

Bikuspidalna aortalna valvula i grješke izlaznog trakta lijeve klijetke u djece - sindrom bikuspidalne aortopatije?

Malčić, Ivan; Grgat, Josipa; Kniewald, Hrvoje; Šarić, Dalibor; Dilber, Daniel; Bartoniček, Dorotea

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2015, 137, 267 - 275**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:207838>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**BIKUSPIDALNA AORTALNA VALVULA
I GRJEŠKE IZLAZNOG TRAKTA LIJEVE KLIJETKE
U DJECE – SINDROM BIKUSPIDALNE AORTOPATIJE?**

**BICUSPID AORTIC VALVE AND LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT DEFECTS
IN CHILDREN – SYNDROME OF BICUSPID AORTOPATHY?**

IVAN MALČIĆ, JOSIPA GRGAT, HRVOJE KNIEWALD, DALIBOR ŠARIĆ,
DANIEL DILBER, DOROTEJA BARTONIČEK*

Deskriptori: Aortna valvula – anomalije, patofiziologija, kirurgija; Bolesti srčane valvule – dijagnoza, patofiziologija, kirurgija; Prirodene srčane grješke – komplikacije, kirurgija; Koarktacija aorte – epidemiologija, komplikacije, kirurgija; Aortna stenoza – epidemiologija, komplikacije, kirurgija; Aortna insuficijencija – epidemiologija, komplikacije, kirurgija; Aorta – patologija; Opstrukcija izlaznog traka klijetke – genetika, komplikacije; Patološka dilatacija; Kardiokirurški zahvati – statistički podatci, retrospektivne studije; Djeca

Sažetak. Bikuspidalna aortalna valvula (BAV) epidemiološki se ne uvrštava u studije prirodnih srčanih grješaka (PSG) u djece iako se u odrasloj dobi smatra najčešćim PSG-om, s prevalencijom od 0,5 do 2%. Poremećaj aortalne valvulogeneze posljedica je genski uvjetovanih promjena u izlaznom dijelu lijeve klijetke (LVOT) u koje spadaju: sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HLHS), aortalna stenoza (AS) i insuficijencija (AI), dilatacija uzlazne aorte (DAA), koarktacija aorte (CoA), Shoneov sindrom (SS), a vjerojatno i neki drugi poremećaji. Mi smo zapazili da su uz BAV vezane znatne patomorfološke promjene već u dječjoj dobi. U retrospektivnu studiju dugu 11 godina (od 2002. do 2012.) uključeno je 229-ero djece s BAV-om, s predominacijom muških (1,7). Najčešća grješka pridružena BAV-u bila je CoA (75 bolesnika ili 32,6%). Od djece s BAV-om njih 62,4% (143 : 229) imalo je hemodinamske promjene na aortalnoj valvuli koje se očituju kao aortalna stenoza i/ili insuficijencija. AS je većinom progresivan i postaje već u dječjoj dobi hemodinamski važan u dijela bolesnika, a AI je većinom blag i rijetko hemodinamski važan. Velik broj bolesnika imao je izolirani AS uz DAA (21 ili 14,7%), a najveći broj imao je kombinaciju AS-a i AI (29 ili 20,3%). Zbog morfoloških promjena na samoj valvuli i pridruženim grješkama učinjeni su brojni intervencijski i kardiokirurški zahvati. Njihov broj rastao je s dobi, sukladno očekivanoj progresiji patoloških promjena na samoj valvuli (AS, AI) ili na aorti (DAA). Kod djece s BAV-om nalazimo DAA u 76 (33,2%) bolesnika, i to u raznim kombinacijama s drugim grješkama LVOT-a. Uz osnovnu dijagnozu BAV-a već u dječjoj dobi učinjene su ove operacije: resekcija CoA s T-T-anastomozom 56 bolesnika (24,5%), balonska dilatacija BAV-a 28 bolesnika (12,3%), komisurotomija 19 bolesnika (8,3%), balonska dilatacija CoA 15 bolesnika (6,5%), resekcija subaortalne membrane 11 bolesnika (4,8%), operacija prema Rossu 8 bolesnika (3,5%), resekcija CoA s rekonstrukcijom 8 bolesnika (3,5%), valvuloplastika 6 bolesnika (2,6%), plastika ascendentne aorte 5 bolesnika (2,2%), mehanička aortalna valvula 3 bolesnika (1,3%), potključni režanj (*subclavian flap*) 3 bolesnika (1,3%), biološka aortalna valvula 2 bolesnika (0,9%), operacija prema Bentallu 1 bolesnik (0,4%), operacija prema Davidu 1 bolesnik (0,4%). *Doprinos studije:* Nalaz BAV-a kod djece prediktivni je čimbenik (navješćivač) progresivnog razvoja morfoloških promjena u različitim dijelovima LVOT-a, s potrebom za uklanjanjem hemodinamskih reperkusija u dijela bolesnika već u dječjoj dobi. *Zaključak:* Pojam valvularna aortopatija, odnosno sindrom bikuspidalne aortalne valvule trebalo bi rabiti već u dječjoj dobi, a anomaliju valja uključiti u epidemiološka istraživanja PSG-a.

Descriptors: Aortic valve – abnormalities, physiopathology, surgery; Heart valve diseases – diagnosis, physiopathology, surgery; Heart defects, congenital – complications, surgery; Aortic coarctation – epidemiology, complications, surgery; Aortic valve stenosis – epidemiology, complications, surgery; Aortic valve insufficiency – epidemiology, complications, surgery; Aorta – pathology; Ventricular outflow obstruction – genetics, complications; Dilatation, pathologic; Cardiac surgical procedures – statistics and numerical data; Retrospective studies; Child

Summary. Although bicuspid aortic valve (BAV) is considered the most common congenital heart defect (CHD) in adult age, with the 0.5-2% prevalence, BAV is not part of epidemiological studies of congenital heart defects (CHD) in children. Aortic valvulogenesis disorder is part of the left ventricular outflow tract (LVOT) genetic disorders which include: hypoplastic left heart syndrome (HLHS), aortic stenosis (AS) and insufficiency (AI), dilatation of the ascending aorta (DAA), coarctation of the aorta (CoA), Shone's syndrome (SS), and probably some other disorders. Our observations indicate that

* Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Josipa Grgat, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Daniel Dilber, dr. med.; Doroteja Bartoniček, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.mal-cic1@gmail.com

Primljeno 10. listopada 2014., prihvaćeno 28. kolovoza 2015.

BAV related significant pathologic and hemodynamic changes occur in children already. In an 11-year long retrospective study (2000-2011) we have found 229 BAV patients, predominantly males (1.7). The most common BAV associated disorder was CoA (75 patients, 32.6%). Of all the children with BAV, 62.4% (143:229) had hemodynamic alterations on the aortic valve which manifested themselves as aortic stenosis and/or insufficiency. AS is mostly progressive and becomes hemodynamically relevant in childhood age already, while AI is mostly mild and rarely hemodynamically relevant. A large proportion of patients had isolated AS with DAA (21 or 14.7%), while most patients had combined AS and AI (29 or 20.3%). Due to morphological changes on the valve itself and on the adjoining defects, numerous interventional and cardio-surgical procedures have been performed. Their number has been growing with age, in accordance with the expected progression of pathological changes on the valve (AS, AI) or on the aorta (DAA). DAA in children with BAV was found in 76 (33.2%) patients, in various combinations with other associated LVOT anomalies. Already in childhood have the following surgical procedures on children with primary BAV diagnosis been performed: resection of CoA with T-T anastomosis was performed in 56 patients (24.5%); balloon aortic valvuloplasty in 28 patients (12.3%); commissurotomy in 19 patients (8.3%); balloon dilatation of CoA in 15 patients (6.5%); subaortic membrane resection in 11 patients (4.8%); Ross procedure in 8 patients (3.5%); resection of CoA with reconstruction in 8 patients (3.5%); valvuloplasty in 6 patients (2.6%); ascending aortoplasty in 5 patients (2.2%); mechanical valve replacement in 3 patients (1.3%); »subclavian flap« in 3 patients (1.3%); biological aortic valve replacement in 2 patients (0.9%); Bentall procedure in 1 patient (0.4%); David procedure in 1 patient (0.4%). *Contribution of the study:* A BAV finding in children is a predictive factor for a progressive development of morphological changes in various LVOT parts, requiring that in some patients hemodynamic repercussions be removed already in childhood. *Conclusion:* The term valvular aortopathy, that is bicuspid aortic valve syndrome, should be in use already for children, and the anomaly should be included in epidemiological CHD research.

