aorta e il ventricolo e sono attaccati alle pareti della radice aortica. Gli apici di loro inserimenti costituiscono quindi la iunzione sinotubulare mentre i nadir sono a livello della giunzione ventricolo arteriosa, livello dove il tessuto fibroelastico della parete aortica si congiunge con la struttura ventricolare. Ogni lembo è costituito da un cardine, un corpo, una superficie di coaptazione e un nodulo centrale. Il cardine di

ogni lembo è l'area dove il lembo si inserisce a livello della radice aortica. A questo livello è presente un punto di condensazione di collagene che si continua per tutto il contorno semilunare d'inserimento del lembo. Questa struttura che era conosciuta come annulus fibroso, non è una struttura circolare ma piuttosto prende la forma di una corona con tre punte (Figura 2).

Fig 2



1.2.2. FUNZIONAMENTO DELL'UNITÀ ANATOMO-FUNZIONALE

Per capire il meccanismo della valvola aortica patologica è indispensabile conoscere il meccanismo di apertura e di chiusura della valvola normale.

I tre lembi della valvola aortica funzionano in interconnessione con la parete aortica dove sono inseriti in direzione laterale e inferiormente con la radice aortica (fig 1). Ed è per questo motivo che si parla ormai di unità anatomico-funzionale. La lunghezza del margine libero eccede la distanza intercommissurale, disposizione che permette la perfetta coaptazione senza pieghe durante la diastole ventricolare. Inoltre permette la corretta mobilità del lembo così come la completa apertura durante la sistole (15).

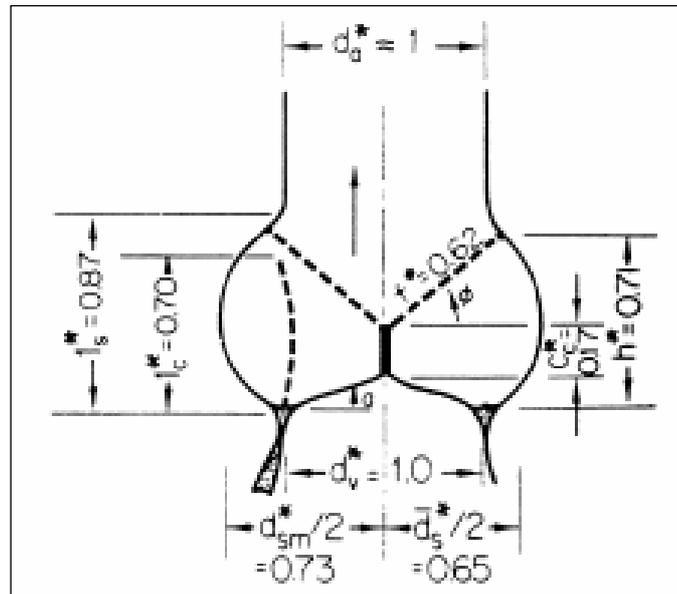


Fig 1 : Disegno schematico della radice aortica con le diverse dimensioni della valvola (a-d = (alpha) angolo dei lembi; c_c = altezza di coaptazione ; d_a = diametro aortico [le alter dimensioni sono riportate in relazione con $d_a = 1$]; d_{sm} = diametro massimo; d_s = diametro medio a livello dei seni; d_v = diametro dell'entrata; F = margine libero; H = altezza dalla base della valvola fino al punto più alto della commissura; l_c = profondità del lembo; l_s = larghezza del seno; θ = angolo del margine libero (16))

I primi studi sulla funzione della valvola aortica indicavano che l'apertura della valvola aortica era unicamente dovuta al passaggio veloce del sangue dal ventricolo (17). Questa visione arcaica dei “lombi dentro a un tubo rigido” continua comunque a persistere nella mente di molti cardiologi e cardiocirurghi, condizionando in questo modo la scelta chirurgica. Una migliore conoscenza della funzione della valvola aortica permette apprezzare il ruolo delle strutture adiacenti nel modulare i movimenti dei lembi. Un importante step in questa direzione è conoscere il ruolo che giocano i seni di

Valsalva nel delicato movimento dei lembi valvolari, la loro apertura così come la loro chiusura.

I seni, nominati di Valsalva nel diciassettesimo secolo dall'anatomista italiano Antonio Valsalva, sono, come descritto precedentemente, delle zone espanse della radice aortica che corrispondono con i tre lembi. La loro importanza fu prontamente e dettagliatamente da Leonardo Da Vinci, il quale a parte i grandi attributi come artista, architetto, anatomista, ingegnere militare, era anche esperto in idrodinamica. Era sicuramente intrigato da queste tre strutture che all'inizio sembravano soltanto provocare delle turbolenze al sangue. Leonardo con il suo ingegno, creò un modello, che oggi può essere considerato come il primo modello pulsatile, così come la prima valvola biologica, per riprodurre quello che sospettava accadesse nella valvola e radice aortica nell'umano.

Usando questo modello, Leonardo fu capace di dimostrare come un'importante quota di sangue usciva dal ventricolo con grande velocità seguendo un flusso lineare, mentre una piccola quota, invertiva il flusso, creando dei vortici fra i lembi valvolari e i rispettivi seni di Valsalva. Leonardo concludeva che queste correnti contribuivano alla chiusura dei lembi. Nelle sue descrizioni, come previamente raccontato, Leonardo menzionava come la struttura della valvola aortica fosse eccellente nella sua perfezione, semplicità e riproducibilità da parte dell'uomo. In maniera casuale, Leonardo disegnò la prima valvola cardiaca artificiale (18).

L'importanza dei Seni di Valsalva descritta da Leonardo (19) fu confermata nell'era moderna con i dati ottenuti da esperimenti in vitro (19, 20, 21) come anche in vitro (22).

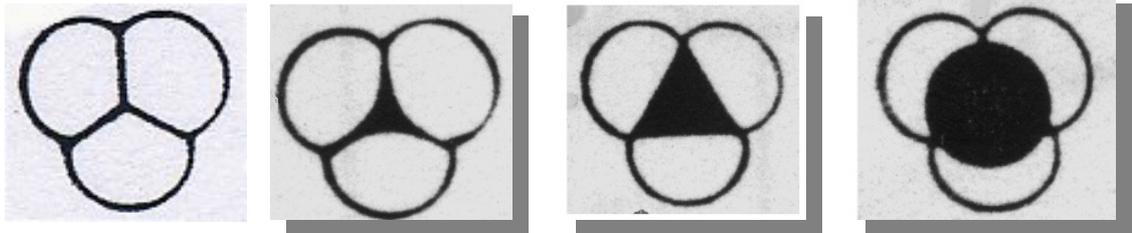
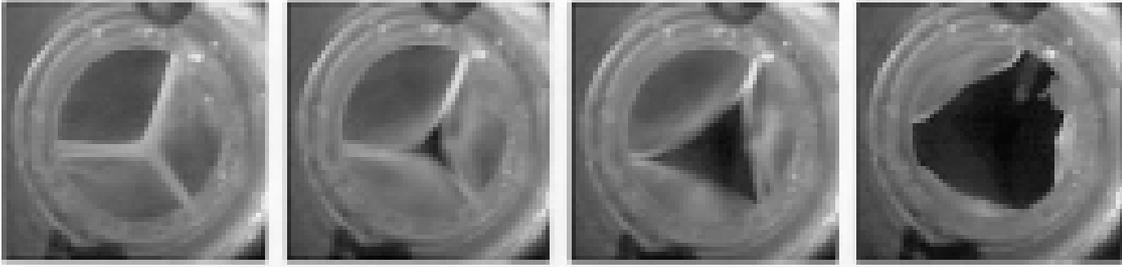
Oltre alle correnti che si creano a livello dei seni, questi modulano la funzione della valvola aortica in numerosi modi (23). Da una parte, la complicità della radice aortica fa sì che questa struttura subisca importanti cambiamenti dimensionali durante il ciclo cardiaco, includendo il diametro della giunzione aorto-ventricolare o ventricoloarteriosa e anche di quella sinotubulare, l'allungamento, l'espansione trasversale e anche la torsione (24). Questi cambiamenti moderano lo stress a livello dei lembi e minimizzando le turbolenze transvalvolari.

Le turbolenze vengono moderate nel seguente modo: durante la diastole, la tensione (secondo la legge di La Place, $TENSION = pressione\ transmurale \times raggio$) con i lembi coaptati è trasmessa verso le commissure e tirano queste verso l'interno. Quando la pressione ventricolare aumenta durante la sistole, la forza che trazione le commissure verso l'interno si azzerà. Inoltre, l'aumento di pressione a livello del ventricolo e della aorta, si traduce in un movimento verso l'esterno delle commissure, che creano in questo modo una tensione tangenziale a livello dei lembi, trazionando loro che cominciano ad aprirsi creando un primo orifizio a forma stellare. L'aorta ascendente aumenta di diametro di circa il 11-12%. Altri Autori come Greenfield and Patel (25) dimostrarono nei pazienti sottoposti a ad intervento cardiocirurgico, un aumento medio del diametro dell'aorta ascendente di circa il 0,14% per ogni incremento di mmHg un aumento del 11% durante la systole. In altri recenti studi Pang et al (26) dimostra come l'aumento di volume della radice aortica aumenta dal 22 al 40%. Vesely (27), conferma l'espansione del 5-7% della radice aortica, indotta dalla pressione ventricolare, prima che la valvola aortica si cominci ad aprire. Un interessante scoperta è quella di Wassenaar et al (28) e Chester et al (29), i quali hanno documentato una certa capacità contrattile dei lembi valvolari. E' comunque non ben chiaro se una "contrazione" dei lembi possa contribuire alla funzione valvolare.

Gli studi sopra indicati, dimostrano come quando il flusso aumenta da 0 a 30 cm/s, la valvola forma un orificio circolare, il flusso continua a passare velocemente attraverso anche per un breve lasso di tempo dopo che la pressione aortica si uguaglia a quella ventricolare, indicando che non è soltanto il gradiente di pressione la forza che modula il funzionamento dei lembi. Noble (30) dimostrò come la pressione ventricolare eccede quella in aorta ascendente soltanto nel 30-50% del tempo iniziale della sistole. Questo indica che il sangue, nelle fasi tardive della sistole, entra dentro alla aorta grazie a un suo momento piuttosto che a un gradiente di pressione ventricolo-arteriosa.

Questo fenomeno, chiamato fenomeno di Noble suppone il 4° paradosso del funzionamento della valvola aortica: 1. Le cuspidi cominciano ad aprirsi anche prima che ci cominci a formare un flusso ematico attraverso (come risultato dell'aumento della pressione intraventricolare che agisce nella componente ventricolare della valvola aortica) 2. Il flusso attraverso la valvola aortica continua anche dopo che le pressioni in ventricolo e in aorta si sono eguagliate o addirittura quest'ultima supera la pressione in ventricolo. 3. Come conseguenza dei vortici descritti da Leonardo, la chiusura della valvola aortica inizia quando il sangue sta ancora passando attraverso la valvola aortica. 4. I lembi stessi potrebbero avere una loro propria capacità contrattile. Sembra evidente che questi meccanismi non accadrebbero in mancanza di complicità a livello commissurale.

Nei seguenti grafici vengono rappresentati tutte le fasi di apertura della valvola aortica, passando dalla configurazione stellare, triangolare ed infine circolare.



A questo punto dell'analisi, sia dell'anatomia come della funzione della radice e della valvola aortica, sembra evidente che considerare la valvola aortica come un'unità singola composta da lembi valvolari è piuttosto riduttivo. I lembi valvolari aortici sono un componente dell'unità ANATOMO-FUNZIONALE, che interagiscono in maniera coordinata, permettendo la corretta chiusura e apertura dei lembi con il minore stress.

CAPITOLO 1.3

ISTOLOGIA DELLA VALVOLA E DELLA RADICE AORTICA

I lembi valvolari aortici sono costituiti da tre strati istologici ben differenziati: la tunica ventricolari, la spongiosa e la tunica fibrosa. Queste tuniche sono composte da differenti quantità di collagene, elastina e glicosaminoglicani. Nell'adulto giovane, le cuspidi aortiche sono conformate nel 55% di collagene e nel 13 % di elastina (31).

La tunica fibrosa, in continuità con la parte aortica e costituita fundamentalmente di collagene con un minimo quantitativo di elastina, e larghe fibre elastiche disposte in maniera circonferenziale (32) . La fibrosa viene considerata la tunica maggiormente sottoposta allo stress presso rio, e quindi è da quattro a sei volte più rigida nella direzione circonferenziale rispetto a quella radiale (33). L'acqua e i glicosaminoglicani sono i componenti della tunica spongiosa, che grazie a piccole perdite di connessione con le tuniche ventricularis e fibrosa, permette il scivolamento di esse fra di loro.

La tunica ventricularis, o anche conosciuta come l'inflow, è in diretta connessione con il ventricolo. Essa e la tunica più sottile rispetto alle altre due (ventricularis: 0,2 mm, Fibrosa : 0,4 mm) (33) contiene più elastina, e le fibre di collagene sono più disorganizzate rispetto alla disposizione presente nella tunica fibrosa.

Numerosi studi dei vasi ematici hanno riscontrato che le cellule sono allineate nella superficie del vaso seguendo la direzione del flusso, probabilmente come effetto dello shear stress. Uno studio sulle valvole aortiche ha documentato inoltre, come le cellule endoteliali coprono entrambi le superfici dei lembi, e disposte seguendo la direzione del flusso come accade nei vasi. In uno altro studio, viene dimostrato mediante microscopia elettronica come le cellule sono invece disposte in maniera circonferenziale parallela al bordo libero. Una disposizione circonferenziale inaspettata soprattutto nella superficie ventricularis in quanto è quella più sottoposta allo stress del flusso. Questo

riscontro suggerisce che l'allineamento delle cellule endoteliali sono determinate da forze diverse rispetto a quelle del flusso ematico. Come detto precedentemente le fibre collagene si dispongono in maniera circonferenziale in quanto è il modo che offre meno tensione alla apertura dei lembi in sistole e diastole. Le cellule endoteliali hanno un decorso parallelo alle fibre di collagene in quanto questo si comporta come un supporto strutturale (34).

La istologia della radice aortica si caratterizza per il graduale e progressivo aumento dello spessore dalla elastica aorta al muscolo del ventricolo. A livello della giunzione sinotubulare, tre ispessimenti si osservano a livello delle fibre elastiche (fig 1). Continuando inferiormente, l'architettura solitamente circolare viene interrotta da un notevole incremento del tessuto collagene. (Fig,1B). Il collagene comincia ad aumentare intersecandosi con le fibre elastiche, con un orientamento longitudinale, e circondate nella sua superficie endoluminale per altre fibre elastiche (fig 2). Proseguendo verso il basso, il tessuto collagene è più chiaramente definito, mentre le fibre elastiche cominciano a scomparire. A livello dei seni di Valsalva, (fig 2), le fibre elastiche si riducono di numero e le fibre collagene si separano in due strutture ben definite: l'annulus aortico e il lembo. A livello del lembo formano nella parte aortica quella che viene conosciuta come fibrosa, con disposizione delle fibre collagene come già previamente descritta. Una piccola densità di fibre si dirige anche verso la spongiosa. Sia la superficie aortica che quella ventricolare sono rivestite da cellule endoteliali e endocardiche rispettivamente.

A livello della base dei seni di Valsalva le fibre elastiche hanno una disposizione perpendicolare rispetto a quelle di collagene, essendo orientate verso il lume. A livello dei triangoli interleaflet, il tessuto è composto da un sottile, inizialmente circolare, strato di fibre elastiche con scarso materiale acellulare. Nella parte luminale c'è un piccolo e

sottile strato di fibre elastiche che si continuano con le cellule elastiche sottoendocardiche a livello del ventricolo. Le porzioni fibrose alla base del seno non coronarico e di quello sinistro vengono intersecate con lo scheletro fibroso del cuore.

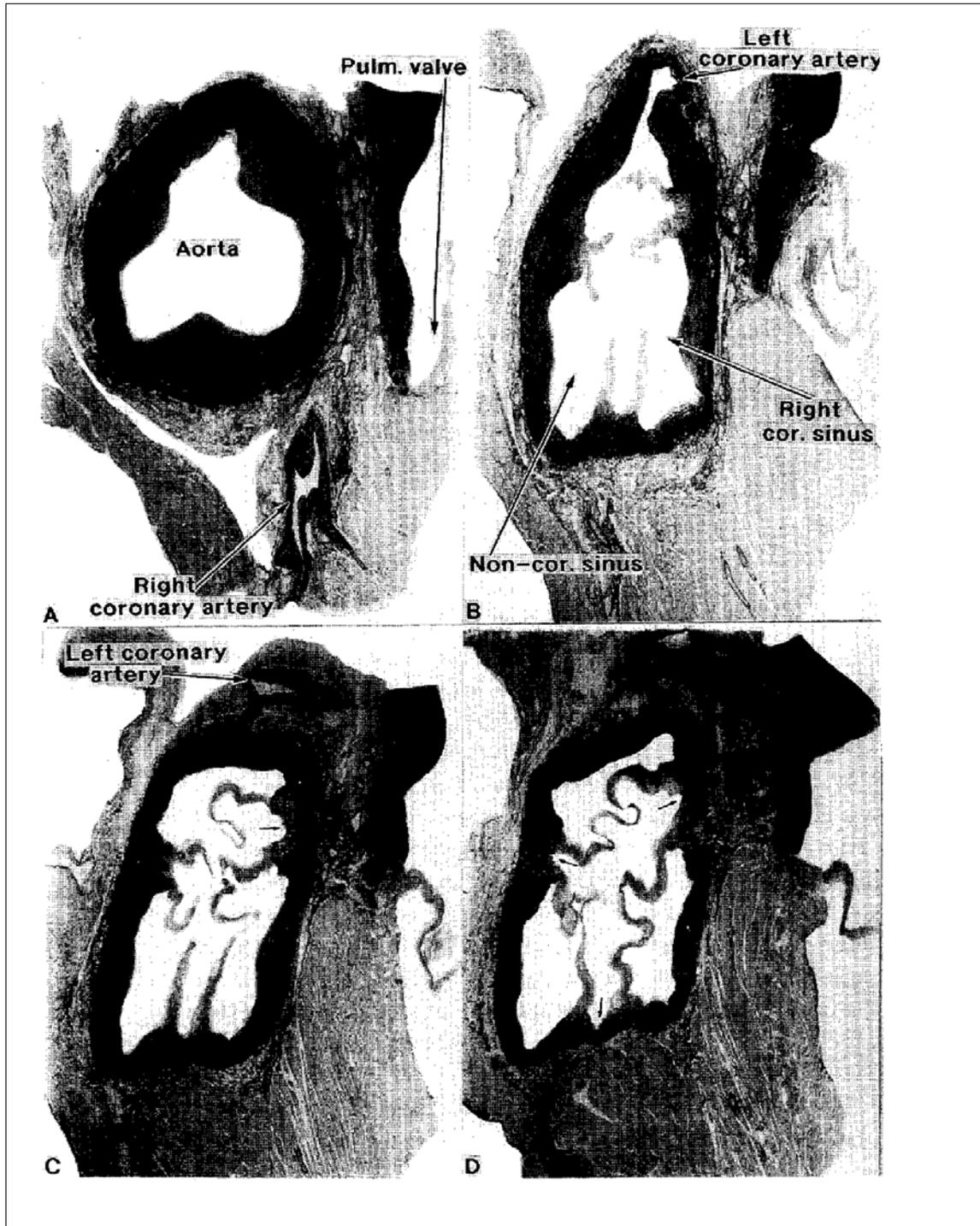


Fig 1, A, B C, D



Fig 2.

Uno studio recente ha dimostrato la vascolarizzazione della valvola aortica (16). Vasi sono stati trovati prevalentemente nel terzo basale delle cuspidi ed esteso dalle commissure fino a livello del margine libero. C'è significativa differenza nella presenza di vasi tra la porzione basale, di mezzo e il margine libero della valvola. Nessuna differenza tra le cuspidi.

L'innervazione della valvola proviene dal plesso dell'endocardio ventricolare ed è localizzato nella lamina ventricolare (35). L'intera cuspidi contiene fibre nervose ad eccezione del margine di coaptazione. La cuspidi non coronaria, non in rapporto con l'endocardio ventricolare, riceve innervazione dalle cuspidi adiacenti. La densità di innervazione decresce con l'età. E' poco chiaro se l'innervazione della cuspidi giochi un ruolo nel corretto funzionamento della valvola [24].

CAPITOLO 2
CONDIZIONI PATOLOGICHE DELLA VALVOLA E
DELLA RADICE AORTICA

CAPITOLO 2.1

LA STENOSI VALVOLARE AORTICA

Sebbene le valvole aortiche possano diventare stenotiche per cause differenti, nella gran parte dei casi si ha stenosi per malformazioni congenite o per degenerazione calcifica (1-2). La stenosi aortica isolata, in assenza di patologia mitralica, è poco frequente in caso di patologia reumatica cardiaca (1-4).

I mutamenti degenerativi che si hanno nel corpo umano coinvolgono anche valvola aortica e radice. L'età determina un ispessimento delle fibre collagene a livello delle cuspidi. Tali fibre sembrano anche perdere il loro orientamento, prevalentemente circonferenziale (5). Inoltre si verifica un aumento delle fibre elastiche dovuto comunque più a frammentazione delle stesse e non ad un aumento effettivo di numero (6). Altri cambiamenti correlati all'età includono un accumulo di prodotti di degradazione cellulare, come lipidi e calcio. Questo è dovuto a probabilmente ad un insufficiente meccanismo "scavenger" microvascolare nelle cuspidi valvolari (7). Il risultato è un aumento del grado di calcificazione (7,8), particolarmente nelle zone di maggiore stress meccanico per i lembi (9,10), che peraltro sono le zone di ancoraggio e le commisurali (10). Una volta iniziato il processo di calcificazione a livello della linea di ancoraggio del lembo, la distribuzione dello stress sulle rimanenti parti di cuspidi cambia e la calcificazione progredisce di solito lungo la linea di coaptazione (3).

Questi cambiamenti correlati all'età risultano nell'ispessimento della valvola e nella riduzione di distensibilità dei lembi (6,7,9, 10).

Sebbene il 64% dei pazienti con bicuspidia aortica abbia una vita normale senza sviluppare patologia, circa il 50% dei pazienti con stenosi aortica hanno una bicuspidia aortica (1, 13-15). La presenza di un rafe può cambiare la distribuzione di stress a livello delle cuspidi e portare a calcificazione. Comunque il reale meccanismo di

calcificazione nelle bicuspidie è tuttora sconosciuto. Edwards (16) ha proposto un trauma meccanico nella patogenesi. La lunghezza differente dei margini liberi dei due lembi ne determina un anomalo contatto, che produce tensione o trauma meccanico. Questo risulta in un focale ispessimento fibroso che porta a calcificazione distrofica. Quest'ipotesi spiega perché la stenosi è il risultato di un trauma dei lembi ma non spiega perché alcune valvole aortiche bicuspidi funzionino efficacemente senza creare problemi indefinitamente.

La stenosi aortica è considerata la più frequente complicanza della bicuspidia valvolare aortica. La sua manifestazione clinica all'età media di 56-59 anni è più precoce rispetto alla stenosi aortica degenerativa (età media di 62-72 anni). Peraltro la stenosi in valvole unicuspidi si ha ad un'età media di 48 anni (1).

Altre rare cause di stenosi aortica includono la malattia di Paget e l'insufficienza renale cronica, che in entrambe è di natura calcifica (17-18). La calcificazione coinvolge l'intera superficie del lembo. Altra rara causa di stenosi è l'ocronosi, importata da un disordine metabolico (19).

La storia naturale della stenosi aortica nell'adulto è caratterizzata da un periodo prolungato di latenza in cui morbilità e mortalità sono molto basse (20-22). La terapia medica durante questo intervallo di tempo consiste principalmente nella riduzione del postcarico. L'andamento della progressione della stenosi è impossibile da predire per un paziente specifico ma la diminuzione dell'area valvolare è solitamente circa 0,12 cm² per anno o un aumento di gradiente di pressione di circa 15 mmHg per anno (20). Lo sviluppo di sintomi come angina, sincope o scompenso cardiaco identifica un momento critico nella storia naturale della stenosi aortica (18-22). Dopo la comparsa di sintomi, la sopravvivenza media va da due a tre anni. Pazienti in scompenso cardiaco dovuto al deterioramento della funzione ventricolare sinistra sono deceduti in uno, due

anni. La morte improvvisa è possibile in pazienti con stenosi aortica ma non è stata documentata mai in pazienti senza sintomi. Deterioramento della funzione ventricolare sinistra o comparsa di sintomi sono forti indicatori di gestione chirurgica della stenosi aortica.

La diagnosi è solitamente confermata dall'ecocardiografia e/o dall'angiografia. La severità della stenosi aortica è espressa dal gradiente di pressione tra ventricolo e aorta come dalla misura (in riduzione) dell'area di orifizio aortico. Attualmente, un'area valvolare aortica $< 1 \text{ cm}^2$ e/o un gradiente medio ventricolo-aortico $> 50 \text{ mmHg}$, sono considerati indicazione alla chirurgia nei pazienti asintomatici con normale funzione ventricolare sinistra. Pazienti sintomatici o pazienti con deterioramento della funzione ventricolare sinistra dovuto alla stenosi aortica dovrebbero essere portati alla chirurgia precocemente anche in assenza dei sopraccitati criteri. Inoltre, pazienti con stenosi moderata possono essere sottoposti a concomitante chirurgia valvolare aortica quando altre indicazioni di chirurgia cardiaca necessitano un intervento più precoce (20-22).

CAPITOLO 2.2

L'INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

L'insufficienza aortica può derivare da patologia a carico della valvola, dell'aorta ascendente o entrambe (23). Le più comuni cause di insufficienza aortica sono da dilatazione della radice aortica (37%), da patologia post-infiammatoria o reumatica (29%), da incompleta chiusura di una valvola congenitamente bicuspidale (24%) e da endocardite infettiva (6%) (23).

Nella febbre reumatica, le cuspidi valvolari aortiche diventano fibrose e tendono a retrarsi. Questo causa la mancata coaptazione dei lembi durante la diastole e conseguentemente si avrà un rigurgito centrale (24). La fusione delle commissure può inoltre dare impedimento all'apertura della valvola, determinando stenosi associato a rigurgito. È importante ricordare che la patologia valvolare mitralica è regolarmente presente in caso di malattia reumatica cardiaca.

Altre cause primarie di rigurgito aortico sono l'incompleta chiusura e/o il prolasso di un lembo di valvola bicuspidale. La più frequente complicanza di una valvola bicuspidale è la stenosi (1,5, 22). Comunque tale malformazione valvolare risulta la principale causa di rigurgito aortico isolato, particolarmente in caso di assenza di dilatazione di radice aortica o di aorta ascendente (25). Questo tipo di insufficienza valvolare tende a verificarsi in età più giovane rispetto alla stenosi (13). Il prolasso usualmente interessa il lembo contenente il rafe, essendo il margine libero in questo più lungo. Sebbene meno frequente il prolasso di cuspidale può interessare valvole tricuspide (26).

L'endocardite infettiva può distruggere o causare perforazione di un lembo; alternativamente, vegetazioni sui lembi possono interferire su una corretta coaptazione. Come risultato si ha massivo rigurgito aortico (22).

Cause meno comuni includono traumi, rottura di una valvola congenitamente fenestrata e rigurgito associato a patologie sistemiche come il lupus eritematoso, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la sifilide e la malattia di Takayasu o il rigurgito associato alla malattia di Chron o di Whipple (22).

L'incidenza di pazienti sottoposti a chirurgia per rigurgito aortico puro secondario a patologia della radice aortica con successiva dilatazione è andata crescendo negli anni e oggi ammonta a circa il 50% dei casi (2). Diverse condizioni, che colpiscono la parete aortica, danno dilatazione della giunzione sinotubulare con secondario rigurgito aortico centrale (3). Cambiamenti correlati all'età che interessano la radice aortica e l'aorta ascendente includono accumulo di sostanza *ground*, frammentazione delle fibre elastiche, graduale sostituzione di cellule muscolari lisce con collagene e medionecrosi focale (27). Il risultato complessivo è un graduale irrigidimento della radice aortica che tende a dilatarsi con l'età (28).

Altre condizioni patologiche, associate a dilatazione della radice aortica, includono l'aortite (29-32), la sindrome di Marfan (33), la dissezione aortica (34), l'ipertensione (35), o altre patologie associate ad anomalie del connettivo come la medionecrosi cistica (36), la sindrome di Ehlers-Danlos (37) o l'osteogenesi imperfetta (38). Tutte queste condizioni non colpiscono inizialmente la valvola aortica ma la dilatazione della radice aortica e il conseguente rigurgito aortico centrale può secondariamente coinvolgere i lembi valvolari che diventano spessi e retratti, conseguentemente peggiorando l'esistente grado di rigurgito (22). L'isolata dilatazione di uno o più seni di Valsalva in assenza di dilatazione della giunzione sinotubulare, invece, non è causa di rigurgito valvolare aortico (3). Insufficienza aortica in associazione a difetto interventricolare perimembranoso è un'entità esclusivamente pediatrica e non verrà trattata nella tesi.

La storia naturale del rigurgito aortico in pazienti con insufficienza acuta è differente da quella di pazienti con progressiva insufficienza “cronica” (20-22). Un ventricolo normofunzionante non può sostenere un severo acuto sovraccarico di volume. Il rischio fatale di un rigurgito aortico acuto è più alto di un rigurgito cronico. In caso di insufficienza acuta i pazienti devono giungere rapidamente alla chirurgia, per l’incorrere di edema polmonare e shock cardiogeno.

Diversamente, un rigurgito aortico cronico, anche se severo, può essere tollerato per anni. La terapia medica nei pazienti con normale funzione ventricolare dovrebbe, oltre alla terapia diuretica, consistere nella riduzione del postcarico, in maniera da ridurre il volume di rigurgito e posticipare la sostituzione valvolare chirurgica (21). I pazienti con rigurgito cronico dovrebbero essere seguiti ecocardiograficamente, ad intervalli regolari, in modo da rilevare la progressione della malattia, che è generalmente non predittibile. La comparsa di disfunzione ventricolare sinistra è un “marker” precoce dei conseguenti sintomi, come angina, dispnea e scompenso cardiaco. Come in una stenosi aortica, una volta che il paziente diventa sintomatico, la condizione spesso deteriora rapidamente e la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco generalmente non supera i due anni. Si può verificare morte improvvisa, anche se non frequentemente e comunque si ha in pazienti precedentemente sintomatici (20-22).

Il rigurgito aortico è generalmente confermato all’ecocardiografia (39) e all’angiografia. Le indicazioni attuali per la chirurgia sono insufficienza valvolare acuta, insufficienza valvolare severa, associate o no a sintomatologia o a ventricolo sinistro dilatato (diametro telesistolico $> 55\text{mm}$), insufficienza ventricolare sinistra e pazienti sintomatici (20-22, 40).

CAPITOLO 3
CHIRURGIA SOSTITUTIVA DELLA VALVOLA E
DELLA RADICE AORTICA

Il capitolo riporta, brevemente, le attuali opzioni di sostituzione valvolare in modo tale da potere facilmente intuire la necessità di orientarsi verso interventi di conservazione di valvola nativa, in casi adeguatamente selezionati.

3.1 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CON PROTESI MECCANICA

Dal primo gesto chirurgico di sostituzione valvolare con protesi meccanica eseguito da Harken nel 1960 (1), una larga scala di protesi valvolari aortiche meccaniche sono state create e testate clinicamente. Di tutti i “devices” pionieristici, solo la protesi di Starr-Edwards® è stata accettata per lungo tempo e il suo modello *1200* e *1260* con sfera in Silastic è attualmente ancora impiantata. La performance a lungo termine (fino a 31 anni) di questa valvola è stata recentemente documentata da Lund (2). Non si sono verificate alterazioni strutturali nella serie in esame e l’incidenza di complicanze correlate alla protesi sono state le seguenti: tromboembolismo nel 2% di pazienti per anno (pz-anno), trombosi valvolare nello 0,06% pz-anno, sanguinamento correlato alla terapia anticoagulante 2,08% pz-anno, endocardite 0,38% pz-anno, “leak” paravalvolare, emolisi 0,1% pz-anno, con un totale di complicanze correlate alla valvola di 4,89% pz-anno. Considerando solo le complicanze maggiori, l’incidenza era di 2% pz-anno.

Per migliorare la “performance” clinica delle protesi meccaniche, sono state proposte prima le valvole con disco oscillante (3,4) e poi le valvole “bileaflet” che hanno raggiunto il massimo impiego con la valvola St Jude Medical, introdotta nel 1977 (5). Più lunghi tempi di follow-up hanno determinato il dominio di questo tipo di protesi (6-

8), ed hanno provocato altri concorrenti a disegnare valvole con miglior “performance” e più sicure (9-15).

La “performance” delle protesi “bileaflet”, oggi usate, è buona: alterazioni strutturali sono solo sporadicamente riportate; eventi tromboembolici e sanguinamento correlato alla terapia anticoagulante sono entrambe in un “range” di 1 a 1,5% pz-anno. Trombosi di valvola è rara e la sua incidenza è intorno allo 0,06% pz-anno. L’emolisi è intorno allo 0,1% pz-anno e “leak” paravalvolare intorno allo 0,25% pz-anno. Il reintervento si verifica con un’incidenza minore di 1% pz-anno. Tutti i dati riportati dipendono comunque dalle dimensioni e dalle caratteristiche della coorte di pazienti in esame e dalla durata del follow-up.

In definitiva, le protesi valvolari aortiche meccaniche (Fig.8) oggi in commercio hanno una buona “performance” ma non sono esenti da complicanze correlate. I pazienti necessitano una terapia anticoagulante a lungo termine, e rimane incerto l’impatto clinico e logistico della terapia

stessa nel tempo.

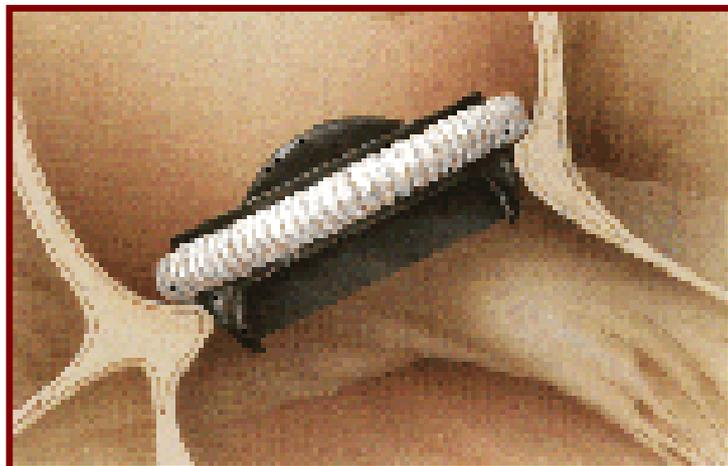


Fig.8: Protesi valvolare aortica meccanica

3.2 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CON PROTESI BIOLOGICA

Le bioprotesi non necessitano terapia anticoagulante permanente, minimizzando i rischi di tromboembolismo che si verifica nel caso di uso di protesi meccaniche nonostante l'uso di anticoagulanti orali. Inoltre, si evita inoltre gli inconvenienti logistici di questo tipo di terapia e si riduce il rischio di emorragia..

Numerose bioprotesi con stent (Fig.9) sono state introdotte nella pratica clinica durante le ultime tre decadi. Le bioprotesi di seconda generazione dei primi anni ottanta (la bioprotesi porcina Hancock II® e la bioprotesi pericardica Carpentier-Edwards Perimount®) hanno una migliore emodinamica e sembrano avere una maggiore durata rispetto a quelle di prima generazione degli anni settanta (Standard Hancock®, Hancock MO® e la Carpentier-Edwards® porcina) (16). Questo può essere solo attribuito alla bassa pressione di fissaggio nella serie più recente.

Myken ha dimostrato una sostanziale riduzione delle complicanze correlate alla valvola nelle bioprotesi comparate alle valvole "bileaflet" meccaniche. La libertà da complicanze nelle bioprotesi è stata del 74% contro il 59% del gruppo con protesi meccanica (17).

Il problema principale delle bioprotesi con stent è la loro durata limitata. Lesioni delle cuspidi, degenerazione, perforazione, fibrosi e calcificazione sono possibili complicanze che sembrano verificarsi più frequentemente nei pazienti più giovani, rispetto a quelli più anziani (18,19). Questo è probabilmente correlato all'aumentato metabolismo del calcio nei pazienti più giovani.

Attualmente, la valvola pericardica bovina Carpentier-Edwards® è la bioprotesi più frequentemente usata. La sua bassa incidenza di complicanze correlate, associata alla libertà da deterioramento strutturale di valvola del 93% a 12 anni in pazienti di età superiore ai 65 anni, fa di questa protesi il sostituto di scelta in questo gruppo (20).

Per migliorare la “performance” delle bioprotesi con stent, maggiore attenzione e sforzo sono stati spesi durante l’ultima decade nella realizzazione e nell’uso di biovalvole “stentless”, principalmente porcine (Fig.10). Queste valvole hanno migliori proprietà emodinamiche e sembrano anche avere migliori effetti benefici nel recupero della massa e della funzione ventricolare sinistra (16). Inoltre esse sembrano aver ridotto la mortalità a medio termine, se comparate alle bioprotesi con stent (21). La durata a lungo termine delle “stentless” deve comunque essere ancora provato.

Stimolati dai risultati favorevoli della Carpentier-Edwards® pericardica bovina, si è cercato di disegnare bioprotesi con stent realizzate intraoperatoriamente con pericardio autologo fissato con gluteraldeide. I risultati di questa tecnica non sono stati incoraggianti e l’idea è stata abbandonata (22).

