****

**Società Italiana Di Ecografia Cardiovascolare, SIEC**

**REGISTRO OSSERVAZIONALE**

**TITOLO:**

**REgistro della Valvola Aortica Bicuspide della Società Italiana di ECografia CArdiovascolare (REBECCA)**

Registro sotto l’egida della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)

Sede legale: via G.B. Sammartini, 5

Milano 20125

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Dr. Paolo Colonna (Presidente)

Dr. Francesco Antonio Benedetto (Presidente Eletto)

Dr. Mauro Giorgi (Segretario)

Dr. Vincenzo Manuppelli (Tesoriere)

Dr. Rodolfo Citro (Consigliere)

Dr. Salvatore Felis (Consigliere)

Dr.ssa Graziana Labanti (Consigliere)

Dr. Alfredo Posteraro (Consigliere)

Dr.ssaKetty Savino (Consigliere)

Prof. Vitantonio Di Bello (Past President)

A cura del Settore Operativo Ricerca della SIEC, responsabile Rodolfo Citro

**Autori del protocollo:** Moreno Cecconi, Salvatore La Carruba, Rodolfo Citro

**Ricercatori principali:** Moreno Cecconi, Stefano Nistri, Salvatore La Carruba, Eduardo Bossone, Francesco Antonini-Canterin, Fabio Chirillo, Rodolfo Citro e Paolo Colonna.

**Tabella dei contenuti**

* 1. **Sinossi**
  2. **Background e razionale**
  3. **Obiettivi e end-points dello studio**
  4. **Disegno dello studio e metodi**
  5. **Selezione della popolazione**
  6. **Selezione dei Centri**
  7. **Criteri di inclusione**
  8. **Criteri di esclusione**
  9. **Visite dei pazienti**
  10. **Valutazione dei familiari di primo grado**
  11. **Variabili acquisite**
  12. **Archiviazione e gestione dei dati**
  13. **Reports sul progresso dello studio**
  14. **Copertura assicurativa**

**1. Sinossi del registro**

**Titolo del Registro:** REgistro della Valvola Aortica Bicuspide della Società Italiana di ECografia CArdiovascolare (REBECCA)

**Disegno del registro**: Il registro REBECCA è un registro osservazionale, no profit, che non modifica la pratica clinica adottata di routine, multicentrico, su scala nazionale ed ha l’obiettivo di acquisire una serie di dati demografici, clinici, di laboratorio, ecocardiografici, radiologici ed anatomici su un’ampia popolazione non selezionata di soggetti con valvola aortica bicuspide (VAB) diagnosticata con ecocardiografia transtoracica, transesofagea o alternativamente con TC, RM o diagnosi introperatoria.

**Obiettivi del registro:** Il registro REBECCA ha l’obiettivo di acquisire una serie di dati clinici, ecocardiografici, radiologici ed anatomici (intraoperatori) su una popolazione non selezionata di soggetti con valvola aortica bicuspide (VAB) raggiungendo una numerosità mai riportata in precedenza su scala nazionale. Lo scopo è quello di analizzare dati relativi ad aspetti specifici ed ancora controversi della VAB, derivanti da un’ampia popolazione di pazienti.

**Popolazione:** Tutti i pazienti ospedalizzati con una diagnosi di VAB o casualmente reperiti con diagnosi di VAB. Nessun dato sarà ottenuto prima che informazioni dettagliate siano state fornite al paziente e che sia stato ottenuto il consenso informato firmato dal paziente.

**Durata del registro:** L’arruolamento prospettico durerà cinque anni con analisi dei dati intermedia a cadenza annuale. L’arruolamento retrospettivo riguarderà i pazienti con VAB valutati a partire dal 01/01/2010 fino al 30/09/2016.