Liječ Vjesn 2015;137:267–275

Bikuspidalna aortalna valvula (BAV) epidemiološki se ne uvrštava u studije prirodnih srčanih grješaka (PSG) u djece, već se ubraja u *forme fruste* (nepotpuna, blaga manifestacija neke bolesti), a u odrasloj se dobi smatra najčešćim PSG-om, s prevalencijom od 0,5 do 2%.¹ Tek u novijoj literaturi nalazimo prihvatljivu morfološku podobiu BAV-a. Tip 1 BAV-a je najčešći, srasli su (s označenim mjestom sraštenja – *raphe* ili bez njega) lijevi i desni koronarni kuspis (L-D-sraštenje, anteroposteriora orijentacija – kooptacija), a kod njega se očekuje dilatacija ascendentne (uzlazne ili tubularne) aorte. Tip 2 se javlja u manjem postotku, srasli su (s označenim mjestom sraštenja ili bez njega) desni koronarni i nekoronarni kuspis (D-N-sraštenje, lijevo-desna orijentacija – kooptacija), a kod njega se očekuje dilatacija uzlazne aorte i luka aorte. Tip 3 je vrlo rijedak, srasli su (s vidljivim mjestom sraštenja ili bez njega) nekoronarni i lijevi koronarni kuspis (N-L), a kod njega se očekuje dilatacija korijena aorte (engl. *root fenotype*).^{2,3} Radi boljeg pregleda prilažemo sliku koja može uvelike pomoći u razumijevanju ove studije (slika 1.). Poremećaj aortalne valvulogeneze smatra se dijelom ukupnih genskih poremećaja izlaznog dijela lijeve klijetke (LVOT – *Left Ventricular outflow tract*) u koje spadaju: sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HLHS – *Hypoplastic left heart syndrome*), aortalna stenoza (AS) i insuficijencija (AI), dilatacija uzlazne aorte (DAA), koarktacija aorte (CoA), Shoneov sindrom (SS), a vjerojatno i neki drugi poremećaji (npr. pridružene koronarne anomalije i subaortalna membrana).^{4,5,6} Iako se navodi da je prediktivni čimbenik za razvoj teških komplikacija kod BAV-a dob iznad 30 godina,^{7,8} naša zapažanja govore da morfološke promjene u LVOT-u, vezane uz postojanje BAV-a, mogu postati hemodinamski važne već u dječjoj dobi, pa prema tomu i važan čimbenik u ukupnom promišljanju o PSG-u. Ipak, ima vrlo malo studija o BAV-u i njegovu značenju u djece. Neke se studije bave dilatacijom uzlazne aorte u djece s BAV-om,⁹ dapače, ta su zapažanja objavljena već za fetalnu i neonatalnu dob.^{2,3,10,11,12,13} Intenzivno se studira zajedničko gensko podrijetlo »opstrukcijskih lezija izlaznog trakta lijeve klijetke« (LVOTO – *Left ventricular outflow tract obstructions*), a u središtu kojih stoji BAV. Nalazi istraživanja potvrđuju poligenetsku heterogeničnost, odnosno zajedničko gensko

podrijetlo LVOTO-a.^{6,14,15} U radu pedijatrijskih kardiologa razvila se svijest da se ne mogu izolirano promatrati događanja na aortalnoj valvuli, osobito ako je bikuspidalna, zanemarujući sve grješke izlaznog dijela lijeve klijetke, isto kao što je neprimjereno dijagnosticirati i liječiti koarktaciju aorte bez jasnog opisa aortalne valvule i segmenata između i oko toga. Zbog tog su se razloga u literaturi pojavili termini kao što je bikuspidalna aortopatija² i sindrom bikuspidalne aortalne valvule.^{2,3,16} Opis bikuspidalne aortalne valvule u suvremenim nalazima mora biti jasan glede orijentacije – kooptacije BAV-a i očekivanog tipa dilatacije aorte.^{2,3,6,17} Međutim, mi u ovom radu nismo navodili točnu morfologiju BAV-a, jer je naša studija retrospektivna i prikazuje pacijente iz vremena dok je dijagnoza BAV-a bila više uopćena nego detaljna. Posebnu smo pozornost posvetili bikuspidalnoj aortopatiji kao rizičnom čimbeniku za intervencijski i kardiokirurški pristup u izlaznom dijelu lijeve klijetke već u dječjoj dobi ako su patomorfološke promjene uzrokovale teške hemodinamske reperkusije.

Cilj studije

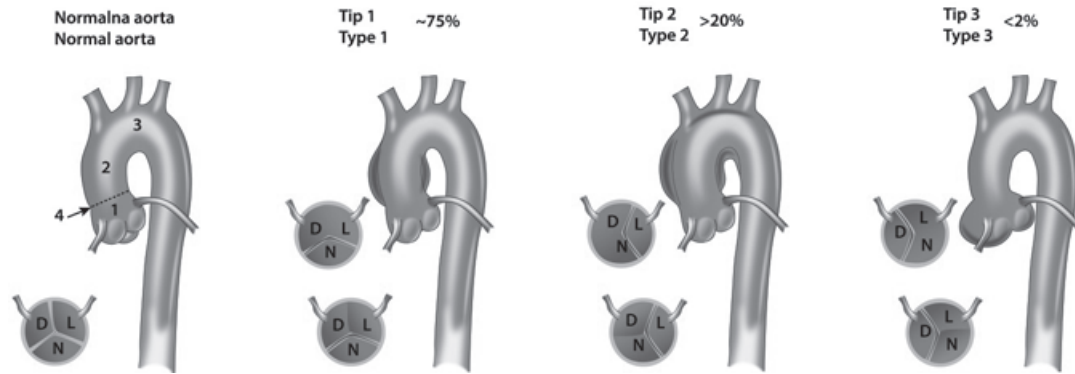
Trebalo je utvrditi važnost nalaza BAV-a u dječjoj dobi i moguće posljedice za razvoj valvulopatije i aortopatije te dinamiku evolucijskih procesa ove bolesti prije prelaska u odraslu dob. Željeli smo provjeriti je li pojam »valvularna aortopatija« opravdan već u dječjoj dobi.

Hipoteza studije

Polazimo od spoznaje da je BAV poremećaj aortalne valvulogeneze koji obuhvaća i pojavu drugih promjena progresivnog tijeka na cijeloj aorti u torakalnom predjelu (korijen, Valsalvini sinusi, tubularna aorta, luk aorte i torakalna aorta), s različitim stupnjem kliničke izražajnosti, sve do hemodinamskog opterećenja.

Očekivani znanstveni doprinos

Dokaz o potrebi za temeljitijim pregledom srca kod djeteta sa sumnjom na »sindrom bikuspidalne aortopatije« radi moguće terapije i prevencije patoloških promjena već u dječjoj dobi. Rezultati bi mogli pozitivno utjecati na pri-



- Tip 1 / Type 1: dilatacija uzlazne aorte zbog sraštenja lijevog i desnoga koronarnog kuspisa s raphe ili bez njega (anteroposteriorna orijentacija – kooptacija) / dilatation of the ascending aorta due to fusion of left and right coronary cusps with or without raphe (anteroposterior orientation – co-optation)
- Tip 2 / Type 2: dilatacija uzlazne aorte i luka aorte zbog sraštenja desnoga koronarnog i nekoronarnog kuspisa s raphe ili bez njega (lijevo-desna orijentacija – kooptacija) / dilatation of the ascending aorta and arcus aortae due to fusion of the right coronary and non-coronary cusps with or without raphe (left-right orientation – co-optation)
- Tip 3 / Type 3: dilatacija korijena aorte (root fenotype) zbog sraštenja nekoronarnog i lijevoga koronarnog kuspisa (vrlo rijetko) / dilatation of the root of aorta («root fenotype») due to fusion of non-coronary and left coronary cusps (very rare)

Legenda / Legend: L – lijevi koronarni kuspis / left coronary cusp, D – desni koronarni kuspis / right coronary cusp, N – nekoronarni kuspis / non-coronary cusp, 1 – korijen aorte / root of aorta, 2 – tubularna (uzlazna ili ascendenta) aorta / aorta ascendens (tubularis), 3 – luk aorte / Arcus aortae, 4 – sinotubularni prijelaz / Sinotubular junction

Slika 1. Očekivane promjene na aorti (tip dilatacije) u odnosu prema normalnoj aorti, uvjetovane patomorfološkim promjenama na BAV-u (način sraštenja – orijentacija ili kooptacija)^{2,3,23,24}

Figure 1. Expected changes on the aorta (type of dilatation), compared to normal aorta, which are conditioned by pathomorphological changes on BAV (type of fusion – orientation or co-optation)^{2,3,23,24}

jedlog o uključivanju BAV-a u epidemiološka istraživanja PSG-a.