In definitiva, le biovalvole evitano la terapia anticoagulante orale permanente, hanno una bassa incidenza di eventi tromboembolici e sanguinamento ma hanno il limite di un sostanziale deterioramento strutturale in pazienti di età inferiore ai 65 anni.



Fig.9: Protesi valvolari aortiche biologiche “stented”



Fig.10: Protesi valvolari aortiche biologiche “stentless”

3.3 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CON PROTESI HOMOGRAFT

Gli homograft hanno il vantaggio, analogo a quello delle bioprotesi, della mancata necessità di una terapia anticoagulante permanente. Hanno inoltre bassa trombogenicità. L'emodinamica è migliore rispetto a quella delle bioprotesi con stent e la loro “performance” clinica è eccellente (23-25). L'incidenza di complicanze, correlate alla valvola, è stata documentata da Lund (25): sanguinamento correlato alla terapia anticoagulante nel 0,09% pz-anno; embolismo nel 1,4% pz-anno, endocardite nel 0,6% pz-anno; degenerazione tissutale nel 4,5% pz-anno.

La disponibilità limitata e il deterioramento tissutale limita l'uso di homograft. La libertà da deterioramento tissutale nello studio di Lund è stato 62 e 18% a 10 e 20 anni rispettivamente. Questo era estremamente dipendente dall'età del donatore e del ricevente, considerando risultati migliori con riceventi di 70 anni e donatori di 30 anni. In questo caso, la libertà da degenerazione tissutale è stata di 91 e 64% a 10 e 20 rispettivamente. Inoltre la tecnica di impianto dell'homograft sembra essere un importante fattore predittivo. In teoria, due sono le tecniche usate per l'impianto: la sottocoronarica e la sostituzione dell'intera radice. Nello studio di Lund la sostituzione della radice ha avuto risultati migliori, in termini di degenerazione tissutale e di successivo reintervento di sostituzione valvolare. La libertà da degenerazione tissutale a

15 anni nel gruppo con sostituzione della radice è stata del 56% contro il 33% del gruppo con impianto sottocoronarico. Comunque il fatto che la popolazione consisteva principalmente di pazienti con impianto sottocoronarico, può avere influenzato i risultati dello studio.

Gli homograft (Fig.11) sono attualmente indicati nella sostituzione della radice aortica, nel trattamento di endocardite su valvola nativa o su protesi, con eccellenti risultati clinici e una libertà da endocardite ricorrente del 98% a 5 anni (26).



Fig.11: Homograft aortico

3.4 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA AUTOGRAFT POLMONARE:INTERVENTO DI ROSS

L'uso di autograft polmonare autologo è stato descritto per la prima volta da Ross nel 1967 (27). Un homograft è poi usato in posizione polmonare, per sostituire la radice polmonare stessa (Fig.12). La tecnica iniziale ha previsto l'impianto sottocoronarico e il follow-up a lungo termine della serie iniziale ha documentato un 23% di reinterventi per severo rigurgito dell'autograft (28). Attualmente, molti autori usano la tecnica di sostituzione della radice, a discapito della tecnica di inclusione (29-30). I vantaggi dell'autograft polmonare, rispetto all'homograft, includono una maggiore vitalità delle

cellule ed una maggiore durata; un vantaggio addizionale è il potenziale di crescita dell'autograft nei bambini (30). Comunque, poiché questa procedura implica la sostituzione di due valvole, l'intervento è piuttosto complesso e lungo rispetto all'impianto di un singolo homograft. L'intervento di Ross rimane, peraltro, la procedura di scelta in bambini e giovani adulti. In un recente studio di Elkins (31), la libertà da reintervento per fallimento dell'autograft è stato 90% a 8 anni e la libertà da reintervento per fallimento dell'homograft, in posizione polmonare, è stato 94% a 8 anni. Non ci sono stati eventi correlati alla valvola come tromboembolismo, sanguinamento o endocardite.

Un punto limite è la dilatazione dell'autograft polmonare, quando usato come sostituto di radice. La dilatazione si ha nell'immediato postoperatorio e progredisce nel tempo durante il follow-up (32). Comunque, quando è usata la tecnica dell'inclusione la dilatazione sembra essere minore e il potenziale di crescita preservato (29).

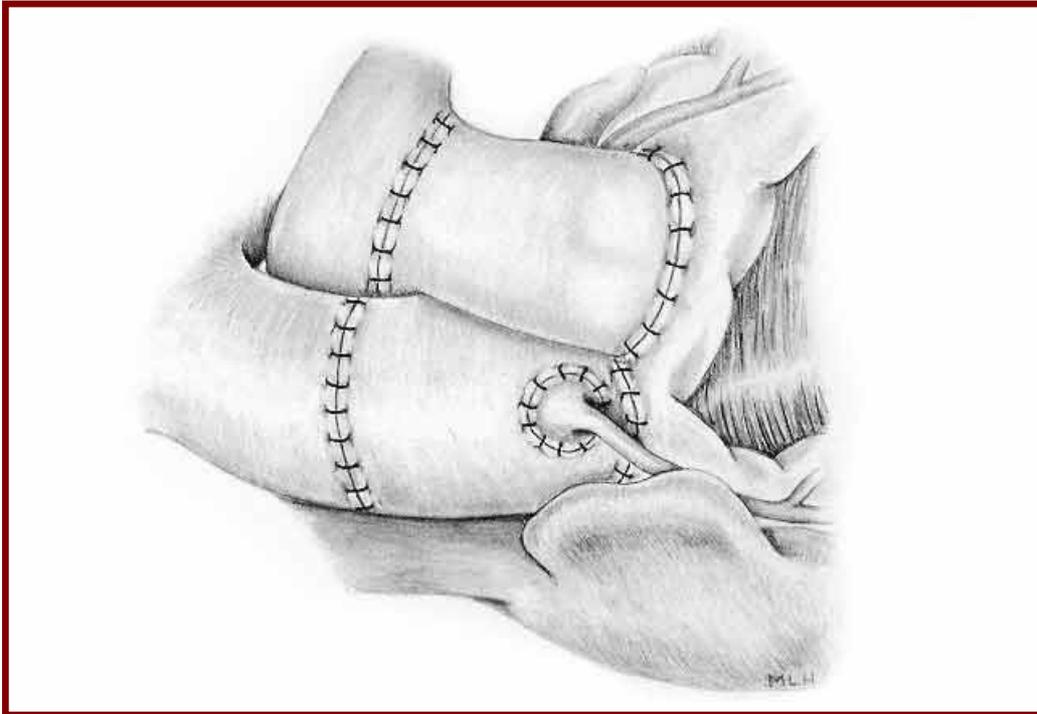


Fig.12: Procedura di Ross

3.5. SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CON 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 (33) nel 1968. Nel 1981 Cabrol e associati (34) modificarono l'intervento sulla radice aortica introducendo un secondo condotto protesico, congiungente gli osti coronarici e il graft aortico, per ovviare alle complicanze dell'intervento di Bentall. Più tardi Kouchoukos e associati (35) dimostrarono che la "Button Technique" risultava più sicura nel reimpianto coronario, in termini di bassa incidenza di pseudoaneurismi tardivi (Fig.13).

Le procedura ha garantito un prolungamento della aspettativa di vita ai pazienti affetti da diverse condizioni patologiche coinvolgenti l'aorta ascendente e la radice aortica (36,37). I risultati ottenuti con questa tecnica presso il nostro centro sono ottimali e

oggi, l'intervento di sostituzione della valvola aortica e della radice aortica con tubo valvolato composito, sia meccanico che biologico, secondo la tecnica di Bentall-De Bono, viene eseguito presso il nostro centro in maniera routinaria e sempre più frequente. Nonostante i nostri ottimi risultati in termini di morbi-mortalità perioperatoria e a distanza sono eccellenti, i problemi correlati alla presenza di una protesi valvolare, come già precedentemente elencati, persistono (38). 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.

In più, attualmente, presso il nostro centro, in caso di procedura di Bentall il condotto tubulare impiegato nella maggioranza dei casi è la protesi di Valsalva, *custom made* quando utilizzata con una bioprotesi e già in commercio per quello che riguarda la protesi meccanica. Più avanti, nella presente tesi si dedica uno spazio per descrivere i vantaggi e gli svantaggi di questo condotto.

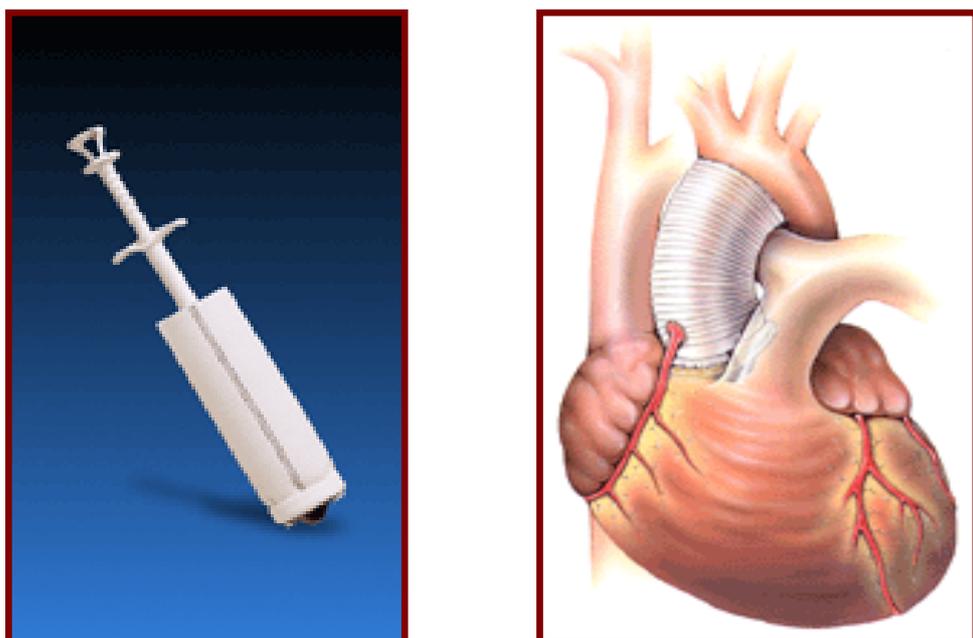


Fig.13 : Condotto valvolato aortico meccanico

CAPITOLO 4
CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA RADICE
AORTICA

CAPITOLO 4.1

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLE PATOLOGIE DELLA RADICE/VALVOLA AORTICA E LORO CORRELAZIONE CON L'EZIOLOGIA E IL TRATTAMENTO CHIRURGICO

4.1.1 INTRODUZIONE

Le tecniche riparative e ricostruttive della radice aortica sono state, negli ultimi anni, utilizzate da specifici e dedicati teams chirurgici, con risultati accettabili in termini di durata a lungo termine e con l'ottimo beneficio che suppone l'evitare la terapia a tempo indeterminato di anticoagulante e loro complicanze correlate (1-4). Una più ampia applicazione di questa tecnica è stata effettuata con la mancanza di conoscenza di quali sono i meccanismi che coinvolgono la patologia della radice aortica ed è stato soltanto negli ultimi anni che questa struttura è stata riconosciuta come un sistema emodinamico individuale che mantiene una corretta competenza valvolare aortica. La distorsione di uno o più componenti della radice aortica può risultare in una insufficienza valvolare aortica (5). La difficoltà nella riparazione della valvola aortica risiede nell'individuazione dell'esatta e precisa lesione che provoca l'insufficienza, e l'adeguata selezione delle manovre chirurgiche che coregono tale anomalia.

Nelle seguente lavoro viene presentata una semplice classificazione, proposta da El Khoury et al (6), delle varie lesioni che possono essere le responsabili dell'insufficienza valvolare aortica e dell'aneurisma dell'aorta ascendente, e le tecniche chirurgiche più appropriate in ogni caso. I più recenti sviluppi nella chirurgia dell'insufficienza valvolare aortica (rigurgito valvolare e patologia della radice aortica) (7), insufficienza valvolare e patologia dei lembi valvolari (8), e l'insufficienza valvolare in situazioni miste (patologia della radice e dei lembi) (9) vengono descritti.

4.1.2 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE

a. DESCRIZIONE ANATOMICA

L'anatomia della radice e della valvola aortica è già stata precedentemente descritta ampiamente. La radice aortica lavora come un'entità emodinamica individuale (5). La valvola aortica all'interno della radice aortica si comporta come una valvola stentless e i bordi della radice aortica, conosciuti come giunzione sino- tubulare a giunzione ventricolo- arteriosa, costituiscono lo stent nativo; l'integrità di tutti i questi componenti è essenziale nel corretto funzionamento della valvola quando i lembi valvolare aortici sono integri. In altre parole, l'insufficienza valvolare aortica accade quando uno o tutti i due "bordi" sono dilatati, i quali vengono riconosciuti, data la loro interdipendenza, come Annulus Aortici Funzionali (AAF). Questa denominazione è stata proposta da El Khoury, il quale ha ideato quello che è una classificazione funzionale della patologia della valvola e della radice aortica, tenendo considerazione di questo insieme di strutture come l'unità anatomofunzionale di cui abbiamo estensivamente parlato nei precedenti capitoli.

b. MECCANISMI DI REGURGITO VALVOLARE AORTICO

Ci sono due meccanismi principali implicate nel meccanismo di rigurgito valvolare aortico:

- Dilatazione dei AAF
 - o Aneurismi dell'aorta ascendente
 - o Aneurismi della radice aortica
- Patologia dei lembi valvolari aortici
 - o Prolasso

- Perforazione
- Retrazione

Ci sono dei casi in cui può essere presente insufficienza valvolare aortica in assenza di processi aneurismatici dei AAF e con lembi “inatatti”; in questi casi il meccanismo d’insufficienza valvolare aortica può essere il risultato di uno squilibrio anatomico fra i lembi e loro stent nativo.

c. CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE

La classificazione proposta da El Khoury et al è da qualche punto di vista molto simile a quella proposta da Carpentier per la valvola mitrale (10). Questa classificazione funzionale può essere soltanto applicata combinando i dati ottenuti con l’ecocardiogramma transesofageo preoperatorio e l’esame diretto della valvola aortica e della radice aortica.

L’obbiettivo di questa classificazione è di procurare una guida semplice che permetta una facile diagnosi ed identificazione delle principali anomalie in questi pazienti, e così agevolmente identificare quale è la manovra correttiva più adeguata, specifica per ogni anomalia.

La classificazione si basa principalmente nella valutazione di:

- a) Funzione dei lembi valvolare: normali, prolasso o retrazione
- b) Anatomia della radice: prima, dei bordi (AAF) (giunzione sinotubulare e ventricolo arteriosa) e i seni di Valsala.

Nella tabella sottostante viene riassunta la presente classificazione

Table 1. Functional classification

Type I	Normal-appearing cusp, FAA dilation 1a: distal ascending aorta dilation, (STJ dilation) 1b: proximal (Valsalva sinuses) dilation and STJ dilation 1c: isolated FAA dilation 1d: cusp perforation and FAA dilation
Type II	Cusp prolapse: excess of cuspal tissue or commissural disruption
Type III	Cusp retraction and thickening

STJ, sino-tubular junction; FAA, functional aortic annulus.

1. LESIONI DI TIPO I: LEMBI VALVOLARI AORTICI NORMALI CON DILATAZIONE DEGLI ANNULUS AORTICI FUNZIONALI

La motilità dei lembi valvolare aortici appare normale così come la struttura degli stessi. L'insufficienza valvolare aortica è il risultato dell'allargamento di uno o due AAF, che rappresentano i sostegni della valvola aortica. Il dislocamento verso l'esterno delle commissure è responsabile della mancanza di corretta coaptazione dei lembi, causando un'insufficienza valvolare centrale. Le lesioni di tipo I vengono a sua volta suddivise in altri sottogruppi:

Tipo 1a. Aneurismi dell'aorta ascendente

Tipo 1b. Aneurismi della radice aortico

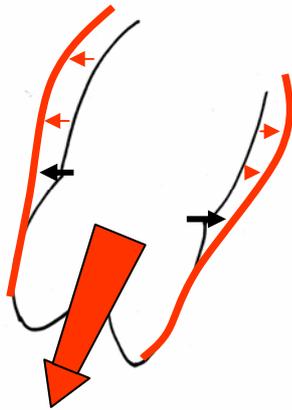
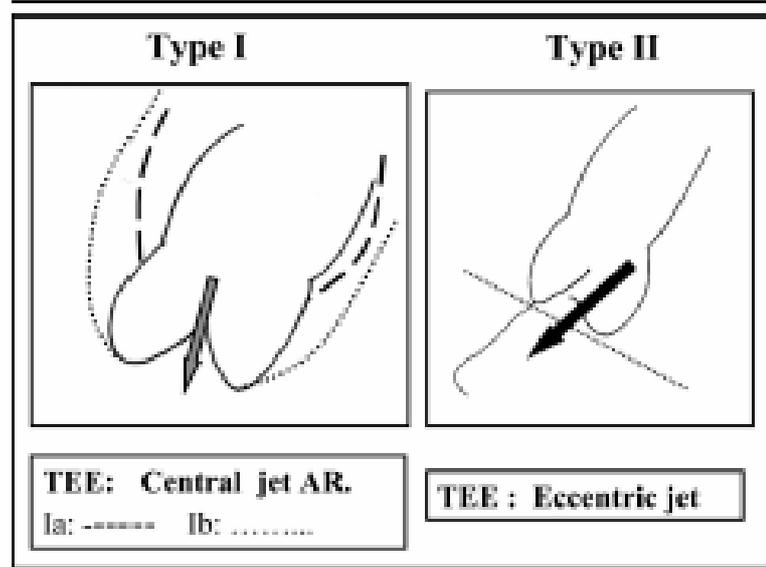
Tipo 1c. Dilatazione isolate dell'annulus aortico

Tipo 1d. (1p) Perforazione dei lembi di origine traumatico o infettivo

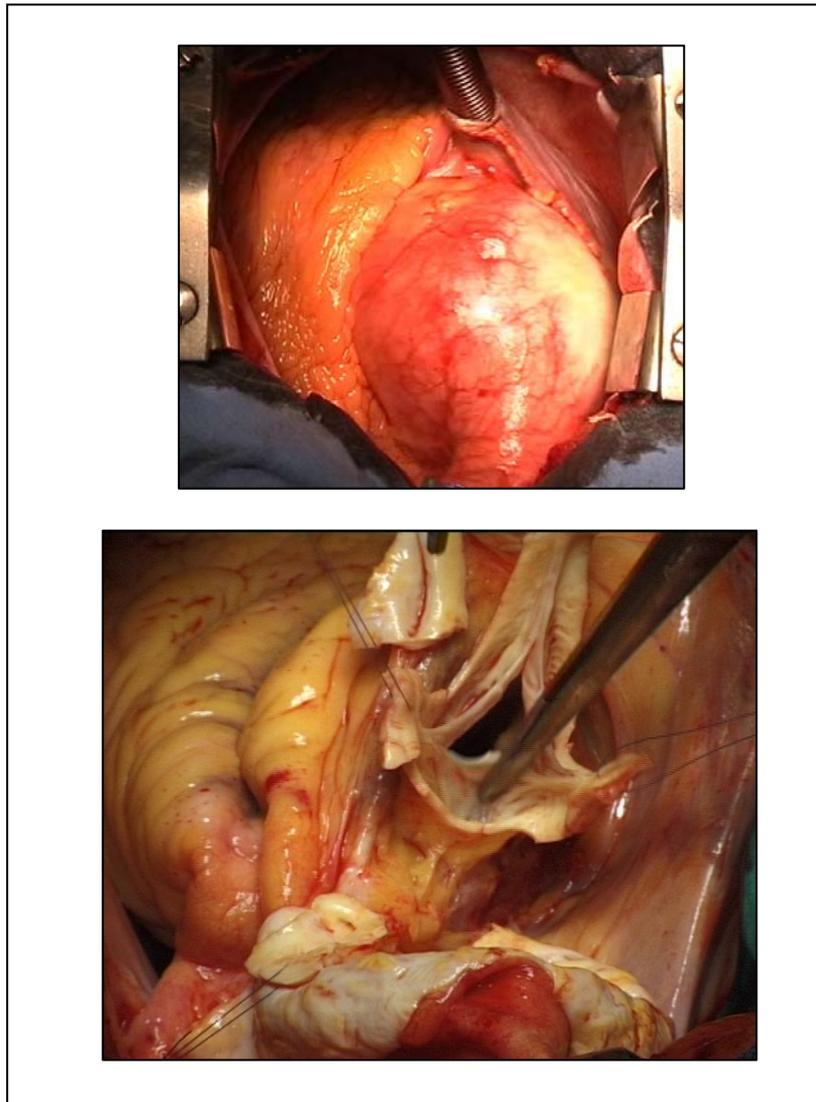
2. LESIONI DI TIPO II: PROLASSO DEI LEMBI

In questi casi uno o più lembi sono prolassanti, sotto i livelli normali di coaptazione. Con il tempo, queste lesioni, danno luogo, inesorabilmente ad un allungamento del bordo libero del/dei lembo/i, caratterizzato dalla presenza di tessuto in esubero.

Figure 1. Type Ia, Ib and Type II following the AR classification



Tipo 1a. Aneurismi dell'aorta ascendente



Tipo 1b. Aneurismi della radice aortico

3. LESIONI DI TIPO III: MOVIMENTO RIDOTTO DEI LEMBI

Una o più cuspidi non raggiunge la cuspidi opposta, dovuto a movimento ridotto del lembo secondario a fibrosi o calcificazioni.

d. EZIOLOGIA

- Tipo I:
 - Tipo Ia: lesione tipica secondaria alla progressione della degenerazione aneurismatica a livello della giunzione sinotubulare. Con una certa frequenza è anche associata con degenerazione aneurismatica dell'arco aortico.
 - Tipo Ib: tipicamente presenti nei pazienti affetti da sindrome di Marfan, o altre connettivopatie.
 - Tipo Ic: raramente si presenta una dilatazione esclusiva dell'annulus aortico o giunzione ventricolo arteriosa. Piuttosto, la dilatazione di questa struttura fa parte di un complesso patologico dove sono coinvolte altre strutture della radice aortica. Quando viene riscontrata come lesioni isolata, spesso accompagna altre patologie degenerative come la patologie della valvola mitrale o arteriosclerosi coronarica.
 - Tipo Ic: spesso associata a lesioni di Tipo Ib o anche patologie più complesse come nei casi di valvola aortic bicuspid.

In tutti i questi casi il risultato finale è una mancanza di coaptazione centrale dei lembi valvolare aortici nel versante aortico, determinando un rigurgito centrale che viene definita preoperatoriamente mediante ecocardiogramma.

- Tipo Id (Ip): lesioni correlate con lesione traumatica dei lembi o secondarie ad endocardite infettive, attive o spente.
- Tipo II: Il prollasso valvolare aortico può essere isolato e con eziologia non ben precisata. In altre occasioni il prollasso può essere secondario ad un processo degenerativo secondario all'età e l'ipertensione. E' anche frequentemente

presente nelle fasi tardive delle lesioni di tipo Ib, quando l'insufficienza valvolare aortica protratta, progressivamente deteriora le cuspidi coronariche. Nella dissezione aortica acuta di tipo A, i lembi valvolare aortici sono frequentemente, strutturalmente normoconformati e l'insufficienza valvolare aortica è risultato del distacco delle commissure che provoca il prolasso dei lembi e quindi una lesione di tipo II. I recenti sviluppi nelle tecniche di riparazione della valvola aortica e sostituzione della radice aortica, ci ha portato ad un ampio e nuovo rango di lesioni iatrogene. La distorsione delle commissure può essere artificialmente creata negli interventi di sparing o durante l'impianto di valvole biologiche stentless in posizione sotto coronarica. Il prolasso del lembo coronarico destro può anche presentarsi come conseguenza e risultato della presenza di un difetto interventricolare di tipo restrittivo.

- Tipo III: sono presenti nella patologia reumatica o nella degenerazione calcifica dell'anziano. La patologia reumatica è responsabile della fusione delle commissure e della retrazione delle cuspidi. L'ipertrofia dei noduli d'arancio sono un chiaro esempio di come il tessuto fibroso presente in una cuspidi possa essere responsabile di un grado diverso d'insufficienza valvolare aortica.

4.1.3. PROCEDURE CHIRURGICHE

a. LESIONI TIPO I

- Tipo Ia: Le lesioni di tipo Ia vengono trattate con una riduzione della circonferenza della giunzione sinotubulare. Idealmente, il diametro deve corrispondere approssimativamente il diametro dell'annulus. La riduzione della giunzione sinotubulare solitamente si ottiene con la sostituzione dell'aorta

ascendente con un tubo di dacron di diametro appropriato, tenendo conto di ricollocare in maniera precisa le tre commissure. Se l'aorta ascendente e di dimensioni normali e la giunzione sinotubulare soltanto lievemente dilatata, si può facilmente ridurre plicando la parete fra le commissure.

- Lesioni Tipo Ib: queste lesioni vengono trattate con le tecniche di sparing come la remodeling di Yacoub o la reimplantation di T.David, già ampiamente discusse altrove.
- Lesioni Tipo Ic: quando appare come lesione isolata, la procedura più appropriata è la anuloplastica sotto-commissurale, associata a plastica della giunzione sinotubulare.
- Lesioni Tipo Id: solitamente vengono trattate con la chiusura con patch in pericardio autologo. Quando i difetti di tessuto sono molto ampi, può essere usato un segmento di lembo della valvola tricuspide in quanto in teoria presenta minor rischio di ulteriore calcificazione nel tempo. Nei casi di perforazione da endocardite attiva, i bordi dell'incavo devono essere resecati ampiamente, per assicurare che la plastica viene eseguita su tessuto sano.

b. LESIONI DI TIPO II:

Il prolasso dei lembi viene trattato mediante la plicazione del bordo libero della cuspidi. Nei casi, come la bicuspidia valvolare aortica, al prolasso sia anche associato un ispessimento e calcificazione del bordo libero, con deposizione di materiale fibrotico, il prolasso deve essere trattato con la previa rimozione del suddetto tessuto. Per assicurare la durabilità di questo tipo di riparazione, il bordo libero viene rinforzato con una sutura in Gore-Tex.

c. LESIONI DI TIPO III:

L'ispessimento fibroso riscontrato in questo tipo di lesioni può essere resecato mediante il "shaving" del lembo, come può essere nei casi d'ipertrofia dei noduli d'Arancio. Le calcificazioni nodulari possono essere similmente enucleate. La fusione commisurale deve essere liberata con la commissurotomia con bisturi a lama fredda. La retrazione delle cuspidi possono essere trattate mediante l'estensione della cuspidi con pericardio autologo o pericardio bovino.

4.1.4. CONSIDERAZIONI CHIRURGICHE

REGURGITO VALVOLARE AORTICO- STABILIZZAZIONE DEL AAF

Nello stesso modo che accade nel caso d'insufficienza valvolare mitrale associata a dilatazione dell'anulus mitralico, l'insufficienza valvolare aortica e la dilatazione dell'annulus aortico funzionale possono avere lo stesso tipo di correlazione. Questo nuovo concetto si traduce in delle conseguenze chirurgiche. Nelle lesioni di tipo I, che siano di tipo a,b,c, o d, in presenza d'insufficienza valvolare aortica, l'annulus aortico funzionale deve essere sempre ispezionato e preso in considerazione. Nel caso di lesione di Tipo Ia, la plastica riduttiva della giunzione sinotubulare deve essere associata ad annuloplastica sottocommissurale, se è anche presente dilatazione dell'annulus aortico. I tipi II e III, sono sempre associate a dilatazione dell'annulus aortico e quindi la stabilizzazione di esse deve essere sistematicamente associata.

La consapevolezza che molteplici anomalie funzionali possono coesistere, è fondamentale nel successo o meno della correzione chirurgica. Così, nelle fasi tardive della dilatazione della radice aortica Tipo Ib, è spesso presente un prolasso valvolare (tipo II). La "aortic valve sparing operation", risolverà parzialmente l'insufficienza valvolare aortica se il prolasso non viene anche lui trattato.

La gestione chirurgica della bicuspidia valvolare aortica ci ha insegnato come bisogna sapere riconoscere e trattare tutti questi tipi di lesioni in quanto frequentemente coesistono in questo tipo di valvulopatia congenitamente anomala. Frequentemente, in questi casi è presente un raphè mediano calcifico (lesione tipo III). Il lembo più abbondante solitamente è anche prolassante (tipo II) e l'annulus aortico è frequentemente dilatato (lesione tipo Ic). Con il tempo, i seni di valsala si dilatano e così anche la giunzione sinotubulare (tipo Ib). Ciascuna di queste lesioni deve essere trattata correttamente per così ottenere un risultato ottimale: il raphè mediano deve essere rimosso, il lembo prolassante deve essere risospeso, la dilatazione dell'annulus deve essere trattata con una annuloplastica sottocommissurale e quando la giunzione sinotubulare appare dilatata, deve essere sostituita con una protesi di diametro appropriato.

MANAGEMENT DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA: ECOCARDIOGRAMMA TRANSESOFAGEO ED ISPEZIONE DIRETTA

d. Tipo Ia: aneurisma della aorta ascendente

Se il jet di rigurgito è centrale e perpendicolare al LVOT, si può dedurre che non è associata una lesione di Tipo II è quindi una correzione della lesione di tipo I deve essere sufficiente (sostituzione dell'aorta ascendente e annuloplastica sottosommissurale). Se invece il jet di rigurgito non è perpendicolare al LVOT, una lesioni di tipo II deve essere sospettata e trattata, la direzione del jet verso la valvola mitrale o verso il setto, suggeriscono la presenza di un prolasso dei lembi,

che dovranno essere attentamente ispezionati durante l'intervento. Ovviamente in questo caso sarà necessario associare una riparazione della lesione di tipo II.

e. Tipo Ib: aneurisma della radice aortica

Anche in questi casi deve essere attentamente valutata, sia con l'ecocardiogramma che con l'ispezione diretta, la presenza o meno di lesioni di tipo I. Frequentemente, il prollasso di un lembo può non essere evidente fino che la radice aortica non è stata sostituita, ed è per questo motivo che una volta l'intervento di sparing è stato eseguito, i lembi devono essere di nuovo ispezionati ed escludere la presenza di un prollasso, che metterebbe a rischio il successo della procedura.

Le lesioni di tipo Ib associate a insufficienza valvolare aortica sono preferibilmente trattate con la tecnica di reimplantation di T.David, che stabilizza l'annulus o giunzione ventricolo arteriosa, la cui dilatazione è la causa principale d'insufficienza valvolare aortica.

Se in vece la lesione di tipo Ib non è associata a Insufficienza valvolare aortica, può essere trattata sia con la tecnica di T. David che con quella di Yacoub (remodeling)

f. Lesioni di tipo Ic:

Spesso associate a chirurgia coronarica e/o della valvola mitrale, può essere trattata con una semplice anuloplastica sottocommissurale.

g. Lesioni di tipo Id:

La perforazione deve essere riparata e una anuloplastica sottocommissurale e della giunzione sinotubulare deve essere associata.

h. Lesioni di tipo II:

Deve essere eseguita la correzione de/dei lembo/i prollassanti e deve essere stabilizzata la radice aortica.

In conclusione, le lesioni di tipo I devono essere trattate mediante la stabilizzazione dei AAF (la giunzione sinotubulare e l'annulus aortico o giunzione ventricoloarteriosa), e devono essere sempre escluse le lesioni di tipo II, ed eventualmente trattate se presenti.

Le lesioni di tipo II devono essere trattate sempre in associazione alla stabilizzazione dei AAF.

CONCLUSIONI

Le tecniche di riparazione della valvola aortica, al contrario di come accaduto con la riparazione della valvola mitrale, non sono state così ampiamente adottate nella comunità chirurgica. Una delle principali ragioni è la complessità funzionale della radice aortica che mantiene la corretta competenza della valvola aortica. Il ruolo relativo di tutti gli elementi strutturali della radice aortica è attualmente ben documentato, permettendo ai chirurghi un maggior sviluppo delle tecniche riparative e ricostruttive della radice aortica (5-15).

Il successo e ampio utilizzo delle tecniche di riparazione della valvola mitrale deve la sua popolarità alla semplicità della classificazione delle lesioni, che risultano in disfunzione valvolare e quindi la tecnica chirurgica specifica in ogni caso.

La classificazione qui proposta, delle lesioni funzionali della valvola aortica e della radice aortica, permette un simile approccio, da adottare nei pazienti con patologia della valvola e della radice aortica. L'analisi dettagliata della radice aortica come un'entità funzionale individuale, sia mediante ecocardiogramma che durante l'ispezione diretta, ha permesso sviluppare la precedente classificazione. Usando questa classificazione, si conclude che un gran numero di pazienti possono usufruire di

una riparazione valvolare aortica, mentre diversamente erano candidati alla sostituzione valvolare aortica.

E' evidente come il ruolo dell'ecocardiografia sia fondamentale nella corretta valutazione dell'anatomia e funzione della valvola e della radice aortica. Valutazione che verrà completata con l'ispezione diretta in sala operatoria, seppur questa non sia facile da eseguire in quanto, con l'aorta clampata e ovviamente in arresto cardioplegico, la situazione è abbastanza lontana della realtà fisiologica e dinamica. L'ispezione diretta deve servire soltanto per completare un'informazione dettagliata ottenuta con l'ecocardiogramma.

Come conclusione definitiva, questa classificazione funzionale delle patologie che possono coinvolgere la valvola e la radice aortica, favorisce un'applicazione più ampia della tecniche di riparazione della radice aortica con il beneficio che questo suppone per i pazienti affetti da questa patologia.

4.2 TECNICHE CHIRURGICHE DI SPARING AORTIC VALVE

INTRODUZIONE

La chirurgia conservativa della valvola aortica, nei casi di patologia aneurismatica della radice aortica, ha subito negli ultimi anni un crescente interesse sia da un punto di vista clinico sia nell'ambito della ricerca. Diverse tecniche sono state proposte, ma contemporaneamente, negli ultimi anni, numerose modifiche delle tecniche sono state applicate con lo scopo di rendere la procedura più facilmente eseguibile e soprattutto duratura.

Queste tecniche hanno una comune premessa: la sostituzione di tutta la radice aortica con materiale protesico, mentre la valvola aortica di per se viene risparmiata.

I vantaggi di questo tipo di approccio chirurgico sono ovvi, ma ci sono comunque diversi aspetti che devono ancora essere perfezionati come:

1. Qual è il comportamento e quindi la durabilità dei lembi valvolare aortici all'interno di un tubo di dacron retto.

2. Qual è quindi il modo migliore per ricostruire l'anatomia normale, soprattutto dei seni di Valsala.

3. Qual è la tecnica migliore per stabilizzare l'annulus valvolare aortico o la così detta giunzione ventricoloarteriosa, soprattutto nei pazienti affetti da collagenopatie come la sindrome di Marfan.

4. Possiamo applicare questa tecnica nei pazienti affetti da valvola aortica bicuspidie; cosa sappiamo della bicuspidia?

Nel 1999, nel giornale *Circulation*, 16 anni dopo aver descritto la sua tecnica riparativa della radice aortica, Sir Magdi Yacoub, inizia questo manoscritto affermando che “l'approccio chirurgico degli aneurismi della radice aortica è ancora controverso” e che

“ la sostituzione totale della radice e della valvola aortica con tubo protesico è ancora la tecnica più comunemente eseguita”.

Oggi, nel 2004, possiamo comunque riaffermare queste sentenze. La chirurgia riparativa della radice aortica non è ancora una procedura divenuta routine nella gran maggioranza dei centri di cardiocirurgia, per molteplici motivi, ma soprattutto perchè richiede un certo grado di manualità e curva di apprendimento, così come una corretta valutazione multidisciplinare.

Nel 1983, Sir Magdi Yacoub descrive la così detta “Remodeling” della radice aortica. Essa consiste nella sostituzione protesica della radice aortica che viene completamente asportata, salvaguardando i lembi valvolari aortici. Il tubo protesico viene ritagliato seguendo il profilo dei seni di Valsalva, a modo di tre “lingue” che vengono suturati seguendo il profilo della radice, mantenendo in maniera indipendente la mobilità di ciascun seno di Valsalva.

Nel 1992, Tirone David descrive in vece la tecnica di “Reimplantation”, in cui la valvola aortica viene mobilizzata e libera dalla radice aortica, e viene suturata all’interno del tubo protesico di dacron.

In entrambi i casi le coronarie vengono riparate al tubo protesico.

La prima tecnica ha ricevuto numerose critiche in quanto se pur mantenendo l’anatomia dei seni di Valsalva, è una tecnica che non stabilizza l’annulus aortico che può andare in contro a dilatazione col tempo. In più, è una tecnica più a rischio di sanguinamento postoperatorio e anche di formazioni di pseudoaneurismi a lungo termine.

La seconda tecnica, con il tentativo di risolvere questi problemi trova la critica però nell’aspetto emodinamica, in quanto mancano i seni di Valsalva.