**Criteri di inclusione:**

* Soggetti con valvola aortica bicuspide (VAB) certa, diagnosticata mediante ecocardiografia transtoracica o transesofagea, RM, TC e/o valutazione intraoperatoria nei casi sottoposti a chirurgia. Vanno inclusi tutti i pazienti consecutivi in cui siano soddisfatti i criteri suddetti indipendentemente dalla presenza e dal grado di disfunzione valvolare aortica nonché dalla presenza o meno di aortopatia.
* Pazienti sottoposti a chirurgia valvolare aortica e/o a chirurgia dell’aorta toracica prossimale con conservazione della radice aortica (ovvero pazienti con sostituzione della sola aorta ascendente eventualmente estesa all’ arco aortico).
* Pazienti con indicazione alla chirurgia aortica, ma non operati.

**Criteri di esclusione:**

* Impossibilità di diagnosi certa di VAB.
* Mancato ottenimento del consenso informato.
* Impossibilità ad effettuare il follow-up.

**2. Background e razionale**

La valvola aortica bicuspide (VAB) è la più comune cardiopatia congenita (presente in circa l’ 1% della popolazione generale) la cui storia naturale é caratterizzata da complicanze valvolari (insufficienza, stenosi, endocardite) ed aortiche (dilatazione, aneurisma, sindrome aortica acuta) ed è talora condizionata dall’ associazione con molteplici cardiopatie congenite*.*1-7

Si stima che circa il 25% e circa il 5% dei pazienti affetti da VAB necessiti, rispettivamente, di chirurgia valvolare aortica e di chirurgia aortica nell’arco della propria vita e fino al 50% degli interventi per valvulopatia aortica in età adulta riconoscono questo difetto come causa principale. 8 Le complicanze valvolari (insufficienza, stenosi, endocardite) e vascolari (dilatazione, aneurisma, dissezione) della VAB possono realizzarsi virtualmente ad ogni età. La bicuspidia valvolare aortica si associa frequentemente a dilatazioni aneurismatiche della radice aortica o dell’aorta toracica ascendente e ad altre patologie, come la dissecazione aortica e la coartazione istmica. Queste associazioni sono probabilmente da inquadrare in un complesso disordine dello sviluppo dell’apparato cardiovascolare, che non si limita soltanto alla valvola aortica e per il quale è stata ipotizzata una suscettibilità geneticamente determinata. La VAB è frequentemente aggregata in famiglie, con modalità di trasmissione più spesso autosomica dominante a penetranza variabile, in cui però la morfologia valvolare e la patologia aortica aneurismatica possono essere trasmesse in maniera indipendente. Lo *screening* dei parenti di primo grado è pertanto necessario. La VAB è peraltro più frequente nei parenti di primo grado di pazienti con patologie congenite del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Rispetto all’anatomia della valvola aortica tricuspide (VAT) quella della VAB include la presenza di due cuspidi di dimensioni variamente diseguali (principalmente correlata alla “fusione” di due cuspidi risultante in quella più ampia) e la presenza di un *rafe* che non è tuttavia presente nella totalità dei pazienti. Il *rafe* corrisponde alla regione di fusione delle cuspidi. Sono disponibili diversi schemi di classificazione basati o sulle componenti della cuspide “fusa” [entrambe le cuspidi coronariche (tipo 1, il più comune), cuspide coronarica destra con cuspide non coronarica (tipo 2), cuspide coronarica sinistra con cuspide non coronarica (la variante più rara, pressoché assente in alcune casistiche) o sull’orientamento delle cuspidi alle quali viene descrittivamente associata la presenza del *rafe*. Diversamente da quanto ritenuto in passato, la VAB è più frequentemente associata alla presenza di 3 seni di Valsalva (e non di 2), essendo pertanto la presenza di un triangolo intercuspidale rudimentale, o l’assenza di uno dei 3 triangoli intercuspidali, il vero marcatore anatomico della VAB. 9-13

Sebbene non vi siano attualmente evidenze conclusive circa il significato clinico e prognostico del fenotipo valvolare, vari dati suggeriscono una possibile relazione tra morfologia della VAB, tipo di disfunzione valvolare e caratteristiche della dilatazione aortica; è pertanto opportuno caratterizzare il fenotipo valvolare il più accuratamente possibile.

