

# Valva aórtica bicúspide: fundamentos teóricos e clínicos para substituição simultânea da aorta ascendente

*Bicuspid aortic valve: theoretical and clinical aspects of concomitant ascending aorta replacement*

Mauro Paes Leme DE SÁ<sup>1</sup>, Eduardo Sergio BASTOS<sup>2</sup>, Henrique MURAD<sup>3</sup>

RBCCV 44205-1079

## Resumo

A valva aórtica bicúspide (VAB) está associada à ectasia ânulo-aórtica, aneurisma e dissecação da aorta ascendente. A alta incidência desta malformação congênita e doença da aorta sugere íntima relação entre os fenômenos. Anormalidades ocorrendo em diferentes fases da migração das células da crista neural podem ser responsáveis pela ocorrência em anormalidades na valva aórtica, na camada média da aorta ascendente e nos vasos do arco aórtico. Estudos prévios revelam que mesmo indivíduos com VAB normal ou com disfunção leve podem apresentar dilatação da raiz aórtica. Os autores acreditam que somente as alterações hemodinâmicas produzidas por uma VAB sem estenose ou insuficiência parecem ser insuficientes para as graves complicações vasculares observadas nos portadores de VAB. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os achados moleculares e histológicos desta doença. Encontramos a redução da fibrilina-1 na aorta ascendente e artéria pulmonar como possível causa. Histologicamente, a aorta ascendente pode apresentar necrose cística da média e fragmentação elástica, semelhante àquela encontrada em portadores de síndrome de Marfan. Vários autores atualmente recomendam que em se operando um paciente com VAB, especialmente aqueles com insuficiência aórtica, mesmo na presença de uma discreta dilatação (45 mm) deve-

se substituir a valva aórtica e a aorta ascendente concomitantemente quando a expectativa de vida exceder 10 anos, para se prevenir futuros aneurismas ou rupturas.

**Descritores:** Valva aórtica. Aneurisma da aorta torácica. Insuficiência da valva aórtica. Aorta, patologia.

## Abstract

Bicuspid aortic valve (BAV) is associated with annulo-aortic ectasia, dissection and ascending aortic aneurysm. The high incidence of this congenital malformation and aortic disease suggests a close correlation between the two phenomena. Abnormalities in different phases of cell migration of the neural crest might be responsible for the occurrence of abnormalities in the aortic valve, media layer of the ascending aorta and vessels of the aortic arch. Previous studies have shown that patients with normal BAV or slight dysfunction may present with dilation of the aortic root. The hemodynamic changes caused by BAV without stenosis or insufficiency seem to be an insufficient explanation for these findings. Several mechanisms have been proposed to explain the molecular and histological aspects of this disease. We found a reduced fibrillin-1 content in both ascending aorta and pulmonary trunk as a possible cause. Histologically, the

1. Doutorado, Clinical and Research Fellowship na Universidade de Toronto, Canadá; Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Doutorado, Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
3. Doutorado, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Universitário Clementino Fraga Filho – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## Correspondência:

Mauro Paes Leme. Av. Marechal Câmara 160, Sala 521 – Centro – Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP 20020-080.  
E-mail: mpaesleme@oi.com.br

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital

Artigo recebido em 14 de outubro de 2008  
Artigo aprovado em 6 de abril de 2009

ascending aorta can present cystic medial necrosis and elastic fragmentation, similar to Marfan's disease. Some authors concluded that many patients, mainly those with aortic regurgitation, should have the aortic valve and the ascending aorta replaced at the same procedure, even if a mild dilatation (45 mm) is present in patients with BAV if life expectancy is

anticipated to be greater than 10 years to prevent further aneurysms or ruptures.

**Descriptors:** Aortic valve. Aortic aneurysm, thoracic. Aortic valve insufficiency. Aorta/pathology.

## INTRODUÇÃO

Frequentemente, encontramos divergência de opiniões sobre o tratamento cirúrgico ideal a ser oferecido aos portadores de valva aórtica bicúspide (VAB). Um número significativo desses pacientes apresenta, além da disfunção valvar aórtica, diâmetro da aorta próximo ao limite superior da normalidade, outros apresentam ectasia da raiz ou aneurisma da aorta ascendente. Na prática clínica, temos reoperado vários pacientes submetidos a troca valvar aórtica prévia, em períodos relativamente pequenos de tempo, que nos são encaminhados com aneurismas da aorta ascendente e ou da raiz aórtica.