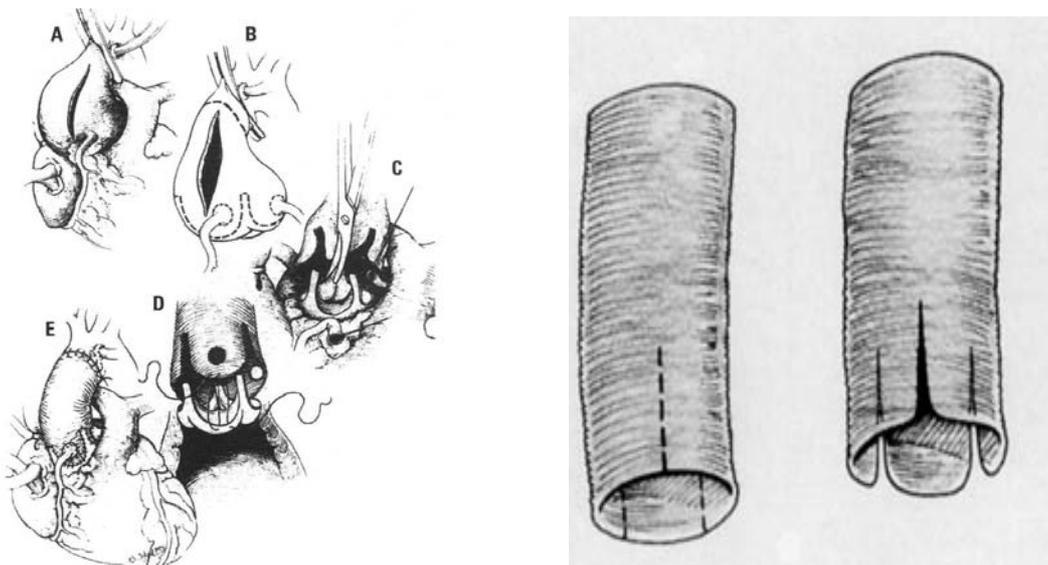
C’è accordo generale nell’affermare che il successo di questo tipo di interventi dipende dalla corretta preservazione della funzione dinamica, processo estremamente complesso

e sofisticato, della valvola aortica, la quale grazie a questa performance emodinamica è in grado di mantenere un ottimale funzione ventricolare sinistra, flusso ematico coronarico e portata cardiaca, in diverse condizioni fisiologiche e patologiche, sempre e quando venga minimizzato lo stress meccanico dei lembi.

4.2.1 LA TECNICA DI REMODELING: INTERVENTO DI YACOUB

STORIA E TECNICA CHIRURGICA

Nel 1979 il Dr. Sir Magdi Yacoub sviluppa ed inizia ad usare in maniera routinaria la così detta tecnica di Remodeling (1) che consiste nella completa escissione dell'aorta ascendente e dei seni di Valsalva fino all'annulus aortico, ri-sospendendo la valvola aortica e reimpiantando gli osti coronarici. (fig 1)



La base del graft viene incisa longitudinalmente nei tre punti corrispondenti alla posizione anatomica delle commissure e ad altezza definita. Si rimodella il graft a forma di corona, simulando la “normale” geometria dei seni di Valsala. Si suturano le commissure e si impianta il graft alla parete aortica rimanente sopra i lembi valvolari.

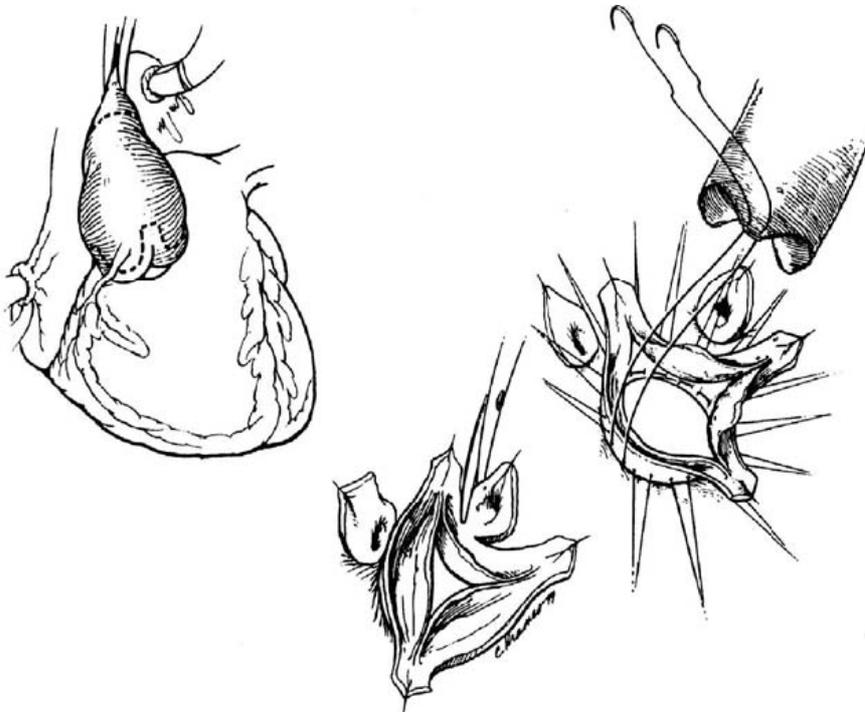
Gli osti coronarici vengono preparati lasciando circa 3 millimetri di parete aortica attorno all'orifizio. L'altezza delle “lingue” nella protesi di dacron corrispondono

all'altezza delle commissure quando queste vengono trazionate verso l'alto ripristinando la competenza della valvola aortica.

4.2.2 LA TECNICA DI REIMPLANTATION: INTERVENTO DI DAVID

STORIA E TECNICA CHIRURGICA

Nel 1992 Tirone David (2) descrive la sua tecnica di Reimplantation applicata in 10 casi. La tecnica di reimplantation prevede, come in quella di remodeling, l'escissione completa della radice aortica, lasciando 2-3 mm di parate aortica a livello della radice e degli osti coronarici.



Una sutura orizzontale a materassino non continua è applicata su un piano sottovalvolare evitando di seguire l'andamento curvilineo o a corona dell'anulus nativo o modellato chirurgicamente in corrispondenza delle regioni commisurali, ottenendo così un fissaggio sicuro dell'endoscheletro del cuore. Si risospende la valvola all'interno del condotto e si reimpiantano gli osti coronarici. I risultati riportati in questa iniziale esperienza erano ottimali in termini di mortalità perioperatoria (0%) e di

risultati a distanza di circa 9 mesi. Non documentavano alcun caso d'insufficienza valvolare aortica di alcun grado.

4.2.3. RISULTATI CON L'UTILIZZO DELLE TECNICHE DI REIMPLANTATION E DI REMODELING

Nel 1993, Yacoub pubblica i primi risultati con l'utilizzo di questa tecnica in 31 pazienti (3), ottenendo ottimi risultati in termini di complicanze postoperatorie che a distanza. Conclude comunque che si necessita di un numero più abbondante di pazienti per arrivare a delle conclusioni.

Nel 1998 pubblica un'esperienza di 158 pazienti operati secondo questa tecnica (4). Questo numero rappresentava il 78% dei pazienti con aneurismi o dissezioni coinvolgenti l'aorta ascendente e la radice aortica. La popolazione, soprattutto maschile aveva un'età media di circa 46 anni. Riporta una mortalità postoperatoria del circa 4,6%, un totale di 5 pazienti, per cause non direttamente collegate al tipo di procedura. La mortalità era concentrata soprattutto nel gruppo di pazienti operati in emergenza per dissezione aortica mentre nella popolazione trattata in elezione era del 0,96%. La sopravvivenza a 1,2,5,10 e 15 anni era del 96, 91, 82, e 60% circa rispettivamente. Alla fine del follow-up il 63% presentavano un'insufficienza valvolare minima, mentre nel 33% era di grado moderato e di grado severo nel 3%. Un 12% dei pazienti era stato sottoposto a reintervento per rigurgito valvolare aortico severo. I pazienti a maggior rischio di sviluppare insufficienza valvolare erano quelli con maggior durata dei segni, e probabilmente con annulus aortici più dilatati e con probabile iniziale degenerazione dei lembi valvolari .

Nessun paziente era sotto terapia anticoagulante e alcun evento tromboembolico era avvenuto. Non riportava nemmeno degli episodi endocarditici. Conclude che questa tecnica è particolarmente indicata nei pazienti giovani, i quali possono essere più avvantaggiati dalla non necessità di terapia anticoagulante.

Altri centri hanno riportato i risultati ottenuti con l'utilizzo di questa tecnica anche confrontandoli con altre tecniche, in maniera particolare con la tecnica descritta da Tiron David.

Nel 1995, lo stesso David pubblica un articolo dove vengono confrontate le due tecniche sopradescritte (19 reimplantation vs 26 remodeling) (5). I risultati ottenuti sono paragonabili fra le due tecniche. Con la tecnica di remodeling, si risolve la dilatazione dei seni di Valsalva ma l'annulus non viene stabilizzato e quindi andare incontro a dilatazione e successiva incompetenza della valvola aortica, soprattutto nei pazienti Marfan, reiterano l'importanza della stabilizzazione dell'annulus e quindi concludono che con la tecnica di reimplantation viene risolto questo problema. Ammettono comunque la loro preoccupazione riguardo la durabilità di questa procedura in quanto, sostituendo la radice aortica con un tubo retto e rigido, i seni di Valsalva non vengono ripristinati e quindi i lembi valvolari possono andare contro degenerazione precoce. In una revisione della sua esperienza, David comunque conclude che dopo 5 e 10 anni di follow-up, la degenerazione dei lembi valvolari dovuta alla presenza di tubo di Dacron retto, non si è resa evidente (6).

Uno dei gruppi più attivi per quello che riguarda la chirurgia riparativa della valvola aortica, è quello di Hannover. Nel 1999 (7), riportano la loro esperienza con la tecnica di reimplantation in un totale di 75 pazienti. Con due anni di follow-up, la loro sopravvivenza era del 95% e 93% la libertà da reintervento. Indicano come sia di vitale

importanza risospendere la valvola aortica correttamente a livello della protesi, in quanto un area di coaptazione sotto il bordo inferiore della protesi tubulare, può favorire un precoce prolasso dei lembi e quindi incontinenza della valvola. Controindicano anche l'applicazione di questa tecnica nei pazienti con patologia infiammatoria, in quanto risulta essere l'unico fattore responsabile della degenerazione dei lembi aortici. Concludono che la tecnica di reimplantation permette di ottenere degli ottimi in pazienti selezionati. Ritengono che nel controllo ecocardiografico postoperatorio immediato, la valvola aortica deve essere perfettamente continente o al massimo con una minima insufficienza per assicurare la durabilità e continenza della valvola.

Fondamentalmente, la tecnica di David riceve due critiche: 1. come decidere le dimensioni del tubo più idonee, e 2. il ruolo dei neo-seni.

Inizialmente, David e Feindel (2) propongono una formula assumendo che “ il raggio interno della giunzione ventricolo arteriosa (quindi l'annulus) è un terzo dell'altezza dei lembi valvolari. Comunque, nella pratica i chirurghi hanno trovato delle serie difficoltà nel applicare questa formula ed è stato lo stesso David chi ha modificato la sua strategia al meno 3 volte (8). Lo stimolo principale, da parte della comunità chirurgica e scientifica nel modificare le tecniche si basa sul riconoscimento dell'importanza della presenza di ricreare dei seni di Valsalva per ridurre lo stress dei lembi, in maniera particolare durante la sistole (9). Gelason, nel 2005 propone una nuova formula e modifica della tecnica di reimplantation proposta de T. David (10). La formula proposta da Gleason appare molto complessa ma propone una semplificata che si riassume come: $d=2h+ 1-2 mm$, dove d corrisponde al diametro esterno e h e la media delle altezze dei lembi valvolari (Vedere figura). Questo ne risulta in una dimensione della protesi relativamente più grande che permette, mediante tre plicature a livello della base

della protesi di accomodare le dimensioni a quelle dell'annulus nativo. Altre tre plicature vengono applicate a livello distale in corrispondenza della neo giunzione sinotubulare per ricreare i seni di Valsalva.

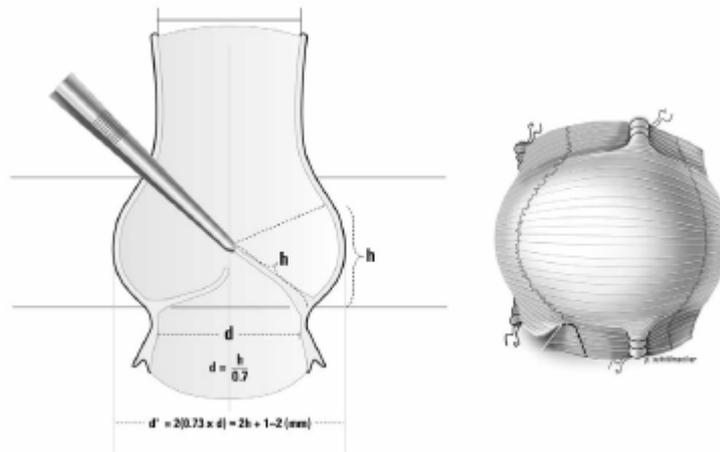


Figure 1. Normal human aortic root dimensions relative to cusp height for the internal annular diameter and the external sinus diameter are depicted on the left. A tailored aortic root graft is depicted on the right.

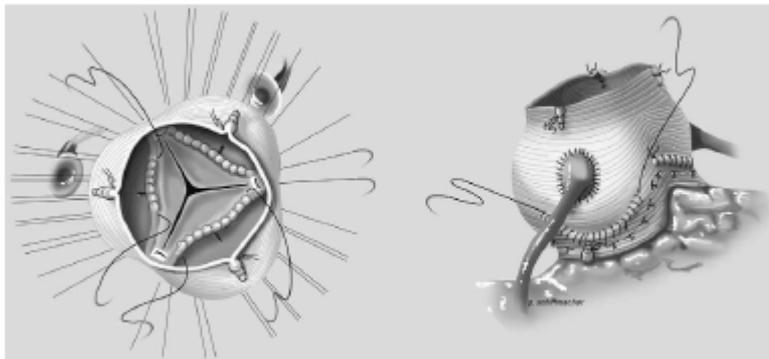


Figure 2. Reimplantation of the aortic valve in the tailored aortic root graft with neosinus creation is depicted from the superior and anterior anatomic views, respectively.

Questa è una nuova tecnica proposta per ripristinare i seni di Valsalva, in quanto, nonostante gli ottimi risultati ottenuti in grandi casistiche (11) l'incidenza di reintervento a 5 anni è del 3,2% e un 6% dei pazienti è sotto controllo con un'insufficienza di al meno grado 3. Lo stesso gruppo riporta nel 2005, una casistica globale di 284 pazienti e un'incidenza da reintervento a 41 mesi del 15% e anche un incremento del grado medio dell'insufficienza valvolare aortica. Concludono comunque

che i risultati sono ottimi, considerando anche i vantaggi clinici e di qualità di vita di questo tipo d'intervento (12).

Molto recentemente il padre della reimplantation ha pubblicato uno studio prospettico in cui di 329 pazienti sottoposti ad intervento di aortic valve sparing operation, 167 sottoposti ad intervento di reimplantation sono stati seguiti nel tempo per determinare l'andamento ecocardiografico dei lembi valvolari aortic con questo tipo di tecnica. Di questi pazienti, in 89 casi era stato utilizzato un tubo retto mentre nei restanti 78 pazienti il tubo utilizzato era due volte più grande della media dell'altezza dei lembi e placati a modo di ricreare dei neo-seni. La libertà a 10 anni d'insufficienza valvolare aortica di grado moderato-severo è del 94% mentre la libertà di re-intervento è del 95%. Reiterano i risultati riscontrati previamente. Non riportano dei risultati superiori con l'uso di una protesi sovradimensionata per la ricreazione dei seni di Valsalva. Comunque rimane il concetto che il ripristino della anatomia della radice aortica è di vitale importanza per il corretto funzionamento così come la durabilità.

Come descritto grossi sforzi sono stati fatti per ricreare i neo-seni quando viene usata la tecnica di reimplantation. Questa ormai, si è consolidata la tecnica che miglio stabilizza l'annulus rispetto alla tecnica di remodeling proposta de Yacoub (13).

E' stato un chirurgo italiano a disegnare un condotto protesico che ricrea i seni senza bisogno di applicare delle modifiche su di esse (14,15). Su questa protesi, si parlerà abbondantemente nel capitolo dedicato alla nostra esperienza in quanto, ormai è il condotto utilizzato presso il nostro centro in caso di reimplantation.

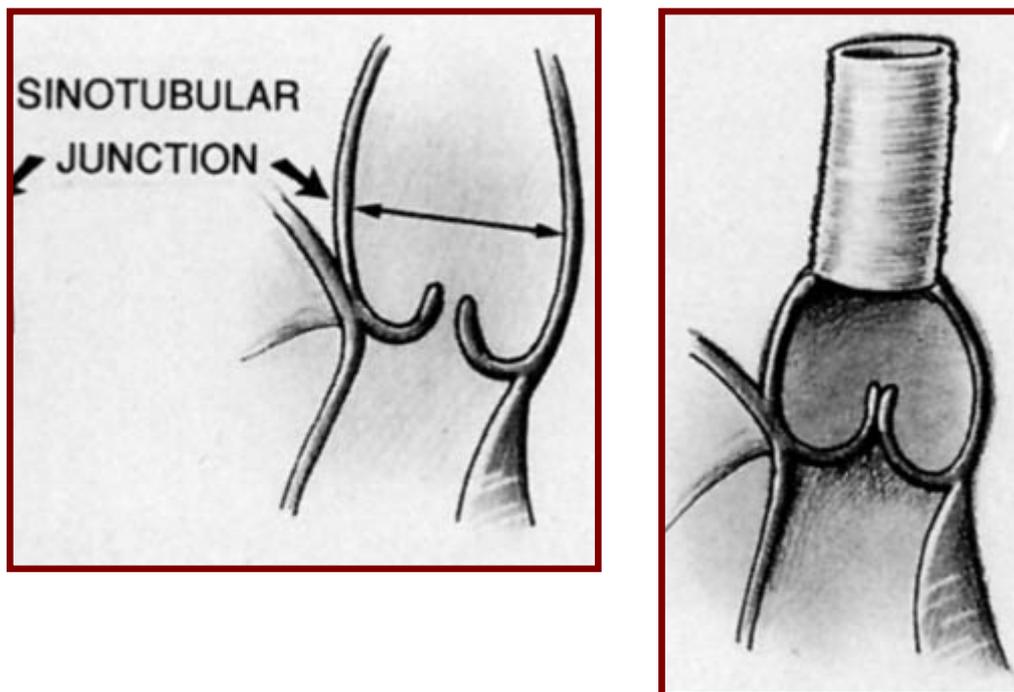
Come descritto nel presente capitolo, le tecniche di "risparmio della valvola aortica" sia la remodeling che la reimplantation hanno riportato degli ottimi risultati. Molteplici critiche sono state fatte ad entrambi e delle modifiche per migliorare i risultati sono state proposte. La tecnica di David rimane quella più ampiamente utilizzata in quanto

stabilizza l'annulus aortico. Concetto di estrema importanza, in quanto un'alta percentuale di pazienti che possono giovare di questo tipo d'intervento sono pazienti giovani e affetti da sindrome di Marfan e che facilmente possono andare in contro a dilatazione annulare. In fatti nel nostro centro la tecnica di David è divenuta la tecnica di scelta in caso di preservazione dei lembi valvolari aortici.

4.3. ALTRE TECNICHE CHIRURGICHE DI RIPARAZIONE DELLA VALVOLA E RADICE AORTICA

a. RIMODELAMENTO DELLA GIUNZIONE SINOTUBULARE

Come già ampiamente descritto precedentemente, la valvola aortica, o meglio i lembi valvolari aortici possono essere incompetente come risultato di uno stiramento delle commissure. Questo fenomeno accade sia quando è presente una dilatazione della radice aortica, e in questi casi, sono indicati gli interventi previamente descritti, o quando è presente una dilatazione dell'aorta ascendente a livello della giunzione sinotubulare e oltre. In questi casi, il ripristino di normali dimensione della giunzione sinotubulare ri-stabilizza la competenza della valvola aortica. (Fig 1)



Questa tecnica viene considerata delle volte come tecnica di David II in quanto inclusa in una revisione sulle tecniche di valve sparing (6). Il diametro della giunzione sinotubulare deve essere riportato a una dimensione del 10% inferiore rispetto all'annulus aortico. Questa tecnica è particolarmente indicata nei pazienti anziani dove

no è presente un'evidente dilatazione dei seni di valsalva e la causa del rigurgito valvolare aortico e la mancanza coaptazione dei lembi valvolari .

b. CHIRURGIA RIPARATIVA DEI LEMBI VALVOLARI

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 degli annulus anatomofunzionali (giunzione ventricolo arterioso e giunzione sinotubulare). 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 abbondanti e dare luogo a un prolasso o almeno, a un livello di coaptazione troppo basso. Così, alle tecniche riparative sopraccitate, può essere necessario associare una risospensione o accorciamento dei lembi. L'accurata conoscenza dei meccanismi di prolasso dei lembi (16-19) ha aiutato a sviluppare delle tecniche riparative che vengono nel presente capitolo, elencate.

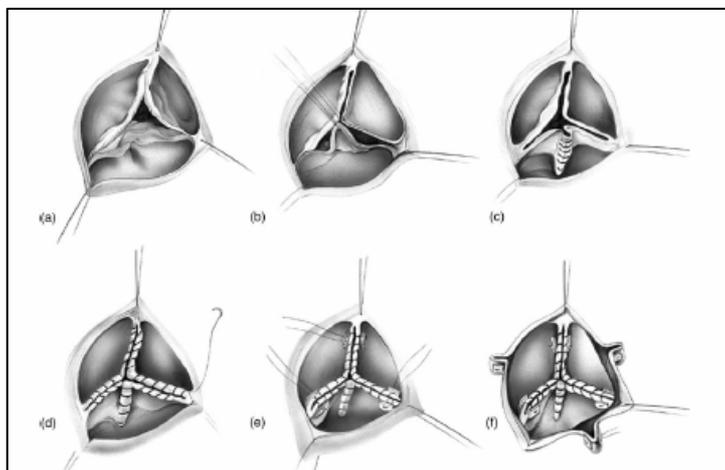
Innanzitutto, prima di identificare il prolasso valvolare è conveniente definirla. El Khoury definisce il prolasso vero quando il margine libero del lembo rimane sotto la sua inserzione parietale, mentre il prolasso relativo riguarda quei casi in cui il bordo libero di ogni lembo rimane in chiusura a differenti livelli, alcuni anche più alto rispetto alla sua inserzione parietale (20). L'esame accurato con l'ecocardiogramma transtoracico nel preoperatorio e transesofageo intraoperatorio è indispensabile. La qualità del tessuto dei lembi, il livello di coaptazione la presenza di prolasso valvolare aortico e l'anatomia generale della radice aortica devono essere esaminati con la proiezione asse lungo, mentre la simmetria della radice e la presenza di tessuto ridondante si valutano nella proiezione d'asse corto. Il color doppler permette analizzare la direzione del jet di rigurgito nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. La presenza di jet centrale indica

che il livello di coaptazione di lembi è simmetrico mentre quando è asimmetrico, è risultato del prolasso vero o relativo di uno o più lembi.

L'ispezione chirurgica è ovviamente decisiva nella valutazione della valvola. Le tre commissure devono essere messe in trazione e la qualità del tessuto dei lembi, del margine libero e l'anatomia della radice aortica devono essere valutate. Particolare attenzione deve essere posta sulla presenza di calcificazioni, fenestrazioni e dilatazioni. Il livello di coaptazione rispetto all'inserzione parietale deve essere identificato, trazionando verso l'alto le commissure e spingendo delicatamente verso il centro il bordo libero dei lembi valvolari. Per identificare le differenze di lunghezza del bordo libero dei lembi e la presenza di prolasso relativo di uno dei lembi bisogna realizzare una trazione radiale delle commissure e applicando una trazione verticale del punto mediale del bordo libero dei lembi.

La correzione di un prolasso relativo dovuto a differenze di lunghezza di uno o più lembi può essere eseguita mediante la plicazione radiale sia doppia che singola del lembo con tessuto in eccesso, con una sutura continua in polene 6/0. Quando il tessuto del lembo è povero o è presente una zona limitata di calcificazione, può essere associata una plicazione triangolare e successiva riparazione (fig 1).

Quando il livello di coaptazione rimane ancora troppo basso, si può associare un



rinforzo del margine libero come descritto a continuazione (Figura 1.)

L'annuloplastica può essere associata in caso di dilatazione della giunzione ventricolo arteriosa o in

assenza di dilatazione, ma allo scopo di stabilizzarlo e aumentare l'area di coaptazione dei lembi. Le tecniche usate possono essere varie ma quella più usata si basa sul posizionamento di punti a livello dei triangoli interleaflet rinforzati con pledget come indicato dalla figura.

Il margine libero viene invece rinforzato con una doppia sutura, per tutto il bordo, in Goretex CV-7. Contemporaneamente le tre commissure devono essere trazionate, e in questo modo riportare il livello di coaptazione all'altezza adeguata.

Quando, è associato anche una discreta dilatazione della giunzione sinotubulare, che non suppone, per le dimensioni, un'indicazione alla sostituzione dell'aorta ascendente, può essere associata anche una plicazione della parete aortica a questo livello.

Inizialmente, le tecniche di correzione del prolasso dei lembi sono state descritte da Carpentier e Duran, riportando degli ottimi risultati (19,21). Ottimi risultati a lungo termine sono stati riportati da Casselman et al (22) in casi di valvola aortica bicuspidale così come anche in casi di distruzione traumatica dei lembi valvolari (23). In questi casi il fallimento della riparazione dei lembi era stata attribuita alla progressione della malattia sottostante, alla ricorrenza del prolasso delle cuspidi, alla dilatazione della giunzione sinotubulare e della giunzione aorto-ventricolare o alla tecnica chirurgica inadeguata.

Attualmente però non ci sono dati riguardo i risultati a lungo termine della riparazione dei lembi prolapsanti.

Gli interventi di valve sparing sono risultati essere un'ottima opzione nei pazienti con aneurismi della radice aortica con o senza insufficienza valvolare aortica. Seppure, come descritto precedentemente, molti Autori hanno riportato degli ottimi risultati, alcuni chirurghi hanno abbandonato queste procedure a causa dell'alta incidenza di fallimento sia immediato che tardivo, così come la frequente persistenza di rigurgito

valvolare aortico severo dopo l'intervento. Nonostante la vera ragione di questi fallimenti rimane non chiara, è presumibile che la causa principale sia la presenza di un non riconosciuto prolasso valvolare, sia pregresso che come conseguenza dell'intervento di per se. Un riavvicinamento asimmetrico e una riduzione eccessiva della giunzione sinotubulare sono stati indicati come le principali cause di prolasso dei lembi (24) .

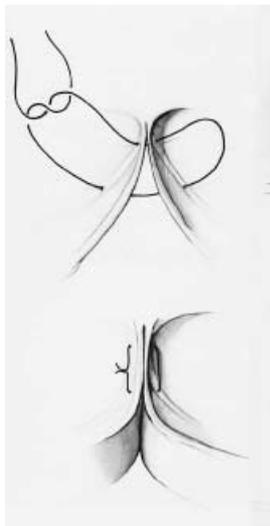
La riparazione dei lembi in caso di prolasso deve essere ben conosciuta da i chirurghi che usano le tecniche di sparing in quanto, per aumentare l'incidenza di successo delle tecniche di remodeling e/o reimplantation, abbinando una delle tecniche sopra descritte.

C. ALTRE TECNICHE RIPARATIVE (25)

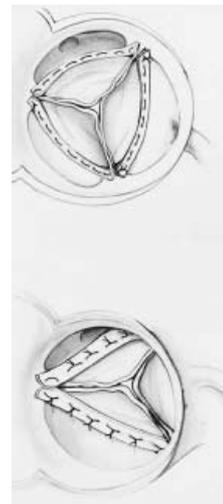
Vengono successivamente elencate altre possibilità chirurgiche riparative dei lembi così come i diversi tipi di anuloplastica.

ANNULOPLASTICA

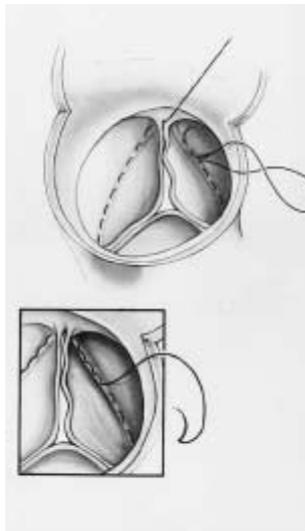
1. Plicazione commisurale



2. Rinforzo di plicazione con strisce di pericardio

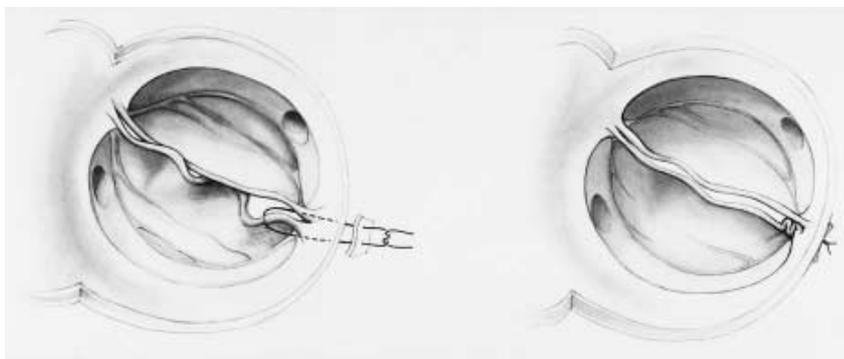


3. Annulopastica semplice

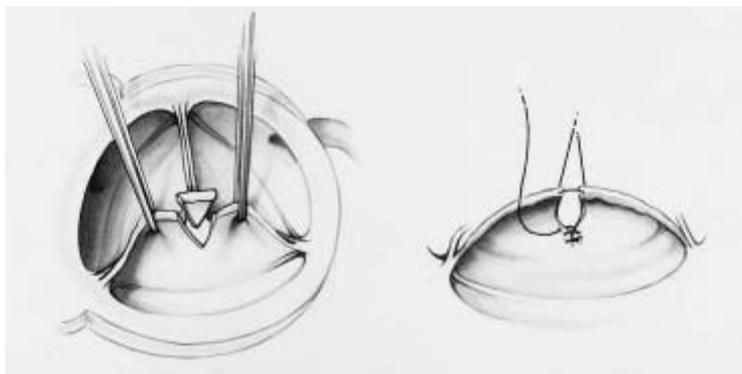


ACCORCIAMENTO DEL MARGINE LIBERO DEI LEMBI

1. Plicazione del lembo: principalmente usata quando il tessuto ridondante è vicino alla commissura



2. Escissione mediana del lembo: si recide un triangolo equilatero o isoscele con la base nel margine libero. Il difetto viene chiuso con una fina sutura continua.

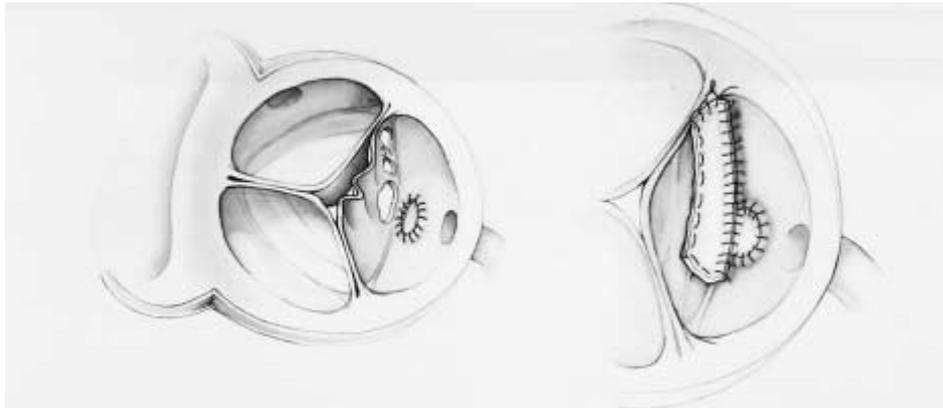


COMMISSUROTOMIA

La commissurotomia permette liberare i lembi con una semplice incisione.

RIPARAZIONE DI PERFORAZIONE DEI LEMBI

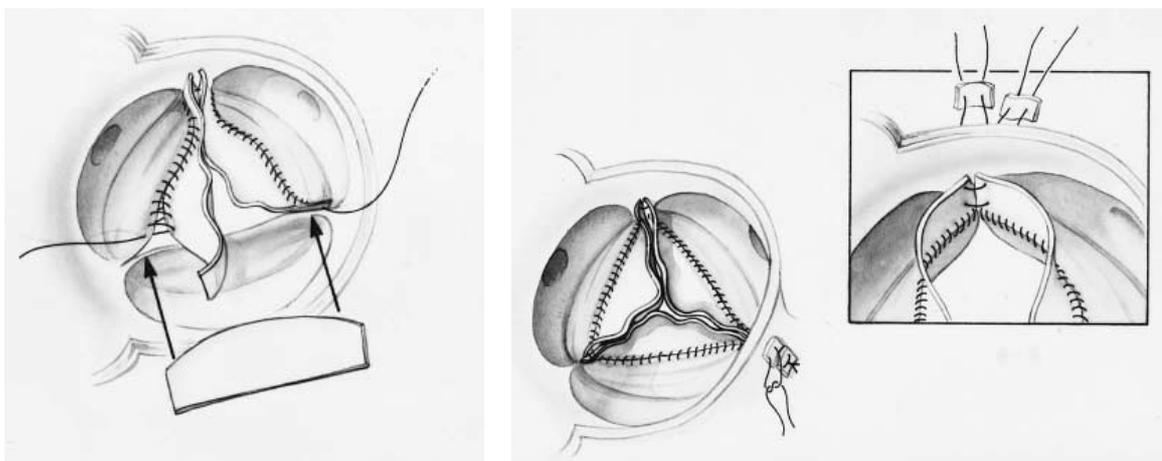
Può essere eseguito con una semplice sutura o mediante applicazione di patch di pericardio nativo preparato con glutaraldeide.



SHAVING DEI LEMBI

Spesso i lembi appaiono ispessiti, specialmente a livello del margine libero come risultato dello stress del jet. Un peeling del bordo libero risolve il problema.

ESTENSIONE DEI LEMBI



CAPITOLO 5
CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA VALVOLA E
DELLA RADICE IN PARTICOLARI CONDIZIONI
CLINICHE

CAPITOLO 5.1

LA AORTIC VALVE SPARING OPERATION NELLA SINDROME DI MARFAN

LA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME DI MARFAN. OVERVIEW

Introduzione

Il dottore Antoine Marfan descrisse il primo paziente affetto da quello che oggi conosciamo come sindrome di Marfan: si trattava di una bambina di 5 anni con sintomi caratteristiche che furono pubblicati nel “Bulletin of the Medical Society of Paris” nel 1896. Nel 1943, la dottoressa Helen Taussing e associati pubblicarono un articolo dove descrivevano due casi di due giovani donne con tratti somatici di tipo Marfan che morirono per rottura di aneurismi dell’aorta ascendente. Il dottore Victor McKusick (1), professore di Medicina e Genetica all’Università della Johns Hopkins, elaborò, dilucidò e definì gli aspetti clinici e ereditari della sindrome di Marfan. In più iniziò i primi studi genetici e molecolari che tuttora sono in corso.

Quindi l’aracnodattilia, nota come sindrome di Marfan, è stata riconosciuta più di 100 anni fa, ma soltanto recentemente i sintomi clinici sono stati dettagliatamente descritti e soprattutto, identificata come una malattia del tessuto connettivo di tipo ereditario. Nonostante la marcata variabilità della espressione fenotipica di questa malattia, la sindrome di Marfan è stata categorizzata, come una malattia del tessuto connettivo di tipo autosomico dominante. La Sindrome di Marfan accade con una frequenza del 2-3 per ogni 10 000 abitanti; la maggior parte dei casi sono di tipo familiare, seppure da un 15 a un 30 % dei casi, questi sono sporadici. Le caratteristiche fenotipiche della sindrome di Marfan sono variabili, ma includono, disturbi del sistema scheletrico, le

manifestazioni oculari e quelle cardiovascolari. Il fenotipo caratteristico nei pazienti Marfan viene conosciuto con l'acronimo in inglese MASS (2) (Mitral, Aortic, Skin and Skeletal manifestations). La diagnosi della sindrome di Marfan deve seguire i criteri nosologici maggiori e minori di Ghent (3). I sintomi scheletrici caratteristici sono, altezza sopra la media per età e sesso, arti sproporzionatamente lunghi, deformità delle dita e della gabbia toracica. I sintomi oculari, anche essi tipici della sindrome di Marfan, includono miopia e sublussazione del cristallino. Le manifestazioni più gravi ed spesso devastanti sono quelle cardiovascolari. La dilatazione della radice aortica e la formazione di aneurismi dell'aorta ascendente sono quelle più prominenti, e la rottura della parete aortica, con o senza dissezione, è una causa frequente di morte in questi pazienti. Nel 90% dei casi di morte la causa è cardiovascolare (dissezione aortica, insufficienza cardiaca congestizia, o valvulopatie cardiache). Comunque un miglioramento della gestione del paziente Marfan, ha permesso migliorare la sopravvivenza a distanza di questi pazienti, normalizzando la aspettativa di vita, indicando un miglioramento nel riconoscimento e nel trattamento di queste condizioni. La diagnosi di Sindrome di Marfan richiede un approccio multidisciplinare, che include lo studio genetico, oftalmologico e cardiovascolare. Una volta fatta la diagnosi di sindrome di Marfan è imperativo eseguire un monitoraggio periodico delle dimensioni dell'aorta.