Nedostatci studije

Studija je retrospektivna, nisu proučeni patomorfološki detalji (vidi uvod) na razini same aortalne valvule, a procjena je dilatacije uzlazne aorte kvalitativna, bez izravnog mjerenja.

Metode istraživanja

Podatci su dobiveni pregledom povijesti bolesti i ambulantnih dokumenata u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 30. prosinca 2012. godine (11 godina). To je bilo razdoblje u kojem je tek sazrijevala spoznaja da BAV nije izolirana morfološka lezija, već se nalazi u središtu grješaka izlaznog dijela lijeve klijetke. Pacijenti su podijeljeni u tri dobne podskupine prema životnoj dobi u trenutku postavljanja dijagnoze: 0 – 6 godina, 7 – 11 godina i od 12 do navršenih 18 godina života. Iz studije su isključeni bolesnici s HLHS-om zbog teške displazije ili potpune atrezije aortalne valvule.

Nalazi istraživanja

U razdoblju od 11 godina dijagnosticirali smo 229 bikuspidalnih aortalnih valvula, podjednako u svim dobnim skupinama (77/75/77). Najčešće je BAV-u bila pridružena CoA, kod 75 (32,7%) bolesnika. U tablici 1. prikazane su kombinacije BAV-a i CoA s drugim lezijama LVOT-a, uključujući i one kod Shoneova sindroma. Kod 15 bolesnika (6,6%) uz kombinaciju BAV-a i CoA našli smo ASD II i perimembranozni VSD. Izoliranu koarktaciju uz BAV nalazimo samo u 32 bolesnika (14%). U tablici je također prikazan detaljan odnos BAV-a prema AS-u, AI i DAA. Izolirani BAV bez hemodinamskih promjena (stenoza ili insuficijencija) našli smo u 17 (7,4%) bolesnika. Progresivni porast broja bolesnika s dobi našli smo kada uz BAV postoji AI (2 : 6 : 9 ili 7,4%), AS i AI (6 : 11 : 12 ili 12,7%) te AS, AI i DAA (4 : 8 : 17 ili 12,7%) (tablica 1.). Samo jedna bolesni-

ca imala je hemodinamski značajnu insuficijenciju i zbog toga je operirana već u dječjoj dobi, a veći je broj bolesnika imao progresivnu aortalnu stenozu, sve do potrebe za intervencijom ili/i operacijom (vidi tekst dalje te sliku 3. i tablicu 4.). U cijelosti BAV smo češće našli kod muškog spola nego kod ženskoga. Omjer m/ž u cijeloj je skupini 1,7 : 1, a sličan je omjer i u dobnim podskupinama (tablica 2.).

Od ukupnog broja bolesnika s CoA (75 ili 32,7%), u gotovo polovici (32 ili 42,7%) nađena je izolirana koarktacija pa se drugim riječima može reći da 42,7% bolesnika s izoliranom koarktacijom aorte ima bikuspidalnu aortalnu valvulu. Ako bismo zanemarili prisutnost septalnih defekata (ASD II, VSD perimembranozni – označeno kao ostalo), onda bi BAV bio prisutan u 47 (62,7%) bolesnika s CoA. Zbog opisanih razloga jasno je zašto je zajednička pojava CoA s BAV-om prikazana s tako velikom varijabilnošću nalaza. U ovoj kombinaciji DAA je prisutna u 9 (12%) bolesnika, i to u kombinaciji s AS-om (4 ili 5,3%) i jedanput kod SS-a. Svi bolesnici sa SS-om imaju BAV, njih 7 (9,3%) u odnosu prema ukupnom broju bolesnika u kombinaciji BAV-CoA (tablica 1., slika 2.).

U 75-ero djece s CoA i BAV-om učinjeno je tijekom djetinjstva 86 operacija, a 11 bolesnika (14,7%) podvrgnuto je liječenju u dva ili više navrata. Najčešća operacija bila je resekcija stenotičnog dijela aorte T-T-anastomozom, izvedena u 56 bolesnika i čini 65,1% od ukupnog broja operacija, odnosno zahvaća 74,7% bolesnika od ukupnog broja djece s CoA u skupini s BAV-om. Našli smo da s porastom dobi pada broj operacija koarktacije (26 : 18 : 12) i da je on svakako najviši u dobnj skupini do 6 godina. Intervencijska dilatacija koarktacije izvedena je kod 15 bolesnika (17,4%), podjednako u svim dobnim skupinama. Balonskoj dilataciji koarktacije podvrgnuto je 20% bolesnika, a samo je 4% zasada u danom razdoblju primilo stent u aortu. Kod više od 10% bolesnika učinjena je reoperacija ili reintervencija, 4% bolesnika operirano je metodom potključnog režnja, a samo je jedan bolesnik prešao iz dječje dobi u odraslu dob bez operacije (tablica 3.).

Tablica 1. Učestalost i odnos BAV-a prema dobnim skupinama i pridruženom PSG-u izlaznog trakta lijeve klijetke

Table 1. The frequency and relationship of bicuspid aortic valve (BAV) according to age groups and associated congenital heart diseases (CHD) of left ventricular outflow tract (LVOT).

| Grješka LVOT-a / dob (g.) - LVOT defect/age (ys) | 0-6 | 7-11 | 12-18 | N | % |
|---|-----|------|-------|-----|------|
| BAV + CoA | 10 | 13 | 9 | 32 | 14,0 |
| BAV + CoA + AS | 4 | 0 | 2 | 6 | 2,6 |
| BAV + CoA + AI | 3 | 0 | 0 | 3 | 1,3 |
| BAV + CoA + DAA | 3 | 1 | 0 | 4 | 1,7 |
| BAV + CoA + AS + AI | 2 | 0 | 2 | 4 | 1,7 |
| BAV + CoA + AS + DAA | 2 | 1 | 1 | 4 | 1,7 |
| BAV + CoA + ostalo / other (ASD, VSD,...) | 6 | 8 | 1 | 15 | 6,6 |
| BAV + AS | 8 | 1 | 7 | 16 | 7,0 |
| BAV + AI | 2 | 6 | 9 | 17 | 7,4 |
| BAV + AS + AI | 6 | 11 | 12 | 29 | 12,7 |
| BAV + AS + DAA | 12 | 7 | 2 | 21 | 9,2 |
| BAV + AI + DAA | 0 | 1 | 6 | 7 | 3,1 |
| BAV + AS + AI + DAA | 4 | 8 | 17 | 29 | 12,7 |
| BAV + DAA | 2 | 3 | 3 | 8 | 3,5 |
| BAV + Shoneov sindrom (CoA) | 2 | 1 | 1 | 4 | 1,7 |
| BAV + Shoneov sindrom + AS (CoA) | 1 | 1 | 0 | 2 | 0,9 |
| BAV + Shoneov sindrom + AS + DAA (CoA) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,4 |
| BAV + CAF + AS + AI + DAA | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,4 |
| BAV + CAF + AS | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,4 |
| BAV + LCA-anomalija + AS + DAA | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,4 |
| BAV + ostalo / other (ASD, VSD,...) | 4 | 3 | 0 | 7 | 3,1 |
| Izolirana / isolated BAV | 5 | 8 | 4 | 17 | 7,4 |
| Ukupno / Total | 77 | 75 | 77 | 229 | 100 |