Na última década, um número razoável de artigos na literatura de língua inglesa trouxe à discussão a complexidade desta doença, vista no passado como uma alteração isolada da morfologia valvar aórtica e cuja presença dos aneurismas associados acreditava-se consequentes às alterações hemodinâmicas somente.

A presente revisão levanta os aspectos embriológicos dessa malformação, discute os achados moleculares e histológicos relacionados à fragilidade da parede aórtica e apresenta a experiência de vários autores no tratamento cirúrgico dos portadores da VAB.

## ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS DA VALVA AÓRTICA BICÚSPIDE E GRANDES VASOS

A apresentação bicúspide da valva aórtica é considerada a anormalidade valvar cardíaca mais comum [1-4]; entretanto, sua morfogênese é ainda motivo de investigação. Sans-Coma et al. [5] concluíram, em modelo animal, que todas as variantes morfológicas se desenvolvem a partir de três coxins mesenquimais: direito, esquerdo e dorsal, após a septação normal do tronco conal. Segundo os autores, a apresentação bicúspide da valva aórtica não é consequência de desenvolvimento impróprio das ilhas tronco-conais, má septação tronco-conal, agenesia dos coxins valvares ou lesão valvar adquirida após valvulogênese normal. A fusão dos coxins direito e esquerdo no início da valvulogênese parece ser o fator-

chave na formação da valva aórtica bicúspide (VAB). Cada valva aórtica adquire sua configuração antes do término do seu processo de formação, além de existir um amplo espectro de fenótipos valvares, variando da condição bicúspide à tricúspide, com estágios intermediários.

A crista neural é responsável pela formação de estruturas cardíacas e não-cardíacas. O ectomesênquima da crista neural cranial, ocupando o III, IV e VI arcos faríngeos, participa da formação das artérias carótidas, do arco aórtico e do ducto arterioso, respectivamente. O tecido músculo-conectivo da túnica média das artérias originárias do arco aórtico derivam da crista neural. Além disso, as células da crista neural desempenham um papel importante na formação do tronco conal. Anomalias ocorrendo em diferentes fases da migração das células da crista neural poderiam ser responsáveis por defeitos isolados ou combinados do arco aórtico, da aorta ascendente e da valva aórtica [6-8].

## ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS DA AORTA ASCENDENTE

Em 1844, já havia sido percebida a particular susceptibilidade da valva aórtica bicúspide (VAB) para processos patológicos, mas pouca importância foi dada a essa observação. Em 1858, Peacock relatou que a VAB tendia a se tornar espessa e calcificada, induzindo primeiro à estenose e, posteriormente, à incompetência. Osler, em 1886, enfatizou a vulnerabilidade da VAB à endocardite infecciosa. Desde então, a tendência a processos infecciosos por essa malformação da valva aórtica foi reconhecida [9].

Estudos patológicos prévios [10-12] apontam a VAB como causa mais comum de doença valvar aórtica em pacientes com menos de 70 anos de idade, na América do Norte. Também se associa a maior prevalência de coarctação da aorta [13], dissecação aórtica [14], ectasia ânulo-aórtica [4,15-17] e dissecação espontânea das artérias inominada, carótida e vertebral [18].

A alta incidência de indivíduos com malformação congênita da valva aórtica e doença da aorta sugere uma

correlação entre os dois fenômenos [18-20]. Larson e Edwards [21] demonstraram, em estudo anatômico, que o risco de dissecação aórtica foi 9 vezes maior nos indivíduos portadores de VAB e 18 vezes maior nos portadores de valva aórtica unicomissural, quando comparados aos indivíduos com valva aórtica normal, considerando a malformação valvar como fator de risco independente para dissecação aórtica. Essa mesma investigação apontou para o fato de que a degeneração da camada média da aorta não é determinada pelo estado funcional da valva aórtica ou hipertensão arterial sistêmica.