Genetica molecolare

L'identificazione delle basi molecolari e genetiche della sindrome di Marfan è sempre stato uno dei target della ricerca. Studi istopatologici avevano dimostrato in maniera inequivoca che il tessuto connettivo di supporto era alterato, però rimanendo non chiaro se il difetto primario era nel collagene, l'elastina o la matrice extracellulare. Nel 1986,

grazie alle ricerche di Sakai et al (4) viene identificata, mediante immunofluorescenza, usando anticorpi-monoclonali antifibrillina, un pattern alterato di distribuzione di questa glicoproteina, in diversi camponi di tessuto cutaneo e anche in colture di fibroblasti da pazienti Marfan. Si concludeva quindi che un difetto nella produzione di fibrillina era la causa della sindrome. Successivamente, viene identificato dal gruppo di Peltonen il “locus” di mutazione del Marfan nel cromosoma 15 (5,6), ma anche altre mutazioni di geni legati alla codifica di proteine microfibrillari, che danno luogo al fenotipo di Marfan. Le principali sequele secondarie alla mancata o incorretta produzione di fibrillina e altre proteine fibrillari del tessuto connettivo, si traducono in una mancata capacità di sostegno.

Patologia Cardiovascolare

1. **Patologia Aortica:** L'aorta nei pazienti con sindrome di Marfan può presentarsi presentasi con diverse alterazioni ma in tutti i casi con marcata tendenza alla dilatazione. L'aorta ascendente può presentarsi dilatata in modo fusiforme con parete omogeneamente assottigliata. In più, la radice aortica può essere più o meno coinvolta. Quando la radice aortica appare marcatamente dilatata in maniera isolata, cioè con aorta ascendente normale, questa situazione viene conosciuta come Estasia Annuloaortica. Questo spettro di alterazioni aortiche hanno diverse conseguenze cliniche. La dilatazione della radice aortica può causare severa insufficienza valvolare aortica, che può progressivamente evolvere in un quadro d'insufficienza ventricolare sinistra. Si è osservato anche che nei pazienti Marfan il quadro di disfunzione contrattile, può presentarsi in maniera particolarmente precoce e anche in maniera sproporzionata rispetto al grado di disfunzione valvolare aortica, suggerendo in questo modo che

l'incapacità di sostegno da parte del tessuto connettivo, possa anche affettare l'integrità e quindi funzione miocardica. I riscontri istologici nella parete aortica si caratterizzano fundamentalmente da una diffusa frammentazione dei componenti di elastina, seppure la severità di questa lesione può ampiamente variare da un sito all'altro. Le fibre di elastina sono assottigliate, accompagnate da disarrangiamento delle cellule muscolari lisce, con distribuzione caotica, non più allineate con le fibre di elastina. Sono anche presenti accumuli di mucopolisaccaridi in quelle zone dove c'è una marcata perdita delle fibre di elastina e di cellule muscolari lisce. La sindrome di Marfan, da un punto di vista strettamente microscopico rappresenta la massima espressione della Medionecrosi Cistica o Degenerazione Cistica della tonaca media. I riscontri anatomopatologici della valvola aortica nei pazienti Marfan, con insufficienza valvolare aortica risulta molto interessante. La struttura istologica dei lembi appare completamente o praticamente normale, senza eccessiva distruzione della elastina o aumento della deposizione di mucopolisaccaridi come aspettabili dalle marcate alterazioni presenti nella parete aortica. La maggior parte delle valvole appare completamente normale da un punto di vista istologico, a parte quelle alterazioni secondarie al prolungato e mantenuto rigurgito valvolare, come ispessimento del bordo libero dei lembi valvolari che a livello microscopico si caratterizza da deposizione disorganizzata di fibre di collagene e di glicosaminoglicani. Tutti questi aspetti anatomici ed istologici, fanno già intuire come la chirurgia riparativa della valvola aortica nei pazienti Marfan possa trovare una particolare indicazione, in quanto le principali alterazioni sono presente a livello di diversi componenti della radice aortica, con integrità dei lembi valvolari aortici. In fatti, l'insufficienza valvolare aortica, che accade con

una frequenza che varia dal 15 al 44% in questi pazienti, solitamente è risultato della distorsione delle cuspidi valvolari aortiche nella radice aortica dilatata.

2. **Patologia Mitralica:** La valvola mitrale nei pazienti Marfan appare solitamente ridondante, con marcata dilatazione dell'annulus valvolare mitralico. I principali riscontri istologici dimostrano una marcata degenerazione del tessuto connettivo, con accumulo di mucopolisaccaridi e distruzione del tessuto fibroso. La rottura spontanea delle corde tendinee spesso accade causando improvvisa insufficienza valvolare mitralica e insufficienza ventricolare sinistra. Il prolasso valvolare mitralico è il disturbo cardiovascolare più frequentemente riscontrato con una frequenza che varia dal 35 al 100%. L'insufficienza valvolare mitralica è più frequente negli infanti e donne affetti dalla sindrome.
3. **Sequela secondarie:** Oltre le condizioni maggiori sopra descritte, le arterie e le vene, sia di grande come di piccolo calibro, possono essere colpiti. Le alterazioni elencate possono anche predisporre questi pazienti all'endocardite infettiva sia della valvola aortica che mitralica.

Conclusioni: le manifestazioni cardiovascolari nella sindrome di Marfan sono frequenti, colpiscono l'aorta ascendente, la radice aortica e così anche le valvola aortica e mitrale, e sono sempre correlati al difetto del tessuto connettivo sottostante. In generale il paziente Marfan è suscettibile di sviluppare aneurismi e/o dissezione coinvolgenti molteplici segmenti dell'aorta. Nonostante le basi genetiche e molecolari della sindrome di Marfan siano state ben identificate e categorizzate, è chiaro che ci sono altre mutazioni che possono accadere causando quadri correlati alla sindrome con un fenotipo incompleto, ma alla base di molte alterazioni cardiovascolari.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA RADICE AORTICA NEL PAZIENTE MARFAN: DALLA CHIRURGIA SOSTITUTIVA A QUELLA RIPARATIVA

Indicazioni

I due principali determinanti del rischio di dissezione dell'aorta nei pazienti Marfan sono: (1) il diametro massimo dell'aorta e (2) la storia familiare di dissezione aortica. Il trattamento chirurgico riparativo dell'aorta è consigliato quando il diametro raggiunge i 50 mm nell'adulto. L'intervento deve essere consigliato quando l'aorta presenta diametri inferiori (45 mm) nei casi in cui sia anche presente una storia familiare di dissezione o altre complicanze aortiche. Altre indicazioni alla chirurgia sono la velocità di crescita delle dimensioni dell'aorta superiore a 1 mm in un anno, o la comparsa di rigurgito valvolare aortico significativo.

Il primo approccio terapeutico nei pazienti Marfan deve consistere in una iniziale valutazione dell'aorta ascendente e delle valvole cardiache mediante ecocardiografia. Il diametro aortico deve essere misurato a livello dei seni di Valsala e correlati con i normali valori per età e superficie corporea. La severità della patologia aortica viene determinata non soltanto dalle dimensioni in termini di diametro aortico, ma anche dalla estensione di aorta affetta, avendo una prognosi peggiore quei pazienti in cui l'aneurisma si estende anche all'arco dell'aorta. Un ecocardiogramma ogni 6 mesi è fortemente consigliato.

Trattamento chirurgico

Storicamente, il trattamento chirurgico convenzionale nei pazienti Marfan affetti da aneurisma o dissezione coinvolgente l'aorta ascendente è stato la sostituzione dell'aorta e della valvola con un graft valvolato composito e il reimpianto degli osti

coronarici (intervento di Bentall). Il tubo valvolato meccanico è stato sempre quello più frequentemente utilizzato, in quanto nella maggioranza dei casi i pazienti sono giovani adulti, che tollerano facilmente la terapia anticoagulante orale e rifiutano il rischi di un secondo intervento. Negli ultimi 30 anni, l'intervento di Bentall è diventato una procedura con un basso rischio chirurgico e duraturo nei pazienti Marfan. Nel 1999, Gott et al, gruppo dell'Università della John Hopkins, riportarono i risultati ottenuti in un totale di 675 pazienti con sindrome di Marfan trattati dal 1968 al 1996, e sottoposti ad intervento di Bentall. Di questi pazienti un 30% fu operato in urgenza/emergenza per dissezione aortica. La mortalità a 30 giorni risultò del 1.5% nella globalità del gruppo mentre risultava del 11.7% nei casi in cui la chirurgia veniva eseguita in condizioni di urgenza emergenza. La sopravvivenza a distanza in questi pazienti era del 93.5% a 5 anni, 91% a 10 anni e del 59% a 20 anni. La causa più frequente di decesso tardivo era la dissezione o rottura dell'aorta residua in un 36% dei casi. In più, circa il 10% dei paziente era stato sottoposto a trattamento chirurgico della aorta distale. L'incidenza di eventi tromboembolici risultava anche minima con una libertà di evento a 20 anni superiore al 20%. Alla luce di questi risultati si può concludere che la sostituzione della valvola aortica e della radice aortica con tubo valvolato secondo Bentall, si tratta di un trattamento a basso rischio e con ottimi risultati in termini di durabilità e sopravvivenza nei pazienti Marfan.

Tuttavia alcuni pazienti presentano controindicazioni mediche che rendono la terapia anticoagulante orale a tempo indefinito sconsigliata, altri non sono abbastanza complianti con la gestione della terapia anticoagulante, altri hanno stili di vita che rende il trattamento anticoagulante ad alto rischio, alcuni hanno una totale avversione a questo tipo di terapia, e nei casi di pazienti anziani, questi non

hanno bisogno di una nuova valvola che debba durare in maniera indefinita. In queste relativamente infrequenti circostanze, la radice aortica e la valvola aortica possono essere sostituiti con un allograft, con un xenograft, o con un tubo protesico con una valvola biologica stented all'interno. La procedura di Ross-Shumway, che consiste nella sostituzione della radice aortica con l'autograft polmonare, è controindicata in quanto l'autograft polmonare va incontro a dilatazione, nella misura che anche la polmonare è colpita dalla degenerazione del connettivo comune nella Sindrome di Marfan. La durabilità comunque delle precedenti valvole biologica sopra citate (homograft, Xenograft o bioprotesi stented) hanno una durabilità limitata. In più il rischio del reintervento comunque non è trascurabile; ad esempio, gli homograft spesso appaiono fortemente calcifici al momento del secondo intervento, la ri-sternotomia è sempre a rischi di danni maggiori alle strutture cardiache e dei grandi vasi, gli osti coronarici devono essere manipolate e reimpiantati per seconda volta, e l'annulus aortic può apparire severamente fibrotico. Un'altra opzione chirurgica che ha guadagnato popolarità negli ultimi anni in quei pazienti in cui è desiderabile evitare la terapia anticoagulante, e la chirurgia riparativa della valvola e della radice aortica. Questa opzione comunque non è esente di critiche. Quanti anni senza anticoagulazione può durare la valvola nativa prima che una seconda operazione sia necessaria?

La chirurgia riparativa della valvola e della radice aortica, può essere suddivisa in due famiglie generali: (1) la tecnica di Yacoub, conosciuta come "remodeling", utilizzata dal 1979 e (2) la tecnica di David (la "reimplantation") usata dal 1988. Le differenze tecniche di queste due procedure sono già state elencate e descritte in precedenza. Uno dei vantaggi della tecnica di remodeling, è la presenza di pseudo-seni di Valsala, ma i principali svantaggi sono: (1) la mancanza di fissaggio

dell'annulus aortico (più appropriatamente conosciuta come giunzione ventricolo-arteriosa, la quale ha un profilo coronale e non planare), che può predisporre all'ulteriore dilatazione annulare e quindi insufficienza valvolare ricorrente, e (2) maggiore rischio di sanguinamento. Ovviamente, entrambi le tecniche, prevedono il reimpianto degli osti coronarici che possono essere altre fonti di sanguinamento. Gli svantaggi della tecnica di remodeling hanno una rilevante importanza nei pazienti Marfan. Alcuni autori hanno dimostrato un'alta incidenza di re-intervento nei pazienti Marfan che erano stati sottoposti a tecnica di remodeling. Lo stesso Yacoub riporta un'incidenza di re-intervento per insufficienza valvolare aortica pari al 17% con la tecnica di remodeling nei pazienti Marfan rispetto al 9% quando viene utilizzata la tecnica di reimplantation secondo David. Appare ragionevole l'utilizzo della tecnica descritta da Tirone David per risparmiare la valvola aortica nei pazienti Marfan, in quanto la tecnica di reimplantation previene ulteriori dilatazioni annulari.

Diversi autori hanno dimostrato come la chirurgia conservativa della valvola aortica nei pazienti Marfan ha risultati paragonabili alla chirurgia sostitutiva con tubo valvolato secondo Bentall. Una revisione delle principali e più numerose esperienze verrà presentata in seguito. I primi 3 articoli riguardano i differenti approcci chirurgici e i risultati ottenuti nella chirurgia della radice aortica nel paziente Marfan, confrontando le diverse tecniche riparative e quelle sostitutive. Successivamente, vengono riassunte le principali e più numerose esperienze nella chirurgia riparativa della valvola e della radice aortica, confrontando anche i risultati nella popolazione Marfan rispetto a quella non Marfan.

ESPERIENZA DEL GRUPPO DI HANNOVER- 119 PAZIENTI (Prof. Haverich) (7)

J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:391-8

Il gruppo di Hannover, sotto la direzione di Haverich (7), riporta l'esperienza in un totale di 132 pazienti con sindrome di Marfan erano stati sottoposti a chirurgia della radice aortica, operati dal 1979 al 2002. Confrontano un totale di 119 pazienti di cui, 45 erano stati sottoposti ad intervento di reimplantation e 74 pazienti ad intervento di Bentall con tubo meccanico.

La mortalità a 30 giorni fu del 6.8% nei pazienti sottoposti al intervento di Bentall rispetto al 0% nel gruppo della reimplantation. L'incidenza di complicanze, del tipo emorragiche, tromboemboliche e neurologiche era definitivamente inferiore nel gruppo delle reimplantation. Nel follow-up l'incidenza di eventi emorragici era 0% nel gruppo della reimplantation, e questo appare ovvio in quanto questi pazienti non richiedono di terapia anticoagulante orale. Comunque in questo gruppo un paziente fu colpito da un evento ischemico transitorio. L'incidenza di reintervento nei pazienti sottoposti a reimplantation fu del 9% (4 pazienti). In un caso, l'insufficienza valvolare aortica si presentò dopo 20 giorni dall'intervento, dimostrandosi risultato di problemi tecnici durante la riparazione primari. Altri due pazienti avevano sviluppato insufficienza valvolare aortica nel primo anno dopo l'intervento, come conseguenza principalmente del prolasso di una delle semilunari. Questi due pazienti avevano una non ottimale coaptazione al momento del primo intervento. Il quarto paziente era stato rioperato per malattia aneurismatica dell'arco aortico e nonostante la presenza di un'insufficienza valvolare di grado I si decise di eseguire la sostituzione della valvola aortica, per evitare così il rischio di un terzo intervento. Nel gruppo delle Bentall l'incidenza di re-intervento fu del 9%,

esattamente uguale a quella del gruppo precedente. Le cause di reintervento furono, endocardite, formazione di pseudoaneurismi, malfunzionamento di protesi meccanica, e difetto interventricolare sottovalvolare. La libertà de reintervento a 5 anni, fu del 84% e del 92% per la reimplantation e la Bentall rispettivamente (p 0.31). La sopravvivenza a 5 anni fu del 96% e del 89% nel gruppo delle reimplantation e delle Bentall rispettivamente (p 0.54). Alla luce dei risultati, gli Autori concludono che la reimplantation della valvola aortica secondo David è favorevole nei pazienti Marfan confronto la Bentall, la terapia anticoagulante non è richiesta e la performance delle valvole reimpiantate si è dimostrata ottima col tempo.

ESPERIENZA DELLA JOHNS HOPKINS- 271 pazienti (Prof. Gott) (8)

(Ann Thorac Surg 2002;73:438 –43)

Questo gruppo rappresenta una istituzione per la sindrome di Marfan. I più importanti sviluppi scientifici, sia da un punto di vista genetico e molecolare, sia terapeutico sono avvenuti in questo centro. Nel presente paper, riportano una esperienza di più di 26 anni, trattando la patologia della radice aortica in un totale di 271 pazienti Marfan. Il 90% dei pazienti era stato sottoposto ad intervento di Bentall, ma questa tendenza è cambiata negli ultimi 2-3 anni, rappresentando la valve-sparing procedure più del 50 % delle procedure eseguite. Un totale di 231 furono sottoposti a Bentall, 15 a sostituzione con allograft e in 24 casi fu applicata una delle tecniche sparing, sia la remodeling di Yacoub che la reimplantation secondo David. Seppur il gruppo di pazienti sottoposti a una delle tecniche conservative della valvola aortica rappresenta una piccola percentuale nella globalità

del gruppo, gli autori concludono che questo tipo di chirurgia può essere particolarmente indicata nei pazienti Marfan adulti, in quanto nel gruppo degli infanti in cui sono state eseguite queste tecniche si è evidenziata una maggior tendenza alla dilatazione annulare e quindi una maggior incidenza di insufficienza valvolare aortica nel follow-up. Tuttavia gli autori si dimostrano molto ottimisti con l'uso di queste tecniche, ribadiscono che i pazienti devono essere molto ben selezionati, e nei casi di pazienti molto giovani e/o nei casi in cui si osservano importanti alterazioni delle semilunari, le tecniche riparative devono essere molto ben soppesate. Concludono anche che con la tecnica di reimplantation il rischio di dilatazione annulare è inferiore rispetto a la tecnica di remodeling.

ESPERIENZA DI TORONTO- 105 PAZIENTI (Prof. T.David)

J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125: 789-96 (9)

Il presente studio include 105 pazienti Marfan operati dal 1979 al 2001. In 44 casi la Bentall fu l'intervento di scelta mentre, dal 1988, 61 pazienti furono sottoposti a valve-sparing operation. In 39 casi fu usata la tecnica di reimplantation, mentre in 22 pazienti fu la remodeling. In 6 casi fu associata anche la riparazione dei lembi che apparivano prolapsanti ed allungati. Questo articolo è probabilmente quello che documenta più chiaramente la superiorità in termini di sopravvivenza e libertà da reintervento, così come da complicanze valvolare, della chirurgia riparativa rispetto a quella sostitutiva. Riportano una libertà (a 5 e 10 anni) da reintervento e da complicanze valvolari del 100% nel gruppo sparing confronto al 92% (a 5 anni)- 97 % (a 10 anni) e del 89% (a 5 anni) -65% (a 10 anni) rispettivamente nel gruppo Bentall. La libertà da complicanze valvolari appare statisticamente significativa. La

sopravvivenza a 10 anni risulta del 96% nel gruppo sparing, rispetto al 87% nel gruppo Bentall.

Gli autori affermano che sia la valvola mitrale che quella aortica devono essere possibilmente preservate nei pazienti Marfan.

Per quello che riguarda la tecnica di sparing, gli autori, che avevano applicato la tecnica di remodeling in 22 pazienti, in considerazione dell'importanza data alla presenza di seni di Valsalva, dimostrano come più del 50% dei pazienti sottoposti a remodeling svilupparono dilatazione annulare, nonostante la tecnica era stata modificata mediante l'annuloplastica per prevenire la suddetta dilatazione.

Gli Autori concludono quindi che, i risultati della valve-sparing nei pazienti Marfan sono eccellenti e che la tecnica di reimplantation sembra dare una maggiore stabilità dell'annulus con scarso deterioro dei lembi valvolari dopo 10 anni di follow-up.

RISULTATI OTTENUTI CON LA TECNICA DI REIMPLANTATION-HANNOVER (10)

Lo studio include 158 pazienti sottoposti a reimpianto della valvola aortica dal 1993 al 2001. Il tempo di follow up medio è di 3 anni. La mortalità a 30 giorni era del 3.8% (2.2% negli interventi in elezione rispetto al 14% negli interventi in emergenza). Un 22% dei pazienti erano affetti da sindrome di Marfan. Riportano un'incidenza di reintervento nel follow-up pari al 4% (6 pazienti). Tutti gli interventi furono eseguiti non oltre i 14 mesi dopo l'intervento, dando in definitiva una libertà da reintervento del 96.8% a 5 anni. Gli Autori ammettono che, in tre casi dei sei reinterventi, la causa sottostante del failure della procedura, era un problema tecnico. In due casi, la coaptazione dei lembi sotto il piano del bordo libero era già

presente al momento del primo intervento, anche se in quel momento la valvola appariva continente. Modifiche tecniche sono state applicate, e gli Autori insistono nell'importanza di reimpiantare le commissure in tensione dentro al tubo di dacron in modo da permettere un corretto piano di chiusura e coaptazione dei lembi. L'utilizzo anche di un tubo troppo piccolo può contribuire a questo fenomeno. Negli altri casi di reintervento, le cause furono endocardite in due casi e in un altro la precoce degenerazione dei lembi nel contesto di una malattia infiammatoria come il morbo de Wegener. Gli autori pongono controindicazione alla chirurgia conservativa della valvola aortica in questi contesti clinici. Per quello che riguarda i risultati ottenuti nei pazienti Marfan, gli autori concordano nel affermare che questi interventi sono particolarmente indicati nei pazienti Marfan, in quanto pazienti giovani che possono specialmente beneficiare della non necessità di terapia anticoagulante. In più, l'alta probabilità di dover essere sottoposto ad un 'altro intervento in altre sedi aortiche è abbastanza alta, e la gestione perioperatoria può risultare più complessa quando il paziente si trova sotto terapia anticoagulante. L'incidenza di reintervento nel gruppo di pazienti Marfan è superiore a quella della popolazione normale, del 8.8%. Nonostante la prognosi per i pazienti Marfan sia peggiore rispetto alla popolazione normale, i pazienti consigliano un approccio aggressivo in questi pazienti e indicano l'intervento quando i diametri della radice aortica raggiungono i 50 mm e non oltre, ed avere così una maggior probabilità di poter riparare la valvola. Da un punto di vista anatomo-istologico dei lembi valvolari aortici appaiono con una minor quantità di fibrillina e essa appare marcatamente frammentata. Queste alterazioni sono però particolarmente evidenti nei casi in cui la patologia aortica è molto avanzata, ed è per questo motivo che si consiglia una più precoce indicazione all'intervento chirurgico.

CONFRONTO FRA LA REMODELING-REIMPLANTATION. ESPERIENZA DELLA JOHNS HOPKINS (11, 12)

Un totale di 65 pazienti è stato incluso in questo studio dal 1994 al 2002. La tecnica di remodeling è stata usata nel 89% dei casi (58 pazienti) mentre quella di reimplantation nel 11% (7 pazienti). In 44 casi, i pazienti era Marfan (17 pazienti con età inferiore ai 19 anni, e 27 adulti). Nel follow-up un totale di 7 pazienti hanno sviluppato un grado d'insufficienza valvolare aortica da 3 a 4+ (moderato, moderato-severa) e in 6 di questi casi la tecnica usata fu quella di remodeling, e al momento del reintervento la dilatazione del annulus era alla base dell'evoluzione della patologia. Il settimo paziente ri-operato nel follow-up e al quale era stata eseguita una reimplantation, venne sottoposto a intervento di sostituzione valvolare aortica dopo circa 8 anni, e il riscontro chirurgici dimostravano una non dilatazione del annulus ma un marcato prolasso di tutti i tre lembi. Alla luce di questi risultati, gli Autori ritengono che la reimplantation possa prevenire lo sviluppo di ulteriore insufficienza valvolare aortica secondaria a dilatazione annulare. In più, per ovviare il problema del uso di un tubo retto e quindi il deterioro precoce dei lembi valvolari, il gruppo della Johns Hopkins ha cominciato a usare la protesi di Valsalva, ottenendo ottimi risultati.

RISULTATI A LUNGO TERMINE DELLA VALVE-SPARING OPERATION- ESPERIENZA DI TORONTO, T.DAVID (13)

Un totale di 220 pazienti è stato sottoposto ad intervento di valve-sparing per aneurisma della radice aortica. La tecnica di reimplantation era stata eseguita in 167 pazienti mentre quella di remodeling in 53 pazienti. La riparazione dei lembi aortici

e/o il rinforzo del margine libero di/dei lembi è stata associata in un totale di 80 pazienti. Il 40% erano pazienti Marfan (88 pazienti) secondo i criteri di Ghent. I pazienti Marfan avevano un'età media nettamente inferiore rispetto al resto della popolazione e il numero di pazienti con insufficienza valvolare aortica severa preoperatoria, era del 37% vs il 64% nel resto del gruppo, $p < 0.0001$. La libertà da reintervento a 5 e a 10 anni fu del 99 e 94% nei casi di reimplantation mentre fu del 98 e 75% nei casi di remodeling ($p = 0.04$). Nei casi di Marfan (64 pazienti reimplantation e 24 pazienti remodeling) la libertà di insufficienza valvolare aortica fu del 87% a 10 anni, rispetto al 84% nei pazienti non Marfan ($p = 0.81$). Gli Autori concludono che la riparazione dei lembi valvolari non suppone un fattore di rischio per l'ulteriore sviluppo d'insufficienza valvolare aortica mentre lo è l'utilizzo della tecnica di remodeling, soprattutto nei pazienti Marfan. Tuttavia la tecnica di remodeling sia stata modificata, in quanto viene fissato l'annulus fibroso per evitare l'ulteriore dilatazione, questo non è risultato efficace nel prevenire questo fenomeno, soprattutto nei pazienti Marfan. Tirone David ritiene che l'utilizzo della protesi di Valsalva per la reimplantation sia appropriato, in quanto i seni in questo condotto sono sferici, non riproducono il tipico aspetto a trifoglio che caratterizza la radice aortica in natura. Questo aspetto sferico distorce l'anatomia e favorisce l'asimmetria dell'annulus, che può essere causa di insuccesso della procedure di reimplantation precoce o a lungo-medio termine.

Recentemente, è stato pubblicato da uno stimato collega italiano un elegante lavoro multicentrico dove sono stati riportati i risultati della reimplantation in pazienti Marfan, utilizzando la protesi di Valsalva (16). In questo studi multicentrico, alcuni pazienti appartengono al nostro centro e sono quelli stessi che vengono inclusi nella

nostra esperienza nei prossimi capitoli (14,15). I risultati a medio termine in questa tipologia di pazienti e con questa tecnica chirurgica e utilizzando questo condotto, sono al momento ottimali con una bassissima incidenza di failure valvolare e una libertà da reintervento a 5 anni del quasi 89 %. Questi risultati suggeriscono, come precedentemente documentato e dimostrato da altri autori, che il paziente Marfan è il paziente ideale per questo tipo d'intervento, date le sue caratteristiche cliniche e anatomiche.

CAPITOLO 5.2

LA “AORTIC VALVE SPARING OPERATION” NELLA VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

La valvola aortica bicuspidè è frequentemente la causa di insufficienza valvolare significativa, particolarmente nella terza quarta decade di età (1). In questi giovani pazienti la scelta del più adeguato sostituto valvolare è sempre difficile. Con una valvola meccanica il rischio lineare di complicanza tromboemboliche e di emorragia correlata alla terapia anticoagulante sono basse (2), però il rischio accumulato, data la lunga prospettiva di vita può essere importante. Inoltre molti di questi giovani pazienti non vogliono essere condizionare loro stile di vita condizionato dalla terapia anticoagulante. La protesi biologica comunque va incontro a precoce degenerazione in questo gruppo di pazienti (3). E' per questo motivo che la riparazione in presenza di una valvola bicuspidè insufficiente risulta più indicata rispetto alla chirurgia sostitutiva.

La valvola aortica bicuspidè è inoltre associata a dilatazione dell'aorta ascendente in più del 50% di questi pazienti (4). Come già ampiamente descritto in precedenza, la dilatazione aortica può aggravare il rigurgito valvolare, e ci sono sempre più evidenze che un diametro superiore a 4,5 cm è associato con una peggioramento della prognosi (5). Alla ricostruzione della valvola, l'eliminazione della dilatazione dell'aorta ascendente stabilizza la riparazione dei lembi. La dilatazione dell'aorta ascendente si presenta in molteplici modi in ambito clinico, certi pazienti si presentano con dilatazione dell'aorta ascendente, e altri della radice aortica a livello dei seni. In ciascuno di questi casi diversi approcci riparativi devono essere valutati ed applicati.

La riparazione valvolare in questi pazienti appare comunque di particolare interesse, e già diversi autori hanno riportato degli ottimi risultati (6), ma altri hanno riportato

un'incidenza significativa di reintervento a 5 anni, identificando come unico fattore di rischio, la resezione triangolare delle cuspidi (7,8).

D'accordo con le osservazioni proposte da tanti autori (9), è possibile che la progressione della dilatazione dell'aorta ascendente sia un'importante meccanismo di fallimento della valvola in presenza di valvola bicuspidi (6).

La tecnica di remodeling in associazione a valvola aortica bicuspidi ha dimostrato degli ottimi risultati (10). Altri autori hanno riportato una libertà da reintervento a 8 anni del 94% in pazienti dove è stata eseguita una riparazione dei lembi e con aorta di normale calibro.

Comunque, in certi casi la riparazione valvolare aortica può essere particolarmente complessa e difficoltosa. Nella nostra esperienza come verrà posto in evidenza nel prossimo capitolo, è precisamente la necessità di eseguire qualche atto riparativo particolarmente complesso, uno dei principali motivi di failure della procedura, soprattutto se i lembi rimangono prolapsanti o con un piano di coaptazione troppo basso (11).

Le tecniche chirurgiche sono le stesse riportate nel capitolo precedente. Con frequenza, i lembi nella valvola bicuspidi appaiono allungati, asimmetrici e prolapsanti. Lo scopo di un intervento di reimplantation in questi casi, deve essere di ripristinare il livello così come la superficie di coaptazione a una altezza uguale o superiore a quella dell'inserzione parietale, per assicurare in questo modo la durabilità della procedura.

CAPITOLO 6

**ESPERIENZA DI BOLOGNA NELLA
CHIRURGIA CONSERVATIVA DELLA
VALVOLA AORTICA**

CAPITOLO 6.1

RISULTATI DELLA CHIRURGIA DEGLI ANEURISMI DELLA RADICE AORTICA CON LA “AORTIC VALVE SPARING OPERATIONS” A BOLOGNA

Pazienti e metodi

Fra Ottobre 2001 e Agosto 2004, un totale di 89 pazienti è stato sottoposto ad intervento di chirurgia riparativa della valvola aortica, interventi eseguiti da un singolo chirurgo (RDB).

L'età dei pazienti variava dai 19 ai 80 anni (media 58.1 ± 14 anni). 71 pazienti erano maschi (79.8%) e 18 femmine (20.2%).

Diversi tipi di chirurgia riparativa sono stati eseguiti in questi 89 pazienti: in 65 casi (73%) è stata eseguita la tecnica descritta da Tirone David chiamata Reimplantation; in 20 pazienti (22.5%) è stata eseguita una sostituzione sopra commissurale dell'aorta ascendente (o anche plastica riparativa della Giunzione Sinotubulare (GST)) e in 4 casi soltanto (4.5%) una remodeling, come descritta da Yacoub (anche riconosciuta da molti come David II).

Le indicazioni chirurgiche sono state la presenza di insufficienza valvolare aortica moderato-severa in associazione con aneurisma della radice e/o aorta ascendente in 82 pazienti. In un totale di 17 casi, l'indicazione al intervento fu la presenza di aneurisma della radice aortica associata a insufficienza aortica lieve o assente. Ovviamente, la completa assenza di alterazioni strutturali dei lembi, era indispensabile.

Tutti i pazienti sono stati valutati preoperatoriamente mediante ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo. La coronarografia è stata

eseguita nel 76% dei casi, nei pazienti con età superiore ai 50 anni o con storia di cardiopatia ischemica. La TC Scan o la risonanza magnetica è stata eseguita in un 77.3% e un 47.7% rispettivamente. Nella Tabella 2 vengono descritti i dati ecocardiografici.

Le caratteristiche cliniche della sindrome di Marfan erano presenti in 6 pazienti (6.8%) e in tutti questi casi la tecnica riparativa scelta è stata la reimplantation.

Un totale di 15 pazienti erano portatori di valvola aortica congenitamente bicuspid (17%), e anche essi furono principalmente trattati con la tecnica di David.

Nella tabella 1, le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi più numerosi vengono descritte. Abbiamo omesso il gruppo delle remodeling in quanto, come riferito previamente, questa tecnica è stata applicata soltanto in 4 casi, e in tutti essi soltanto di un seno di Valsala.

La dissezione di tipo A è stata anche la patologia sottostante in 4 pazienti del gruppo della reimplantation e in 5 pazienti della sostituzione sopracommissurale. In 3 casi del primo gruppo, l'intervento era stato eseguito in emergenza per dissezione acuta, così come in 2 casi del secondo gruppo. In un totale di 21 casi (23%) alcun gesto su lembi valvolare è stato eseguito.

Per quello che riguarda la tecnica di reimplantation, nella nostra esperienza iniziale, abbiamo usato una protesi tubulare retta, in un totale di 8 pazienti. Successivamente, abbiamo cominciato ad usare di routine il nuovo condotto proposto dal Dr. De Paulis, in un totale di 57 pazienti, quindi nel 87.7% degli interventi di reimplantation.

La sostituzione dell'emiarco (3 pazienti) e completa dell'arco (3 pazienti) sono state associate. In un caso dove l'arco è stato sostituito è stata eseguita la tecnica del "Elephant trunk", in un paziente affetto da dissezione cronica di tipo B in contesto di valvola aortica bicuspid e aneurisma della radice aortica, aorta ascendente ed arco aortico. In questo caso fu eseguita una reimplantation della valvola aortica bicuspid, con il condotto di Valsalva, senza alcun gesto nei lembi.

La Perfusioni Anterograde Selettive Cerebrali, essendo il nostro metodo di protezione del SNC, è stata applicata in 15 casi (6 sostituzioni del emiarco/arco plus 9 dissezioni di tipo A).

La rivascolarizzazione miocardica si è associata in un totale di 6 pazienti (4 reimplantation, 2 plastiche della GST). Nella Tabella 3 vengono descritti i dati chirurgici.

Tecniche chirurgiche

Attraverso la sternotomia mediana, la circolazione extracorporea standard è stata istituita in ipotermia sistemica moderata a 32°C. Quando è stata eseguita la perfusione cerebrale selettiva, l'arresto sistemico è stato eseguito a 25-26°C di temperatura esofagea. La protezione miocardica è stata eseguita sempre con soluzione cristalloide fredda a 10°C tipo Custodiol.

L'aortotomia viene quindi eseguita. Nei casi in cui era presente aneurisma dell'aorta ascendente e insufficienza valvola aortica secondaria, con dimensioni della radice aortica normali e in assenza di patologie degenerative come il Marfan o la bicuspidia, una riduzione della GST con sostituzione dell'aorta ascendente è stata eseguita. Nei casi in cui la radice era dilatata, casi di estasia annulo aortica, casi di

sindrome di Marfan o di valvola aortica bicuspidale, la radice aortica e l'aorta ascendente sono state sostituite secondo la Tecnica di David.

Nel caso di riduzione o plastica della GST, l'annulus valvolare aortico viene misurato con una "sizer" valvolare, e quindi la GST viene ristretta con due strisce in teflon interna ed esterna fissate con una sutura continua a materassaio in prolene 4/0, seguendo come repere il "sizer" valvolare. La protesi tubolare viene successivamente suturata adattandola alla nuova GST ristretta.

Nei pazienti con aneurisma dei seni di Valsalva o con fragilità dimostrata della parete aortica come la sindrome di Marfan o la Valvola Aortica Bicuspidale, la radice aortica è stata sostituita secondo la tecnica di David. Tutta la radice aortica viene asportata lasciando i lembi valvolari aortici e le commissure, e 4-5 mm di parete aortica. Gli osti coronarici vengono liberati e preparati per il successivo impianto. Da 12 a 15 punti di Ti-cron 2/0 vengono passati a U a livello dell'annulus aortico o la così detta giunzione ventricolo arteriosa, dall'interno verso l'esterno. L'annulus viene misurato così come l'altezza delle commissure, dalla base dei trigoni fino all'apice a livello della GST. Mantenendo in tensione le tre commissure si riesce a misurare il diametro della GST che permette una corretta continenza della valvola aortica. Nei casi in cui l'annulus sia particolarmente dilatato, questo parametro e quello che ci indica la misura della protesi. Nel caso in cui l'annulus non sia dilatato, basta scegliere una protesi con un diametro 10% inferiore a quello dell'annulus. I punti ad U vengono quindi passati nella protesi, a un livello tale che permetta alle commissure cadere nella nuova GST. Per questo motivo vengono misurate l'altezza delle commissure. Una volta passati e legati tutti i punti, le commissure vengono fissate alla protesi con punto ad U di prolene 5/0 rinforzato con pledget in Teflon all'interno, per evitare che il suddetto

punto sezione il tessuto. Successivamente, tutto il bordo di parete aortica viene fissato alla protesi tubulare con sutura continua in prolene 4/0. Infine, gli osti coronarici vengono reimpiantati con prolene 5/0.

In tutti i casi l'anastomosi distale viene eseguita con prolene 4/0 previo rinforzo della parete aortica con due strisce in Teflon interna ed esterna, a modo di "sandwich" fissate con sutura a materassaio.

Risultati a 30 giorni

In quattro casi si è reso necessario la revisione sternale per marcato sanguinamento (3 del gruppo della reimplantation e uno della plastica della GST).

Un paziente del primo gruppo sviluppo deficit neurologici transitori, definiti come agitazione e disorientamento risolti dopo qualche giorno. Un paziente dello stesso gruppo, operato in emergenza per dissezione di tipo A, presento un quadro di sepsi e disfunzione multiorgano, decedendo in 10ma giornata postoperatoria.