Dal punto di vista dell’imaging clinico cardiovascolare la diagnosi di VAB si basa su approcci trasversali per visualizzare le cuspidi in sistole e in diastole. L’identificazione dei triangoli intercuspidali non è invece praticabile con le tecniche comunemente in uso. Recentemente è stato sviluppato un approccio con piani ortogonali con risonanza magnetica (RM) che consentirebbe di apprezzare la ridotta altezza del triangolo intercuspidale rudimentale corrispondente al *rafe* di VAB di tipo 114. La tecnica di imaging più frequentemente utilizzata è l’ecocardiografia transtoracica bidimensionale (ETT). Se le immagini sono di qualità adeguata l’ ETT consente una corretta diagnosi di VAB con una sensibilità e specificità > 90 %; tali valori scendono sensibilmente in presenza di immagini di qualità subottimale e/o di calcio. In alcuni pazienti può quindi essere necessario l’utilizzo di ecocardiografia transesofagea, RM o tomografia computerizzata (TC) per una corretta valutazione della morfologia della valvola aortica.14-16

La diagnosi è fattibile nella maggioranza dei casi con ecocardiografia transtoracica; tuttavia il ricorso ad altre metodiche di imaging (ecocardiografia transesofagea, tomografia computerizzata, risonanza magnetica) è necessario in alcuni pazienti per chiarire la morfologia valvolare aortica. Morfologia, segni di degenerazione ed emodinamica valvolari vanno accuratamente identificati e seguiti nel tempo.

La valutazione della presenza e del grado di degenerazione della VAB è un altro importante elemento della caratterizzazione morfologica. 17, 18 Michelena et al. in uno studio su pazienti asintomatici con VAB normofunzionante o minimanente disfunzionante hanno proposto l’impiego di uno score di degenerazione valvolare risultato predittivo di chirurgia valvolare aortica e di eventi cardiovascolari (morte cardiaca, scompenso cardiaco, nuova sintomatologia cardiovascolare, stroke, endocardite) ad un follow-up medio di 15 anni. 18

È sempre necessario esplorare l’aorta toracica nella sua interezza sia al momento della diagnosi sia durante il controllo longitudinale con impiego appropriato dell’imaging multimodale che è ineludibile nei pazienti con dimensioni ≥4.0 cm, o con coartazione aortica o sindrome di Turner.

Negli individui con valori ≥4.0 cm il controllo delle dimensioni aortiche va svolto annualmente, ed è ragionevole proporre un trattamento betabloccante ed un’accurata prevenzione cardiovascolare globale, con strumenti terapeutici adeguati al profilo di rischio rilevato. Il trattamento chirurgico profilattico dell’aneurisma isolato, secondo le ultime linee guida ACC/AHA, è ragionevole a ≥5.5 cm di diametro (5 cm in presenza di fattori di rischio) o a >4.5 cm se è indicata la sostituzione valvolare aortica od ancora in caso di una crescita rapida delle dimensioni aortiche (>0.5 cm/anno). 19-22

In particolare è opportuno sottolineare come le indicazioni alla sostituzione valvolare aortica in pazienti con VAB non siano diverse da quelle della popolazione con VAT. 22 È tuttavia evidente che l’esecuzione di un intervento di sostituzione valvolare aortica in un individuo generalmente più giovane di quanto non avvenga nei pazienti con VAT, ponga rilevanti questioni in relazione alla scelta della protesi, alla necessità di anticoagulazione, al desiderio di gravidanza, all’attività lavorativa e allo stile di vita del paziente.

In conclusione, la sindrome della VAB, con la sua eterogeneità clinica, funzionale e prognostica, suggerisce un’eterogeneità genetica e biomolecolare. 23-25 Studi futuri dovranno per-tanto perseguire l’obiettivo di identificare i predittori di aumentato rischio di dissezione nei pazienti con VAB, integrando la valutazione di aspetti clinici, strumentali (imaging), anamnestici e familiari, genetici e biomolecolari in ampie popolazioni con adeguato follow-up, con il fine di migliorare l’indicazione all’intervento di sostituzione dell’aorta ascendente nel gruppo di VAB a maggiore rischio di eventi aortici. Analogamente, dovranno essere acquisiti dati prospettici su incidenza e progressione di alterazioni emodinamicamente significative e di calcificazioni valvolari 26,27 con l’obiettivo di verificare l’esistenza di politiche preventive efficaci e di migliorare la personalizzazione degli interventi terapeutici disponibili.