A outra doença que compromete de forma grave a camada média da aorta é a síndrome de Marfan, cujas manifestações oculares e esqueléticas foram descritas por Antoine Marfan, em 1896. Etter e Glover, em 1943, e Bear posteriormente apontaram as graves manifestações cardiovasculares desta síndrome de caráter autossômico dominante [22]. Somente mais de 50 anos após sua descrição, observou-se que o desenvolvimento e posterior ruptura de aneurisma da aorta ascendente eram a maior complicação a ser tratada para resguardar a vida dos portadores desta síndrome, com redução da expectativa de vida a um terço. As complicações vasculares resultam da fragilidade do tecido conectivo [23,24], em consequência da redução de fibrilina-1 na matriz vascular.

As investigações sobre a síndrome de Marfan apontaram o fato de que o produto genético afetado estaria expresso em estruturas comuns a diferentes sistemas orgânicos, permitindo o aparecimento de anormalidades esqueléticas, oculares e cardiovasculares, o sistema microfibrilar [25,26]. As principais complicações cardiovasculares incluem dilatação da raiz aórtica, dilatação ou dissecação da aorta ascendente. A insuficiência cardíaca pode ocorrer associada à insuficiência das valvas mitral e tricúspide na forma infantil da doença, resultante da perda de sustentação do esqueleto fibroso do coração [27-29]. De forma intrigante, as alterações histológicas encontradas na camada média da aorta de portadores de síndrome de Marfan (fragmentação das fibras elásticas, necrose cística da média ou acúmulo de mucopolissacarídeos e desorganização das células musculares lisas) são inespecíficas e comumente descritas, com intensidade próxima àquelas encontradas em alguns portadores de VAB e aneurismas da aorta ascendente.

McKusick [30] relatou a associação entre a valva aórtica bicúspide e necrose cística da média ou necrose cística de Erdheim na aorta. Holman [31] acreditava que as alterações histológicas da parede aórtica resultassem da turbulência e do impacto do fluxo de alta velocidade, em consequência à presença de uma valva morfológicamente alterada; posteriormente outros investigadores demonstraram que tais alterações ocorriam em portadores de VAB com função normal ou com alterações funcionais mínimas [4,32,33]. O

próprio McKusick [30] questionou o estresse hemodinâmico como fator causador das alterações histológicas, uma vez que estas também foram encontradas no segmento abdominal da aorta, artérias mesentéricas, artéria subclávia e, curiosamente, na artéria pulmonar.

Pachulski et al. [4] demonstraram a ocorrência de dilatação da raiz aórtica em portadores de VAB normal ou com estenose mínima, cujo gradiente sistólico era menor que 25 mmHg. Hahn et al. [32] confirmaram esses achados e acrescentaram que o fenômeno ocorria independente da idade. Keane et al. [33] apontaram a hipótese da dilatação aórtica resultar primariamente de doença intrínseca da parede deste vaso e sugerem que a regurgitação da valva aórtica possa desempenhar papel facilitador no desenvolvimento desse processo. Entretanto, esse estudo apresenta uma associação entre diâmetro da raiz aórtica e sexo masculino, idade e aumento de superfície corpórea.

Os achados histológicos da síndrome de Marfan são inespecíficos e já haviam sido descritos por vários autores em portadores de VAB [30,34-37]. Sua intensidade é que parece diferir desde alterações brandas encontradas em indivíduos jovens e sadios até variações externas como aquelas descritas em portadores da síndrome de Marfan. Entretanto, acreditamos resultar da síntese inadequada da proteína responsável pelo esqueleto microfibrilar do tecido elástico e do esqueleto fibroso do coração, a fibrilina-1 [38].

Apesar de outras proteínas constituírem as microfibrilas associadas a elastina, a fibrilina-1 é mais intensamente investigada entre elas, devido à sua associação com esta síndrome [39]. Sabe-se também que esta glicoproteína é o principal componente das estruturas microfibrilares da matriz extracelular e também funciona como um arcabouço para deposição da elastina [40].