Tre pazienti avevano presentato un quadro di bassa portata, richiedendo alte dosi di inotropi. In uno di questi casi, si è reso necessario un supporto meccanico con pompa centrifuga. Era un paziente, anche esse operato in emergenza per dissezione acuta di Tipo A, che fu sottoposto inizialmente a reimplantation della valvola aortica. Dopo due giorni dall'intervento, presentava un'insufficienza valvolare aortica massiva e fu quindi rioperato di sostituzione valvolare aortica. Ulteriormente, la protesi meccanica rimase bloccata dovuto al distacco di una commissura che interferiva con il meccanismo valvolare. Fu riportato in sala operatoria e quindi eseguito un intervento di Bentall. Fu allora quando si rese necessario impiantare un supporto circolatorio con pompa centrifuga. Questo paziente rappresenta il secondo decesso a 30 giorni.

Così, la mortalità a 30 giorni, è stata del 4.5%, un totale di 3 pazienti di cui due sono stati già descritti previamente. Il terzo si tratta di un paziente che presentò una bassa portata nel postoperatorio e una dissezione dell'aorta ascendente.

Per quello che riguarda l'incidenza di reintervento per fallimento della procedura, essa è del 1.1% (1 paziente), descritto precedentemente.

Risultati a lungo termine

Al follow up, un 88% dei pazienti è libero d'insufficienza valvolare aortica o essa è di grado lieve. Un totale di 5 pazienti ha richiesto reintervento per insufficienza valvolare aortica severa. Di essi, tre appartengono al gruppo delle reimplantation, avendo richiesto il reintervento in un tempo che varia dai 6 ai 12 mesi. In uno di questi casi, l'insufficienza valvolare è dovuta a fenestrazione dei lembi secondaria a endocardite. Gli altri 2 pazienti ri-operati nel follow-up, erano pazienti con valvola aortica bicuspidale, in cui una resezione triangolare del rafe era stata eseguita con successiva ricostruzione del lembo. In uno era stata applicata la tecnica di remodeling di un seno e nell'altro la semplice sostituzione dell'aorta ascendente. Entrambi i due casi hanno fatto sì, che confermare comunque la necessità di riconsiderare l'applicazione delle tecniche riparative nella bicuspidia, così come la necessità di eseguire una resezione radicale della radice aortica in questi casi.

La mortalità a distanza è stata del 3.5% (3 casi). Le cause di morte sono state scompenso cardiaco in due pazienti e neoplasia polmonare nel terzo.

CONCLUSIONI

Alla luce dei nostri risultati possiamo concludere che la tecnica di reimplantation è quella che nei casi di aneurisma della radice aortica e dell'aorta ascendente, in associazione o meno con insufficienza valvolare aortica, è l'approccio che offre più sicurezza. In più con l'utilizzo del nuovo condotto, l'anatomia della radice aortica viene perfettamente preservata. La tecnica è particolarmente indicata nei pazienti giovani, che possono trarre numerosi vantaggi dalla non necessità di terapia anticoagulante con questo intervento. La presenza di aneurismi dell'aorta ascendente nei pazienti giovani ci deve far riflettere ad una eziologia congenita, probabilmente caratterizzata da un particolare indebolimento della parete aortica, come accade nelle bicuspidie o nella sindrome di Marfan. In questi casi, la chirurgia deve essere sufficientemente demolitiva come per evitare che del tessuto rimanente di parete aortica possa con il tempo ulteriormente dilatarsi o addirittura soffrire un processo dissecativo. Nei pazienti più anziani, dove l'aneurisma coinvolge la parte distale della radice aortica, di probabile eziologia degenerativa tipica della senescenza, provocando l'insufficienza valvolare aortica, può essere più indicato la sostituzione dell'aorta ascendente con riduzione della giunzione sinotubulare, in quanto questo intervento è risolutivo, semplice e richiede tempi di clampaggio aortico marcatamente più ridotti rispetto alla tecnica di reimplantation. In questi pazienti, il rischio di sviluppare aneurismi della radice aortica rimanente, è inferiore, sia per motivi eziologici, ma soprattutto, per le prospettive di vita data l'età.

Per quello che riguarda la tecnica di remodeling, la nostra esperienza è estremamente limitata, è difficilmente verrà applicata nel futuro in quanto crediamo, come già detto ripetutamente, che a seconda dei casi, le tecniche di reimplantation con condotto di

Valsala o la plastica riduttiva della giunzione sinotubulare sono le opzioni chirurgiche ottimali.

Tuttavia, un lungo follow-up è ancora necessario per confermare il mantenimento di questi ottimi risultati nel tempo.

Table 1. Clinical Data

	Reimplantation (n= 65)	STJ Repair (n= 20)	p
- Gender (male%-female%)	86.2%-13.8%	55%-45%	0.009
- Age (years \pm SD, min-max)	55.9 \pm 13.9 (19-76)	63 \pm 15.6 (21-80)	0.043
- Hypertension (num+ %)	71.9%	90%	0.135
- Diabetes Mellitus (num+%)	3 (4.7%)	0%	1
- Coronaropathy (num+%)	9 (14%)	2 (10%)	1
- Renal insufficiency (num+%)	2 (3.1%)	0%	1
- Marfan Syndrome (num+%)	6 (9.4%)	0%	0.328
- Peripheral vascular disease (num+%)	3 (4.6%)	2 (10%)	0.587
- Bicuspid Aortic Valve (num+%)	9 (14.1%)	3 (15%)	1
- Type A dissection (num+%)			
Chronic	1 (1.5%)	3 (15%)	0.039
Acute	3 (4.6%)	2 (10%)	0.587
- Redo (num+%)	2 (3.1%)	0%	1
- NYHA			0.715
I	10 (15.4%)	3 (15%)	
II	37(56.8%)	10(50)	
III	16 (24.6%)	7 (35%)	
IV	2 (3.2%)		

Asc. Ao.: Ascending Aorta; Desc.Ao: Descending Aorta;

Table 2. Echocardiographic data

	Reimplantation (n= 65)	STJ Repair (n= 20)	P
Ejection Fraction% (mean± SD, min-max)	59.6 ± 7.5% (42-81)	59.6 ± 8.7% (40-75)	0.926
Annulus diam. cm (mean± SD, min-max)	2.5 ± 0.3 cm (2-3)	2.1 ± 0.2 (1.9-2.5)	<0.001
Valsalva sinuses diam. cm (mean± SD, min)	4.8 ± 0.7 (3-6.9)	3.7 ± 0.5 (2.7-4.3)	<0.001
STJ diam. cm (mean± SD, min)	4.6 ± 0.7 (3-5)	3.4 ± 0.5 (2.7-4.2)	<0.001
Asc. Ao diam. cm (mean± SD, min-max)	5 ± 0.7 (3-6.5)	5.0 ± 1 (3-7.5)	0.880
Grade of Aortic regurgitation			<0.001
Trivial-Absent	11 (16.9%)	-	
Mild	9 (13.8%)	-	
Moderate	29 (44.6%)	13 (65%)	
Severe	3 (4.6%)	7 (35%)	

As. Ao. Diam.: Ascending aorta diameter; **diam:** diameter; **SD:** standard deviation.

Table 3. Operative Data

	Reimplantation (n= 65)	STJ Repair (n= 20)	P
- Cusp Repair (num, %)	13 (20%)	5 (25%)	0.755
- Aortic Arch replacement (num, %)	2 (3.1%)	9 (45%)	<0.001
- CABG (num, %)	4 (6.2%)	2 (10%)	<0.622
- CC Time minutes (mean \pm SD, min-max)	150.3 \pm 44.3 (61-373)	117.5 \pm 4.2 (66-204)	<0.005
-CPB Time minutes (mean \pm SD, min-max)	122.7 \pm 30.1 (50-229)	84.7 \pm 32.5 (46-150)	< 0.001

CC: cross clamp; CPB: cardiopulmonary bypass

Table 4. Early Results

	Reimplantation (n= 65)	STJ Repair (n= 20)	P
- Death (num, %)	3 (4.6%)	0%	
- Bleeding (num, %)	3 (4.6%)	1 (5%)	1
- TND (num, %)	1 (1.5%)	0%	1
- Dyalisis (num, %)	1 (1.5%)	1 (5%)	<0.426
- Redo for AR(num, %)	1 (1.5%)	0%	1

**CHIRURGIA RIPARATIVA DELLA VALVOLA E DELLA
RADICE AORTICA: LA TECNICA DI “REIMPLANTATION”
CON L’UTILIZZO DEL CONDOTTO DI VALSALVA. LA
NOSTRA ESPERIENZA**

Sofia Martin Suarez, Roberto Di Bartolomeo

Introduzione: La chirurgia riparativa della valvola aortica si è ormai dimostrata un'ottima opzione chirurgica in determinati casi, con degli ottimi risultati. Tuttavia, la mancanza dei seni di Valsalva può limitare la durabilità della valvola aortica: per questo motivo, numerose tecniche si sono proposte allo scopo di riprodurre la normale anatomia della radice aortica. In questo lavoro riportiamo i nostri risultati con la tecnica di *reimplantation* usando la protesi di Gelweave Valsalva™ che presenta neo-seni di Valsalva preformati.

Materiali e Metodi: Negli ultimi anni, specificamente fra Marzo 2002 e Marzo 2005, un totale di 63 pazienti è stato sottoposto ad intervento di *reimplantation* usando il condotto di Valsalva. Un totale di 55 pazienti erano maschi (87.3%) e l'età media di tutto il gruppo era di 55.7 ± 14.1 anni. Sei pazienti (9.5%) erano affetti da Sindrome di Marfan, e, in 8 casi (12.6%), erano portatori di valvola aortica congenitamente bicuspidale. Questo tipo d'intervento è stato anche applicato in 4 pazienti (6.3%), in regime di emergenza, affetti da dissezione aortica acuta di tipo A. In 13 casi, abbiamo associato al reimpianto della valvola aortica, un atto chirurgico riparativo su i lembi valvolari (20.6%). Tutti i pazienti sono stati evacuati con ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo prima dell'intervento chirurgico. Al follow up tutti i pazienti sono stati controllati con un ecocardiogramma.

Risultati: La mortalità ospedaliera è stata del 4,7% (3 decessi), di cui il 66,6% (2 casi) erano pazienti operati in emergenza per dissezione acuta di tipo A ($p=0.01$). Non ci sono stati decessi a distanza e la sopravvivenza attuariale a 3 anni è del $94.7\pm 2.9\%$. Quattro pazienti hanno sviluppato un'insufficienza valvolare aortica di grado moderato-severo, e tre di questi pazienti hanno richiesto un intervento chirurgico risolutivo, che è consistito nella sostituzione valvolare aortica con protesi valvolare. In tutti questi tre casi di reintervento, nel primo intervento era stato associato un atto riparativo su i lembi valvolari aortici ($p=0.001$). La libertà d'insufficienza valvolare aortica moderato-severa e di reintervento è di $91.7\pm 4.3\%$ e $93.8\pm 5.1\%$ rispettivamente a 36 mesi.

Conclusioni: La chirurgia riparativa della valvola e della radice aortica ha dimostrato eccellenti risultati nei pazienti operati in elezione, affetti da ectasia annulo-aortica, mentre i risultati ottenuti nei pazienti affetti da dissezione acuta di tipo A, in cui è stata utilizzata questa tecnica sono abbastanza deludenti. Inoltre I nostri risultati, mettono in evidenza che l'associazione di una riparazione dei lembi valvolari può tradursi, in una fallimento della procedura, con la comparsa dilazionata d'insufficienza valvolare. La protesi di Valsalva™ si è dimostrata facile d'impiantare e capace di riprodurre i seni di valsala in maniera pressoché naturale. Un follow-up a lungo termine è comunque necessario per determinare se effettivamente questo condotto permette una maggiore durabilità della valvola aortica.

1. Introduzione

L'utilizzo delle tecniche riparative della valvola e della radice aortica, conosciute con il loro termine anglosassone come la "*aortic valve-sparing operation*", hanno subito un crescente interesse ed impiego negli ultimi anni, grazie a una maggiore conoscenza dell'anatomia, la fisiologia e patologia della radice aortica [1,2]. Le due principali tecniche adottate e maggiormente consolidate, sono la tecnica di *remodeling* (descritta da Sir. M.Yacoub) e la tecnica di *reimplantation* (di T.David). Tutte e due le procedure prevedono la sostituzione della radice aortica con un condotto tubulare rettilineo. Il profilo cilindrico del condotto si è dimostrato essere la principale causa di un maggiore stress di trazione nei lembi valvolari, i quali colpiscono in ogni ciclo cardiaco contro il tubo rettilineo. Questo si traduce quindi in un precoce e accelerato deterioro delle cuspidi semilunari [3,4]. Da quando è divenuto ben noto che i seni di Valsalva sono di cruciale importanza nell'assicurare un corretto funzionamento della valvola aortica, così come il loro ruolo nel modulare il flusso coronarico [5], molteplici cambiamenti nelle tecniche chirurgiche originali sono stati suggeriti, con il proposito di creare una sorta di pseudo seni di Valsalva. [6,7,8]. Nel 2000, De Paulis [9] introdusse un tubo di Dacron modificato (Gelwave Valsalva Terumo-Vaskutek, Renfrewshire, Scotland, UK). Questo nuovo condotto è stato quindi disegnato con l'intento di ricreare i seni di Valsalva, con profilo e dimensioni fisiologiche. I vantaggi di questa protesi sono stati ampiamente riportati in letteratura [10,11,5,37], non solo applicandola nelle procedure riparative ma anche nei casi di sostituzione della radice e della valvola aortica con tubo composito secondo Bentall [9,12]. In questo lavoro, viene descritta la nostra tecnica chirurgica di *reimplantation*, usando il condotto di Valsalva, così come i risultati clinici ottenuti in 63 pazienti.

2. Pazienti e metodi

2.1 Caratteristiche della popolazione

Da Marzo 2002 a Marzo 2005, un totale di 63 pazienti, con aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente, associate o meno a insufficienza valvolare aortica (IAo), sono stati sottoposti ad intervento di *reimplantation* usando la protesi di Valsalva. Tutte le procedure sono state eseguite da uno stesso chirurgo (RDB).

Tutti I pazienti sono stati inclusi, indipendentemente del grado di IAo, età, sesso, comorbidità e diametro dell'aneurisma dell'aorta ascendente. I dati clinici e demografici vengono rappresentati nella tabella 1.

Table 1. Clinical Data

	Overall (%)
N. of patients	63
Gender Male (%)	55 (87.3%)
Age, y (range)	54.9± 14.4 (range 19-76)
Hypertension (%)	42 (66.7%)
Diabetes Mellitus (%)	3 (4.8%)
Coronary artery disease (%)	11 (17.5%)
Renal insufficiency (%)	2 (3.2%)
Marfan Syndrome (%)	6 (9.5%)
P.V.D. (%)	4 (6.3%)
Bicuspid Aortic Valve (%)	9 (12.6%)
Type A dissection (%)	4 (6.3%)
NYHA (%)	
I	10 (15.9%)
II	35 (55.6%)
III	15 (23.8%)
IV	3 (4.7%)

Asc. Ao.=Ascending Aorta; Desc.Ao=Descending Aorta; PVD=Peripheral vascular disease

La valutazione preoperatoria prevede, l'ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo, l'angio TAC dell'aorta ascendente e dell'albero coronarico e, nei casi di pazienti maggiori di 50 anni e/o con antecedenti e fattori di rischio di patologia coronarica, viene eseguita una coronarografia. I dati ecocardiografici preoperatori vengono mostrati nella tabella 2.

Table 2. Echocardiographic data

	Mean± SD
Ejection Fraction %	59.2± 7.6
Diameter mm	
Annulus	24.8±3.1
Valsalva sinuses	47.8±7.1
STJ	45.5±6.9
Asc. Ao	49.4±7.7
Grade of Aortic regurgitation (%)	
0-1+	11 (17.5%)
2+	28 (44.4%)
3+	21 (33.3%)
4+	3 (4.8%)

As. Ao. = Ascending aorta; STJ = sinotubular junction.

L'intervento di *reimplantation* con la protesi di Valsalva è stato anche eseguito in pazienti con caratteristiche cliniche di sindrome di Marfan (6, 9.5%) e valvola aortica congenitamente bicuspid (9, 12.5%). La dissezione aortica acuta di tipo A, è stata un'altra indicazione chirurgica in 4 casi (6.3%).

2.2 Tecnica chirurgica

La circolazione extracorporea è stata svolta mediante l'incannulazione dell'atrio destro e dell'aorta ascendente. La temperatura sistemica raggiunta è stata di 32°C. Nei casi in cui l'aneurisma dell'aorta ascendente si estendeva all'arco aortico, e anche nei casi di dissezione acuta di tipo A, si è adoperata un'incannulazione periferica come

l'arteria femorale destra o l'arteria ascellare destra. In questi casi la temperatura sistemica raggiunta, monitorata come temperatura nasofaringea, è stata di 26°C. A questa temperatura è stato eseguito l'arresto circolatorio sistemico, permettendo l'esecuzione dell'anastomosi distale come "*open anastomosis*" senza il clampaggio dell'aorta. In questi casi viene sempre associata, nel nostro centro, la protezione cerebrale mediante l'utilizzo della perfusione selettiva anterograda cerebrale. La suddetta tecnica di protezione del sistema nervoso centrale è stata descritta altrove [13].

La protezione miocardica è stata effettuata, in tutti i casi, mediante l'infusione anterograda della cardioplegia cristalloide fredda (a 5-10°C), concretamente la soluzione HTK (Custodiol®). Il ventricolo sinistro è sempre drenato mediante un vent inserito attraverso la vena polmonare superiore di destra.

La procedura chirurgica ha seguito tutti gli *step* descritti da David and Feindel nel loro articolo originale [14]. La radice aortica viene escissa completamente, lasciando i bottoni coronarici e le commissure. Vengono quindi passati dei punti ad U di *Ethibond* 3/0, a livello anulare o della cosiddetta giunzione ventricolo arteriosa in modo perfettamente circolare, sotto il piano di inserzione dei lembi valvolare aortici. L'annulus aortico viene quindi misurato, permettendo in questo modo di ottenere la giusta dimensione del tubo di Valsala da adoperare, che deve essere 5 mm più largo rispetto alla dimensione dell'annulus. Ad esempio, se l'annulus misura 25 mm, il tubo di Valsala deve essere di 30 mm. Nei casi in cui ci sia una dilatazione anulare, si esegue una anuloplastica subcommissurale, mediante la plicazione con punti ad U di *Ethibon* 2/0, rinforzati con pledget e contropledget, a livello dei triangoli *interleaflet*, ripristinando la loro altezza normale come descritto da El Khoury et al [15].

La altezza della "gonna" del condotto corrisponde con il suo diametro. Il punto chiave della tecnica chirurgica è il corretto posizionamento delle commissure a livello

dell'unione fra la “gonna” del condotto e del resto della protesi, che è standard. Questa unione, ossia il limite della “gonna”, corrisponde con la nuova giunzione sinotubulare. Questo si ottiene misurando la altezza delle commissure dall'annulus al loro limite superiore (Fig 1). I punti ad U anulari sono quindi passati attraverso la protesi, nel punto esatto che permetta il corretto posizionamento del limite superiore delle commissure a livello della neo giunzione sinotubulare, che di solito corrisponde con la base della gonna o leggermente più in alto. Raramente, l'altezza delle commissure può superare l'altezza della gonna; in questi casi il collare della protesi può essere utilizzato per fissare il graft all'annulus. Solitamente, le tre commissure hanno un'altezza diversa, e quella fra i due lembi coronarici è più corta, giacché alla base, è presente il setto muscolare interventricolare che protrude. Vengono disegnati, a livello della protesi, tre segni equidistanti, che permettono il corretto posizionamento delle commissure, e a livello di quello che corrisponde la commissura fra lembo coronarico sinistro e destro viene meticolosamente ritagliata alla base.

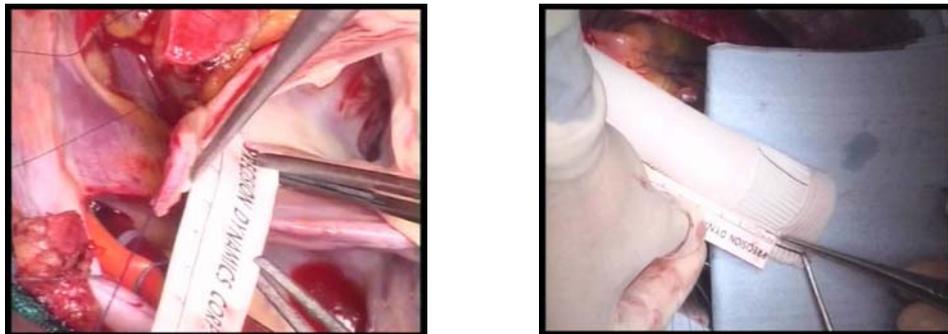


Fig.1. Misura dell'altezza delle commissure nella valvola aortica nativa per il corretto reimpianto su protesi

Una volta i punti sono stati passati, a livello corretto della protesi, essi vengono legati e tagliati. Le commissure che si trovano all'interno vengono risospese e fissate,

con un punto di polene 4/0 ad U rinforzato con pledget all'interno, a livello della neo-giunzione sinotubulare. Successivamente il resto della valvola viene fissata all'interno del condotto con una sutura continua di polene 4/0. La continenza della valvola viene controllata con il water test e quindi gli osti coronarici vengono reimpiantati nei corrispondenti seni, con una sutura continua di polene 5/0, come descritto dalla button technique. Finalmente viene eseguita l'anastomosi distale.

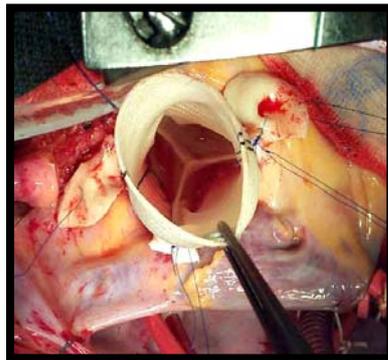


Fig.2: Risultato di corretto reimpianto della valvola aortica

In 13 casi (20.6%), è stato eseguito qualche approccio chirurgico riparativo sui lembi valvolari aortici. Le tecniche più frequentemente utilizzati sono: accorciamento del margine libero del lembo prolapsante mediante la plicazione centrale o mediante una doppia sutura continua di tutto il margine libero con sutura di 6/0 politetrafluoroetilene in 8 pazienti; resezione del raphè con plicazione annulare in 7 pazienti, con accorciamento del bordo libero con doppia sutura continua in 2 di questi casi. In un altro di questi casi, il lembo a livello del raphè è stato ricostruito con un patch in pericardio autologo. In tre casi è stato anche eseguita la chiusura di fenestrazioni a livello delle cuspidi .

In un totale di 11 casi, alla chirurgia della radice aortica è stata associata anche una sostituzione protesica dell'arco, di cui in due casi con la tecnica dell'Elephant Trunk. Ovviamente in tutti i questi casi la perfusione cerebrale selettiva anterograda è

stata utilizzata come metodologia di protezione cerebrale. Altri dati chirurgici sono riassunti nella tabella 3.

Table3. Operative data

	Num (%) / mean\pm SD
Cusp Repair (%)	13 (20.6%)
Aortic Arch replacement (%)	11 (17.5%)
Hemiarch	5 (7.9%)
Total Arch	4 (6.3%)
Elephant Trunk	2 (3.2%)
CABG (%)	6 (9.5%)
CPB Time minutes	152.3 \pm 42.5
CC Time minutes	123.8 \pm 27.6
ASCP Time minutes	61 \pm 26.4

CABG: coronary artery bypass graft; CC: cross clamp; CPB: cardiopulmonary bypass; ASCP: Antegrade Selective Cerebral Perfusion

Durante l'intervento chirurgico, l'ecocardiogramma transesofageo viene sempre utilizzato, e quindi monitorato l'atto chirurgico a fine procedura.

Nel postoperatorio i pazienti vengono trattati con terapia antiaggregante, dal secondo giorno postoperatorio.

2.3 Follow-up

Prima della dimissione, la funzione valvolare aortica è stata in tutti i casi rivalutata con l'ecocardiogramma. Il tempo medio di follow-up è di 16.6 ± 9.1 mesi con un minimo di 6 mesi ed un massimo di 36.

Dopo la dimissione, l'ecocardiogramma è stato eseguito nel follow-up a 3 e 9 mesi dopo l'intervento e quindi una volta all'anno. Il grado d'insufficienza valvolare aortica è stato attribuito in maniera semiquantitativa: grado 0= assente, grado 1= minima, grado 2= medio, grado 3 moderato, e grado 4 severo. In caso di IAo di grado 3, l'ecocardiogramma di controllo viene eseguito in maniera più ravvicinata.

La classe funzionale così come le complicanze a distanza, sono state controllate nel follow-up, direttamente o con un'intervista telefonica.

2.4 Analisi Statistica

L'analisi statistica è stato eseguito con il programma SPSS 11.0 statistical software (SPSS, Chicago, IL). Le variabili continue sono espresse come media \pm SD e l'inferenza eseguita con il T Test. Le variabili categoriche sono state analizzate con il χ^2 o il test esatto di Fisher. L'analisi della sopravvivenza è stato eseguita con la tecnica di sopravvivenza attuariale di Kaplan-Meier. Inoltre, la libertà d'IAo grado 3-4, così come la libertà da reintervento sono stati calcolati.

3. Risultati

3.1 Andamento precoce:

Nel ospedale si sono verificati 3 decessi (4.7%) due per disfunzione multiorgano (MOF) e un caso per insufficienza cardiaca irreversibile. Dei tre decessi, in due casi l'indicazione primaria alla chirurgia era la dissezione aortica acuta di tipo A. Di questi due pazienti deceduti, il primo fu già operato in condizioni cliniche estreme con segni di malperfusionazione periferica e tamponamento. La tecnica di reimplantation fu eseguita

con successo, ma il paziente perì dopo 10 giorni con un quadro di MOF irreversibile. Il secondo paziente operato in emergenza, sviluppò un'insufficienza acuta severissima nella seconda giornata postoperatoria. Fu quindi operato per seconda volta e sottoposto ad intervento di sostituzione valvolare aortica. Durante il secondo intervento si riscontrò un distacco commissurale che provocava l'insufficienza valvolare massiva dovuta al prolasso dei lembi non coronarici e coronarico sinistro. Dopo tre giorni, il paziente fu di nuovo sottoposto ad un terzo intervento, dovuto alla disfunzione improvvisa della protesi valvolare meccanica dovuta all'interposizione di tessuto aortico nel meccanismo valvolare. Il paziente fu sottoposto quindi alla completa sostituzione della radice aortica e della valvola aortica secondo Bentall. Il distacco dalla circolazione extracorporea fu impraticabile e quindi il paziente fu assistito durante 2 giorni con una assistenza cardiocircolatoria con ECMO, verificandosi quindi l'exitus. L'ultimo paziente deceduto, era stato operato in elezione con diagnosi di estasia annuloaortica complicata con dissezione aortica, che originava a livello dell'anastomosi distale. Il paziente sviluppò un'insufficienza renale acuta, perendo in dodicesima giornata postoperatoria per MOF.

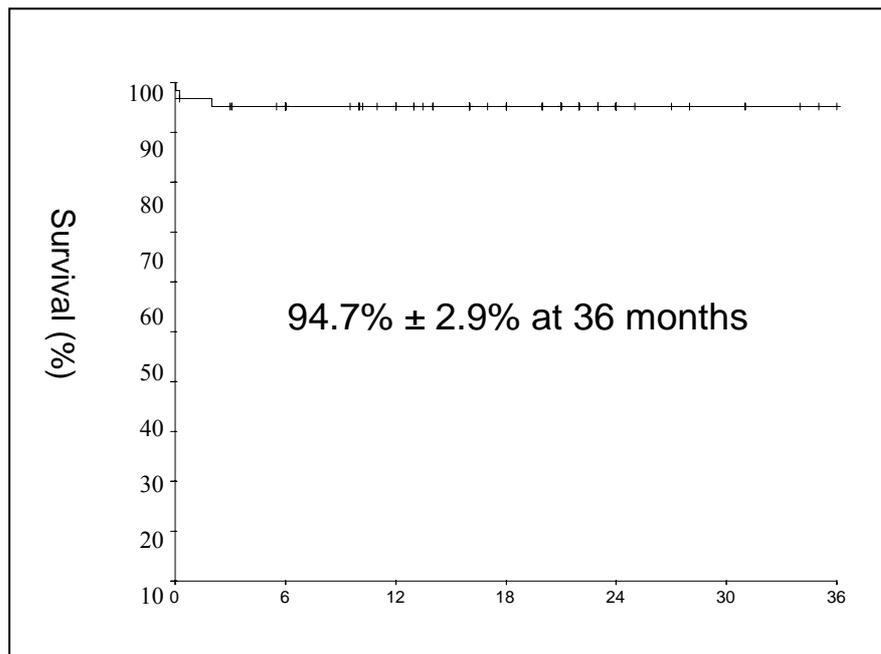
Tre pazienti hanno richiesto una revisione chirurgica per sanguinamento.

Alla dimissione, IAO di grado 3 era stata riscontrata in un totale di tre pazienti.

3.2 Risultati a distanza

Non si sono verificati decessi nel follow-up.

La sopravvivenza attuariale a 3 anni è stata del 94.7 %±2.9%. (Grafico 1)



L'ecocardiogramma a mostrato una riproduzione anatomica dei seni di Valsalva in tutti I pazienti (Fig.2). In alcuni casi abbiamo anche studiato i pazienti con Angiografia e Angio TAC che ha confermato i riscontri ecocardiografici (fig 3 e 4).



Fig 2

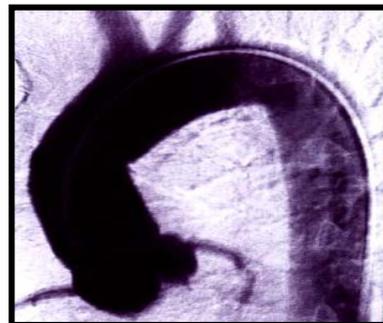


Fig 3



Fig.4: Protesi Gelweave Valsala TM disegnata da De Paulis (controllo AngioTC)

Quattro pazienti hanno sviluppato nel tempo, un'IAo di grado 3-4 che ha richiesto un secondo intervento di sostituzione valvolare aortica in tre casi. Uno di questi quattro pazienti con IAo di grado 3, è asintomatico ed è monitorato periodicamente con ecocardiogramma che dimostra normali diametri, dimensioni e funzione del ventricolo sinistro.

L'incidenza d'insufficienza valvolare aortica di grado 3-4, si è dimostrata significativamente superiore nei pazienti in cui è stato associato un atto chirurgico riparativo sui lembi valvolare aortici (23.1% vs 2%; $p=0.005$). Tre dei quattro pazienti che hanno presentato un grado severo d'insufficienza valvolare aortica, una riparazione dei lembi valvolare era stata eseguita, e tutti i tre, sono stati rioperati.

La libertà a tre anni di IAo di grado 3-4, così come la libertà di sostituzione valvolare aortica è di $91.7\% \pm 4.3\%$ e $93.8\% \pm 5.1\%$ rispettivamente (Grafico 2-3) .

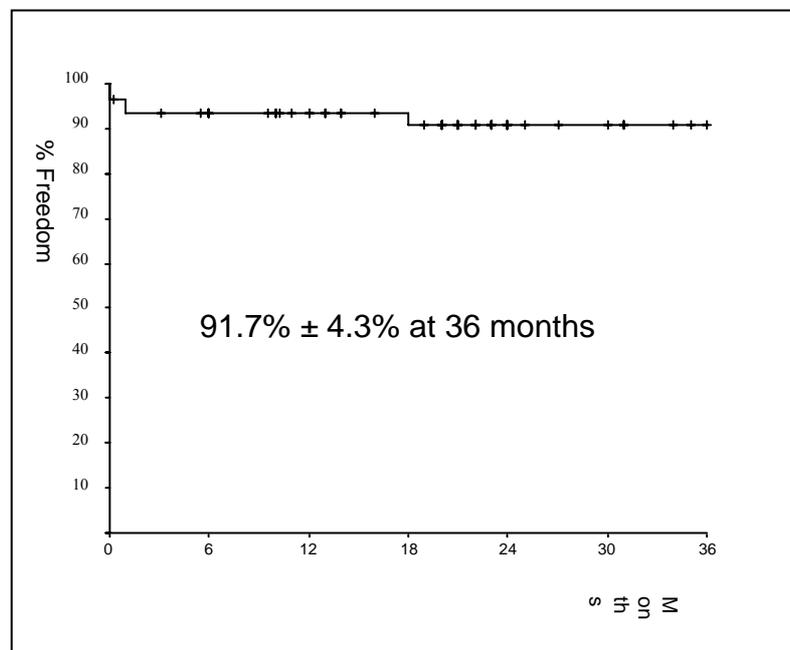


Grafico 2

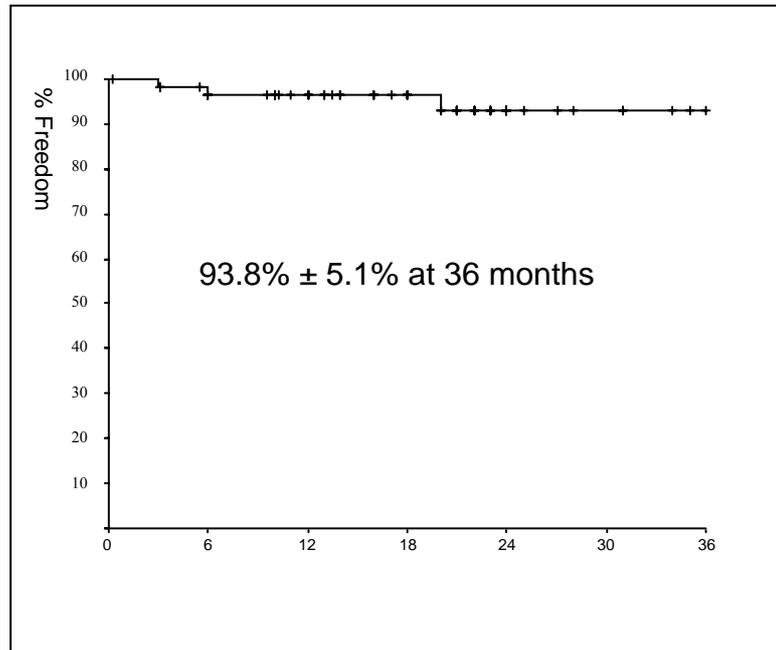


Grafico 3

4. **Discussione**

Nelle ultime tre decadi, si è verificato un crescente interesse ed sviluppo nelle conoscenze e nella gestione della patologia aneurismatica della radice aortica. Questa chirurgia è rivolta ad evitare la rottura aortica ed a riparare l'insufficienza valvolare aortica quando è presente.

L'introduzione delle tecniche sostitutive con graft composito, come descritto da Bentall nel 1966, è stato uno degli avvenimenti più significativi nella chirurgia della radice aortica [14], ottenendo un significativo prolungamento dell'aspettativa di vita, nei pazienti affetti da diverse condizioni patologiche che coinvolgono l'aorta ascendente e la radice aortica [15,16].

Nonostante i molteplici raffinamenti ottenuti nel design delle protesi valvolare cardiache così come nella gestione della terapia anticoagulante, le protesi valvolare meccaniche sono ancora associate con un'ampia varietà di problemi correlati alla

protesi, che spesso si traducono in serie e disabilitanti complicanze o addirittura la morte [17].

Le tecniche chirurgiche riparative della radice aortica, o così conosciute come *aortic valve sparing operation*, sono divenute popolari nella comunità chirurgica, grazie precisamente, al fatto che non prevedono l'utilizzo di protesi valvolari e quindi evitano tutte le loro complicanze correlate.

Queste tecniche si sono sviluppate grazie al miglioramento delle conoscenze dell'anatomia e funzionalità dei tratti più prossimali dell'aorta. L'anatomia della radice aortica è nota da più di un secolo e mezzo [18,19] ma è stato soltanto recentemente che nuove tecniche chirurgiche si sono introdotte allo scopo di preservare la valvola aortica, basandosi su una nuova interpretazione della struttura della radice aortica, così come della sua funzione, come viene descritto nelle prossime linee.

E' finita l'era, in cui si consideravano i lembi valvolari aortici come una struttura isolata, che lavora passivamente grazie soltanto a gradienti pressori. Le cuspidi valvolare aortiche sono soltanto uno dei componenti della radice aortica, che oggi e considerate un'unità anatomico-funzionale, un sistema emodinamico individuale [21,22,23,24,25,26]. La radice aortica viene definita come la parte prossimale dell'aorta che è delimitata superiormente dalla giunzione sinotubulare (STJ) e dall'annulus aortico, o giunzione ventricolo arteriosa, alla base. La radice, comprende quindi i seni di Valsala, le cuspidi valvolari aortiche, le commissure ed i triangoli intercommissurali. I limiti superiori ed inferiori della radice aortica sono esposti ai cambiamenti pressori dell'aorta e del ventricolo rispettivamente, giocando un ruolo determinante nella dinamica della radice aortica [22]. I seni di Valsalva hanno un importantissimo ruolo fisiologico nella funzione valvolare aortica, e la loro importanza è stata riconosciuta dai tempi di Leonardo da Vinci [26]. I seni di Valsalva sono delle

porzioni espanse della radice aortica che sono definite prossimalmente dalla base dei lembi valvolari aortici e distalmente dalla STJ.