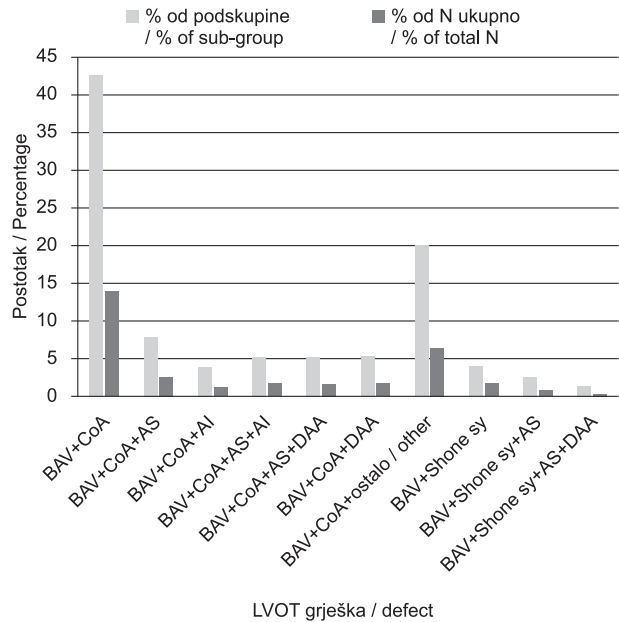
Legenda / Legend: BAV – bikuspidalna aortalna valvula / bicuspid aortic valve, PSG / CHD – prirodna srčana grješka / congenital heart disease, LVOT – izlazni trakt lijeve klijetke / left ventricular outflow tract, CoA – koarktacija aorte / coarctation of the aorta, AS – aortalna stenozna / aortic stenosis, AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency, DAA – dilatacija uzlazne aorte / dilatation of the ascending aorta, CAF – koronarna arterijska fistula / coronary arterial fistula, LCA – lijeva koronarna arterija / left coronary artery

U djece s BAV-om njih 62,4% (229 : 143) imalo je hemodinamske promjene na aortalnoj valvuli koje su se očitovale kao aortalna stenozna i/ili insuficijencija. Izolirani AS nalazio se u 16 (11,2%), a AI u 17 (11,9%) bolesnika, bez dodatnih anomalija. Velik dio bolesnika imao je izolirani AS uz DAA (21 ili 14,7%), a AS i AI imalo je 29 (20,3%) bolesnika. Više od polovice njih imalo je i patološku dilataciju uzlazne aorte. Dilatacija tubularne aorte učestalija je kod izolirane stenozne (21 ili 14,7%) nego kod izolirane insuficijencije (7 ili 4,9%). S obzirom na navedeno vrlo malen broj bolesnika s DAA nalazimo u drugim kombinacijama, ali uvijek s aortalnom stenozom i/ili insuficijencijom. Koarktacija se češće nalazi uz aortalnu stenozu nego insuficijenciju (slika 3.). Na osnovi podataka iz tablice 4. učinjeno je 78 intervencijskih ili kirurških zahvata te se njihov broj

Tablica 2. Raspodjela bolesnika s BAV-om prema spolu i dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze
Table 2. Distribution of patients with BAV according to gender and time of establishing diagnosis

| Spol / dob (g.) / k Gender/age(ys)/k | 0-6 | k | 7-11 | k | 12-18 | k | N | % | k |
|---|-----|-----|------|-----|-------|-----|-----|------|-----|
| m / m | 47 | 1,6 | 47 | 1,7 | 50 | 1,9 | 144 | 62,9 | 1,7 |
| ž / f | 30 | 1 | 28 | 1 | 27 | 1 | 85 | 37,1 | 1 |
| Ukupno / Total | 77 | | 75 | | 77 | | 229 | 100 | |

Legenda / Legend: m – muško / male, ž / f – žensko / female, k / q – kvocijent (omjer m / ž) / quotient (m/f ratio)



Legenda / Legend: BAV – bikuspidalna aortalna valvula / bicuspid aortic valve, CoA – koarktacija aorte / coarctation of the aorta, AS – aortalna stenozna / aortic stenosis, AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency, DAA – dilatacija ascendentne aorte / dilatation of the ascending aorta, ASD – atrijski septalni defekt / atrial septal defect, VSD – ventrikularni septalni defekt / ventricular septal defect

Slika 2. Raspodjela bolesnika s grješkama izlaznog dijela lijeve klijetke (LVOT)

Figure 2. Distribution of patients with left ventricular outflow tract (LVOT) defects.

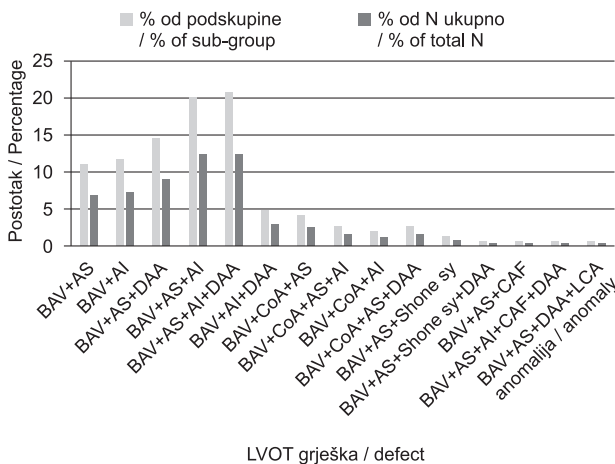
najviše povećava u trećoj dobnj skupini (42 ili 53,8%). U mlađim dobnim skupinama glavna terapijska metoda bila je balonska dilatacija (10 pacijenata), a rjeđe komisurotomija (4 pacijenta). Operacija prema Rossu i u prvoj i u drugoj dobnj skupini rađena je samo kod jednog djeteta, a broj se tih bolesnika povećava s navršanim pubertetom kada se i stječu uvjeti za ovu operaciju. Balonska dilatacija podjednako je primijenjena u sve tri dobne skupine (10 : 9 : 9). Broj komisurotomija povećao se s dolaskom u treću dobnj skupinu i ona je najčešća operacija poslije balonske dilatacije (28 : 19). Subaortalna membrana nađena je u 13 bolesnika s BAV-om, a resekcija je učinjena u njih 11 (7,7%) pa prema učestalosti spada među najčešće operacije u djece s osnovnom dijagnozom BAV-a. Broj resekcija također se povećava s dolaskom u treću dobnj skupinu (3 : 3 : 5). Ugradnja mehaničke valvule, biološke valvule i operacija prema Bentallu te druga rekonstrukcija uzlazne aorte u dječjoj se dobi kod bikuspidalne aortalne valvule rade rijetko (tablica 4.).

Dilataciju ascendentne aorte kod djece s BAV-om našli smo u 76 bolesnika (33,2%). Izolirana DAA, bez hemodinamski značajne stenozne ili insuficijencije nalazi se kod 8 (10,5%) bolesnika u podskupini. Najčešća je kombinacija

Tablica 3. Terapija koarktacije aorte u djece s bikuspidalnom aortalnom valvulom s obzirom na vrstu zahvata i dobne skupine

Table 3. Aortic coarctation therapy in children with bicuspid aortic valve according to type of operation and age group.

| Operacija / dob (g.) Operation/age(y) | 0 – 6 | 7 – 11 | 12 – 18 | N | % operacija u skupini % operations in group | % djece u skupini % children in group |
|---|-------|--------|---------|----|--|--|
| Resekcija, T-T-anastomoza / Resection, T-T anastomosis | 26 | 18 | 12 | 56 | 65,1 | 74,7 |
| Balonska dilatacija / Balloon dilatation | 4 | 5 | 6 | 15 | 17,4 | 20,0 |
| Balonska dilatacija + stent / Balloon dilatation+stent | 1 | 1 | 1 | 3 | 3,5 | 4,0 |
| Resekcija, rekonstrukcija / Resection, reconstruction | 3 | 1 | 4 | 8 | 9,3 | 10,7 |
| Potključni režanj / Subclavian flap | 2 | 1 | 0 | 3 | 3,5 | 4,0 |
| Bez operacije / Without operation | 1 | 0 | 0 | 1 | 1,2 | 1,3 |
| Ukupan broj operacija / Total number of operations | 37 | 26 | 23 | 86 | 100 | N = 75 |