McKusick também foi o primeiro a descrever a associação entre a VAB e a necrose cística na camada média da artéria pulmonar. À exceção deste caso relatado por ele, a possibilidade do envolvimento da artéria pulmonar nessa malformação congênita, envolvendo a valva aórtica, a aorta ascendente e a artéria pulmonar, nunca havia sido investigada. Durante a condução de estudo publicado por David et al. [41], observamos que cinco portadores de VAB, submetidos a operação de Ross, apresentaram dilatação do auto-enxerto pulmonar. Esse fato, associado ao conhecimento da origem embriológica comum das raízes aórtica e pulmonar, levou à extensão daquela pesquisa à estrutura molecular dos grandes vasos da base, confirmando a redução da fibrilina-1 na aorta ascendente e artéria pulmonar dos portadores de VAB em comparação com os indivíduos portadores de valva aórtica tricúspide normal ou doente, além do aumento de atividade da metaloproteinase 2, enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da matriz elástica [38]. Mais intrigante ainda foi o achado que estas alterações não apresentavam

relação com a idade e que não houve alteração na diferença na quantidade de colágeno ente os grupos estudados.

Schmid et al. [42], avaliando apoptose nas células musculares lisas dos grandes vasos em portadores de VAB, não descrevem ser a dilatação do auto-enxerto pulmonar resultado de processos histopatológicos ou moleculares intrínsecos da parede dos vasos. Da mesma forma, Della Corte et al. [43], estudando apenas portadores de estenose aórtica, concluíram que o desarranjo das células musculares lisas e a apoptose são secundários ao stress gerado pelo fluxo. A presença da estenose aórtica e aneurisma parece não estar relacionada com redução de colágeno na aorta dos portadores de VAB, confirmando nossos achados.

Cotrufo et al. [44] analisando a composição da matriz extracelular, em diferentes sítios da aorta ascendente, descreveram redução de colágeno tipo I e III nos portadores de VAB com dilatação da aorta e insuficiência aórtica em relação aos espécimes normais obtidos de doadores para transplante e portadores de VAB com estenose.

Apesar de estudos aparentemente conflitantes, a experiência clínica sugere que o grupo de portadores de VAB e aneurisma da aorta ascendente pode ser um grupo heterogêneo, formado por indivíduos que apresentem ectasia ou verdadeiros aneurismas da raiz aórtica ou ainda outros que apresentem seios aórticos relativamente normais, com aneurismas da aorta ascendente a partir da junção sinotubular. As diferentes localizações anatômicas dessas complicações vasculares podem refletir diferentes mecanismos, ou ainda diferente intensidade da mesma manifestação fenotípica, resultando em implicações terapêuticas distintas [45].

As evidências apontam para o fato de que as complicações vasculares podem representar parte de uma malformação mais complexa. Nesses casos, as alterações histológicas dos vasos não seriam primariamente causadas por alteração de fluxo, mas como consequência de alterações estruturais profundas [37,38] determinada durante a formação embrionária. Acredita-se que diferentes mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia da doença aórtica e estes podem ser influenciados, mas não determinados, pelo estado funcional valvar.

#### IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA CIRURGIA VALVAR AÓRTICA E AORTA ASCENDENTE

As alterações moleculares e histológicas nos vasos da base de portadores de VAB, apesar de etiologia controversa, foram reconhecidas como importantes critérios para definição do tratamento cirúrgico, tal qual ocorre em portadores da síndrome de Marfan. Essas alterações, apesar de semelhantes, diferem na intensidade das manifestações laboratoriais e clínicas.

Segundo Yasuda et al. [46], a substituição da valva

aórtica, quer por estenose, quer por insuficiência, não evitou a progressiva dilatação da aorta proximal, diferente do que ocorreu nos portadores de valva aórtica tricúspide doente. Os autores também sugerem que, nos portadores de insuficiência aórtica, a dilatação da aorta progride de forma mais acentuada que na estenose valvar.

Russo et al. [47], acompanhando mais de cem pacientes submetidos a troca valvar aórtica, também descreveram maior incidência de morte súbita e dissecação aórtica no grupo portador de VAB, aumento do diâmetro aórtico significativamente maior neste mesmo grupo, sugerindo que a cirurgia profilática para substituição da aorta ascendente concomitante à troca valvar deve ser realizada, mesmo na presença de discreta dilatação da aorta ascendente.