I seni di Valsalva creano uno spazio fra i lembi valvolari aortici, quando essi sono aperti in sistole, e gli orifizi degli osti coronarici, prevenendo la occlusione di essi, e impediscono anche che i lembi colpiscano in ogni ciclo cardiaco la parete aortica. Questo spazio favorisce la creazione flussi vorticosi fra i lembi, mantenendo essi lontano dalla parete aortica e in una posizione tale che permette la pronta caduta e quindi chiusura grazie al flusso ematico, alla fine della sistole cardiaca. Nonostante sia attribuito un ruolo basilare ed unico ai seni di Valsalva, recentemente, si è verificato un crescente interesse nei confronti dei triangoli intercommissurali e la loro funzione [27] i quali permettono che i seni di Valsalva agiscano in maniera indipendente, e quindi sono cruciali nel corretto funzionamento della valvola e della radice aortica.

Con questa informazione, è facile capire come un'ampio spettro di situazioni patologiche come la Sindrome di Marfan,[28], la dissezione aortica, la aortite [29,30,31] e tante altre condizioni idiopatiche, possano essere la cause di disordini a livello della radice aortica che risultano in patologia aneurismatica ed incompetenza della valvola aortica, con lembi valvolare aortici intatti.

L'insufficienza valvolare aortica appare come risultato della dilatazione della radice aortica e/o della STJ, che danno luogo a un dislocamento delle commissure verso l'esterno, impedendo la corretta coaptazione dei lembi valvolare aortici durante la diastole. La dilatazione di uno o più seni di Valsalva può alterare la corretta competenza della valvola aortica per via della distruzione dell'importante e complesso ruolo che giocano nella dinamica valvolare. [32].

Prima Sir Magdi Yacoub (1983) e poi T.David (1992) [33, 13] hanno proposto due tecniche chirurgiche che prevedono la preservazione della valvola aortica nei pazienti

con aneurismi della radice aortica: la tecnica di *remodeling* e quella di *reimplantation* (più comunemente conosciuta come intervento di David). Entrambi hanno riportato degli ottimi risultati a breve e lungo termine. Tuttavia si è centrata molto l'attenzione sulla preservazione dei seni di Valsalva [6,7,8,34], l'intervento prevede l'utilizzo di un tubo di Dacron non compliant, che a lungo termine può avere degli effetti deleteri sulla funzione valvolare aortica dovuto al logorio dei lembi valvolari [3,4, 35].

In questo studio riportiamo la nostra esperienza con gli interventi di *aortic valve sparing*, particolarmente la tecnica di *reimplantation* utilizzando la protesi di Valsalva. All'inizio della nostra esperienza abbiamo anche eseguito degli interventi di *Remodeling* come descritto da Yacoub, ma, in quanto la tecnica di *reimplantation* offre una maggiore stabilizzazione dell'anulus aortico, un maggior supporto della parete aortica, e ha un minor rischio di emorragia postoperatoria, abbiamo adottato la tecnica di *reimplantation* di David come la procedura di scelta nei casi di aneurisma della radice aortica con lembi valvolare aortici intatti.

Il nuovo condotto di Valsalva, disegnato dal Dr. De Paulis, presenta dei neo-seni preconformati che non richiedono alcuna procedura aggiuntiva né modifica della tecnica originale di *reimplantation* [9,10,11]. L'aspetto più importante della tecnica chirurgica è il corretto posizionamento delle commissure a livello della neo giunzione sinotubulare, e quindi evitare la distorsione della valvolare che si tradurrebbe in una mancanza di coaptazione dei lembi e quindi insufficienza valvolare aortica. La presenza dei neo seni, rende più facilmente impiantabili gli osti coronarici in quanto limita la tensione di essi.

Per quello che riguarda i nostri risultati, nessuna delle complicanze osservata nell'immediato postoperatorio e a distanza sono correlabili alla protesi e in tutti i casi, i

seni di Valsalva erano perfettamente riprodotti, come dimostrato dall'ecocardiogramma. Comunque, abbiamo riportato una esperienza negativa nel gruppo di pazienti affetti da dissezione acuta di tipo A a cui abbiamo applicato la tecnica di *reimplantation*. Numerosi autori hanno riportato degli ottimi risultati in questa sottopopolazione, e concludono che, seppur la *reimplantation* richieda tempi chirurgici più lunghi, questa tecnica applicata in questo tipo di patologia ha dei vantaggi molto seducenti rispetto ai metodi classicamente stabiliti, come la non necessità di terapia anticoagulante che può avere degli effetti deleteri nella progressione della malattia [36]. Comunque, noi crediamo che il tessuto disseccato reimpiantato all'interno del tubo protesico può predisporre a una rottura secondaria, data la fragilità del tessuto e quindi sviluppare un'insufficienza valvolare aortica. Alla luce dei deludenti risultati in questo tipo di pazienti, la nostra pratica prevede, nei casi in cui ci sia necessità di sostituire la radice aortica, la sostituzione di radice e valvola aortica con tubo composito secondo Bentall, con valvola meccanica nei pazienti con meno di 65 anni o con bioprotesi nei pazienti più anziani. In questi casi il condotto viene costruito al momento, e viene sempre usata la protesi di Valsalva.

All'inizio della nostra esperienza, la procedura è stata applicata solo nei casi in cui i lembi valvolare aortici erano integri e non richiedevano alcuna riparazione. Progressivamente, abbiamo cominciato ad eseguire questo tipo d'intervento anche nei casi di valvola bicuspidi, di prollasso o lieve calcificazione di uno due lembi, di fenestrazioni ecc. In questi casi un atto riparativo sulla valvola veniva associato alla *reimplantation*, che è stato eseguito in 13 casi.

Nel follow up non si sono verificati casi di endocardite nè tromboembolia.

La tecnica di *reimplantation* con la protesi di Valsalva è la nostra procedura chirurgica di elezione nei casi di aneurismi della radice aortica, in pazienti giovani, in cui la

valvola aortica appare indenne o lievemente deteriorata, anche nei casi di bicuspidia. I nostri risultati ottenuti in 63 pazienti consecutivi e dopo un periodo di osservazione di circa 3 anni, sono soddisfacenti. Comunque, abbiamo riportato una certa incidenza d'insufficienza valvolare aortica, che in alcuni casi ha portato il paziente ad essere sottoposto ad un secondo ulteriore intervento. E' per questo motivo che l'intervento di Bentall, tecnica ampiamente consolidate nel tempo, non è stata abbandonata.

Tuttavia, se la tecnica di reimplantation con la protesi di Valsala, che cerca di riprodurre i seni di Valsalva, dimostra con il tempo, risultati simili a quelli riportati con l'uso della tecnica di Bentall, in termini di durabilità e di performance, questo tipo di tecnica suppone un grande vantaggio e beneficio, in quanto elimina il bisogno di trattamento anticoagulante permanente.

Per quello che riguarda il timing chirurgico siamo d'accordo con altri Autori che quando la radice aortica inizia a dilatarsi, lo stress che subiscono i lembi valvolare aortici aumenta progressivamente, inducendo la calcificazione e il deterioramento accelerato, precludendo allora la possibilità di risparmiare la valvola aortica.

Consigliamo quindi di indicare l'intervento di reimplantation prima che si verifichino questi fenomeni, in quanto nella nostra esperienza, sono la principale causa d'insuccesso di questo tipo di chirurgia.

L'intervento viene, quindi eseguito nel nostro centro nei casi in cui il diametro della radice aortica e/o dell'aorta ascendente raggiungono i 55 mm o 50 mm (anche di meno se presente un'insufficienza valvolare aortica severa) nei casi di storia familiare di dissezione aortica o aneurismi, o nel contesto di connettivopatia o malattia della parete aortica, come la Sindrome di Marfan.

In conclusione, seppur la protesi di Valsalva necessiti un più lungo follow-up per determinare nel tempo gli ottimi risultati ottenuti finora, ne consigliamo l'uso in quanto

è facile da impiantare, non richiede alcuna modifica del condotto e i risultati ottenuti finora sono molto incoraggianti [37].

CAPITOLO 7
ATTIVITA' DI RICERCA SVOLTA DURANTE I TRE
ANNI DI DOTTORATO

CAPITOLO 7.1
CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA PARETE
AORTICA NEI PAZIENTI CON VALVOLA AORTICA
BICUSPIDE

CAPITOLO 7.1.1

ANALISI MORFOLOGICA DELLA PARETE AORTICA IN 110 PAZIENTI CHIRURGICI CON VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

Obiettivi: I pazienti con valvola aortica bicuspid (Bicuspid Aortic Valve: BAV) hanno un'aumentata tendenza a sviluppare disfunzione valvolare e/o dilatazione dell'aorta ascendente, e questi fenomeni con frequenza accadono in un'età relativamente giovane, intorno alla quarta decade di vita. In alcuni casi, l'indicazione chirurgica viene anche posta in età infantile, mentre in altri, i pazienti arrivano alla chirurgia con età molto avanzata. Nel presente lavoro, attualmente sotto revisione per pubblicazione, abbiamo cercato di identificare le differenze istologiche della parete aortica in tre gruppi di età, di pazienti chirurgici portatori di valvola bicuspid.

Materiali e Metodi: al momento dell'intervento, sono stati inviati presso l'istituto di anatomia patologica, campioni di aorta ascendente di 110 pazienti con valvola aortica bicuspid. L'età media dei pazienti variava dai 11 agli 80 anni. La popolazione è stata quindi divisa in tre gruppi di età (Gruppo A < 39 anni, Gruppo B 40-60 anni, Gruppo C > 60 anni). I campioni istologici sono stati valutati e divisi per gradi di, fondamentalmente, Medionecrosi Cistica, perdita di muscole lisce, degenerazione cistica e disarrangiamento delle fibre elastiche. Anche i cambiamenti presenti a livello dell'intima e dell'avventizia sono stati analizzati. Le differenze a seconda del diametro aortico sono state anche esse investigate.

Risultati: La popolazione presentava la seguente distribuzione: 1/4 dei paziente apparteneva al Gruppo A e C rispettivamente, e circa il 50% al Gruppo B. Non ci sono

state differenze fra i gruppi per quello che riguarda la patologia valvolare sottostante ne il diametro dell'aorta ascendente. Le più marcate alterazioni istologiche erano presente a livello della tunica media e i suoi componenti. Le alterazioni istologiche erano ulteriormente più accentuate quanto più dilatata era l'aorta ascendente (diametro superiore a 51 mm) $p < 0.04$. I componenti extracellulare della tunica media presentavano delle alterazioni più severe nei Gruppi di età inferiore (A e B) rispetto al Gruppo C. Sono stati messi a confronto gruppi di età, divisi per diametro dell'aorta ascendente, documentando che quando l'aorta ascendente presenta dei diametri superiori a 51 mm nei gruppi A e B le alterazioni istologiche erano severe, mentre nel Gruppo C, indipendentemente dal diametro dell'aorta ascendente non c'erano queste differenze.

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che le alterazioni presenti a livello della parete dell'aorta ascendente in associazione con la valvola bicuspidale sono più severe nei pazienti giovani mentre nei pazienti anziani, le alterazioni non sono correlate ne all'età ne al diametro dell'aorta. Questo potrebbe venire a confermare un'alterazione intrinseca della parete aortica e quindi un fattore genetico predisponente. Il fatto che, sorprendentemente, quanto più giovane è il paziente, più marcati sono i cambiamenti istologici, può far supporre una differente espressione della stessa malattia o addirittura due patologie differenti. Questo riscontro potrebbe avere delle importanti implicazioni cliniche.

INTRODUZIONE

La valvola aortica bicuspidè (BAV) è la malattia congenita cardiaca con maggiore incidenza, superando altre cardiopatie congenite, con una forte predilezione per il sesso maschile e con una prevalenza stimata nella popolazione generale del 1-2% (1,2). La BAV è spesso associata con un allargamento dell'aorta ascendente, talvolta confinata alla convessità dell'aorta, talvolta coinvolge la totalità dell'aorta. Molteplici ricerca sono state eseguite allo scopo di identificare se la dilatazione dell'aorta ascendente è secondaria allo stress emodinamico del flusso ematico attraverso la valvola malfunzionante o invece secondaria a una alterazione intrinseca dello sviluppo della parete aortica (3,4,5). Evidenze istologiche di cambi degenerativi dell'aorta ascendente a livello della media, sono state dimostrati in concomitanza con la BAV. Questo spiega perché alcuni pazienti sviluppano patologia dell'aorta ascendente anche con valvola aortica normofunzionante. Comunque, la BAV a peculiari forme di presentazione clinica secondo l'età. Rimane non ben chiaro comunque perchè certi pazienti sviluppano la patologia valvolare e/o dell'aorta ascendente nell'infanzia mentre altri nell'età adulta. L'obbiettivo del presente studio è di identificare a livello istologico, i cambiamenti della parete dell'aorta ascendente in presenza di BAV in 110 pazienti sottoposti a chirurgia e le loro diverse presentazioni a seconda del profilo dei pazienti.

Materiali e Metodi

Abbiamo analizzato segmenti di aorta ascendente di 110 pazienti, prelevati durante l'intervento chirurgico, per valvulopatia aortica e/o patologia aneurismatica dell'aorta ascendente in concomitanza con BAV. Le caratteristiche cliniche dei pazienti vengono riassunte nella Tabella 1. Tutti i 110 pazienti avevano una BAV congenita, mentre quelli con valvola aortica bicuspidè calcifica acquisita sono stati esclusi. Le nostre indicazioni alla sostituzione dell'aorta ascendente è di 4,5 cm o più, quando è presente

una BAV. Dei 110 pazienti, in 4 casi (3.6%) l'aorta era inferiore a 4,5 cm e quindi soltanto la valvolare poneva indicazione all'intervento chirurgico. L'indicazioni più frequente al intervento chirurgico era stata l'insufficienza valvolare aortica associata ad aneurisma dell'aorta ascendente e/o della radice aortica.

Analisi pre ed intraoperatoria ed escissione della parete aortica

La diagnosi di BAV è sempre stata stabilita mediante ecocardiogramma e confermata intraoperatoriamente. Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti seguendo l'incannulazione standard dell'atrio destro e dell'aorta ascendente distale. In caso d'interessamento dell'arco aortico un'incannulazione periferica è stata eseguita. L'arresto cardioplegico è sempre stato eseguito con cardioplegia cristalloide e l'intervento è stato eseguito in ipotermia moderata a 32°C. La tipologia d'interventi eseguiti è descritta nella Tabella 2.

I campioni di tessuto (l'aorta ascendente nella sua totalità e anche dei seni di Valsalva nel caso fossero stati rimossi), sono stati fissati in formalina al 10% e quindi inviati per l'analisi presso l'istituto di anatomia patologica.

Analisi Istologica

Ogni campione di tessuto è stato preparato come di routine in parafina e creando della micro sezioni . Da ogni aorta si sono ottenuti 6 pezzi. Che sono stati colorati con Ematossilina-Eosina, tricromico di Weigert Van Gieson e l'Azan-Mallory. L'esame di ogni campione è stato eseguito da due osservatori. Le tre tuniche aortiche: intima, media e avventizia sono state esaminate. La valutazione istologica si è basata nell'analisi e il grado dei seguenti parametri istologici: per quello che riguarda la tunica media: 1) Aumento di fibre collagene (Grado 0: normale; Grado 1: aumento moderato coinvolgente < del 50% della superficie; Grado 2: severo coinvolgente > del 50% della superficie), 2) Fibrosi (Grado 0: assente; Grado 1: focale; Grado 2: diffusa o

multifocale), 3) Frammentazione delle fibre elastiche (Grado 0: assente; Grado 1: focale; Grado 2: diffuso), 4) Disarrangiamento delle fibre elastiche (Grado 0: normale; Grado 1: moderato, < 50% della superficie, Grado 2: severo, > del 50%) 5) Atrofia delle cellule muscolare lisce (Grado 0: assente; Grado 1: focale, Grado 2: diffuso), 6) Necrosi della media (Grado 0: assente, Grado 1: focale; Grado 2: diffuso) 7) Vacuole di mucopolisaccaridi (Grado 0: assente, Grado 1: focale, Grado 2: diffuso) 8) Medionecrosi cistica : quattro gradi di severità secondo al classificazione di Larson (8): Grado 1: focale accumulo di sostanza basofila senza formazioni lacunari e con preservazione del tessuto elastico; Grado 2: formazioni pseudocistiche con relativa preservazione del tessuto elastico; Grado 3: molteplici formazioni pseudocistiche con evidenti interruzioni del tessuto elastico; Grado 4: ampie e grossolane formazioni cistiche con contenuto basofilo e retrazione delle fibre elastiche (il Grado 4 di medionecrosi cistica è il quadro istologico patognomonico del paziente Marfan), 9) Presenza di cellule infiammatorie (Grado 0: assenti, Grado 1: focale; Grado 2: multifocale).

Per quello che riguarda l'intima sono stati analizzati i seguenti parametri:

1) Fibrosi (Grado 0: assente, Grado 1: fibrosi miointimale, Grado 2: placche fibrolipidiche); 2) Intimite o presenza di cellule infiammatorie (Grado 0: assente; Grado 1: focale; Grado 2: diffuso).

Nella tunica avventizia i parametri sono: 1) fibrosi (Grado 0: assente, Grado 1: focale; Grado 2: diffusa) 2) Iperplasia del vasa vasorum (Grado 0: assente; Grado 1: moderato < 50%; Grado 2: severo > 50%)

Infine è stata dato un giudizio generale basato sull'analisi semiquantitativo di ogni parametro e della superficie coinvolta: Grado 0: assente, Grado 1: 1/3; Grado 2: 2/3; Grado 3: 3/3).

In studi precedenti è stato suggerito come i cambiamenti istologici sono correlati con l'età del paziente (7). Abbiamo usato la stessa soglia di età suggerita da questo lavoro: Gruppo I: pazienti con età inferiore ai 39 anni (età media 27,6 +/- 7 anni per un totale di 30 pazienti), Gruppo II: dai 40 ai 60 anni (età media 49.8 +/- 6.2 anni per un totale di 48 pazienti) , e Gruppo III: con età superiore ai 60 anni (con età media di 66,9 +/- 5,1 anni per un totale di 32 pazienti). I diametri medi dell'aorta ascendente per ogni gruppo sono stati: 51.1+/- 8.2 mm, 51+/- 6,7 mm e 51,5+/- 6,6 mm per i Gruppi I, II e III rispettivamente (p 0.9 (I-II), p 0.8 (I-III) e p.0,7 (II-III). Nella popolazione sotto studio, la maggior parte dei pazienti sono stati sottoposti ad intervento sull'aorta ascendente e quindi con diametri superiori a 45 mm (diametro medio di tutta la popolazione di 51,2+/- 7 mm, min 35-max 73). Per questo motivo abbiamo ulteriormente divisa la popolazione in altri due sottogruppi a seconda del diametro aortico prendendo come valore soglia i 50 mm (Gruppo A \leq 50 mm, Gruppo B \geq 51 mm). Abbiamo analizzato le correlazioni fra le differenze istologiche con l'età, il diametro dell'aorta ascendente e anche la presenza d'ipertensione.

Risultati

La tabella 3 mostra i diversi gradi di alterazioni di 8 parametri istologici, presenti nei campioni di aorta ascendente di 110 pazienti. Inoltre, un giudizio generale è incluso. La maggior parte dei campioni (93,7%) presentava delle alterazioni istologiche di grado variabile, soltanto in 7 pazienti (6,3%) la struttura istologica appariva normale, al meno nel campione di aorta sotto esame. Le alterazioni istologiche erano fundamentalmente localizzate a livello della tunica media e in tutti i componenti maggiori erano alterati: le cellule della muscolatura liscia, le fibre elastiche e la matrice extracellulare, come i mucopolisaccaridi e le fibre collagene. L'intima e l'avventizia non presentavano delle alterazioni severe (Tabella 4). Le fibre elastiche apparivano frammentate in maniera

moderata in un 95,5% (quindi con distribuzione focale). Il disarrangiamento delle stesse, era presente nel 90,9%, presentando un grado moderato nel 72,7% e un grado severo di disarrangiamento nel 18,2% dei casi. Le fibre collagene apparivano globalmente aumentate nel 77,3 %; in maniera moderata nel 70,1% e severa nel 7,3%. La distribuzione del tessuto collagene appariva in maniera lamellare e diffusa, con bande di collagene di diverso spessore, circondanti gruppi di cellule muscolari lisce e anche singole miocellule: questa rappresenta una distribuzione del collagene normale ma alterata da un punto di vista quantitativo. In un minoranza dei casi (16,3%) l'accumulo di collagene era severo, determinando una sostituzione fibrosa (focale nel 14,5% dei casi e diffusa nel 1,8%). Le cellule muscolari apparivano variabilmente alterate: dall'assottigliamento e l'atrofia a vere e proprie aree di rarefazione e perdite di cellule muscolari. La presenza di necrosi nella tunica media era evidente nel 21% dei casi con una prevalenza di accumulo focale. La medionecrosi cistica di Grado 1 era presente nel 46,4% dei casi, mentre nel 37,7% e il 10% era di Grado 2 e 3 rispettivamente. In 7 casi non c'era alcuna evidenza di medionecrosi cistica. Inoltre in nessun caso il Grado 4 era presente.

Non è stata trovata alcuna correlazione fra il grado di alterazione istologica della parete aortica e: l'ipertensione arteriosa sistemica, o lo stato funzionale della valvola aortica.

Abbiamo analizzato anche le differenze istologiche in relazione al diametro dell'aorta ascendente. Due gruppi sono stati messi a confronto: Gruppo A: con aorta ascendente di diametro inferiore o uguale a 50 mm e Gruppo B con diametro uguale o superiore a 51 mm. Il totale di pazienti nel Gruppo A era di 53 (il 48,2%) con un diametro medio di 46,2 \pm 4,8 mm e mentre il Gruppo B, con un totale di 57 pazienti, presentavano un diametro medio dell'aorta ascendente di 55,8 \pm 5,4 mm. Nella Tabella 4 sono presenti i

principali parametri istologici che presentarono le differenze più significative fra i due gruppi.

A livello della tunica media, il disarrangiamento delle fibre elastiche così come l'atrofia delle cellule muscolari lisce erano i due parametri più severamente alterati nel Gruppo B rispetto al Gruppo A: Grado 2: 9,5% nel Gruppo A vs 26,3% nel Gruppo B per quello che riguarda il disarrangiamento delle fibre elastiche (p 0,05) e del 17 vs 29,8% nel gruppo A e B (p 0,02) rispettivamente per quello che riguarda l'atrofia delle cellule muscolari. Nel Gruppo B era inoltre più marcato anche il grado di iperplasia dei vasa vasorum (Grado 2 3,8% nel Gruppo A, rispetto al 19,3% nel Gruppo B, p 0,01). La medionecrosi cistica era anche più marcata nel Gruppo B , ma senza raggiungere la significatività statistica. Da un punto di vista generale i gradi 2 e 3 erano presenti nel 57,9% nel Gruppo B rispetto al 35,8% nel Gruppo A, p 0,04.

Confrontando in vece i gruppi di età, abbiamo riscontrato che il grado di medionecrosi cistica era presente in Grado 2-3 nel 53,4%, 45,8% e 43,8% per i Gruppi I, II e III rispettivamente (p 0,8); il giudizio generale dava un grado leggermente più severo nei due gruppi di pazienti più giovani (Grado 2-3 presente nel 53,3%, 50% e 37,7% per ogni gruppo rispettivamente, p 0,4). Il grado di fibrosi a livello del intima era in vece direttamente proporzionale con l'età (Grado 2 in Gruppo I nel 13,3%, Grado 2 nel Gruppo II del 29,2% e di grado 3 nel 6,3%, e di 28,1% e 12,5% di grado 2 e 3 rispettivamente nel Gruppo III, p 0,2). La presenza maggior grado di fibrosi nel gruppo di pazienti più anziani può essere conseguenza di una degenerazione aterosclerotica e/o degenerazione correlata all'età. Non ci sono state delle differenze fra i diversi gruppi per quello che riguarda la presenza di intimitis, fibrosi o infiammazione della media, aumento del collagene, la presenza di mucopolisaccaridi o alterazioni della avventizia. Il disarrangiamento delle fibre elastiche era di Grado 2 nel 20 e 22% dei casi nei Gruppi

I e II rispetto al 9,4% nel Gruppo III (p 0,4). Risultati simili sono stati riscontrati per quello che riguarda la frammentazione delle fibre elastiche (Grado 2: 30% e 35,4% dei Gruppi I e II vs il 21,9% del Gruppo III, p 0,5). La principale differenza fra i tre gruppi è stata l'atrofia delle cellule muscolari lisce, che presentavano un grado 2 nel 26,7% e il 27,1% nei Gruppi I e II rispetto al 15,6% nel Gruppo III, p 0,06.

Abbiamo analizzato le differenze fra i diversi gruppi di età e la presenza di aorta ascendente con diametro maggiore a 51 mm. Non sono state riscontrate delle differenze significative dei seguenti parametri istologici: la fibrosi intinale, la intimitis, la fibrosi della tunica media, l'aumento delle fibre collagene, o la fibrosi della avventizia. Nel Gruppo I quando il diametro dell'aorta ≤ 50 mm, un 40% e il 6,7% di Grado 2 e 3 di alterazione in senso generale era presente mentre quando l'aorta ascendente presentava diametro superiore a 51 mm, il grado 2 si riduceva al 26,7% a discapito di un incremento del grado 3 a un 33% (p 0,2). Un andamento simile è stato documentato nel gruppo II con un 9,1% di Grado 3 quando l'aorta inferiore a 50 mm rispetto al 19,2% quando è > 51 mm (p 0,4). La medionecrosi cistica era prevalentemente di grado 2 nel gruppo I con l'aorta di minori dimensioni (Grado 2 nel 53,3% e 0% di Grado 3) mentre, quando l'aorta maggiore di 51mm, Grado 2 è nel 20% e Grado 3 nel 33,3% (p 0,02). Nel Gruppo II, dal 22,7% di grado 2 nelle aorte piccole, al 50% e 15% di grado 2 e 3 rispettivamente quando si dilatano oltre 51 mm (p 0,01). Nel gruppo III non si sono evidenziate queste differenze in quanto a grado di medionecrosi cistica e giudizio generale, indipendentemente dal diametro. Altre differenze istologiche si sono dimostrate più severe nei gruppi di pazienti più giovani soprattutto con diametri di aorta ascendente maggiori: frammentazione e disarrangiamento delle fibre elastiche, atrofia delle cellule muscolari lisce, accumulo di mucopolisaccaridi e iperplasia dei vasa vasorum. Tutti i dettagli sono descritti nella Tabella 5.

Conclusioni

Il principale riscontro evidenziato nel presente studio è la presenza di marcati cambi degenerativi a livello della parete dell'aorta ascendente nei pazienti con valvola aortica bicuspidale. L'analisi istologica includeva la valutazione delle tre tuniche della parete aortica. Le maggiori alterazioni istologiche erano presenti a livello della tunica media, precisamente per quello che riguarda la frammentazione delle fibre elastiche e il disarrangiamento delle stesse, l'atrofia e perdite delle cellule muscolari lisce e la presenza di accumuli di mucopolisaccaridi. Tutti pazienti inclusi sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per aneurisma dell'aorta ascendente in associazione a valvola aortica bicuspidale eccetto in tre casi. Non sono state riscontrate delle differenze istologiche correlate al tipo di disfunzione della valvola aortica, né alla presenza di altre comorbidità come l'ipertensione arteriosa, né al sesso. Abbiamo riscontrato che, quando l'aorta presenta diametri maggiori, concretamente superiore a 51 mm, le alterazioni strutturali erano più marcate. Abbiamo anche confrontato i cambiamenti istologici in tre gruppi di età. È stato evidenziato che nei pazienti più giovani le alterazioni delle fibre elastiche e la perdita di cellule muscolari lisce era più evidente. Nel gruppo di pazienti anziani, soltanto la presenza di fibrosi intimitale era più evidente rispetto ai gruppi di pazienti più giovani, potendo essere un evento correlato all'età (aging aorta). Mettendo a confronto i gruppi di età e i diametri aortici, abbiamo trovato delle evidenze che nei pazienti più giovani e con aorta ascendente più dilatata le alterazioni istologiche sono più severe, soprattutto nel gruppo di giovani adulti, mentre nel gruppo di pazienti oltre i 60 anni, non sono state riscontrate delle differenze indipendentemente dal diametro dell'aorta ascendente. Questi risultati abbastanza sorprendenti, confermano che le alterazioni istologiche presenti a livello dell'aorta ascendente in presenza di valvola aortica bicuspidale, non sono correlate alla progressione

degenerativa dell'aorta "anziana", ma nemmeno con l'evoluzione della patologia aneurismatica.

Altri Autori hanno precedentemente dimostrato la presenza di marcate alterazioni degenerative a livello dell'aorta ascendente in presenza di valvola aortica bicuspidale (3,4,5). Molti Autori hanno ipotizzato che le alterazioni istologiche dell'aorta ascendente possono essere risultato di un difetto congenito (9-15) e non secondarie allo stress emodinamico dovuto alla disfunzione valvolare. Un collegamento fra valvola aortica bicuspidale e le alterazioni istologiche dell'aorta ascendenti è consolidato, dato anche lo stesso origine embriologico dalla cresta neurale (16). La presenza di valvola aortica bicuspidale è un fattore di rischio indipendente per la progressione della dilatazione aortica, formazioni di aneurismi e dissezione. Le complicanze vascolari possono presentarsi in pazienti giovani in mancanza di una stenosi o insufficienza valvolare aortica significativa e anche in pazienti in cui la valvola aortica era già stata sostituita con una protesi valvolare. Queste evidenze cliniche, rafforzano l'ipotesi che, le alterazioni istologiche non sono risultato della disfunzione valvolare. Nel presente studio abbiamo identificato come altri Autori precedentemente (3,4), le alterazioni focali presenti a livello della tunica media nei pazienti con bicuspidia, come la frammentazione delle fibre elastiche e la perdita delle cellule muscolari lisce, suggerendo un processo degenerativo che ne risulta in un indebolimento della parete aortica. Queste lesioni, simili a quelle riscontrate in presenza di un deficit di Fibrillina 1 (17-19) e nei pazienti Marfan. Il gruppo di Toronto (20-21) hanno dimostrato, i due eleganti lavori come alla base delle alterazioni strutturali della parete aortica in caso di bicuspidia aortica, ci sono delle alterazioni biochimiche e genetiche. Hanno osservato un deficit patologico di fibrillina-1 sia a livello dell'aorta ascendente che a livello dell'arteria polmonare. Concludono che questo deficit può essere presente a livello

sistemico e secondario a una alterazione della regolazione dell'espressione genetica o invece secondario ad un incremento dell'attività delle metalloproteinasi. Fattori coadiuvanti come le forze di stiramento o l'ipertensione possono aumentare l'attività di queste proteine con capacità enzimatica e quindi aumentare la degenerazione della matrice extracellulare. Altre alterazioni della espressione di altre proteine della matrice extracellulare sono stati riscontrate da altri Autori (22).

I risultati ottenuti nel presente lavoro offrono altri dati riguardanti le caratteristiche istologiche della parete aortica in associazione con la valvola aortica bicuspidale e rinforza l'ipotesi che queste alterazioni sono secondarie ad un'alterazione dello sviluppo di questa struttura. Abbiamo anche documentato come nei pazienti anziani con questo tipo di alterazione valvolare, la degenerazione istologica della parete aortica è meno severa rispetto nei pazienti più giovani anche in presenza di aorta dilatata, rappresentando un fenomeno che si contraddistingue di quello che accade nella popolazione normale, in cui c'è un processo d'invecchiamento dei tessuti e anche dell'aorta ascendente. Questo può essere risultato di una espressione fenotipica diversa della stessa patologia.

Il presente studio presenta delle limitazioni: 1) la popolazione è caratterizzata da pazienti chirurgici e quindi tutti presentavano già patologia aneurismatica dell'aorta ascendente. Un confronto con una popolazione con diametri aortici normali offrirebbe ulteriori informazioni. 2) Campione numericamente limitato in quanto molti dati non raggiungono la significatività statistica 3) Altri studi emodinamici e biochimici sarebbero indicati per completa lo studio così come l'analisi istologica dell'arteria polmonare; 4) Le caratteristiche anatomiche macroscopiche non sono state valutate come lo spessore di parete e neanche un confronto fra diverse sezioni dell'aorta ascendente come altri Autori hanno eseguito (22).

Il presente studio ha comunque delle limitate implicazioni cliniche, in quanto si precisano ulteriori studi per identificare la fisiopatologia alla base dei cambiamenti istologici associati a bicuspidia. Molti studi genetici sono in processo (23) e quando un difetto genetico così come le diverse presentazioni fenotipiche verrà identificato, diversi obiettivi ed strategie terapeutiche verranno sviluppate allo scopo di prevenire le complicanze correlate a questa patologia.

Come ultima conclusione possiamo confermare che, alla luce dei cambiamenti istologici osservati nel presente studio, un atteggiamento chirurgico aggressivo a livello della radice aortica e/o aorta ascendente, in questi pazienti, soprattutto in età giovane, (< di 60 anni) è giustificato, mentre nel paziente anziano, se non in caso di marcata patologia aneurismatica, un atteggiamento più conservativo, può essere giustificato.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche

Caratteristiche	Total e(%) (media\pm DS, min-max)
Età (anni)	48.74 \pm 16.03 (10-80)
Sesso (maschi-femmina)	88:22(80%:20%)
Ipertensione	49(44.5%)
Coronaropatia	9(8.2%)
Re-intervento	2(1.8%)
Coartazione Aortica	8 (7.3%)
Marfan	1(0.9%)
Aneurisma Aorta Ascendete	91(82.7%)
Dissezione acuta tipo A	2(1.8%)
Ectasia Anulo aortica	17(15.5%)
Valvola Normofunzionante	3(2.7%)
Lesione Mista	23(20.9%)
Stenosi Valvolare aortica pura	10(9.1%)
Insufficienza valvolare aortica pura	74(67.3%)
Diametro aorta ascendente	51.2 \pm 7 (35-73)

Tabella 2. Procedure Chirurgiche

Procedure	Totale (%)
Sostituzione della radice+aorta ascendente+valvola aortica:	83 (75.5%)
- Bentall de Bono Modificata con protesi meccanica	66 (60%)
- Bentall de Bono Modificata con protesi biologica	11 (10%)
- Intervento di Ross	3 (2.7%)
- Sostituzione con Homograft	2 (1.8%)
- Sostituzione con Xenograft	1 (0.9%)
Aortic Valve Sparing Operation	11 (10%)
- T. David Operation	4(3.6%)
- Root Remodelling (Yacoub Operation)	1 (0.9%)
- STJ Remodelling	2 (1.8%)
- STJ Remodelling + Leaflet repair	3 (2.7%)
- Riparazione dei lembi	1 (0.9%)
SVAo +/- Sostituzione aorta ascendente	15 (13.6%)
- SVAo+ sostituzione sopra-commissurale	11(10%)
- SVAo isolate	3 (2.7%)
- SVAo + remodeling di un seno	1 (0.9%)
Associated Procedures	11 (10%)
- BPAC	9 (8.9%)
- Sostituzione dell'ArcoAortic Arch Replacement	2 (2.7%)

STJ: Giunzione Sinotubulare; SVAo: sostituzione valvola aortica;

BPAC: By-Pass Aorto coronarico

Tabella 3. Caratteristiche Istologiche della tunica media dell'aorta ascendente

Caratteristiche Istologiche	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
1.Aumento fibre collagene	25(22.7%)	77(70%)	8(7.3%)	
2.Fibrosi	92(83.6%)	16(14.5%)	2(1.8%)	
3.Fragm fibre elastiche	5(4.5%)	72(65.5%)	33(30%)	
4. Disarrang. Fibre elast.	10(9.1%)	80(72.7%)	20(18.2%)	
5. Atrofia cell musc. Lisce	15(13.6%)	69(62.7%)	26(23.6%)	
6. Necrosi Media	87(79.1%)	22(20%)	1(0.9%)	
7.Accumu. Mucopoly.	6(5.5%)	73(66.4%)	31(28.2%)	
8.Cell. infiammatorie	106(93.6%)	4(3.6%)	0	
11. Giuduzio Generale	3(2.7%)	55(50%)	37(33%)	15(13.6%)

Tabella 4. Histologic Features of the intima and adventitia of ascending aorta

Istologia	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
<u>INTIMA</u>				
- Fibrosi	35 (31.8%)	41(37.3%)	27 (24.5%)	7 (6.4%)
- Intimiti	96 (87.3%)	14 (12.7%)	0	
<u>ADVENTIZIA</u>				
- Fibrosi	103(93.6%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	
- Iperplas.	97(88.2%)	13(11.8%)	0	
VV				

Tabella 5. Differenze istologiche secondo il diametro aortico

<i>Caratt. Istologiche</i>		<i>Gruppo A</i>	<i>Gruppo B</i>	<i>P</i>
		<i>(≤50 mm)</i>	<i>(≥51 mm)</i>	
	<i>Gradi</i>	<i>(total, %)</i>	<i>(total, %)</i>	
Giudizio Generale	0	3(5.7%)	0	0.04
	1	31(58.5%)	24(42.1%)	
	2	15(28.3%)	22(38.6%)	
	3	4(7.5%)	11(19.3)	
Medionecrosi Cistica	0	5(9.4%)	2(3.5%)	0.08
	1	28(52.8%)	23(40.4%)	
	2	18(34%)	23(40.4%)	
	3	2(3.8%)	9(15.8%)	
Disarrang. Fibre elastiche	0	4(7.5%)	6(10.5%)	0.05
	1	44(83%)	36(63.2%)	
	2	5(9.4%)	15(26.3%)	
Atrofia cell. Muscolari	0	12(22.6%)	3(5.3%)	0.02
	1	32(60.4%)	37(64.9%)	
	2	9(17%)	57(29.8%)	
Iperplasia Vasa Vasorum	0	51(96.2%)	46(80.7%)	0.01
	1	2(3.8%)	11(19.3%)	

Table 6. Histologic features: Correlation between age and ascending aorta diameter

		Group I		Group II		Group III	
		≤ 50mm	≥51 mm	≤ 50mm	≥51 mm	≤ 50mm	≥51 mm
Framm. Fibre elastiche	0	0%	0%	9.1%	3.8%	6.3%	6.3%
	1	80%	60%	72.7%	46.2%	62.5%	81.3%
	2	20%	40%	18.2%	50%	31.3%	12.5%
	p	0.23		0.07		0.4	
Disarran. Fibre elastiche	0	6.7%	0%	9.1%	11.5%	6.3%	18.8%
	1	86.7%	66.7%	86.4%	50%	75%	81.3%
	2	6.7%	33.3%	4.5%	38.5%	18.8%	0%
	p	0.13		0.02		0.13	
Atrofia musc lisce	0	0%	0%	40%	3.8%	18.8%	12.5
	1	86.7%	60%	45.5%	57.7%	56.3%	81.3%
	2	13.3%	40%	13.6%	38.5%	25%	6.3%
	p	0.1		0.04		0.3	
Accum Mucopolisacc.	0	0%	0%	13.6%	3.8%	6.3%	6.3%
	1	80%	60%	68.2%	42.3%	75%	87.5%
	2	20%	40%	18.2%	53.8%	18.8%	6.3%
	p	0.2		0.03		0.6	
Iperplasia Vasa Vasorum	0	100%	93.3%	95.5%	73%	93.8%	81.3%
	1	0%	6.7%	4.5%	26.9%	6.3%	18.8%
	p	0.3		0.04		0.3	

CAPITOLO 7.1.2

ANALISI MORFOLOGICO DELLA PARETE AORTICA NEI PAZIENTI CON VALVOLA AORTICA BICUSPIDE VS PAZIENTI CON VALVOLA AORTICA TRICUSPIDE

INTRODUZIONE

La valvola aortica Bicuspidata (BAV) è il difetto cardiaco congenito più frequente. La sua prevalenza nella popolazione generale è approssimativamente del 1 al 2%. La BAV viene spesso accompagnata con altre malformazioni congenite come la coartazione istmica dell'aorta o il difetto interventricolare. I pazienti con questa condizione tendono ad sviluppare stenosi o insufficienza valvolare aortica o entrambi, in maniera precoce. La BAV, anche con una funzione ed struttura normale, spesso è associata ad una dilatazione aneurismatica della radice e/o aorta ascendente. Questa dilatazione della parete aortica si localizza tipicamente nella convessità dell'aorta ascendente se pur una dilatazione diffusa frequentemente accade. La presenza di BAV comporta un elevato rischio di severa complicanze come la rottura aortica o la dissezione. Non è ancora ben determinato se questi problemi associati a BAV siano dovuti allo stress emodinamica o in vece ad un'intrinseco difetto di sviluppo. Nel 1972, Mc Kusick riporta per prima volta la coesistenza di BAV e di medionecrosi cistica. Sugerì che questa associazione non era una coincidenza e che queste alterazioni presenti nella parete aortica erano espressione di una alterazione nello sviluppo embrionario della parete aortica. Una significativa associazione è stata confermata da altri autori e il concetto di alterazione

congenital sottostante della partite aortica in concomitanza con la bicuspidia è stato ripetutamente sottolineato. Ulteriori e recenti ricerche hanno specificamente suggerito come la bicuspidia si associata ad una accelerata degenerazione della tunica media. Il fatto che la bicuspidia sia frequentemente associate a coartazione istmica dell'aorta, syndrome di Marfan e dissezione possono supportare questa teoria. Ricerche istopatologiche così come istochimiche dei tessuti aneurismatici hanno provveduto dati riguardanti l'infiammazione transmurale e la distruzione di tessuto connettivo in associazione a questo difetto valvolare. Questi cambi strutturali sono considerati caratteristici e alla base della patofisiologia degli aneurismi.