**3. Obiettivo ed end-points del registro**

**Obiettivo del registro**

Il registro REBECCA ha l’obiettivo di acquisire una serie di dati clinici, ecocardiografici, radiologici ed anatomici (intraoperatori) su una popolazione non selezionata di soggetti con valvola aortica bicuspide (VAB) raggiungendo una numerosità mai riportata in precedenza su scala nazionale. Lo scopo è quello di analizzare dati relativi ad aspetti specifici ed ancora controversi della VAB, derivanti da un’ampia popolazione di pazienti.

**End-points primari**

* Mortalità totale
* Mortalità cardiovascolare
* Mortalità per sindrome aortica acuta
* Comparsa ed evoluzione delle complicanze valvolari e aortiche
* Necessità di chirurgia in pazienti non operati o già operati

In relazione a:

* Caratteristiche cliniche
* Fattori di rischio personali e familiari
* Fenotipo e degenerazione valvolare
* Fenotipo aortico
* Funzione valvolare aortica
* Cardiopatie associate

**End-points secondari**

Gli end-points secondari sono:

* analizzare l’ incidenza delle complicanze valvolari e vascolari in diverse fasce di età (≤ 35 anni, fra 36 e 65 anni, fra 66 e 75 anni, e ≥ di 75 anni)
* stabilire quale metodica di imaging è più efficace in base alla condizione clinica del paziente e al momento storico in cui essa viene eseguita
* valutare l’impiego delle varie metodiche di imaging nella diagnosi della VAB e nel riscontro e valutazione delle complicanze.
* confrontare i dati ottenuti con quelli riportati in precedenza o derivanti da casistiche internazionali.
* stabilire incidenza e progressione della dilatazione aortica (diametro massimo di 1 o più segmenti dell’aorta toracica prossimale, comprendente la radice aortica e l’aorta ascendente soprasinusale, > 40 mm) e delle sue complicanze sia in pazienti con VAB che in pazienti con valvola aortica tricuspide con lo scopo di valutare la progressione dell’aortopatia nelle due popolazioni.

**4 Disegno del registro e metodi**

**Disegno del registro**

Il registro REBECCA è una raccolta di dati osservazionale, prospettica/retrospettiva, multicentrica, no profit che prevede l’arruolamento di pazienti con diagnosi certa di VAB eseguita con ecocardiografia transtoracica, transesofagea o alternativamente con TC, RM o diagnosi introperatoria che abbiano aderito alla partecipazione allo studio mediante firma del **consenso informato**, il cui modello è allegato a parte. L’arruolamento prospettico durerà cinque anni con analisi dei dati intermedia a cadenza annuale. L’arruolamento retrospettivo riguarderà i pazienti con VAB valutati a partire dal 01/01/2010 fino al 30/09/2016.

La partecipazione allo studio non interferirà con la buona pratica clinica attualmente raccomandata dalle linee guida, non modificherà l’abituale gestione dei pazienti, né le strategie terapeutiche da adottare.

**Metodi**

Per la diagnosi di VAB è necessaria la visualizzazione certa di una valvola aortica con 2 cuspidi e 2 commissure. Nei soggetti con esame ecocardiografico transtoracico non diagnostico sarà effettuata un esame ecocardiografico transesofageo. La RMN o la TC saranno utilizzate o per confermare la diagnosi specie nei casi con ecocardiografia non diagnostica per finestra acustica inadeguata o per fornire una più completa valutazione dell’aorta toracica. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (valvola e/o vaso aortico) sarà richiesta la conferma intraoperatoria della diagnosi e della tipologia di VAB.

Tutte le variabili cliniche, anamnestiche e quelle derivanti dagli esami strumentali (eco, TC, RM) riportate verranno inserite tramite un software di raccolta dati specifico (che verrà fornito da SIEC a tutti i centri partecipanti), denominato anch’esso REBECCA di proprietà SIEC, all’ interno di un database centrale la cui gestione è sotto la diretta responsabilità della SIEC.