Borger et al. [48], em estudo clínico retrospectivo, avaliando as complicações aórticas em portadores de VAB, concluíram que pacientes portadores de VAB com diâmetro aórtico superior a 45 mm devem ser submetidos a cirurgia combinada, ou seja, troca valvar aórtica e substituição da aorta ascendente para evitar reintervenções por complicações vasculares, sejam elas, dissecações e aneurismas da aorta ascendente.

Brown et al. [49], avaliando pacientes submetidos a operação de Ross, dos quais 48% tinham idade inferior a 19 anos, concluíram que a dilatação do auto-enxerto pulmonar não é comum após este procedimento, com 82% dos pacientes livres de dilatação em 10 anos de seguimento. Comentam, ainda, que a maior causa de insuficiência aórtica em crianças e adultos jovens é a presença da VAB e que um anel aórtico aumentado pode estar associado à dilatação do auto-enxerto, além das falhas técnicas na sua realização.

Artigo publicado por Davies et al. [50], em 2007, sobre a história natural dos aneurismas da aorta ascendente em portadores de VAB exibiu, após seguimento médio de 65,1 meses, que a estenose aórtica representa fator de risco em pacientes com VAB e aneurisma da aorta. Apesar da taxa de crescimento maior dos aneurismas neste subgrupo, a incidência de ruptura, dissecação ou morte foi semelhante ao grupo com valva aórtica tricúspide. Os autores definiram como aneurisma o diâmetro da aorta ascendente superior a 3,5 cm e relatam que aproximadamente metade dos pacientes com VAB não apresentava estenose aórtica, considerando o aparecimento de dilatação aórtica em indivíduos com VAB normofuncionante. Também não se identificou a associação do desenvolvimento de aneurismas e a idade dos pacientes. Este baixo índice de complicações da aorta ascendente pode ter sido influenciado por período de seguimento médio relativamente curto, apenas 65,1 meses.

Russo et al. [47] observaram incidência de complicações na aorta significativamente maior nos portadores de VAB comparado ao grupo portador de valva aórtica tricúspide (VAT). Essa diferença ficou somente evidente após um

período de 10 anos de seguimento. Ainda no estudo de Davies et al., foi descrita taxa de intervenção na aorta de 77,1% nos portadores de VAB. Esta taxa de intervenção pode ter influenciado a denominada história natural da doença.

Estudo publicado por Etz et al. [51], incluindo 206 portadores de VAB submetidos a operação de Bentall, revelou dados importantes do ponto de vista clínico: os pacientes eram relativamente jovens, idade média  $53 \pm 14$  anos, 84% do sexo masculino, operados por apresentar VAB com disfunção ou dilatação da raiz aórtica. Do total, 52% apresentavam insuficiência aórtica pura, 26%, dupla-lesão aórtica, e apenas 12% apresentavam estenose aórtica pura. A média do diâmetro aórtico pré-operatório foi 5,5 cm, variando de 3 a 9 cm. Os autores relatam que, nos casos de cirurgia por doença valvar aórtica, associados a um diâmetro da raiz ou aorta ascendente superior a 4,0 cm e expectativa de vida que excedesse 10 anos, a opção foi a substituição simultânea da valva e aorta. Nos casos de pacientes com VAB normofuncionante, a operação de Bentall foi realizada quando o diâmetro da aorta foi igual ou superior a 5,5 cm. Esses dados ratificam nossa impressão de que as alterações histológicas mais graves são detectadas em indivíduos jovens quando estes apresentam insuficiência aórtica associada a aneurismas ou dissecções da aorta ascendente [37].

Estudo publicado por Girdauskas et al. [52] demonstrou maior necessidade de reoperações após tratamento cirúrgico da dissecção da aorta ascendente tipo A, em pacientes não-portadores de síndrome de Marfan, mas que apresentavam graves alterações histológicas na camada média da aorta, em especial necrose cística da média, em comparação ao grupo com alterações histológicas menos intensas.