Legenda / Legend: BAV – bikuspidalna aortalna valvula / bicuspid aortic valve, CoA – koarktacija aorte / coarctation of the aorta, AS – aortalna stenozna / aortic stenosis, AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency, DAA – dilatacija uzlazne aorte / dilatation of the ascending aorta, CAF – koronarna arterijska fistula / coronary arterial fistula, LCA – lijeva koronarna arterija / left coronary artery

Slika 3. Raspodjela bolesnika s bikuspidalnom aortalnom valvulom i posljednjom stenozom i/ili insuficijencijom

Figure 3. Distribution of patients with bicuspid aortic valve and consecutive stenosis and/or insufficiency

AS-a i AI (29 ili 38,2%), a potom slijedi kombinacija s AS-om (21 ili 27,6%), dok je kod izolirane AI bila znatno rjeđa (7 ili 9,2%). Uz BAV s izoliranom CoA utvrdili smo DAA samo u 4 bolesnika (5,3%). Na osnovi prikazanoga zaključuje se da se DAA nalazi u svim kombinacijama pridružena drugim anomalijama LVOT-a, uključujući i izoliranu, tako da ne mora biti vezana uz poremećaj protoka u ascendentnoj aorti kod AS-a ili AI, premda se u kombinaciji s njima javlja češće (slika 4.). U svojem radu nismo istraživali do koje mjere orijentacija, odnosno kooptacija (u skladu s načinom sraštenja kuspisa) utječe na tip dilatacije aorte.

Rasprava

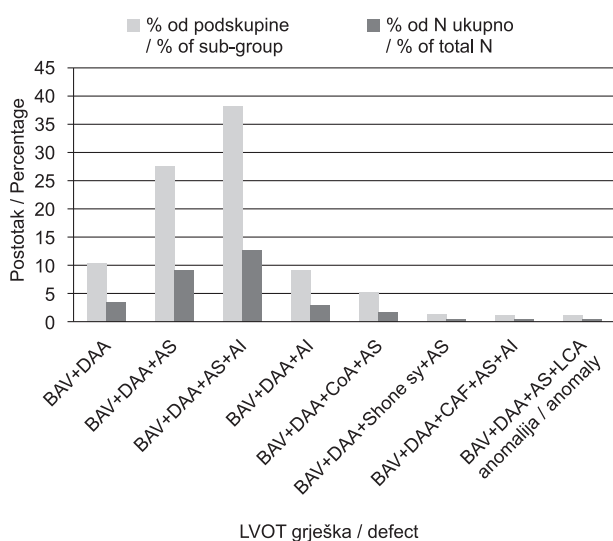
Bikuspidalna aortalna valvula spominje se u brojnim radovima kao najčešća prirodna srčana grješka u odraslih (engl. GUCH – grown-up congenital heart, hr. OPSG –

odrasli s prirodnom srčanom grješkom) te se navodi prevalencija od 0,5 do 2%. Smatra se da čak 1,3% adultne populacije ima sindrom bikuspidalne aortalne valvule, odnosno bikuspidalnu aortopatiju te je BAV odgovoran za komplikacije i smrt najvećeg broja pacijenata s OPSG-om.^{1,2,8,17} U većini epidemioloških studija PSG-a u djece navodi se srednja incidencija 0,8%^{18,19,20} pa je nelogično da se BAV isključuje iz epidemioloških istraživanja PSG-a u djece. U literaturi se BAV opisuje kao grješka koja je znatno češće prisutna kod odraslih muškaraca (3 : 1). Na osnovi tablice 2. vidljivo je da su naši nalazi slični dosad opisanom odnosu među spolovima u dječjoj populaciji s BAV-om (67% dječaka i 33% djevojčica).²¹ Prvotna je klasifikacija prema Sieversu iz 2007. godine²² poboljšana 2010. i 2014.^{2,3} Inzistira se na opisu aortalne valvule prema načinu sraštenja kuspisa, što određuje način kooptacije ili orijentacije (vidi sliku 1.) jer se smatra da on korelira s tipom dilatacije aorte. To upućuje na stajalište da je riječ o zajedničkoj bolesti aortalne valvule i aorte, a ne o izoliranoj morfološkoj promjeni same aortalne valvule. Bikuspidalna aortalna valvula ima samo dva kuspisa nejednake veličine.² Sraštenje je obaju koronarnih kuspisa uz slobodan nekoronarni kuspis najčešće, čini 73,9%²³ i 79,5%,²⁴ a naziva se tipičnim BAV-om ili se rabi pojam anteroposteriora orijentacija. Ovdje se očekuje dilatacija tubularne aorte. Prema učestalosti slijedi sraštenje desnoga koronarnog s nekoronarnim kuspisom koje čini 24,3%,²³ odnosno 20,4%²⁴ i naziva se lijevo-desna ili atipična orijentacija. Ovdje se očekuje dilatacija tubularne aorte i luka aorte. Izuzetno rijetko nalazimo sraštenje nekoronarnog i lijevoga koronarnog kuspisa. Još rjeđe nalazimo bikuspidalnu simetričnu aortalnu valvulu (dva kuspisa podjednake veličine). U opisu valvule postoji ili ne postoji vidljivo mjesto sraštenja kuspisa (u engl. literaturi *raphe*) koje je uvjetovano genski.^{2,3,22} Mi u svojem radu nismo ova-ko detaljno opisivali aortalnu valvulu jer je ta klasifikacija novijeg datuma te pacijenti u retrospektivnoj studiji imaju samo osnovnu dijagnozu BAV-a bez točnijeg opisa orijentacije ili/i tipa dilatacije.

Većina studija o BAV-u učinjena je na odraslima. Među njima se ističe studija Holmesa i suradnika, ali se ona odnosi ponajprije na zapažanje da se dilatacija uzlazne aorte kod djece s BAV-om može odlično procijeniti ehokardiografskim pristupom. Od 276 bolesnika s BAV-om u dobnoj skupini do 19 godina 112 (40,6%) imalo je abnormalan promjer uzlazne aorte (z-zbroj između 2 – 4), a u 33 (12%) razvila se

Tablica 4. Vrste operacija u bolesnika s BAV-om i teškim hemodinamskim promjenama s obzirom na dobne skupine
Table 4. Type of surgery in patients with BAV and severe hemodynamic changes, arranged according to age groups

| Operacija na valvuli / dob (g.) Operations on valve/age (y) | 0 – 6 | 7 – 11 | 12 – 18 | N | % operacija u skupini % operations in group | % djece u skupini % of children in group |
|--|-------|--------|---------|----|--|---|
| Balonska dilatacija Ao / Balloon dilatation Ao | 10 | 9 | 9 | 28 | 35,9 | 19,6 |
| Komisurotomija / Commissurotomy | 4 | 3 | 12 | 19 | 24,4 | 13,3 |
| Valvuloplastika / Valvuloplasty | 0 | 2 | 4 | 6 | 7,7 | 4,2 |
| Operacija prema Rossu / Ross operation | 1 | 1 | 6 | 8 | 10,3 | 5,6 |
| Mehanička ao. valvula / Mechanical valve | 0 | 0 | 3 | 3 | 3,8 | 2,1 |
| Biološka ao. valvula / Biological valve | 0 | 0 | 2 | 2 | 2,6 | 1,4 |
| Operacija prema Bentallu / Bentall operation | 0 | 0 | 1 | 1 | 1,3 | 0,7 |
| Resekcija subao. memb. / Subaortic membrane resection | 3 | 3 | 5 | 11 | 14,1 | 7,7 |
| Ukupno / Total | 18 | 18 | 42 | 78 | 100 | N = 143 |