Saranno ottenute, sia alla prima valutazione che in corso di follow up, le variabili demografiche e cliniche del paziente quali sesso, età, peso, altezza, pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza e ritmo cardiaco.  
Saranno inclusi dati anamnestici quali fattori di rischio (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, tabagismo), storia personale e familiare di patologie cardiovascolari pregresse o in atto ed anomalie cardiovascolari congenite. Saranno riportati i farmaci assunti dai pazienti arruolati.

Nei parenti di primo grado dei pazienti con VAB verrà effettuata un’ecocardiografia mirata alla ricerca della malformazione valvolare e dell’eventuale presenza di aneurisma o di dilatazione dell’aorta toracica indipendentemente dalla presenza di VAB.

***Ecocardiografia***   
La diagnosi di VAB sarà basata su immagini ottenute in sezioni parasternale asse corto mediante ecocardiografia transtoracica o ecocardiografia transesofagea a 45°.   
Sono stati distinti diversi fenotipi valvolari secondo secondo la classificazione proposta da Schaefer et al[11] :   
***Tipo 1 con rafe:*** fusione delle cuspidi coronarica destra e coronarica sinistra (cuspidi in posizione anteriore e posteriore), rafe anteriore.   
***Tipo 1 senza rafe:*** cuspidi in posizione anteriore e posteriore senza evidenza di rafe.

***Tipo 2 con rafe:*** fusione delle cuspidi coronarica destra e non coronarica (cuspidi in posizione destra e sinistra), rafe a destra.   
***Tipo 2 senza rafe:*** cuspidi in posizione destra e sinistra senza evidenza di rafe.

***Tipo 3 con rafe:*** fusione delle cuspidi coronarica sinistra e non coronarica (cuspidi in posizione destra e sinistra), rafe a sinistra.

Il tipo 3 senza rafe, fenotipo estremamente raro e non distinguibile dal tipo 2 senza rafe, non è stato incluso nella classificazione. Ai fini dell’analisi dei dati il tipo 2 senza rafe e il tipo 3 senza rafe saranno di fatto considerati un gruppo unico.

Nei casi in cui non sarà possibile stabilire con certezza la presenza e la posizione del rafe sarà comunque definita la posizione delle cuspidi, differenziata in: “anteriore-posteriore” o “destra-sinistra”.