Recente publicação de Lad et al. [53] descreve os achados ecocardiográficos, cirúrgicos e anatomopatológicos de 29 portadores de VAB e insuficiência mitral associada, submetidos ao tratamento cirúrgico. Os autores relatam a presença de grande folheto anterior da valva mitral com prolapso e anel aórtico dilatado (acima de 30 mm) em 28/29 pacientes. Descrevem, ainda, que 19 apresentavam insuficiência aórtica e 11, aneurisma da aorta ascendente ou raiz aórtica. Finalizam descrevendo a relação embriológica entre o folheto anterior da valva mitral, o triângulo fibroso intervalvar, as cúspides aórticas e a porção fibrosa do trato de saída do ventrículo esquerdo.

Sievers, comentando o trabalho de Lad et al. [53], relata o interesse dos cirurgiões para melhor classificar a VAB e difundir importantes conceitos. Acrescenta ainda que a associação da VAB e insuficiência mitral, com necessidade de tratamento cirúrgico, representa um espectro contínuo de alterações de uma entidade específica, a VAB, associada a fragilidade aórtica e mitral, fusão ou prolapso dos folhetos aórticos associados ou não à insuficiência aórtica, dilatação da aorta ascendente associada ou não à dilatação dos seios de Valsalva, desalinhamento do seio não-coronariano em

relação ao trato de saída do VE, dilatação dos triângulos intercomissurais, dilatação do anel aórtico e mitral anterior, aumento do folheto anterior da valva mitral com ou sem prolapso e insuficiência mitral, afetando predominantemente homens. Finaliza seu comentário afirmando que agora há consenso sobre o caráter genético da doença e que a fragilidade tecidual parece ser determinada pela deficiência da matriz e não uma consequência de degeneração.

## CONCLUSÃO

Portadores de valva aórtica bicúspide com disfunção, especialmente com anel aórtico superior a 30 mm, deverão ser submetidos a troca concomitante da aorta ascendente por ocasião da substituição valvar aórtica. Em indivíduos jovens, mesmo na presença de discreta dilatação da aorta (acima de 45 mm) associada principalmente a insuficiência valvar aórtica, um procedimento mais extenso pode ser justificável (Bentall), com o objetivo de se evitar complicações vasculares. Segundo os estudos avaliados, os mecanismos que resultam nas alterações da parede aórtica podem diferir quando funcionalmente a valva aórtica apresenta-se com estenose ou insuficiência. Os portadores de valva aórtica bicúspide operados devem ser acompanhados, por meio de ecocardiograma, de forma mais intensa.

## REFERÊNCIAS

1. Campbell M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br Heart J*. 1968;30(5):606-16.
2. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol*. 1977;39(2):164-9.
3. Roberts WC. Valvular, subvalvular and supra-ventricular aortic stenosis: morphologic features. *Cardiovasc Clin*. 1973;5(1):97-126.
4. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 1991;67(8):781-2.
5. Sans-Coma V, Fernández B, Durán AC, Thiene G, Arqué JM, Muñoz-Chápuli R, et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat Rec*. 1996;244(4):490-8.
6. Kirby ML. Cardiac morphogenesis: recent research advances. *Pediatr Res*. 1987;21(3):219-24.