Legenda / Legend: BAV – bikuspidalna aortalna valvula / bicuspid aortic valve, CoA – koarktacija aorte / coarctation of the aorta, AS – aortalna stenozna / aortic stenosis, AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency, DAA – dilatacija uzlazne aorte / dilatation of the ascending aorta, CAF – koronarna arterijska fistula / coronary arterial fistula, LCA – lijeva koronarna arterija / left coronary artery

Slika 4. Raspodjela bolesnika s BAV-om i dilatacijom ascendentne aorte (DAA) prema drugim grješkama izlaznog dijela lijeve klijetke (LVOT)
Figure 4. Distribution of patients with BAV and dilatation of the ascending aorta (DAA) in relation to other left ventricular outflow tract (LVOT) defects

patološka dilatacija aorte (z-zbroj > 4).⁹ Premda se u literaturi javljaju i radovi koji upozoravaju na patološki nalaz BAV-a već intrauterino te na povezanost BAV-a s patološkom dilatacijom uzlazne aorte neposredno nakon rođenja,^{10–13} ozbiljnijih i opsežnijih studija o BAV-u u dječjoj dobi još nema. Povezanost BAV-a s grješkama LVOT-a studirana je vrlo opsežno u genetičkim studijama. Utvrđena je kompleksna heterogeničnost, odnosno utjecaj više različitih gena na pojavu jedne skupine prirodnih srčanih grješaka, u ovom slučaju opstruktivskih lezija izlaznog trakta lijeve klijetke: HLHS-a, AVS-a, BAV-a i CoA. Uvelike pomaže ehokardiografija na osnovi koje se može posumnjati na genski uvjetovan poremećaj. Iako se u rutin-

skom radu pedijatrijskog kardiologa svaki PSG zasebno dijagnosticira i liječi, postoje dokazi da su spomenute lezije LVOT-a usko povezane s genskim podrijetlom. Prema *Baltimore-Washington-Infant study*, nalaz BAV-a, AVS-a, CoA i HLHS-a znači rizik da će roditelji prenijeti jednu od ovih grješaka na dijete već u idućem koljenu (6 – 8%).¹⁸ Rizik od pojave HLHS-a kod blizanaca čija majka ima AS, BAV ili CoA jest 8%, a vjerojatnost da će imati neku drugu srčanu grješku iz te je skupine 22%.⁴ Ista skupina autora dokazala je da je HLHS genski uvjetovan i usko povezan s BAV-om.⁴ Izrada obiteljskog stabla u 10 obitelji kod kojih su se pojavljivale srčane grješke što pripadaju opstruktivskim lezijama lijevog srca pokazala je jasnu međusobnu povezanost HLHS-a, abnormalnosti u izgledu i funkciji aortalne valvule (najčešće bikuspidalna), aortopatije (dilatacija uzlazne aorte) i koarktacije aorte. Etiologija HLHS-a svojedobno je pripisivana nasljednoj sklonosti prematnog zatvaranja foramena ovale, nakon čega slijedi hipoplazija lijevih srčanih šupljina zbog smanjenog protoka. Ipak, na osnovi tvrdnje da je HLHS posljedica malformacije (aplazije-displazije) aortalne valvule, u literaturi slijede tvrdnje o teškoj stenozni aortalne valvule *in utero* kao uzroku razvoja HLHS-a.⁵ K tomu, HLHS je povezan s učestalim citogenetičkim abnormalnostima kod Turnerova i Jacobsenova sindroma, a nađena je i heterozigotna mutacija na NKX2.5 i GJA1 u malog broja bolesnika.²⁵ Prema literaturi klinički genetičari nalaze kod lezija LVOT-a 78% izoliranih srčanih bolesti, a tek 22% nekardijalnih sindroma. Nekardijalni sindromi prate se s genetičkog stajališta na poseban način (dismorfologija, daljnje genetičko testiranje), a pri izoliranim kardijalnim lezijama LVOT-a nalazi se već u sljedećem koljenu jedna od ljevostranih srčanih lezija kod 20% potomaka u obitelji. Stoga je svim članovima tih obitelji nužno uz genetički nadzor provesti kardiološki probir (ehokardiografija za sve članove obitelji).²⁶ Ovo su razlozi zbog kojih su indicirane za fetalni kardiološki pregled proširene na obitelji s BAV-om, odnosno grješkama LVOT-a. Zbog slutnje o kompleksnom načinu nasljeđivanja HLHS-a i BAV-a obavljena je neparametrijska obiteljska analiza genoma.^{29,30} Hipoplastično lijevo srce povezano je s kromosomskim regijama 10q22 i 6q23 s maksimalnim logaritmom povezanosti (LOD-zbroj) 3,2, odnosno 3,1, što upućuje na genetičku heterogenost HLHS-a (*LOD score = logarithm of odds*), označava procjenu stupnja povezanosti – *adjustment*

of linkage strenght – u ovom slučaju poligenkog utjecaja na pojavu grješaka LVOT-a, konkretno HLHS-a i BAV-a.^{4-6,16,31,32}

Želeći prikazati razinu razmišljanja o BAV-u u pedijatrijskoj kardiologiji, prikazali smo sve grješke LVOT-a koje bi mogle imati zajedničku etiopatogenezu s BAV-om. Našli smo da je bikuspidalnoj aortalnoj valvuli najčešće pridružena koarktacija aorte (32,6%), a ako se uzmu u obzir i bolesnici sa SS-om te oni koji imaju ASD II i perimembranozni VSD, onda se broj povećava na 42,7% (vidi tablicu 1.). Od ukupnog broja bolesnika s pridruženom koarktacijom aorte u većine dolazi izolirana koarktacija, što znači da 42,7% bolesnika s izoliranom CoA ima BAV. Neki autori navode da 50 – 75% pacijenata s CoA ima BAV.³³ Vlastito istraživanje koarktacija u retrospektivnoj studiji u našem Centru pokazuje pridruženost BAV-a izoliranoj CoA u 40,8% bolesnika.³⁴ Kod nekih sindromnih bolesti postoji BAV s lezijama ulaznog i izlaznog dijela lijeve klijetke; Shoneov sindrom s multiplim ulaznim (displazija i stenoza mitralne valvule, supramitralna membrana) i izlaznim lezijama lijeve klijetke (subaortalna stenoza, valvularna stenoza, koarktacija),^{35,36} Williams-Beurenov sindrom (supravulvarna stenoza različita oblika) te Turnerov sindrom (koarktacija).³⁷ Druge srčane grješke pridružene BAV-u jesu VSD, PDA ili ASD i sugeriraju globalni poremećaj u razvoju srca, dapače, neki radovi svrstavaju i anomalije koronarnih arterija u ukupnu kompleksnost problema BAV-a.³⁸⁻⁴¹ U svojem smo radu našli 7 (3%) bolesnika sa SS-om i troje djece (1,3%) s rijetkim pridruženim koronarnim anomalijama (dvoje s koronarnim arterijskim fistulama i jedno s anomalnim ušćem LCA) (tablica 1. i slika 3.).

Nalaz BAV-a u djece ne bi se smio zanemariti jer je poznato da se u Americi učini na aortalnoj valvuli oko 100.000 operacija na godinu i to je najčešća operacija u pacijenata s OPSG-om.^{27,28} Glavni se problemom kod BAV-a smatra moguća progresivna dilatacija uzlazne aorte do razmjera aneurizme, s mogućom disekcijom u krajnjem ishodu. Iako su komplikacije u dječjoj dobi rijetke, još nije jasno kada treba započeti probir. Pojam »bikuspidalna aortopatija« još nije sasvim uvriježen u praksi, ali se sve češće javlja u literaturi. On podrazumijeva razvoj stenozu i insuficijencije samog BAV-a, ali i dilataciju samo nekih ili svih segmenata proksimalne aorte, od korijena do aortalnog luka.^{1,2,3} Učestalost dilatacije uzlazne aorte kod BAV-a varira prema literaturi od 20 do 84% kod odraslih, ovisno o kriterijima, metodi istraživanja i načinu mjerenja, kao i heterogenim etiopatogenetskim čimbenicima.^{1,2,42,43} Danas se zna da DAA počinje rano i može se naći već intrauterino¹³ te se opisuje kao aorta šira od normalne već u novorođenačkoj dobi.² Ehokardiografija je metoda izbora za ocjenu DAA.⁹ S vremenom se uzlazna aorta širi u velikog broja bolesnika, kako slijedi: 56%, 74%, 85%, 91% i 88% kod mladih od 30 godina, 30 – 39 godina, 40 – 49 godina i 50 – 60 godina te starijih od 60 godina. Tu su uvršteni svi bolesnici neovisno o tome je li proširen anulus, aortalni korijen, tubularna aorta ili luk aorte.⁴² Najnovija stajališta o odnosu tipa BAV-a i DAA rezultat su istraživanja na odraslima. Tip 1 dilatacije uzrokuje u prvom redu tubularnu dilataciju, a najčešće se nalazi uz stenozu valvule u dobi iznad 50 godina.^{2,3,23,44} Dilatacija tipa 2 očituje se dilatacijom uzlazne aorte i luka aorte.^{23,44,45} Tip 3 je izolirana dilatacija aortalnog korijena, vrlo je rijedak, javlja se u muškaraca mlađih od 40 godina, s pripadajućom aortalnom insuficijencijom i pripisuje mu se posebna genska osnova.^{42,45}