La stima della presenza e dell’ entità della valvulopatia aortica (stenosi e insufficienza) verrà effettuata secondo le raccomandazioni della Società Europea di Cardiovascuolar Imaging (EACVI). 26, 27  
La funzione valvolare sarà valutata utilizzando metodi basati sull’effetto Doppler: la stenosi aortica (SA) severa sarà stimata sulla base dei valori del gradiente aortico massimo e medio ottenibili mediante interrogazione del flusso transvalvolare aortico con Doppler ad onda continua (CW) nelle sezioni apicali 5 camere, apicale asse lungo, parasternale modificata per l’aorta ascendente, subxifoidea e soprasternale. L’area valvolare aortica sarà calcolata applicando l’equazione di continuità. I criteri adoperati per la definizione di stenosi aortica severa saranno: valori dell’area valvolare aortica (AVA) < 1 cm² o dell’area valvolare aortica indicizzata per la BSA (AVA index) < 0.6 cm2/m2, valori del gradiente aortico medio > 40 mmHg in pazienti con normale portata cardiaca e normale flusso transvalvolare, velocità massima transvalvolare > 4 m/s (criterio valido in pazienti in ritmo sinusale, interpretato in relazione alla frequenza cardiaca) e rapporto della velocità di flusso < 0,25. La degenerazione valvolare aortica sarà stimata sulla base della distribuzione delle calcificazioni valvolari, valutata mediante ecocardiografia, e classificata come: minima (speckles), lieve (1 nodulo calcifico in una cuspide), moderata (≥ 2 noduli) e severa (diffusa calcificazione estesa a tutte le cuspidi).   
L’insufficienza aortica (IA) sarà definita utilizzando sia l’ecocolor Doppler (principalmente per la misurazione della vena contracta) che l’eco-Doppler pulsato (inversione diastolica del flusso in aorta discendente). Per quanto l’analisi quantitativa all’eco-Doppler, mediante il calcolo dell’area di superficie dell’isovelocità prossimale (PISA), sia meno sensibile alle condizioni di carico, non ne è stata confermata la validità così come dimostrato per l’insufficienza mitralica e non è quindi attualmente utilizzata di routine. La definizione di IA severa sarà realizzata sulla base di criteri qualitativi: morfologia valvolare anormale/flail/difetto di coaptazione, flusso di rigurgito al color Doppler (ampio nei jet centrali e variabile nei jet eccentrici), intenso segnale del jet di rigurgito al Doppler continuo, inversione olodiastolica del flusso in aorta discendente (VTD > 20 cm/s); criteri semiquantitativi: diametro delle vena contracta > 6 mm, PTH < 200 ms; criteri quantitativi: EROA ≥ 30 mm2, volume di rigurgito ≥ 60 ml/battito, associato ingrandimento del ventricolo sinistro. 28  
La valutazione dell’aorta toracica sarà effettuata partendo dalla misurazione dei diametri antero-posteriore dell’annulus, dei seni di Valsalva, della giunzione seno-tubulare e dell’aorta ascendente in sezione longitudinale asse lungo parasternale in tele diastole, perpendicolarmente all’asse longitudinale del lume aortico.Quando la visualizzazione dell’aorta toracica risultava sub ottimale nell’ approccio standard, al fine di ottenere la dimensione massima del vaso, si è fatto ricorso a molteplici sezioni non convenzionali, quali: parasternale sinistra modificata, parasternale destra, apicale, soprasternale, sopra e sotto claveare, sottoxifoidea.   
Il diametro dell’aorta a livello dei seni di Valsalva sarà misurato utilizzando non soltanto la sezione parasternale asse lungo, ma anche una sezione traversa (parasternale asse corto o sezione traversa dell’aorta con TEE), analogamente a quanto raccomandato per l’ imaging radiologico.   
Il diametro dell’arco aortico sarà misurato in un segmento del vaso ben visualizzabile compreso tra l’emergenza dell’arteria anonima e dell’ arteria succlavia sinistra nella sezione soprasternale.   
Il diametro dell’ aorta toracica discendente sarà misurato nel segmento posteriore all’atrio sinistro nella sezione apicale 2 camere modificata.   
Il diametro dell’aorta addominale sarà misurato appena distalmente all’origine delle arterie renali.   
Il diametro dei vari segmenti aortici sarà valutato secondo un asse perpendicolare all’ asse lungo del vaso evitando misurazioni effettuate secondo piani obliqui che genererebbero una sovrastima delle dimensioni aortiche. La misurazione sarà effettuata in telediastole (o in alternativa nella seconda metà della diastole), utilizzando il metodo leading edge-to-leading edge in accordo a quanto suggerito dalle più recenti linee guida (REF). La misurazione dell’annulus aortico sarà effettuata in meso-sistole.   
Sarà inoltre calcolato un score di degenerazione basato sulla stima semiquantitativa dell’ ispessimento della valvola, delle calcificazioni e della riduzione del movimento delle cuspidi. Per ciascuna delle 3 componenti suddette sarà attribuito un punteggio da 0 (normale) 1 (lieve) 2 (moderato) 3 (severo). Sommando i punteggi di ciascuna componente si otterrà uno score globale di degenerazione valvolare (compreso tra 0 e 9).

**5 Selezione della popolazione**

Tutti i pazienti ospedalizzati con una diagnosi di VAB o casualmente reperiti con diagnosi di VAB

Nessun dato sarà ottenuto prima che informazioni dettagliate siano state fornite al paziente e che sia stato ottenuto il consenso informato firmato dal paziente.