7. Nishibatake M, Kirby ML, Van Mierop LH. Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the chick embryo after neural crest ablation. *Circulation*. 1987;75(1):255-64.
8. 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(6):830-6.
9. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26(1):72-83.
10. Peterson MD, Roach RM, Edwards JE. Types of aortic stenosis in surgically removed valves. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109(9):829-32.
11. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(2):119-23.
12. Stephan PJ, Henry AC 3rd, Hebel RF Jr, Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 1997;79(2):166-72.
13. Abbott ME. Coarctation of the aorta of the adult type. *Am Heart J*. 1928;3:381-421.
14. Gore I. Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *AMA Arch Pathol*. 1953;55(1):1-13.
15. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):283-8.
16. Dietz HC, Sood S, McIntosh I. The phenotypic continuum associated with FBN1 mutations includes the Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1214.
17. Fukunaga S, Akashi H, Tayama K, Kawano H, Kosuga K, Aoyagi S. Aortic root replacement for annuloaortic ectasia in Shprintzen-Goldberg syndrome: a case report. *J Heart Valve Dis*. 1997;6(2):181-3.
18. Schievink WI, Mokri MB. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke*. 1995;26(10):1935-40.
19. Lindsay J Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):182-4.
20. Braveman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11(5):501-3.
21. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1984;53(6):849-55.
22. Gott VL, Greene PS, Alejo D, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Eng J Med*. 1999;340(17):1307-13.
23. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Eng J Med*. 1972;286(15):804-8.
24. Baumgartner W, Cameron DE, Redmond M. Operative management of Marfan syndrome: The John Hopkins experience. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1859-60.
25. Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest*. 1992;89(1):79-86.
26. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects*. New York: Wiley-Liss;1993. p.437-68.
27. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. *International Nosology of Hereditary Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29(3):581-94.
28. Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1990;65(18):1230-7.
29. Kielty CM, Davies SJ, Phillips JE, Jones CJ, Shuttleworth CA, Charles SJ. Marfan syndrome: fibrillin expression and microfibrillar abnormalities in a family with predominant ocular defects. *J Med Genet*. 1995;32(1):1-6.
30. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet*. 1972;1(7758):1026-7.
31. Holman E. The obscure physiology of poststenotic dilation; its relation to the development of aneurysms. *J Thorac Surg*. 1954;28(2):109-33.
32. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):283-8.
33. Keane MG, Wieggers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III35-9.
34. Perejda A, Abraham PA, Carnes WH. Marfan's syndrome:

- structural, biomechanical studies of the aortic media. *J Lab Clin Med* 1985;106(4): 376-83.
35. Edwards WD. Congenital heart disease. In: Damjanov I, Linder J, eds. *Anderson's pathology*. 10th ed. St. Luis: Mosby Year Book; 1996. p.1377.
  36. Fukunaga S, Akashi H, Tayama K, Kawano H, Kosuga K, Aoyagi S. Aortic root replacement for annuloaortic ectasia in Shprintzen-Goldberg syndrome: a case report. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(2):181-3.
  37. Sá 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(4):588-94.
  38. Fedak PW, de Sá MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):797-806.
  39. Schaefer GB, Godfrey M. Quantitation of fibrillin immunofluorescence in fibroblast cultures in the Marfan syndrome. *Clin Genet.* 1995;47(3):144-9.
  40. Cleary EG, Gibson MA. Elastin-associated microfibrils and microfibrillar proteins. *Int Rev Connect Tissue Res.* 1983;10:97-209.
  41. David TE, Onram A, Ivanov J, Armstrong S, de Sá MP, Sonnenberg B, et al. Dilatation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):210-20.
  42. Schmid FX, Bielenberg K, Holmer S, Lehle K, Djavidani B, Prasser C, et al. Structural and biomolecular changes in aorta and pulmonary trunk of patients with aortic aneurysm and valve disease: implications for the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(5):748-53.
  43. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surgery.* 2008;135(1):8-18.
  44. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. 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(2):504-11.
  45. Sundt TM 3rd, Mora BN, Moon MR, Bailey MS, Pasque MK, Gay WA Jr. Options for repair of a bicuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1333-7.
  46. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita-Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation.* 2003;108(Suppl 1):II291-4.
  47. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1773-6.
  48. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(5):677-83.
  49. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Incidence of and risk factors for pulmonary autograft dilation after Ross aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5):1781-7.
  50. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr, Elefteriades JA, et al. Natural history of ascending aorta aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1338-44.
  51. Etz CD, Homann TM, Silovitz D, Spielvogel D, Bodian CA, Luehr M, et al. Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1186-93.
  52. Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, Doenst T, Mochalski M, Walther T. Long-term prognosis of type A aortic dissection in non-Marfan patients with histologic pattern of cystic medial necrosis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):972-7.
  53. Lad V, David TE, Vegas A. Mitral regurgitation due to myxomatous degeneration combined with bicuspid aortic valve disease is often due to prolapse of the anterior leaflet of the mitral valve. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):79-82.