Lo obbiettivo di questo studio è la valutazione dei cambiamenti istologici presenti negli aneurismi associati a valvola aortica bicuspide, confrontandolo con aneurismi accompagnati da valvola aortica tricuspide. Il confronto fra i diversi parametri istologici di degradazione in entrambi le situazioni, possono aiutare a comprendere ulteriormente la patogenesi degli aneurismi associate alla bicuspidia.

MATERIALI E METODI

In questo studio abbiamo ritrospektivamente ottenuto i dati di 160 pazienti, che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per valvulopatia aortica e/o aneurisma dell'aorta ascendente. I pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda della presenza o meno di valvola aortica congenitamente bicuspide (Gruppo A) e valvola Aortica tricuspide (Gruppo B). Durante l'intervento, un segmento di aorta ascendente è stato resecato ed inviato ai laboratory di anatomia patologica. Nelle tabelle sottostanti le caratteristiche demografiche così come cliniche vengono descritte. Un dato che è risultato sorprendente e inaspettato è la maggior presenza di vasculopatia periferica nei

pazienti affetti da valvola aortica bicuspid. Questo è un dato che richiederà ulteriore investigazione.

Tabella 1. Caratteristiche popolazione

	GRUPPO A	GRUPPO B
SESSO	81.3% male	81,3% male
ETA'	46.8± 15 (10-78)	50.8± 14 (7-73)
COARTAZIONE ISTMICA	10.3%	5.4%
IPERTENSIONE	39.7%	44.6%
DISLIPIDEMIA	16.7%	19.6%
STORIA FAMILIARE	16.7%	17.9%
VASCULOPATIA PERIFERICA	7.7%	1.8%*

Tabella 2. Patologia

	GROUP A	GROUP B
DISS. TIPO A	5%	3.7%
ANEURISMA AORTA.ASC	87.2%	89.3%
ECTASIA ANNULO AO	32.5%	41.4%
ASINTOMATICO	19.2%	18.5%
INSUFF.AO	89.7%	89.5%
	(70.3% Grade:3-4+)	69% Grade:3-4+)
STENOSI AO	35.5%	14.9%
INSUFF.MITRALICA	28.7%	20%

Come ben rappresentato nelle tabelle, da un punto di vista clinico è demografico ci sono poche differenze fra i due gruppi. Come prevedibile, l'associazione con dissezione e con coartazione istmica dell'aorta è più frequente nel gruppo A.

La tabella sottostante riporta i principali dati ecocardiografici. L'unico dato con una significatività statistica ($p < 0.05$) è risultato il grado di dilatazione dell'Aorta ascendente, più marcato nel gruppo A. Già questo può essere un dato che ci fa trarre iniziali conclusioni.

	GROUP A	GROUP B
Aortic Annulus mm (mean, sd, min-max)	29.8 \pm 8 (17-44)	31.2 \pm 10 (20-48)
Valsalva Sinuses mm (mean, sd, min-max)	44 \pm 6 (33-58)	45.3 \pm 6 (30-54)
Sino Tubular Junction mm (mean, sd, min-max)	43.7 \pm 5 (36-53)	44.5 \pm 7 (27-57)
Ascending Aorta mm (mean, sd, min-max)	51.2 \pm 7 (30-68)	47.8 \pm 7 (29-62)*
Tele Diastolic Diameter (mm, mean, sd, min-max)	58 \pm 7 (38-73)	59.3 \pm 9 (34-76)
Tele sistolic Diameter (mm, mean, sd, min-max)	37.7 \pm 7 (25-62)	41.5 \pm 9 (20-57)
Ejection Fraction % (mean, sd, min-max)	61.3 \pm 10 (30-78)	56.9 \pm 9 (25-74)

PARAMETRI ISTOLOGICI VALUTATI

Un segmento di aorta ascendente è stato ottenuto di ogni pazienti. Ogni pezzo anatomico è stato ulteriormente suddiviso in altri 6 campioni che sono stati trattati e colorati con ematoxilina/Eosine, Tricromico di Malory and Weigert Van Gieson per le fibre elastiche. La degenerazione della tunica media è stata valutata tenendo conto della alterazione degenerativa più rappresentativa come: (a) Necrosi cistica della Media (CMN), graduata in 0-1-2-3 (assente, lieve, moderata, severa, il grado 4 è caratteristico della sindrome di Marfan) come descritto da Carlson et al nel 1971 (). Ogni singolo componente caratteristico della CMN è stato specificamente valutato: (b) Frammentazione delle fibre elastiche (c) diradamento delle fibre elastiche (d) perdita di cellule muscolari lisce (e) accumulo di polisaccaridi. Inoltre, la presenza di (f) fibrosi, definite come un incremento del tessuto collagene è stata presa in considerazione. Tutti questi parametri sono stati anche essi graduati in: 0= assente, 1=lieve 2=moderato, 3=severo, a seconda della percentuale di superficie della media coinvolta (0/3, 1/3, 2/3, 3/3). In fine una (g) valutazione complessiva basandosi su un metodo semiquantitativo di ogni parametro e l'area coinvolta.

RISULTATI

Nella tabella sottostante vengono descritti i risultati ottenuti . Come dimostrato, con significatività statistica, il grado 0 di CMN è presente in una più alta percentuale di pazienti del gruppo B rispetto al gruppo A (21.3% vs 6.3%, p 0.02). Possiamo interpretarlo come che, raramente la bicuspidia è associata alla completa assenza di

CMN, o in altre parole, raramente la parete aortica è normale quando è presente la BAV. Per tutti gli altri parametri, la BAV è sempre associata con un grado piuttosto moderato di degenerazione.

La perdita di cellule muscolari lisce è abbastanza infrequente nelle valvole tricuspidi (48.8% assente) mentre nel gruppo A, il 76.3% dei campioni, presenta un grado da lieve a moderato di perdita di cellule muscolari (0.001). La prevalenza di grado lieve a moderato di frammentazione e diradamento delle fibre elastiche è più alto nel gruppo A (82.6% vs 65% rispettivamente per la frammentazione e 80% vs 68.8% per il diradamento) ma senza significatività statistica. Un altro dato interessante è il maggior grado di presenza di fibrosi nel gruppo B. Essendo la fibrosi una componente caratteristica dei processi riparativi, appare logico questa associazione con la valvola tricuspide e non con la bicuspidia.

	GROUP	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<u>Cystic Medial Necrosis</u>	GROUP A	6.3%	38.8%	36.3%	18.8%
	GROUP B	21.3%	38.8%	23.8%	16.3%
<u>Elastic fibres fragmentation</u>	GROUP A	7.5%	46.3%	36.3%	10%
	GROUP B	20%	37.5%	27.5%	15%
<u>Elastic fibers Disarrangement</u>	GROUP A	8.7%	48.8%	31.3%	11.3%
	GROUP B	30%	46.3%	22.5%	1.3%
<u>Smooth muscle cells lost</u>	GROUP A	18.8%	41.3%	35%	5%
	GROUP B	48.8%	21.3%	28.8%	1.3%
<u>Mucopolysaccarids pooling</u>	GROUP A	10%	53.8%	31.3%	5%
	GROUP B	21.3%	45%	22.5%	11.3%
<u>Fibrosis</u>	GROUP A	32.5%	36.3%	26.3%	5%
	GROUP B	36.3%	43.8%	16.3%	3.5%
<u>Global Morphologic alteration</u>	GROUP A	1.2%	46.3%	41.3%	11.3%
	GROUP B	5%	51.3%	27.5%	16.3%

Le alterazioni degenerative della tunica media sono state analizzate fra I gruppi suddividendo essi due gruppi a seconda della presenza di aneurisma dell'aorta ascendente superiore a 4.5 cm. I risultati ottenuti riguardo la presenza di MNC così come la valutazione complessiva vengono rappresentati nella tabella sottostante.

	General Morphologic Judgement	Cystic Medial Necrosis
Group A	Grade 2-3 =52.6%	Grade 2= 35%
(Asc. Aorta Diamter ≥ 45)	Grade 0-1= 47.4%	Grade 1-2= 73.6%
Group B	Grade 2-3= 30%	Grade 2= 16%
(Asc. Aorta Diamter ≥ 45)	Grade 0-1= 70%	Grade 1-2= 56%
P	0.9	0.9

Come si può osservare, se pur senza significatività statistica, nei pazienti con BAV e con dilatazione dell'aorta ascendente con diametro superiore a 4.5 cm, un grado moderato severo di degenerazione complessiva nel 52% dei casi, rispetto al gruppo delle tricuspide, in cui il grado di degenerazione assente o lieve prevale con un'incidenza del 70%. Accade in maniera simile con la medionecrosi cistica, che è di grado moderato nel 35% nel gruppo A rispetto al 16% del gruppo B.

CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo confrontato due gruppi di pazienti con valvola aortica bicuspidie e con valvola aortica tricuspide rispettivamente. Da un punto di vista sia demografico che clinico, i due gruppi sono analoghi. L'unico dato risultato significativamente diverso da un punto statistico sono le dimensioni dell'aorta ascendente, più dilatate nel gruppo delle bicuspidie (51 mm vs 47 mm p 0.019).

Entrambe le popolazioni sono simili, relativamente giovani, ma nel gruppo delle bicuspidi l'aorta si dilata di più. Per quello che riguarda l'analisi statistico, ne nel gruppo A ne nel Gruppo B, si sono mai trovati gradi di degenerazioni così severi come quelli presenti nella sindrome di Marfan, e in entrambi i gruppi le lesioni degenerative si muovono in uno spettro che va dal lieve al moderato. Comunque, nel gruppo delle il grado di degenerazione mostra una tendenza ad essere più moderato, mentre nel gruppo delle tricuspidi, esiste una alta prevalenza di lesioni che si esprimono in maniera lieve o addirittura sono assenti. Riguardo ogni singolo componente che caratterizza la medionecrosi cistica, il grado lieve- moderato appare nel 75% del gruppo A mentre nel 62% del gruppo B ($p>0.5$). Altri componenti come l'accumulo di polisaccaridi o la presenza di fibrosi, non hanno apportato delle grosse differenze fra i gruppi.

Un importante dato riscontrato è la più marcata presenza di grado moderato-severo di degenerazione complessiva della media nei pazienti affetti da BAV e con aneurismi I dell'aorta ascendente uguali o superiori a 4.5 cm (52% Gruppo A vs 30% Gruppo B ($p0.9$)). La medionecrosi cistica è presente in grado lieve moderato nel 74% dei pazienti con BAV e aorta ascendente uguale a 4.5 cm o di più, mentre nel gruppo B Group B appare nel 56% ($p0.9$).

Questi risultati confermano l'opinione generale che, la parete aortica in associazione a valvola aortica bicuspidi è predisposta a sviluppare una degenerazione accelerata della tunica media, caratterizzata da medionecrosi cistica, così come altre alterazioni degenerative., soprattutto quando l'aorta ascendente comincia a dilatarsi. Questi riscontri hanno ovvie ed importantissime implicazioni cliniche. Questi molteplici e severi cambiamenti che accadono nella parete aortica nei pazienti affetti di valvola aortica bicuspidi, si traducono in una riduzione della forza e tensione di parete, e quindi una maggiore suscettibilità alla dilatazione sia della radice aortica che della aorta

ascendente. Alla luce delle possibilità chirurgiche attuali, con ottimi risultati sia a breve che a lungo termine, e con minimi rischi negli interventi in elezione, indicazioni più allargate alla sostituzione di tutta l'aorta ascendente inclusa la radice aortica, sono consigliate in questo tipo di pazienti.

CAPITOLO 7.2
LA BIOINGEGNERIA APPLICATA ALLA CHIRURGIA
DELLA RADICE AORTICA

DAGLI HOMOGRAFT VALVOLATI PRELEVATI DA CADAVERE A CONDOTTI VALVOLATI D'INGEGNERIA TISSUTALE

**Brown University, Providence, Rhode Island, USA
Gennaio-Aprile 2006**

INTRODUZIONE

Nel contesto dell'argomento di ricerca del presente dottorato, che riguarda la chirurgia riparativa della valvola aortica e della radice aortica, viene incluso anche questo capitolo, in qualche modo collegato con l'argomento principale. La chirurgia riparativa della radice aortica trova il migliore scenario nel paziente giovane a cui si pretende preservare la valvola aortica nel modo più fisiologico possibile evitando la terapia anticoagulante e assicurando una durabilità, seppure questo aspetto, come già discusso ampiamente, è ancora da dimostrare. Il legame fra la sparing-valve surgery e la chirurgia con l'homograft (o allograft) è precisamente la tipologia di paziente, che spesso è comune. Sia una chirurgia che l'altra, cercano di ripristinare una anatomia normale con anche una fisiologia, biochimica ecc, normali. Questo capitolo è soltanto un piccolo riassunto di quello che è la esperienza realizzata presso la Brown University, di Providence nel Rhode Island , Stati Uniti, nei primi tre mesi del 2006. Ricerca eseguita con il Prof. Richard Hopkins, il quale lavora da più di 18 anni, cercando di creare il condotto valvolato ideale per la risoluzione chirurgica di patologie cardiache complesse, nei pazienti più giovani.

La chirurgia cardiaca sta entrando nella quarta era, l'era della bioingegneria, l'ingegneria tissutale e la biotecnologia, soluzioni chirurgiche prevederanno l'utilizzo di tessuti viventi, strutture ibride e impianti biologici che saranno reali fattorie endogene di proteine. L'evoluzione dei condotti usati in chirurgia, dal tubo valvolato di Dacron con

valvole porcine, al uso di homograft freschi a quelli criopreservati stà entrando nell'era dell'ingegneria tissutale delle valvole cardiache. Queste costruzioni risolveranno molti dei problemi correlati alla durabilità e utilità dei condotti valvolari cardiaci. La saga di questa evoluzione raggruppa in un microcosmo la rivoluzione che porterà definitivamente a un migliore trattamento per bambini e adulti con malattia delle strutture cardiache. Le sfide biologiche, di sviluppo, e regolatorie sono qui descritte così che si possa apprezzare la complessità di questa nuova scienza e la sua complessità nel uso clinico. La promessa, comunque, è d'infrangere barriere e di rappresentare non meno che una nuova era in cardiocirurgia.

La cardiocirurgia è ora all'alba della quarta era nel suo campo. Da quando Gibbon nel 1953 diede inizio alla vera chirurgia a cuore aperto utilizzando la circolazione extracorporea, ci sono state tre distinte ere. La prima era, definita l'era anatomica, in quanto fu l'epoca del riconoscimento dell'anatomia normale e patologica delle malattie congenite ed acquisite. I chirurghi svilupparono numerose procedure e si sforzarono di ripristinare l'anatomia cardiaca normale assumendo il fatto che ne sarebbe seguita anche una normale funzione. In pratica, questo riguardava la riparazione e la sostituzione delle valvole cardiache, la chiusura dei difetti dei setti, l'apertura di stenosi (per esempio la riparazione della coartazione), e la chiusura dei shunt anomali (chiusura del dotto arterioso, finestra aorto-polmonare).

La seconda era, fisiopatologica è stata caratterizzata da una maggiore conoscenza della fisiologia-farmacologia cardiache e dallo sfruttamento di questa conoscenza per ridurre la mortalità e morbilità perioperatorie, per aumentare la sicurezza complessiva della chirurgia e per definire obiettivi chirurgici che fossero più fisiologici che puramente anatomici (per esempio, la cardioplegia, l'arresto circolatorio

in ipotermia profonda). Durante la seconda era la mortalità variava dal 10 al 25% a seconda della lesione.

La terza era (l'era biochimica ed spaziale) si è creata sulla base dei progressi fisiologici della seconda era grazie a una migliore conoscenza della biochimica, del metabolismo miocardico, ipertensione polmonare, biomeccanica ventricolare ecc. Questa era, riguarda anche la tecnologia spaziale in rapida espansione dell'elettronica, computer, algoritmi di feed-back, miniaturizzazione, e tutto il desing ingegneristico. Tutto questo ha cambiato molto la cardiocirurgia con migliori protesi valvolari, con pacemakers sempre più piccoli e che possono sempre fare di più, circuiti di cardiocirurgia miniaturizzati e ottimizzati, materiale sempre più biocompatibile, e sistemi nettamente superiori de assistenza intensiva e anestesiologicala. In oltre, le tecniche di imaging sono progredite dal semplice cateterismo cardiaco e radiografia del torace, all'ecocardiogramma tridimensionale, le TAC ad alta risoluzione e la Risonanza Magnetica. E' attualmente difficile che il chirurgo vada in sala operatoria senza un'idea chiara non solo dell'anatomia del paziente ma anche della fisiologia e della riserva cardiopolmonare. Sono state inoltre sviluppate avventurose riparazioni strutturali cardiache utilizzando molteplici materiali prostatici, xenograft, e autologhi. In contemporanea, sistemi di analisi statistica del rischio e dei risultati hanno fornito appropriati metodi di misura per i chirurghi in modo da migliorare i risultati e da stabilire il valore terapeutico di nuove tecniche, farmaci, modalità e materiali. La mortalità per diversi malattie congenite e attualmente vicina allo zero e in generale sta fra il 1,5 e 4,7%.

Stiamo entrando adesso nella quarta era, che potrebbe essere l'era della bioingegneria, ingegneria tissutale e biotecnologia. Abbiamo superato la rivoluzione tecnologica ed elettronica, stiamo entrando adesso in un epoca in cui l'ingegneria dei

tessuti viventi, la costruzioni di componenti ibridi (cellule vitale più piattaforme inerti) e l'evoluzione delle conoscenze genetiche stabiliscono il primo livello per un approccio assolutamente nuovo alla chirurgia. La chirurgia cardiaca combinerà le eccellenti capacità tecniche con la superba capacità di decision-making del cardiocirurgo e una conoscenza della scienza e della genetica molecolare, bioingegneria, biotecnologia, per ridurre il trauma chirurgico, semplificare gli interventi chirurgici, e ricostruire il cuore in modo che non solo sia anatomicamente e fisiologicamente ripristinato ma anche che abbia la capacità di reclutare i benefici dei tessuti viventi, magari geneticamente modificati, allo scopo di ristabilire cellule e tessuti che rimpiazzino o supportino componenti patologiche dei sistemi cardiopolmonare e vascolare.

Inerente a questa nuova era è lo sviluppo di cellule, tessuti e terapie genetiche che saranno utilizzate in un approccio chirurgico mirato a ricostruire il cuore in modi e dimensioni mai immaginati precedentemente. I cardiocirurgo del futuro sarà l'epitomo dello scienziato clinico. L'ingegneria tissutale va oltre la sostituzione valvolare e riguarda anche i condotti arteriosi di piccolo calibro, i tessuti muscolari cardiaci viventi, la terapia cellulare genetica, ecc.

L'INGEGNERIA TISSUTALE PROTESICA

Un sostituto valvolare cardiaco ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: (1) che non provochi risposta infiammatoria o da corpo estraneo; (2) che non sia immunogenico; (3) che sia vitale, mantenendo durata a lungo termine e capacità di riparare eventuali componenti degenerati; (4) disponibilità; (5) non trombogenico; (6) in grado di seguire la crescita corporea; (7) che abbia un design adattabile alle esigenze individuali del paziente, (8) che sia capace di rimodellarsi in seguito a modifiche degli stress sia normali (per esempio legati all'età) che anormali (per esempio l'ipertensione).

Il design e la produzione delle precedenti generazioni di sostituti valvolari cardiaci (meccanici, biologici e allografts) sono stati limitati da caratteristiche legate alle capacità di produzione, dalla disponibilità di biomateriali e da regolamentazione. Una valvola cardiaca vitale sarà capace di seguire la crescita corporea, di rinnovare la propria popolazione cellulare, di rigenerare i componenti della matrice extracellulare e di fornire adeguate performance emodinamiche per la vita del paziente. Questa valvola deve essere ancora ideata, ma significativi sviluppi sono stati prodotti. Sono stati esplorati diversi approcci al design delle valvole cardiache in svariati laboratori in tutto il mondo usando sia materiale biodegradabile polimerico che costruzioni di matrice extracellulare (MEC), supporti di MEC ibridi o di condotti con valvole semilunari decellularizzate. L'attuale disegno delle valvole cardiache fa uso della struttura tridimensionale che consiste di un polimero biodegradabile (per esempio l'acido poliglicolico, l'acido polilattico, poliidrossiottanato) o pure di materiali derivati dai tessuti. Oltre all'utilizzo di tessuti polimerici e decellularizzati, sono stati creati anche gel di fibrina, gelatina e supporti composti di gelatina e collagene ecc. Questi disegni di valvole cardiache si basano sull'ipotesi che il supporto materiale si ri-cellularizzi con le cellule autologhe del paziente o prima dell'impianto (in vitro) o dopo l'impianto (in vivo). Tali supporti ri-cellularizzati dovrebbero teoricamente essere in grado di produrre cellule valvolari e MEC per portare a una valvola cardiaca viabile prodotta dall'ingegneria tissutale con i requisiti ideali precedentemente citati.

HOMOGRAFT CRIOPRESERVATI

Nel 1956 Gordon Murray ha riferito l'utilizzo di un homograft valvolare aortico fresco trapiantato nell'aorta toracica discendente per migliorare le conseguenze di una insufficienza valvolare aortica nativa. Nel 1962 Sir Donald Ross e Sir Barrat Boyes

hanno riportato l'uso clinico degli homograft aortici. La scarsa disponibilità di donatori ha portato a tentativi di preservazione allo scopo di aumentare il prelievo da cadavere e di prolungare i tempi di conservazione in banche per gli homograft valvolari pre-stabilite. Sono state descritte diverse tecniche di preservazione, e in definitiva, la più efficace si è dimostrata essere la ciopreservazione con l'utilizzo di crioprotettori (in particolare il DMSO) e l'immagazzinamento in vapore di azoto liquido a -180°C . Lo sviluppo delle valvole e dei condotti tissutali umane ha semplificato la cardiocirurgia pediatrica in quanto si è reso possibile eseguire interventi complessi per cui i materiali precedentemente disponibili non erano soddisfacenti. Molteplici report clinici hanno dimostrato notevoli risultati dal punto di vista strutturale ma sfortunatamente, per i sottogruppi che necessitano maggiormente di materiali homograft la durata di questi prodotti è molto breve (neonati, bambini). Studi preliminari hanno notato che il prelievo delle valvole cardiache da donatore umano cadavere, richiede un periodo di tempo d'ischemia calda che corrisponde al tempo che intercorre dalla cessazione del battito cardiaco del donatore, al tempo del trasporto. Questo è stato documentato per prima volta nei lembi valvolari aortici porcini dalla spettroscopia alla risonanza magnetica. I markers metabolici di danno cellulare conseguenti ai processi di criopreservazione, sono stati definiti con metodi biochimici che permettono il riconoscimento di materiale nucleare come la adenina. Questi esperimenti suggerivano che mentre molte cellule negli homograft criopreservati potessero essere morfologicamente intatte al momento dell'impianto, in realtà queste erano "segnate" a una morte precoce per esaurimento metabolico. Reperti simili sono stati confermati nelle cellule umane. Questi esperimenti quindi sostengono il concetto di una popolazione cellulare "stordita" o "stunned". L'incubazione di homograft valvolari umani criopreservati in colture (37°C , con 15% di siero) per otto giorni potrebbe

ripristinare la normale popolazione cellulare, le riserve energetiche e la matrice dei lembi. La vitalità a lungo termine è limitata da due meccanismi: (1) la sopravvivenza cellulare della fase iniziale probabilmente bassa dopo il trapianto è secondaria alle scarse riserve energetiche cellulari. (2) o lo stress dei processi pre-impianto o l'ambiente anomalo in cui le cellule dei lembi danneggiati si trovano dopo il trapianto conducono ad apoptosi. Naturalmente la morte cellulare apoptica non necrotica dovrebbe, per definizione, limitare la risposta infiammatoria dell'ospite e quindi minimizzare la fibrocalcificazione.

Attuali evidenze suggeriscono che dei migliori protocolli di criopreservazione possono essere studiati per rimuovere l'endotelio e ridurre la vitalità della MEC di circa il 40%, presumibilmente rimuovendo le cellule più superficiali. Quando questo avviene, con minimo stimolo dopo il trapianto sebbene il profilo di risposta immune può attivarsi, la risposta da corpo estraneo lenta da parte dell'ospite, si caratterizza per la continua apposizione di fibroblasti e di quindi pseudo-intima o addirittura vere cellule endoteliali. La durata è sicuramente limitata dalle calcificazioni. Quanto più endotelio del donatore o cellule della matrice ed endoteliali ricche di molecole HLA-AB0 rimangono dopo il processo di conservazione, tanto più il fenomeno di rigetto e il deterioro fibrocalcifico sono veloci. Inoltre l'età del paziente è sicuramente in relazione alla aggressività della degenerazione fibrocalcifica, suggerendo una maggiore risposta immune nei pazienti più giovani. L'evidenze per questa teoria sono ben riconosciute e vaste, ma anche forniscono una base scientifica per seguire la strada dell'homograft decellularizzato come un supporto materiale utile che di per se stesso non coincide con i criteri di valvole cardiache prodotte con ingegneria tissutale, ma che sicuramente si dovrebbe qualificare come un homograft migliorato in quanto la degradazione della matrice strutturale durante il processo di conservazione non porterebbe a situazioni

dannose per la sicurezza dei materiali quali l'indebolimento strutturale o la maggiore propensione al deterioramento.

CAPITOLO 8

CONCLUSIONI DEL LAVORO

La chirurgia del cuore e dei grandi vasi è una specialità chirurgica molto giovane, se consideriamo che la prima Circolazione Extra-Corporea fu eseguita a metà degli anni '50. Lungo gli anni successivi, grazie alle più approfondite conoscenze dell'anatomia e della fisiologia del cuore umano, la tecnologia e l'ingegneria hanno fatto dei grandi sforzi per ottenere dei dispositivi che venissero a sostituire alcuni elementi del cuore, o addirittura l'organo in toto. Uno dei più grandi passi tecnologici si ottenne con lo sviluppo delle protesi valvolari, sia meccaniche che biologiche. Con l'andare del tempo, diventò evidente che, comunque, qualunque protesi, per sofisticata che fosse, comporta un tasso di complicanze correlate alla precoce degenerazione della valvola, al deterioramento strutturale, al rischio d'infezione o agli effetti avversi della terapia anticoagulante.

Contemporaneamente a questo costante e inarrestabile sviluppo della tecnologia, negli ultimi anni abbiamo assistito ad un cambiamento epidemiologico.

La patologia reumatica, che in genere provoca una degenerazione "irreparabile" delle valvole cardiache e solitamente si presenta nell'età giovanile o giovani adulti, è stata progressivamente sostituita dalla patologia degenerativa dell'anziano, che colpisce chiaramente soggetti con età marcatamente avanzata e con molteplici comorbidità associate. In più, altre patologie degenerative di origine congenita, sono aumentate come prevalenza. Esse colpiscono individui giovani e si presentano con delle caratteristiche anatomiche molto diverse da quelle presenti nella patologia reumatica.

Come conseguenza di questo cambiamento nell'eziologia della patologia valvolare e anche, grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche, si è assistito, negli ultimi anni, ad un maggiore interesse per la chirurgia riparativa/conservativa delle valvole cardiache. La possibilità di salvare la valvola nativa e renderla perfettamente

funzionante arreca al paziente degli enormi benefici. In quanto riduce il rischio di reintervento che è sempre associato alle protesi biologiche ed il rischio emorragico che accompagna il trattamento prolungato con gli anticoagulanti orali, condizione “sine qua non” quando è presente una protesi meccanica. Inoltre la conservazione della valvola nativa si traduce in una migliore preservazione della funzione cardiaca in toto. Le tecniche chirurgiche conservative delle valvole cardiache si sono sviluppate grazie alla miglior conoscenza della anatomia funzionale delle stesse. Le valvole cardiache non sono più considerate strutture a sè stanti ed indipendenti, ma componenti di strutture più complesse che in fine condizionano e sono condizionate dalla funzione cardiaca. E’ così che la valvola mitrale fa parte di un’unità anatomo-funzionale, costituita dai lembi valvolari, l’apparato sottovalvolare (che include a sua volta, le corde tendinee, i muscoli papillari e il ventricolo sinistro stesso), l’annulus mitralico, e l’atrio sinistro. Nello stesso modo la valvola aortica è una componente di un’altra unità anatomo-funzionale chiamata radice aortica, composta da diverse strutture che lavorano in maniera coordinata. Alterazioni micro e macro strutturali di una o più componenti della radice aortica, possono tradursi in alterazioni funzionali. L’identificazione dell’alterazione permette di eseguire una riparazione mirata, risolvendo quindi il difetto funzionale.

La presente tesi ha lo scopo di riportare una visione completa di quello che è l’anatomia della radice aortica di cui la valvola aortica fa parte, con una descrizione di tutto il background storico delle conoscenze anatomiche e funzionali, soprattutto quelle inizialmente riportate dal geniale Leonardo Da Vinci (capitolo 1). Successivamente, l’anatomia funzionale e i rapporti anatomici della radice aortica vengono ampiamente descritti, così come le caratteristiche ultrastrutturali e istologiche della radice aortica ed i suoi componenti.

Nel capitolo 3, si sono brevemente descritte le possibilità chirurgiche sostitutive, dalle protesi meccaniche, biologiche agli homograft ed autograft, così come le possibilità chirurgiche in caso di sostituzione di tutta la radice aortica.

Nel capitolo 4, si entra in pieno, in quello che è l'argomento principale di questa tesi, dove inizialmente, viene presentata la classificazione funzionale della patologia della radice aortica. Questa classificazione è di vitale importanza perchè sistematizza non solo le diverse condizioni patologiche che possono colpire le strutture della radice aortica, ma anche la relativa disfunzione e quindi l'alternativa chirurgica (riparativa) più opportuna. Successivamente, le due tecniche che hanno preso più auge negli ultimi anni, nel contesto della chirurgia conservativa della valvola aortica, vengono ampiamente analizzate. Vengono descritte le tecniche chirurgiche, gli svantaggi e vantaggi di una e dell'altra, ed i risultati clinici riportati in letteratura. In concreto si parla della tecnica di Remodeling e della tecnica di Reimplantation. In fine, vengono anche descritte e analizzate altre tecniche riparative come sono il remodeling della giunzione sino-tubulare o la chirurgia riparativa dei lembi valvolari aortici.

Il capitolo 5, dedica il suo contenuto all'applicazione delle tecniche precedentemente descritte in due condizioni cliniche particolari come sono il paziente Marfan e la Valvola Aortica Bicuspide. Si è scelto di approfondire questi due argomenti in quanto queste due patologie, frequentemente, prevedono una situazione clinica dove la possibilità di applicare una tecnica conservativa della valvola aortica è altamente possibile, in quanto la patologia della radice aortica coinvolge soprattutto le sue componenti non valvolari, vuol dire, gli annulus funzionali e/o i seni di Valsalva. Questo scenario è particolarmente frequente nella sindrome di Marfan. Per quello che riguarda la valvola aortica bicuspide, l'argomento può essere più controverso, in quanto è evidente che i lembi valvolari aortici sono di per sè anormali. Comunque, il fatto che,

si sia dimostrata l'associazione fra bicuspidia e alterazioni della parete aortica (quindi più suscettibile di patologia aneurismatica) rende questo tipo di pazienti ideale per questo tipo di chirurgia conservativa.

In qualunque caso, la chirurgia conservativa ha ancora bisogno di risultati a lungo termine significativi, per dimostrare la sua superiorità rispetto alla chirurgia sostitutiva.

I benefici clinici, in termini di qualità di vita, sono già stati ampiamente dimostrati e i risultati riportati in letteratura sono già paragonabili alla chirurgia sostitutiva.

Nel capitolo 6 vengono riportati due articoli sulla nostra esperienza con queste tecniche. Nel primo, abbiamo esposto i risultati con le tecniche riparative/conservative della valvola aortica in generale, includendo la remodeling della radice, la reimplantation ed altre tecniche riparative dei lembi valvolari aortici. Nel secondo, (articolo pubblicato nel 2006 nel giornale interattivo dell'European Journal of Cardiovascular Surgery), abbiamo riportato i risultati ottenuti presso il nostro centro con la tecnica di Tirone David (Reimplantation) con l'utilizzo della protesi di Valsalva. I risultati ottenuti nell'ambito della chirurgia conservativa/riparativa della valvola aortica sono molto allettanti e, al momento, il nostro centro è divenuto un punto di riferimento per questo tipo di chirurgia.

Il capitolo 7, infine, è stato dedicato alla ricerca eseguita in questi 3 anni di dottorato. Il Programma di Ricerca è stato svolto in stretta collaborazione con l'istituto di Anatomia Patologica, in particolare nella persona della Dott.ssa Ornella Leone. In questi anni abbiamo analizzato le caratteristiche istologiche della parete aortica in caso di valvola aortica bicuspidia. In un primo lavoro abbiamo confrontato le differenze fra pazienti con valvola bicuspidia e quelli con valvola tricuspide. In un secondo lavoro, abbiamo analizzato tutta una popolazione di pazienti chirurgici con valvola aortica bicuspidia.

Sono venuti alla luce dei risultati molto interessanti, che potrebbero anche avere delle importanti implicazioni clinico, chirurgiche e decisionali.

Alla fine di questo capitolo, qualche riga viene dedicata all'esposizione dell'attività di ricerca svolta nei primi mesi dell'anno 2006 presso la Brown University di Providence (Rhode Island). In questo periodo si è partecipato all'attività di investigazione nell'ambito della decellularizzazione degli homograft. Si tratta di un argomento non strettamente collegato con il soggetto principale della tesi, però il un punto di connessione è nella tipologia dei pazienti. In quei casi in cui l'anatomia non possa permettere la conservazione/riparazione della valvola aortica, l'utilizzo di homograft decellularizzati potrebbe essere un'alternativa ideale, in quanto l'allograft diverrebbe parte dell'organismo dell'ospite, e quindi assicurare una durabilità pari alla valvola nativa.