**6 Selezione dei Centri**

I centri per la raccolta ed analisi dei dati sono accettati sulla base della proposta volontaria alla SIEC. La partecipazione al registro è però condizionata al superamento di un test di accreditamento che prevede 12 domande a risposta multipla. Il test è riservato ai solo soci SIEC ed è disponibile sul sito www.siec.it nella pagina dedicata al settore operativo ricerca. Per il superamento del test di accreditamento sarà necessario rispondere ad almeno 10 risposte esatte su 12 e si può provare al massimo 3 volte. Per ammettere il centro al registro basterà il superamento del test di accreditamento del solo operatore responsabile. Nella fase iniziale dello studio saranno accettati centri considerati ad alta attività (più di 20 casi l’anno). Successivamente verranno inclusi anche centri a media attività (fra i 19 e i 10 casi l’ anno) e bassa attività (meno di 10 casi l’ anno). Il centro coordinatore identificato è l’ A.O.U. “San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona”, Salerno. Per i centri ad alta attività è atteso l’arruolamento di 50 – 100 pazienti. Per i centri a media attività è atteso l’arruolamento di 20 – 50 pazienti. Per i centri a bassa attività è atteso l’arruolamento di 5– 20 pazienti.

**7 Criteri di inclusione**

* Soggetti con valvola aortica bicuspide (VAB) certa, diagnosticata mediante ecocardiografia transtoracica o transesofagea, RM, TC e/o valutazione intraoperatoria nei casi sottoposti a chirurgia. Vanno inclusi tutti i pazienti consecutivi in cui siano soddisfatti i criteri suddetti indipendentemente dalla presenza e dal grado di disfunzione valvolare aortica nonché dalla presenza o meno di aortopatia.
* Pazienti sottoposti a chirurgia valvolare aortica e/o a chirurgia dell’aorta toracica prossimale con conservazione della radice aortica (ovvero pazienti con sostituzione della sola aorta ascendente eventualmente estesa all’ arco aortico).
* Pazienti con indicazione alla chirurgia aortica, ma non operati.

**8 Criteri di esclusione:**

* Impossibilità di diagnosi certa di VAB.
* Mancato ottenimento del consenso informato.
* Impossibilità ad effettuare il follow-up.

**9 Visite dei pazienti**

I dati saranno registrati al momento della diagnosi ed in seguito all’ ottenimento del consenso informato firmato.

**10 Valutazione dei familiari di primo grado**

La valutazione dei parenti di primo grado è facoltativa e lasciata alla disponibilità dei singoli centri partecipanti ed alla volontà del parente stesso. Nei parenti di primo grado dei pazienti con VAB sarà effettuata un esame ecocardiografico mirato alla ricerca della bicuspidia aortica e dell’eventuale presenza di aneurisma o di dilatazione dell’aorta toracica indipendentemente dalla presenza di VAB. I soggetti con VAB andranno inclusi nel registro REBECCA. Dovrà essere posta particolare attenzione al rilievo di familiarità per aneurisma o dilatazione dell’aorta toracica > 45 mm o per sindrome aortica acuta.

**11 Variabili acquisite**

Nessun dato sarà acquisito prima di aver fornito informazioni dettagliate al paziente in riferimento allo studio e che il consenso informato sia stato firmato. Le informazioni raccolte sui pazienti arruolati rimarranno strettamente confidenziali secondo le norme attualmente vigenti in Italia. I dati personali saranno identificati da un numero di codice che verrà custodito da ciascun centro di arruolamento, in maniera tale che tutti i dati trasferiti alla database centrale, non potranno essere ricollegati al paziente. Non sarà possibile a chi non è collegato con questo studio accedere a informazioni personali sui singoli pazienti; vi potranno accedere solo gli sperimentatori di riferimento di ogni singolo centro, designati dalla SIEC, che sono tenuti al massimo riserbo. Di seguito i dati che saranno acquisiti:

**Dati al basale**

I seguenti dati saranno collezionati per ogni singolo paziente:

**Dati clinici**: età, sesso, altezza, peso, anamnesi cardiaca e non cardiaca, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, frequenza cardiaca, ipertensione, fumo, diabete, dislipidemia, eventuale terapia farmacologica

**Dati ecocardiografici indispensabili (minimal data set)**: Morfologia valvola aortica, calibro di LVOT, Annulus aortico, Sinus, Giunzione sino-tubulare, Altezza del seno, Distanza giunzione sino-tubulare-Ao ascendente, calibro dell’aorta ascendente, arco aortico, aorta discendente, aorta addominale, grading stenosi, calcificazioni, vel max V ao, grad med V ao, grad max V ao, AVAi, rigurgito mitralico, prolasso mitralico.