Histološke promjene u aortalnoj stijenci, prije nazivane »cistična medijalna nekroza«, posljedica su poremećaja u

strukturi glatkog mišićja aortalne medije. Fibrilin 1 iz stanica glatke muskulature uzrokuje razdvajanje glatkih mišića od ekstracelularnog matriksa, što dovodi do otpuštanja matričnih metaloproteinaza (MMPs) i njihovih tkivnih inhibitora. Rezultat toga jest disrupcija matriksa i elastina, a lamelarna fragmentacija dovodi do pojačane apoptoze vaskularnih glatkomišićnih stanica i disrupcije medijalnog sloja, što posljedično remeti strukturalni integritet i fleksibilnost aortalne stijenke.^{1,2,42,46,47} U našoj studiji BAV i dilatacija ascendentne aorte nalaze se i kod djece u svim kombinacijama grješaka LVOT-a, a najčešće u kombinaciji s AS-om (vidi tablicu 1. i sliku 4.).

Valja se podsjetiti da se aorta i plućna arterija razvijaju iz zajedničke osnove (zajednički trunkus) iz koje se spiralnim pregrađivanjem međusobno razdvajaju. Neki autori smatraju da i bikuspidalna aortopatija etiopatogenetski spada u konotrunkalne anomalije i da je mogući uzrok dilatacije aorte poremećaj migracije stanica iz neuralnoga grebena u osnovu za aortu. Zato se sve veća pozornost usmjerava i na funkciju pulmonalne valvule, odnosno trunkusa plućne arterije.^{46,48,49} S tog stajališta valjalo bi operaciju prema Rossu kod bolesnika s BAV-om odbaciti kao operaciju izbora jer se kod neoortalne strukture mogu očekivati istovjetne promjene kao i na izvornoj aortalnoj strukturi.^{1,2,42,50} Iako hemodinamski čimbenici utječu na ekspresiju grješke (npr. DAA), važnost genskih čimbenika očituje se u činjenici da je dilatacija aorte redovita pojava kod BAV-a; postoji neovisno o arterijskom tlaku, visini gradijenta, ejectiveskoj frakciji lijeve klijetke pa i u pacijenata koji imaju funkcionalno normalan BAV,^{1,2,7} a progresija i prevalencija iste su, neovisno o težini AS-a.^{42,51}

Najčešća komplikacija BAV-a jest AS. Fetus može preživjeti tešku aortalnu stenozu jer pretežiti dio srčanog izbačaja *in utero* preuzima desna klijetka, a nakon rođenja ta su djeca dovedena u rizik zbog kardiovaskularne insuficijencije. Danas su mogući i prematurna dijagnoza i liječenje.¹⁰

Djeca kojoj je već u novorođenačkoj dobi dijagnosticiran AS imaju najtežu prognozu.^{52,53} Budući da u dječjoj dobi rijetko nalazimo kalcifikaciju BAV-a, balonska je dilatacija metoda izbora u liječenju za tu dobnu skupinu. U jednoj studiji (Joint Study of the Natural History of Congenital Heart disease) trećina djece s BAV-om povećala je tijekom praćenja od 4 do 8 godina LV-AO-gradijent na kateterizaciji.⁵⁴ Čini se da bolest može progredirati i kod djece kod koje su hemodinamske promjene ispočetka blage. Čak 20% djece iz skupine koja je praćena u duljem razdoblju, a čiji je početni gradijent bio viši od 25 mmHg, trebalo je tijekom tog razdoblja neku intervenciju.⁵⁵ Isto se tako izvješćuje da djeca koja ispočetka imaju blagu aortalnu stenozu (s gradijentom ispod 20 mmHg), u 20% imaju blagu stenozu i nakon 30. godine života.⁵⁶ Dob je primarna determinanta u razvoju progresije valvularne stenozu. U odraslih započinje kalcifikacija bikuspidalne aortalne valvule koja se bitno ne razlikuje od kalcifikacije normalne, trikuspidalne valvule. To je aktivni proces koji je možda potican endotelnom disfunkcijom i inflamacijom, depozicijom lipoproteina te kalcifikacijom i osifikacijom aortalne strane valvularnih kuspisa.⁵⁷ Turbulencija uzrokovana stenozom dodatno pridonosi bržoj kalcifikaciji i fibrozi.⁵⁸ Kalcifikacija obično počinje prema 40-im godinama. Uočeno je da se kalcifikacija brže razvija u pacijenata s anteroposteriornom orijentacijom sraštenja kuspisa. U djece je, čini se, aortalna valvularna bolest najjače izražena kao stenoza ako su srasli desni koronarni i nekoronarni kuspis,^{59,60} ali neke studije ipak ne

potvrđuju mišljenje da je način kooptacije odgovoran za proces stenozu.^{7,22}

Uzmemo li u obzir spoznaju da je AS najčešći (62%) i gotovo uvijek progresivan, a da je AI uvijek blag ili vrlo rijetko hemodinamski važan, stenozu valja posvetiti najveću pozornost. Izolirani AS našli smo u 11% bolesnika (slično kao i insuficijenciju), a u 14,66% bolesnika uz AS našli smo DAA. DAA smo našli češće kod AS-a nego kod AI, što znači da je poststenotičko vrtloženje važan čimbenik u nastanku DAA (vidi tablicu 1. i sliku 4.). Hemodinamsko značenje insuficijencije kod BAV-a različito je prikazano u literaturi.^{61,62,63} Tek 3 – 6% bolesnika ima zbog insuficijencije neku operaciju.^{64,65} Svi se ovi podaci odnose na odraslu dob.^{3,42,66}

Dilatacija aorte može uzrokovati simptome već u dječjoj dobi.^{67,68,69} I kod funkcionalno normalnog BAV-a nalaze se širi aortalni prsten, sinus i proksimalna ascendentna aorta nego kod normalne trikuspidalne aortalne valvule.⁷⁰ Ove razlike perzistiraju usprkos normalizaciji sistoličkog i dija-stoličkog tlaka, brzine u uzlaznoj aorti i ejekcijskog vremena lijeve klijetke.⁷¹ U 28% djece s BAV-om dilatirani su Valsalvini sinusi, nakon 9 godina praćenja prevalencija se povećava na 45%, a srednje povećanje aortalnih sinusa iznosi 2 mm na godinu.⁸ Sva istraživanja pokazuju da je najvažniji čimbenik za patološku dilataciju aorte dob.^{8,71,72} U vlastitim zapažanjima našli smo dilataciju uzlazne aorte kod stenotičnog BAV-a već intrauterino i neposredno postpartalno u djeteta s opstrukcijskim oblikom Ebsteinove anomalije i višestrukih muskularnih defekata interventrikularnog septuma.¹³

Usprkos komplikacijama dvije velike serije pokazale su da se u suvremenoj medicini preživljenje odraslih s BAV-om ne razlikuje od vremena preživljenja u općoj populaciji. Kod asimptomatskih bolesnika 10-godišnje preživljenje je 96%,⁷ a kod simptomatskih bolesnika 20-godišnje je preživljenje 90%.⁸

Zaključak

Bikuspidalna aortalna valvula prirođena je srčana grješka uvjetovana genskim čimbenicima, na osnovi koje se razvijaju progresivne hemodinamske promjene u izlaznom dijelu lijeve klijetke, u prvom redu kao opstrukcijske lezije. U dijela bolesnika potrebni su intervencijski ili kardiokirurški zahvati već u dječjoj dobi. Bikuspidalnu aortalnu valvulu valja uključiti u epidemiološke studije prirođenih srčanih grješaka.