Come conclusione finale di questa tesi, possiamo concludere che, la chirurgia conservativa della valvola aortica, in determinate condizioni cliniche ed anatomiche, risulta un'ottima opzione chirurgica, che richiede però un'ampia conoscenza della anatomia e funzione della radice aortica e dei suoi componenti. La conoscenza del sinergismo di queste strutture nella normalità, consente di comprendere anche, i meccanismi fisiopatologici coinvolti in caso di disfunzione. Un ruolo fondamentale, gioca la diagnosi preoperatoria. In caso di valvulopatia aortica una valutazione preoperatoria mirata soltanto allo status dei lembi valvolari aortici, è oggi, assolutamente insufficiente. Una corretta analisi di tutte le strutture della radice aortica permette, prima dell'intervento chirurgico, di fare un programma specifico dell'intervento chirurgico e di eventualmente pianificare un approccio conservativo. Il contributo dei colleghi ecocardiografisti è fondamentale in questo tipo di chirurgia e,

davanti ad un paziente con questo tipo di patologia, una collaborazione stretta fra cardiologo e cardiocirurgo è indispensabile.

Come è successo negli ultimi 40 anni di strepitosa evoluzione della nostra specialità chirurgica, la chirurgia conservativa della valvola aortica è ancora in costante progressione e, come già detto precedentemente, sarà il tempo a determinare l'efficacia e la fattibilità di questi tipi d'interventi, ancora non popolari nella comunità chirurgica.

CAPITULO 9
BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA 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
2. Weyl H. Symmetry. Princeton: University Press;1952 p.1
3. Favaro G. Ricerche embriologiche ed anatomiche intorno al cuore dei vertebrate con particolare riguardo all'endocardio e alla formazioni endocardiche. Padua: Fratelli Drucker; 1914, p.1
4. 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
5. 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. Simmonds JP. Congenital malphormations of the aortic and pulmonary valves. *Am J Med Sci* 1923; 166:584-595
7. 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
8. 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
9. 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.

10. Robiseck F. Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva. *Ann Thorac Surg* 1991;52:328-335
11. Wells FC, Crowe T. Leonardo da Vinci as a paradigm for modern clinical research. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 929-944
12. 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; Spencer FC. *Surgery of the chest*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1990:1566-1596
14. Kirkling JW, Barrat Boyes BG. *Cardiac Surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993:492-571
15. Edwards JE. The congenitally bicuspid aortic valve. *Circulation* 1961; 23:485-8
16. Swanson WM, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valves as a function of pressure. *Circ Res* 1974; 25: 871-8
17. Zimmerman J. The functional and surgical anatomy of aortic valve. *ISr J Med Sci* 1969; 52:862-6
18. Robicsek F. Leonardo da Vinci's anatomical drawings. In: Gossi A, Donatellu F, Como A, Brodman R, eds. *Cardiology and cardiac surgery: current topics*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1992:3-29
19. Peskin CS, Wolfe AW. The aortic sinus vortex. *Fed Proc* 1978; 37: 2784-92.
20. Belhouse BJ. The fluid mechanics of the aortic leaflets motion during systole. In: Black MB, ed. *Developments in biomedical engineering*. New York: Crane, Russack and Company, 1972.
21. Duran CG, Balasundarem S, Bianchi S, Ahmed R, Wilson N. Haemodynamic effect of supraortic ridge enhancement on the closure mechanism of the aortic valve and its implication in aortic valve repair. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38:6-9

22. Beck A, Thubrikar MJ, Robicsek F. Stress analysis of the aortic valve with and without the sinuses of Valsalva. *J Heart Valve Dis* 2001;10:1-11
23. Thubrikar M, Boshier LP, Nolan SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:863-70
24. Thubrikar M, Harry R, Nolan SP. Normal aortic valve function in dogs. *Am J Cardiol* 1977; 40:563-8
25. Greenfield JC, Patel DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of a man. *Circ Res* 1962; 10:778-81
26. Pang DC, Choo SJ, Luo HH et al. Significant increase of the aortic valve opening. *J Heart Valve Dis* 2000;9:9-15
27. Vesely I. Aortic root dilatation prior to valve opening explained by passive hemodynamics. *J Heart Valve Dis* 2000;9:16-20
28. Wassenaar C, Bax WA, v, Suylen RJ, VUzeski VD, Bos E. Effects of cryopreservation on contractile properties of porcine isolated aortic valve leaflets and aortic wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:165-72
29. Chester AH, Misfeld M, Yacoub MH. Receptor mediated contraction of the aortic valve leaflets. *J Heart Valve Dis* 2000; 9:250-5
30. Noble MI. The contribution of blood momentum to left ventricular ejection in the dog. *Circ Res* 1968; 23:663-70
31. Bashey RI, Torii T, Angrist A. Age-related collagen and elastin content of human heart valves. *J Gerontol* 1967;22: 203-8.
32. Clark RE, Finke EH. Scanning and light microscopy of human aortic leaflets in stressed and relaxed states. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:792-804.
33. Vesely I, Lozon A. Natural preload of aortic valve leaflet components during glutaraldehyde fixation-effects on tissue mechanics. *J Biomechan* 1993;26:121-31.

34. Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res* 1986, 20;10:760-7
35. Weind KL, Ellis CG, Boughner DR. The aortic blood supply. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 1-8.

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 2

1. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of our aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 683-690.
2. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993; 24: 1330-1338.
3. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970; 26: 72-83.
4. Thubrikar M. Diseases of the aortic valve. In Thubrikar M. 'The aortic valve' CRC press, Boca Raton FL, USA, 1990: 157-174.
5. Sell S, Scully R. Aging changes in the aortic and mitral valves. *Am J Pathol* 1965; 46: 345-365.
6. Fleg JL. Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol* 1986; 57: 33C-44C.
7. Kim KM, Valigorsky JM, Mergner WJ, Jones RT, et al. Aging changes in the human aortic valve in relation to dystrophic calcification. *Hum Pathol* 1976; 7: 47-60.
8. Schoen FJ. Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1989.
9. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 434-440.

10. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol* 1986; 58: 304-308.
11. Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: Implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 1988; 62: 424-430.
12. Christie G, Baratt-Boyes B. Age-dependent changes in the radial stretch of human aortic valve leaflets determined by biaxial testing. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(suppl): 156-159.
13. Fenoglio JJ, McAllister HA, DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977; 39: 164-169.
14. Hallgrimsson J, Tulinius H. Chronic non-rheumatic aortic valvular disease: a population study based on autopsies. *J Chron Dis* 1979; 32: 355-363.
15. Mills P, Leech G, Davies M, Leatham A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978; 40: 951-957.
16. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1961; 23: 485-488.
17. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchings GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82: 953-956.
18. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, et al. Aortic and mitral valve calcification in patients with end stage renal disease. *Lancet* 1987; II: 875-877.
19. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Daenen W. Aortic stenosis in endogenous ochronosis. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 445-446.
20. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the

American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.

21. Rahimtoola SH. Aortic valve disease. In Alexander RW, Schlant RC and Fuster V, Editors 'Hurst's-The Heart' McGraw-Hill, New York, 1998: 1759-1785.

22. Braunwald E. Valvular heart disease. In Braunwald E 'Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine' W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997: 1007-1076.

23. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 835-841.

24. Schoen FJ, St John Sutton M. Contemporary pathologic considerations in valvular disease. In Virmani R, Atkinson JB and Feuglio JJ(eds)'Cardiovascular pathology' W.B. Saunders Co., Philadelphia, 199: 334.

25. Otto C. Aortic valve insufficiency: changing concepts in diagnosis and management. *Cardiologia* 1996; 41: 505-513.

26. Carter JB, Sethi S, Lee GB, Edwards JE. Prolapse of semilunar cusps as causes of aortic insufficiency. *Circulation* 1971; 43: 922-932.

27. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977; 39: 13-20.

28. Dobrin PB. Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurisms. Current concepts. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 687-703.

29. Heggetveit HA. Syphilitic aortitis: a clinicopathologic autopsy study of 100 cases, 1950 to 1960. *Circulation* 1964; 29: 346-355.

30. Honig HS, Weintraub AM, Gomes MN, et al. Severe aortic regurgitation secondary to idiopathic aortitis. *Am J Med* 1977; 63: 623-633.

31. Akikusa B, Kondo Y, Muraki N. Aortic insufficiency caused by Takayasu's arteritis without usual clinical features. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 650-651.
32. How J, Stachan RW. Aortic regurgitation as a manifestation of giant cell arteritis. *Br Heart J* 1978; 40: 1052-1054.
33. Roberts WC, Honig HS. The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 1982; 104: 115-135.
34. Fann JL, Glower DD, Miller DC, et al. Preservation of aortic valve in Type A aortic dissection complicated by aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 62-75.
35. Waller BF, Zoltick JM, Rosen JH, et al. Severe aortic regurgitation from systemic hypertension (without aortic dissection) requiring aortic valve replacement: analysis of four patients. *Am J Cardiol* 1982; 49: 473-77.
36. Ferlic RM, Goott B, Edwards JE, Lillehei CW. Aortic valvular insufficiency associated with cystic medial necrosis: surgical and pathologic considerations. *Ann Surg* 1967; 165: 1-9.
37. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, type I and III. *Ann Intern Med* 1980; 92: 171-178.
38. Stein D, Kloster FE. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 1977; 94: 637-641.
39. Perry G, Helmcke F, Nanda N, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 952-959.
40. Klodas E, Enrique-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 746-752.

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 3

41. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 744-762.
42. Lund O, Pilegaard HK, Ilkjaer LB, Nielsen SL, Arildsen H, Albrechtsen OK. Performance of the Starr-Edwards aortic cloth covered valve, track valve, and sylastic ball valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 403-413.
43. Daenen W, Nevelsteen A, Van Cauwelaert P, de Maesschalk E, Willems J, Stalpaert G. Nine years' experience with the Bjork-Shiley prosthetic valve: early and late results of 932 valve replacements. *Ann Thorac Surg* 1983; 35: 651-663.
44. Daenen W, Van Kerrebroeck C, Stalpaert G, Mertens B, Lesaffre E. The Bjork-Shiley monostrut valve. Clinical experience in 647 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 918-927.
45. Emery RW, Mettler E, Nicoloff DM. A new cardiac prosthesis: the St Jude Medical cardiac valve. In vivo results. *Circulation* 1979; 30: 48-54.
46. Duncan MJ, Cooley DA, Reul GJ, et al. Durability and low thrombogenicity of the St Jude Medical valve at 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 500-505.
47. Czer LSC, Chaux A, Matloff JM, et al. Ten-year experience with the St Jude Medical valve for primary valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 44-55.
48. Fernandez J, Laub GW, Adkins MS, et al. Early and late-phase events after valve replacement with the St Jude Medical prosthesis in 1200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 394-407.

49. De Luca L, Vitale N, Giannolo B, Cafarella G, Piazza L, Cotrufo M. Mid-term follow-up after heart valve replacement with Carbomedics bileaflet prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1158-1165.
50. Copeland JC. The Carbomedics prosthetic heart valve: a second generation bileaflet prosthesis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 237-241.
51. Van Nooten G, Caes F, Francois K, Missault L, Van Belleghem Y. Clinical experience with the first 100 ATS heart valve implants. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 288-292.
52. Westaby S, Van Nooten G, Sharif H, Pillai R, Caes F. Valve replacement with the ATS open pivot bileaflet prosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 660-665.
53. Flameng W, Vandeplas A, Narine K, Daenen W, Herijgers P, Herregods M. Postoperative hemodynamic study of two bileaflet heart valves in aortic position. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 269-273.
54. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Flameng W, Daenen W. The Bicarbon heart valve prosthesis: short-term results. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 410-415.
55. Borman JB, Brands WGB, Camilleri L, et al. Bicarbon valve – European multicenter clinical evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 ; 13 : 685-693.
56. David TE. Aortic valve surgery : where we are and where we shall go. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 495-498.
57. Myken P, Caidahl K, Larsson P, Larsson S, Wallentin I, Berggren H. Mechanical versus biological valve prosthesis: a ten year comparison regarding function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(Suppl): 447-452.
58. Kopf GS, Geha AS, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Fate of left-sided cardiac bioprosthesis valves in children. *Arch Surg* 1986; 121: 488-490.

59. Pupello DF, Bessone LN, Hiro SP, et al. Bioprosthesis longevity in the elderly: an 18-year longitudinal study. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(Suppl): 270-275.
60. Banbury MK, Cosgrove DM, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR. Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(Suppl): 270-275.
61. David TE, Puschman R, Ivanov J, et al. Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case match study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 236-241.
62. Gross C, Simon P, Grabenwoger M, et al. Midterm results after aortic valve replacement with the autologous tissue cardiac valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 533-539.
63. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, et al. Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(Suppl): 65-70.
64. Yacoub M, Rasmi NRH, Sundt TM, et al. Fourteen-year experience with homovita homografts for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 186-194.
65. Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, et al. Primary aortic valve replacement with allograft over twenty-five years: valve related and procedure-related determinants of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 77-91.
66. Dossche KM, Brutel de la Riviere A, Morshuis WJ, Schepens MA, Ernst SM. Aortic root replacement with human tissue valves in aortic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 47-55.
67. Ross DN. Replacement of the aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967; 2: 956-958.

68. Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation* 1997; 96: 2206-2214.
69. Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, McCue C, Lane MM. Pulmonary autograft in children: realized growth potential. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1387-1394.
70. David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilatation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 210-220.
71. Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, Lane MM. The Ross operation in children: 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 496-502.
72. Hokken RB, Bogers AJJ, Taams MA, et al. Does the pulmonary autograft in aortic position in adults increase in diameter? An echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 667-674.
73. Bentall HH, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968; 23: 338-9.
74. Cabrol C, Pavie A, Gandjbackhch I, et al. Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries. New surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 309-15.
75. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. *Ann Surg* 1991; 214: 308-20.
76. Svensson LG, Crawford DE, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Composite valve graft replacement of the proximal aorta: comparison of the technique in 348 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 427-39.
77. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Green PS, Shake JG, Caparelli DJ, Dietz HC. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 438-43.

78. Pacini D, Ranocchi F, Angeli E, Settepani F, Pagliaro M, Martin-Suarez S, Di Bartolomeo R, Pierangeli A. Aortic root replacement with composite valve graft. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 90-8.

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 4.1

1. Sam Haydar H, He GW, Hovaguimian H, et al. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *J Cardiothorac Surg* 1997; 11:258-265.
2. Duran C, Kumar N, Gometza B, et al. Indications and limitations of aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:447-454.
3. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, et al. Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:571-577.
4. Duran C. Aortic valve repair and reconstruction. *Oper Tech Cardiac Thorac Surg* 1996; 1:15- 29.
5. Underwood MJ, El Khoury G, Glineur D, et al. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. *Heart* 2000; 83:376-380.
6. El Khoury G, Glineura D, Rubaya J et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20:115—121.
7. Hopkins RA. Aortic valve leaflet sparing and salvage surgery: evolution techniques for aortic root reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:886- 897.
8. Kenji M, Hartzell V, Kenton J, et al. Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:645-653.
9. El Khoury G, Vanoverschelde JL, Glineur, et al. Repair of aortic valve prolapse: experience with 44 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:628- 633.

10. Carpentier A. Cardiac valve surgery: “the French correction”. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:323-337.
11. El Khoury G, Underwood MJ, Glineur D, et al. Reconstruction of the Ascending aorta and aortic root: Experience in 45 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1246-1250.
12. David TE, Armstrong S, Ivanov J, et al. Aortic valve sparing operations: an update. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1840-1842.
13. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, et al. Late results of a valve preserving operation in patients with aneurysm of the ascending aorta and root. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2001; 121:394-403.
14. AHA Guidelines for Operative Intervention in Valvular Heart Disease: *Circulation* 1999; 23:235-367.
15. Kunzelman KS, Grandle J, David TE, et al. Aortic root and valve relationship: impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 162-170.

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 4.2

1. Yacoub MH, Fagan A, Stassano P, Radley-Smith R. Results of valve sparingconserving operations for aortic regurgitation. *Circulation* 1983;68:311-21
2. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(4):617-621.
3. Sarsam MA, Yacoub MH. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:435-8
4. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(5):1080-1084.

5. 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(2):345-352.
6. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Webb GD. Aortic valve sparing operations: an update. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(6):1840-1842.
7. Harringer W, Pething K, Hagl C, Meyer G, Haverich A. Ascending aortic replacement with aortic valve reimplantation. *Circulation* 1999;100(suppl III):II-24-II-28
8. Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(4):773-778.
9. Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Re-creation of sinuses is important for sparing the aortic valve: a finite element study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:753-63.
10. Gleason T. New graft formulation and modification of the David reimplantation technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:601-3.
11. Kallenbach K, Hagl C, Walles T, Leyh RG, Pethig K, Haverich A et al. Results of valve-sparing aortic root reconstruction in 158 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(6):2026-2033.
12. Kallenbach K, Karck M, Pak D, Salcher R, Khaladj N, Leyh R et al. Decade of Aortic Valve Sparing Reimplantation: Are We Pushing the Limits Too Far? *Circulation* 2005; 112(9_suppl):I-253.
13. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, Barreiro CJ, Cattaneo SM, Dietz HC et al. Results of aortic valve-sparing operations: Experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(3):767-772.

14. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Buratta MM, Chiariello L. Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve-sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2):487-494.
15. De Paulis R., De Matteis G.M., Nardi P., Scaffa R., Colella D., Chiariello L., A new aortic Dacron conduit for surgical treatment of aortic root pathology, *Ital Heart J*, Volume: 1, (2000), pp. 457—463
16. Sam Haydar H, He GW, Hovaguimian H, McUrvin D, King D, Starr A. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *J Cardiothorac Surg* 1997;11:258–65.
17. Duran C, Kumar N, Gometza B, Al Halees Z. Indications and limitations of aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1991;52: 447–54.
18. Cosgrove DM, Rosenkranz ER, Hendren WG, Bartlett JC, Stewart WJ. Valvuloplasty for aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:571–7.
19. Duran C. Aortic valve repair and reconstruction. *Oper Tech Card Thorac Surg* 1996;1:15–29.
20. El Khoury G, Vanoverschelde JL, Glineur D, Poncelet A, Verhelst R, Astarci P et al. Repair of aortic valve prolapse: experience with 44 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(3):628-633.
21. Carpentier A. Cardiac valve surgery: the French correction. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323–37.
22. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH, Cosgrove DM. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *J Cardiothorac Surg* 1999;15: 302–8.
23. Loop FD, Hofmeier G, Groves LK. Traumatic disruption of aortic valve. *Cleve Clin* 1971;Q38:187–94.

24. Kunzelman KS, Grandle J, David TE, Cochran RP, Verrier ED. Aortic root and valve relationship: impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:162–7
25. Haydar HS, He GW, Hovaguimian H, McIrvin DM, King DH, Starr A. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 11 (1997) 258–265

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 5.1

1. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 1955, 11:321-42
2. Roberts WC, Honig HS. The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 1982; 104(1):115-35
3. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. *Am J Med Genet* 29:581-594
4. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-2509
5. Kainulainen K et al. Location on chromosome 15 of the gene defective causing Marfan syndrome. *New Engl J Med* 1990; 323:935-939.
6. Tsipouras P et al. The international Marfan syndrome collaborative study : Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillina genes on chromosomes 15 and 5. *New Engl Med* 1992; 326: 905-909.

7. Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh R, Haverich A. Aortic root surgery in Marfan syndrome: comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. *J Thorac and Cardiovasc Surg*, 2004; 127:391-398
8. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(2):438-443.
9. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(4):789-796
10. Kallenbach K, Hagl C, Walles T, Leyh RG, Pethig K, Haverich A et al. Results of valve-sparing aortic root reconstruction in 158 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(6):2026-2033.
11. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, Barreiro CJ, Cattaneo SM, Dietz HC et al. Results of aortic valve-sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(3):767-772.
12. Cameron DE, Vricella LA. Valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005;103-111.
13. 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):347-354.
14. Di Bartolomeo R, Pacini D, Martin-Suárez S, Lo forte A, Dell'Amore A, Ferito M, Bracchetti G, Bozzetti G. Valsalva prosthesis in aortic valve-sparing operations: our experience. *Interact Cardiovasc and Thorac Surg*. 2006.

15. Pacini D, Settepani F, De Paulis R, Loforte A, Nardella S, Ornaghi D et al. Early Results of Valve-Sparing Reimplantation Procedure Using the Valsalva Conduit: A Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(3):865-872.

16. Settepani F, Szeto WY, Pacini D, De Paulis R, Chiariello L, Di Bartolomeo R et al. Reimplantation Valve-Sparing Aortic Root Replacement in Marfan Syndrome Using the Valsalva Conduit: An Intercontinental Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2):S769-S773.

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 5.2

1. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81–5.
2. Khan S. Long-term outcomes with mechanical and tissue valves. *J Heart Valve Dis* 2002;11(Suppl 1):8 –14.
3. Banbury MK, Cosgrove DM III, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR. Long-term results of the Carpentier- Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow up. *Ann Thorac Surg* 1998 66(Suppl):73– 6.
4. 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.
5. 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.
6. Schäfers H-J, Langer F, Aicher D, Graeter T, Wendler O. Remodeling of the aortic root and reconstruction of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2000;70:542– 6.
7. Fraser CD Jr, Wang N, Mee RB, et al. Repair of insufficient bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 1994;58:386 –90.

8. Casselman FP, Gilinov 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.
9. Moidl R, Moritz A, Simon P, Kupilik N, Wolner E, Mohl W. Echocardiographic results after repair of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 1995;60:669–72.
10. Aicher D, Langer F, Kissinger A, Lausberg H, Fries R, Schäfers HJ. Valve-sparing aortic root replacement in bicuspid aortic valves: a reasonable option? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:662– 8.
11. Schäfers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF. Preservation of the Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S740 –5

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 6

1. Vesely I. Aortic root dilation prior to valve opening explained by passive hemodynamics. *J Heart Valve Dis* 2000;9:16–20.
2. Thubrikar M, Bosher PL, Nolan SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:863–70.
3. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH. Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. *Circulation* 1999;100:2153–60.
4. Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelmann KS. Re-creation of sinuses is important for sparing the aortic valve: a finite element study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:753–63.

5. De Paulis R, Tomai F, Bertoldo F, Ghini AS, Scaffa R, Nardi P, Chiariello L. Coronary flow characteristics after a Bentall procedure with or without sinuses of Valsalva. *Eur Journal of Cardio-thorac Surg* 2004; 26: 66–72
6. Yacoub MH. Valve-conserving operation for aortic root aneurysm or dissection. In: Cox JL, Sundt TM, eds. *Operative techniques in cardiac and thoracic surgery. A comparative atlas*. Philadelphia: Saunders; 1996:57–67.
7. 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.
8. Demers P, Craig Miller D. Simple modification of “T.David-V” valve-sparing aortic root replacement to create graft pseudosinuses. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1479-81.
9. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Colella D, Chiariello L. A new aortic Dacron conduit for surgical treatment of aortic root pathology. *Ital Heart J* 2000;1:457–63.
10. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Buratta M, Chiariello L. Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg* 2001;72:487–94.
11. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Bassano C, 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;74:53–7
12. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck D. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4): 434–40.
13. David TE, Feindel M. An aortic valve sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovas Surg* 1992;103:617-22

14. Bentall HH, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968; 23: 338-9.
15. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al.. Composite valve graft replacement of the proximal aorta: comparison of the technique in 348 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 427-39.
16. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al.. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 438-43.
17. Pacini D, Ranocchi F, Angeli E, et al.. Aortic root replacement with composite valve graft. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 90-8.
18. Bellhouse BJ, Bellhouse F, Abbot JA, et al. Mechanism of valvular incompetence in aortic sinus dilatation. *Cardiovasc Res* 1973;7:490-4.
19. Corrigan DJ. Permanent patency of the mouth of the aorta. *Edinburgh Med Surg* 1832;37:37-111.
20. David TE. An anatomic and physiologic approach to acquired heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9: 175-80.
21. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, et al. The dynamic aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:413-7.
22. Gould PL, Cataloglu A, Dhatt C, et al. Stress analysis of the human aortic valve. *Comput Sci* 1973;3:377-86.
23. Kvitting J-P E, Ebbers T, Wigstrom L, et al.. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: Implications for aortic valve-sparing surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1602-7.
24. Grande KJ, Cochran RP, Reinhall PG, et al.. Stress variations in the human aortic root and valve: the role of anatomic asymmetry. *Ann Biomed Eng* 1998; 26: 534-45.

25. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, et al.. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation* 1999; 100(Suppl): II54-62.
26. Robicsek F. Leonardo da Vinci and sinuses of Valsalva. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 328-35.
27. Sutton JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995;59:419–27.
28. Roberts WC, Honig HS. The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 1982; 104:115–35.
29. Larson EW, EdwardsWD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53: 849–55.
30. How J, Strachan RW. Aortic regurgitation as a manifestation of giant cell arteritis. *Br Heart J* 1978;40:1052–4.
31. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, et al. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann Intern Med* 1980;92:171–8.
32. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, Glineur D, Dion R. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. *Heart* 2000;83:376–380
33. Yacoub MH, Fagan A, Stassano P, et al. Results of valve conserving operations for aortic regurgitation. *Circulation* 1983; 68: 311-21.
34. Cochran RP, Kunzelman KS, Eddy AC, et al. Modified conduit preparation creates a pseudosinus in an aortic valve-sparing procedure for aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1049–58.
35. Kamohara K, Itoh T, Natsuaki M, et al.. Early valve failure after valve-sparing root reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 257-9.

36. Kallenbach K, Oelze T, Salcher R, et al.. Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A. *Circulation* 2004; 110(Suppl II): II-243-II-249.
37. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, et al. Results of aortic valve-sparing operations: Experience with remodelling and reimplantation procedures in 65 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 767-72.

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 7.1/2

1. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83
2. Campbell M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br Heart J* 1968;30:606-16
3. Braverman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities. *Curr Op Cardiol* 1996;11:501-503
4. de Sa M, Moshkovits Y, Butany J, David TE. 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
5. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Morphometric Analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002;74:58-62.
6. Borger MA, David TE. Management of the valve and the ascending aorta in adults with bicuspid aortic valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:143-147
7. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970; 25:411-5
8. Larson EW. Risk factors for aortic dissection. A necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984; 53: 849-855

9. Lindsay J. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988;61:182-4
10. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1:1026-7
11. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan K. aortic Aneurysm in patients with functional normal or minimal stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991; 1:781-2
12. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilatation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:283-8
13. Abbott ME. Coarctation of the aorta of the adult type. II. A statistical study and histological retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *Am Heart J* 1928;3:574-618
14. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000;102:III35-III39.
15. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*. 1999;82:19–22.
16. 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.
17. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000; 83:81–85.
18. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation*. 2001;103:393–400.

19. Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:1012–1017.
20. Fedak P, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation.* 2002;106:900-904
21. Fedak P, de Sa M, Verma D, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797-806
22. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, Amarilli C, Scarpone M, Di Meglio F, Guerra G, Scarano M, Vitale S, Castaldo C, Montagnani S. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: Preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:504-11
23. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, Shooner K, Keddache M, Benson DW. Evidence in favour of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformation. *Hum Genet* 2007

BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 7.3

1. Grunkemeier GL, Bodnar E. Comparison of structural valve failure among different "models" of homograft valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3:556-560
2. Grunkemeier GL, Bodnar E. Comparative Assessment of Bioprosthesis Durability in the Aortic Position. *J Heart Valve Dis* 1991; 6:534

3. Gallegos RP, Nockel PJ, Rivard AL, Bianco RW, The Current State of In Vivo Pre-clinical Animal Models for Heart Valve Evaluation, *Journal of Heart Valve Disease* 2005; 14:423-432
4. Schoen FJ, Levy RJ. Tissue Heart Valves: Current Challenges and Future Research Perspectives. *J Biomed Mat Res* 1999; 47:439-465
5. Hopkins, RA: *Cardiac Reconstructions with Allograft Tissues*, 655 pages, New York: Springer-Verlag, 2005
6. Mayer JE Jr. Uses of homograft conduits for right ventricle to pulmonary artery connections in the neonatal period. *Sem Thorac and Cardiovasc Surg* 1995; 7,130-132.
7. Yacoub M, Rasmi NRH, Sundt TM, Lund Oea. Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:186-194
8. Clarke DR. Presidential Address: Value, viability and valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 124[1],1-6, 2002
9. Harken DW, Curtis LE. Heart surgery: legend and a long look. *American Journal of Cardiology* 9,393-400.1967
10. Gross L, Kugel MA, Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol* 1931; 7:445-473
11. Walther T, Walther C, Falk V. Early clinical results after stentless mitral valve implantation and comparison with conventional valve repair or replacement. *Circulation* 1999, 100[19 Supplement], 1178-H83.
12. Shinoka T, Ma PX, Shum-Tim D, Breuer CK, Cusick RA, Zund G, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE Jr. Tissue-engineered heart valves: autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 1996; 94:11-164-11-168

13. Shinoka T, Shum-Tim D, Ma PX, Tanel RE, Isogai N, Eanger R, Vacanti JP, Mayer JE Jr. Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue engineering. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 115:536-546
14. Stock U, Nagashima M, Khalil PN, Nollert GD, Herden T, Sperling JS, Moran A, Schoen FJ, Vacanti JP, Mayer JE. Tissue-Engineered valve conduits in the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:732-740
15. Shum-Tim D, Stock U, Harkach J, Shinoka T, Lien J, Moses MA, Stamp A, Taylor G, Moran A, Landis W, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE. Tissue Engineering of autologous aorta using a new biodegradable polymer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2298-2304 .
16. Shinoka T, Shum-Tim D, Ma PX, Tanel RE, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE Jr. Tissue-engineered heart valve leaflets: does cell origin affect outcome? *Circulation* 1997; 96:11 102-11 107
17. Wilson GJ, Courtman DW, Klement P, Lee JM, Yeager H. Accellular Matrix: A biomaterials approach for coronary artery bypass and heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S353-S358
18. Elkins RC, Dawson PE, Goldstein S, Walsh SP, Black KS. Decellularized Human Valve Allografts. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 :S428-S432.
18. O'Brien M, Goldstein S, Walsh S. The SynerGraft recellularization: first studies before clinical implantation. *Sem in Thorac and Cardiovasc Surgery* 1999; 13, 87-92.
19. Elkins RC, Goldstein S, Hewitt CW, Walsh SP, Dawson PE, Ollerenshaw JD, Black KS, Clarke DR, O'Brien MF. Recellularization of heart valve grafts by a process of adaptive remodeling. *Sem in Thorac and Cardiovas Surg* 2001; 13:87-92
20. Steinhoff G, Stock U, Karim N, Mertsching H, Timke A, Meliss RR, Pethig K, Haverich A, Bader A. Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic

acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue. *Circulation* 2000; 102:111-50-111-55

21. Booth C, Korossis SA, Wilcox HE. Tissue engineering of cardiac valve prostheses I: development and histologic characterization of an acellular scaffold. *J Heart Valve Dis* 2002; 11,457-462.

22. Korossis SA, Booth C, Wilcox HE. Tissue engineering of cardiac valve prostheses II: biomechanical characterization of decellularized porcine valves. *J Heart Valve Dis* 2002;1,463-471.

23. Jockenhoevel S, Zund G, Hoerstrup SP. Fibrin gel-advantages of a new scaffold in cardiovascular tissue engineering. *Eur J of Cardio-Thorac Surg* 2001; 19, 424-430.

24. Merryman WD, I. Youn HD, Lukoff H, Krueger PM, Guilak F, Hopkins RA, and Sacks MS: "Correlation Between Heart Valve Interstitial Cell Stiffness and Transvalvular Pressure: Implications for Collagen Biosynthesis", *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 2006; 290

25. Hilbert SL, Yanagida R, Souza J, Wolfinbarger L, Linthurst-Jones A, Krueger P, Stearns G, Bert A, Hopkins RA: "Prototype Anionic Detergent Technique used to Decellularized Allograft Valve Conduits Evaluated in the Right Ventricular Outflow Tract in Sheep, *Journal of Heart Valve Disease*, 13:831-840, 2004

26. Ketchedjian A, Krueger P, Lukoff H, Robinson E, Linthurst-Jones A, Crouch K, Wolfinbarger L, Hopkins RA: "Ovine Panel Reactive Antibody Assay of HLA Response to Allograft Bioengineered Vascular Scaffolds". *J Thorac and Cardiovasc Surg* 2005;129:159-166,27.

27. Ketchedjian A, Linthurst-Jones A, Krueger P, Robinson E, Crouch K, Wolfinbarger L, Hopkins RA: "Recellularization of Decellularized Allograft Scaffolds in Ovine Great Vessel Reconstructions" *Ann Thorac Surg* 2005; 79:888-896

28. Hayward IP, Bridle KR, Campbell GR. Effect of extracellular matrix proteins on vascular smooth muscle cell phenotype. *Cell Bio Int* 1995;19, 727-734.
29. Predel HG, Yang Z, von Segesser. Implications of pulsatile stretch on growth of saphenous vein and mammary artery smooth muscle. *Lancet* 340, 878-879. 1992
30. Juliano RL, Haskill S. Signal transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 1993; 120:577-585
31. Salwen SA, Szarowski DH, Turner JN. Three-dimensional changes of the cytoskeleton of vascular endothelial cells exposed to sustained hydrostatic pressure. *Medical and Biological Engineering and Computing* 36, 520-527, 1998 ;
32. Hoffman-Kim D, Maish M, Krueger P, Lukoff H, Bert A, Hong T, Hopkins RA, Comparison of three myofibroblast cell sources for the tissue engineering of cardiac valves. 2005; 11:1-1249.
33. Hopkins RA: "Tissue Engineering of Heart Valves: Decellularized Porcine and Human Valve Scaffolds" Invited Editorial. *Circulation* 2005; 111:2712-2714
34. Rajani B, Uree RB, Ratliff NB. Evidence for rejection of homograft valves in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:111-117

RINGRAZIAMENTI

Voglio ringraziare tutte quelle persone che hanno creduto in me in tutti questi anni. Quelli che hanno appoggiato e tollerato tutte le mie decisioni, che hanno sopportato tutti miei momenti difficili e che spesso mi hanno illuminato. Quelli che mi hanno incoraggiato a proseguire delle strade, che mai, nei miei più stravaganti sogni, avrei osato ambire. Spero di non averli delusi e di rispondere alle loro aspettative. Ma soprattutto, spero che le conoscenze apprese in questi anni, siano solo un granello di sabbia di una “montagna di sapienza”, che mi permetta di dare il meglio al paziente e anche di essere un elemento utile fra miei colleghi, senza perdere mai l’amore e il rispetto che ho nei confronti di questo meraviglioso mestiere.

Risulta impossibile fare un elenco di persone a cui vorrei ringraziare ogni giorno per tutto l’affetto, amore e appoggio che mi danno.

Grazie al Dott. Savini, nonché Carlo mio marito, per la pazienza e “ternura” ecc, ecc, ecc, che mi dedica da quasi 11 anni.

Grazie a papà “Abu” e mamà “Amor”. Che dire?, senza di loro, non sarei qua a scrivere queste righe. Grazie a Eva y JM....anche senza di loro... non sarei qua.

Grazie al Professor R. Di Bartolomeo, per la costante tenacia e capacità di sopportazione dimostrata nei miei confronti. Spero di essere all’altezza della fiducia che mi ha conferito.

Grazie al Professor G. Marinelli, Professor G. Arpesella, Prof. A. Pierangeli, Prof. G. Gargiulo, Dott. PM. Mikus, Dott. M. Parlapiano, Dott. G. Coli e tanti altri che mi hanno costantemente supportato dal 1996 fin’ora. Grazie per i vostri impagabili consigli e insegnamenti.

Grazie Davide (Dott. D.Pacini) e Manù (Dott. E. Pilato), è bellissimo poter lavorare con voi ogni giorno. Grazie per farmi sentire così parte del gruppo e per tutto l'appoggio, consigli, aiuto, risate, ecc che mi concedete.

Un grazie speciale alla Dott.ssa E. Angeli ("la Manu"). Che in questi anni è diventata la mia sorella, la mia migliore amica e una dei miei migliori consiglieri.

Grazie a Pax (Dott. C. Pace) e Oppi (Dott. G. Oppido), perchè anche loro sono dei grandissimi colleghi e amici su cui contare.

Grazie agli specializzandi, quelli che sono passati (Andri, Babbi, Fabri, Marci, Nino, DiEus, Ranocchio, il Paglia, Bru, ecc) e quelli presenti (Nico, l'Eli, Bott, Di Marco, Simon, Ale, Armario, e il Bacco), per tutti i momenti e preoccupazioni condivise.

Tante altre persone, Carletto, Elisa, Saurone, Salvo, Simona, la Vanny, l'Antonella, l'Angela, la Saray, Max, Emilia, Sandra, Andrea "Ratti", Paolino, Ave, Conci, Valerie, Franco, Irene, Graziella, Stephy, la Mery, Marilena, Francesca, la Patty, Rosy, Lara Laffi, Vito e tante persone che non riesco ad elencare: GRAZIE di tutto.

Infine voglio ringraziare in maniera particolarmente affettuosa la Dott.ssa Ornella Leone, senza la quale, una importantissima parte di questo lavoro sarebbe stato inesistente.

Mi scuso se qualche nome non è stato citato, ma spero dimostrare la mia gratitudine a tutti quanti, nominati e non, in ogni mio atto.