**Altre tecniche di imaging**: i risultati di altre tecniche di imaging effettuate prima dell’ospedalizzazione o durante la degenza saranno acquisiti. Fra queste: TC, RMN, ETE.

**Dati al follow-up**

Verranno acquisiti i dati clinici e di imaging al follow-up annuale per almeno 5 anni ogni singolo paziente con possibilità facoltativa di integrazione dei soli dati clinici mediante intervista telefonica semestrale.

**12 Archiviazione e gestione dei dati**

Tutte le variabili cliniche, anamnestiche e quelle derivanti dagli esami strumentali (eco, TC, RM) riportate verranno inserite tramite un software di raccolta dati specifico (che verrà fornito da SIEC a tutti i centri partecipanti), denominato anch’esso REBECCA di proprietà SIEC, all’ interno di un database centrale che collezionerà i dati provenienti da tutti i centri la cui gestione è sotto la diretta responsabilità della SIEC e verrà utilizzato per effettuare l’analisi dei dati.

**13 Reports sul progresso dello studio**

Lo stato del database e i progressi del registro saranno pubblicati costantemente sul sito della SIEC ([www.siec.it)](http://www.siec.it))

**14 Copertura assicurativa**

Essendo il registro REBECCA una raccolta di dati osservazionale, prospettica/retrospettiva, multicentrica, no profit non necessita di alcuna copertura assicurativa.

**Bibliografia**

1. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 2010;55: 2789-800.

2. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. Heart 2011;97:506-13.

3. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. Heart 2000;83:81-5.

4. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical im- plications. Circulation 2009;119:880-90.

5. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. J Cardiovasc Med 2006; 7:11-20.

6. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcome from infancy to old age. Circulation 2005;111:832-4.

7. Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations. Am J Cardiol 2008;102:111-4.

8. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature  review of 2,715 additional cases. Mayo Clin Proc 1999; 74:14-26

9. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1226-33.

10. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:362-7.

11. Roberts WC. The congenital bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. Am J Cardiol 1970;26:72-83.

12. Brandenburg RO Jr, Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. Am J Cardiol 1983;51:1469- 73.

13. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases. Mayo Clin Proc 1999;74:14-26.

14. Conti CA, Della Corte A, Votta E, et al. Biomechanical implications of the congenital bicuspid aortic valve: a finite element study of aortic root function from in vivo data. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140: 890-6.

15. Alkadhi H, Leschka S, Trindade PT, et al. Cardiac CT for the differentiation of bicuspid and tricuspid aortic valves: comparison with echocardiography and surgery. AJR Am J Roentgenol 2010;195:900-8.

16. Buchner S, Hulsmann M, Poschenrieder F, et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. Heart 2010;96: 1233-40.

17. [Schaefer BM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schaefer%20BM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18308868), [Lewin MB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lewin%20MB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18308868), [Stout KK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stout%20KK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18308868) et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. [Heart](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308868) 2008; 94: 1634-8.

18. [Michelena HI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michelena%20HI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18506017), [Desjardins VA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Desjardins%20VA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18506017), [Avierinos JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Avierinos%20JF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18506017) et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. [Circulation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506017)  2008; 117: 2776-84.

19. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008;52:e1-e121.

20. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/ SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. J Am Coll Cardiol 2010;55:e27-e129.

21. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:e57-185.

22. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008;52:e1-e142.

23. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. Heart 1999; 82:19-22.

24. Nistri S, Sorbo MD, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties. J Heart Valve Dis 2002;11: 369-73.

25. Fedak PW. Bicuspid aortic valve syndrome: heterogeneous but predictable? Eur Heart J 2008;29:432-3.

26. Rajamannan NM. Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. Cardiovasc Pathol 2011; 20:168-76.

27. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. JAMA 2011;306:1104-12.

28. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA *et al.* Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.