Kratice:

BAV – bikuspidalna aortalna valvula
/ Bicuspid aortic valve
PSG / CHD – prirodene srčane grješke
/ Congenital heart disease
LVOT(O) – izlazni trakt lijeve klijetke
(opstrukcijska lezija)
/ Left ventricular outflow tract – obstruction
HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca
/ Hypoplastic left heart syndrome
AS – aortalna stenozu / Aortic stenosis
AI – aortalna insuficijencija / Aortic insufficiency
DAA – dilatacija ascendentne aorte
/ Dilatation of the ascending aorta
CoA – koarktacija aorte / Coarctation of the aorta
SS – Shoneov sindrom / Shone syndrome
OPSG / GUCH – odrasli s prirođenom srčanom grješkom
/ Grown up congenital heart disease

ASD – atrijski septalni defekt / Atrial septal defect
VSD – ventrikularni septalni defekt
/ Ventricular septal defect
PDA – perzistirajući Botallov duktus
/ Persistent ductus arteriosus
LCA – lijeva koronarna arterija / Left coronary artery

LITERATURA

1. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900–4.
2. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789–800.
3. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–9.
4. Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S, Tabangin ME, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1065–71.
5. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH i sur. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 2007; 121:275–84.
6. McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM i sur. Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:811–9.
7. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF i sur. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117:2776–84.
8. Tzemos N, Therrien J, Yip J i sur. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317–25.
9. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, Nasir K, Dietz HC, Ravekes WJ, Thompson R, Spevak PJ. Progressive Dilatation of the Ascending Aorta in Children With Isolated Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol* 2007; 99:978–83.
10. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW i sur. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004;110:2125–31.
11. Moller JH, Nakib A, Eliot RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of life. *J Pediatr* 1966;69:728–34.
12. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol* 1993;42:217–23.
13. Malčić I. Dilatacija uzlazne aorte i stenozu bikuspidne aortne valvule u fetalnoj i ranoj neonatalnoj dobi kod djeteta s opstrukcijskim oblikom Ebsteinove anomalije; poremećaj apoptoze kao mogući etiopatogenetski čimbenik. Usmeno priopćenje.
14. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt S, Towbin JA, Belmont JW, Cole SE. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2886–93.
15. Garg V, Muth AN, Ransom JF i sur. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437:270–4.
16. Malčić I, Dasović-Buljević A, Grgat J. Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijevog srca (Genetics in the understanding of the hypoplastic left heart syndrome). *Paediatr Croat* 2013;57:349–55.
17. Aboulhosn J, Child JS. Left Ventricular Outflow Obstruction. Subaortic Stenosis, Bicuspid Aortic Valve, Supravalvar Aortic Stenosis, and Coarctation of the Aorta. *Circulation.* 2006;114:2412–22.
18. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA (ur.). Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1993, str. 36–41.
19. Ronjić-Putarek N, Malčić I. Epidemiologija prirođenih bolesti srca u Hrvatskoj – Multicentrična nacionalna studija, 1995–2000. *Liječ Vjesn* 2003;125:232–41.
20. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr.* 2010;169:543–50.
21. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P i sur. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44 (8):1648–51.
22. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system of the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(5):1226–33.
23. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136: 937–42.

24. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK i sur. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94(12):1634–8.
25. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A i sur. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest* 1999;104:1567–73.
26. Kerstjens-Frederikse WS, Du Marchie Sarvaas GJ, Ruiter JS i sur. Left ventricular outflow tract obstruction: should cardiac screening be offered to first-degree relatives? *Heart* 2011;97:1228–32.
27. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D i sur. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104–12.
28. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138–43.
29. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:290–6.
30. Huntington K, Hunter AGW, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1809–12.
31. Hinton RB Jr, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1590–5.
32. Hinton RB, Yutzey KE, Benson DW. Congenital heart disease: genetic causes and developmental insights. *Prog Ped Card* 2005;20:101–11.
33. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ i sur. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 2003;89:1074–7.
34. Malčić I, Kniewald H, Jelić A i sur. Koarktacija aorte kod djece u 10-godišnjoj kliničkoj epidemiološkoj studiji: dijagnostičko i terapijsko razmatranje. Coarctation of the aorta by children in 10-year epidemiologic study: diagnostic and therapeutic consideration. *Liječ Vjesn U tisku*.
35. Brenner JJ, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Dis Child* 1989;143:1492–4.
36. Bolling SF, Iannettoni MD, Dick M 2nd, Rosenthal A, Bove EL. Shone's anomaly: operative results and late outcome. *Ann Thorac Surg* 1990;49:887–93.
37. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101:E11.
38. Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation* 1975;52:292–6.
39. Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42:57–9.
40. Rashid A, Saucedo JF, Hennebry TA. Association of single coronary artery and congenital bicuspid aortic valve with review of literature. *J Interv Cardiol* 2005;18:389–91.
41. Malčić I, Bertić M, Eicken A i sur. Kongenitalne koronarne arterijske fistule: kliničko i terapijsko razmatranje. Congenital Coronary Artery Fistulas: Clinical and Therapeutic Consideration. *Liječ Vjesn. U tisku*.
42. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119:880–90.
43. Della Corte A, Bancone C, Quarto C i sur. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:397–404.
44. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 2007;99:686–90.
45. Girdauskas E, Disha K, Raisin HH, Secknus MA, Borger MA, Kuntze T. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:832–7.
46. Fedak PW, de Sa MP, Verma S i sur. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797–806.
47. Ikonomidis JS, Ruddy JM, Benton SM Jr i sur. Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:457–63.
48. de Sa M, Moshkovitz 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.
49. Clark EB, Nakazawa M, Takao A (eds). Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: Twenty Years of Progress in genetics and Developmental Biology. 2. izd. Futura Publishing Company Armonk, NY. 2000.
50. Fedak PW, David TE, Borger M, Verma S, Butany J, Weisel RD. Bicuspid aortic valve disease: recent insights in pathophysiology and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:295–308.
51. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2288–95.
52. Hastreiter AR, Oshima M, Miller RA, Lev M, Paul MH. Congenital aortic stenosis syndrome in infancy. *Circulation* 1963;28:1084–95.
53. Moller JH, Nakib A, Eliot RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of life. *J Pediatr* 1966;69:728–34.
54. Wagner HR, Ellison RC, Keane JF, Humphries OJ, Nadas AS. Clinical course in aortic stenosis. *Circulation* 1977;56:147–56.
55. Keane J, Driscoll D, Gersony W. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvular stenosis. *Circulation* 1993;87:116–27.
56. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol* 1993;42:217–23.
57. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348–51.
58. 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.
59. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71:322–7.
60. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211–4.
61. Roman MJ, Devereux RB, Niles NW i sur. Aortic root dilatation as a cause of isolated, severe aortic regurgitation. Prevalence, clinical and echocardiographic patterns, and relation to left ventricular hypertrophy and function. *Ann Intern Med* 1987;106:800–7.
62. Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981;47:206–9.
63. Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:977–81.
64. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;69:237–40.
65. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470–522.
66. Hope MD, Hope TA, Meadows AK i sur. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53–61.
67. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98:828–30.
68. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;94:1337–40.
69. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006;98:1096–102.
70. Ceccomi M, Manfrin M, Moraca A i sur. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95:292–4.
71. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammass NM i sur. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:351–6.
72. Della Corte A, Bancone C, Quarto C i sur. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:397–404, discussion 404–5.
73. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A i sur. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1773–6, discussion S1792–9.
74. Davies RR, Gallo A, Coady MA i sur. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169–77.
75. Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:892–3.
76. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663–70.