

**ORIGINAL**

# VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DISECCIÓN DE AORTA. VALOR DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PATOLOGÍA FORENSE

## BICUSPID AORTIC VALVE AND AORTIC DISSECTION. THE VALUE OF GENETICS IN FORENSIC PATHOLOGY

Pedro Manuel Garamendi González<sup>1</sup>; Rosa Camacho Santos<sup>1</sup>; Pilar Carrasco Salas<sup>2</sup>; Ana Serrano Mira<sup>2</sup>; Javier Mendoza Vázquez<sup>3</sup>; Ignacio Vázquez Rico<sup>4</sup>; Guillermo Isasti Aizpurua<sup>3</sup>; Ana Manovel Sánchez<sup>5</sup>

1. Médico forense. Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Huelva.
2. Facultativo Especialista de Área de Análisis clínicos. Unidad de Genética. Servicio de Análisis clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
3. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
4. Jefe de Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
5. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

**Enviado: 14.06.22 | Revisado: 06.07.22 | Aceptado: 15.07.22**

cmf.2022.25(1).org.01

Cuad Med Forense. 2022; 25(1): 13- 22

### Resumen

El presente trabajo recoge tres casos clínicos de hallazgos de autopsia médico legal en los que se ejemplifican algunas posibles circunstancias en las que la válvula aórtica bicúspide (VAB) puede ser evidenciada en la práctica en patología forense. A propósito de ellas se desarrolla una discusión sobre las características demográficas de la VAB, su debatida asociación con la llamada aortopatía bicúspide y su compleja heredabilidad. Se hace hincapié en la importancia de realizar un estudio de autopsia completo y contar con el asesoramiento de profesionales de la cardiología y la genética con el fin de proceder a la realización de eventuales estudios genéticos de los fallecidos y exámenes médicos preventivos de sus familiares en primer grado.

### Abstract

The present work collects three clinical cases of medicolegal autopsy findings in which some possible circumstances are exemplified in which the bicuspid aortic valve (BAV) can be evidenced in forensic pathology practice. Regarding them, a discussion is developed on the demographic characteristics of BAV, its debated association with the so-called bicuspid aortopathy and its complex heritability. Emphasis is placed on the importance of carrying out a complete autopsy study and having the advice of cardiology and genetics professionals in order to proceed with possible genetic studies of the deceased and preventive medical examinations of their relatives in the first degree.

### Palabras clave:

Válvula aórtica bicúspide;  
Autopsia forense;  
Análisis genético

### Key words:

Bicuspid Aortic Valve;  
Forensic autopsy;  
Genetic analysis.

### Correspondencia:

**Pedro Manuel Garamendi González**

Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Huelva.

Servicio de Patología Forense. Avda. Alemania, 7 · 21071. Huelva.

E-mail: imanolgaramendi@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una anomalía del desarrollo de la configuración valvular del corazón. Su incidencia en la población general oscila entre el 0,5 y 2% y en una tercera parte de los sujetos condiciona complicaciones severas para la salud de los afectados (1).

Las variantes morfológicas de la válvula bicúspide ya fueron descritas por anatomistas como Leonardo Da Vinci, quien en 1512 describió válvulas con dos, tres y cuatro senos y velos y ya entonces concluyó que la válvula aórtica tricúspide (VAT) era la variante morfológica óptima (2). La presencia de VAB se ha relacionado con alteraciones más o menos severas de la arteria aorta. Sin embargo, en 1886 Osler también describió en autopsias la presencia de VAB que no presentaban ninguna repercusión funcional ni se asociaban a alteraciones patológicas de la aorta (3).

La llamada *aortopatía bicúspide* agrupa a una serie de alteraciones patológicas que se pueden encontrar asociadas con la presencia de una VAB (4). El significado patológico de esta condición se halla en discusión. El papel etiopatogénico de la VAB como generador de aortopatía secundaria se enfrenta a la realidad de la no excepcional presencia de VAB como hallazgo incidental sin asociación con patología aórtica o cardíaca. En diversas series familiares de esta anomalía se ha confirmado que la heredabilidad de ésta no es uniforme ni constante. En los familiares en primer grado de los pacientes con VAB se encuentra una alta incidencia de la misma anomalía, pero también de otras anomalías cardíacas. La influencia genética en su aparición parece clara, pero su asociación con anomalías de determinados genes tampoco está bien definida y sigue siendo motivo de investigación en la actualidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### CASO CLÍNICO 1

Varón de origen ucraniano de 49 años de edad, normosómico y de 1,68 m. de estatura que su-

fre desvanecimiento súbito y muerte inmediata subsiguiente en presencia de sus familiares y en ausencia de síntomas prodrómicos. Carece de antecedentes patológicos de interés conocidos al momento de la autopsia. Casado, no tiene hijos, aunque un hermano suyo tiene dos hijos menores de edad en su país de origen. Se practica autopsia médico legal y en el curso de la misma se objetiva la existencia de una disección de arteria aorta ascendente que provoca un hemopericardio. La disección se inicia por una rotura vertical de la íntima de la aorta localizada a nivel de la raíz sobre el seno no coronario de una VAB. Se observa una dilatación aneurismática de la aorta a nivel de la raíz y del inicio de la zona tubular de 14 cm de perímetro frente a los 7 cm del resto de la aorta torácica. La válvula aórtica presenta un fenotipo de fusión completa de los senos derecho e izquierdo con velos simétricos (Figura 1). No se identifica un rafe en la fusión de senos. En el seno no coronario se aprecia una banda fibrosa que une el borde libre del velo con la pared de la aorta inmediatamente adyacente a la zona de rotura de la íntima (Figura 2). Se aprecian escasos focos de calcificación en ambos velos en su porción medial. No se observan fenómenos de estenosis o vegetaciones. El corazón, de 470 g, no presenta otras anomalías. El grosor de la pared libre del ventrículo izquierdo y del tabique es de 1,3 cm. El fenotipo de la VAB corresponde con un tipo 2B (anteroposterior) de los correspondientes a la forma de 2 senos de la clasificación de consenso propuesta por Michelena *et al* en 2021 (5)

El caso es comunicado al grupo de trabajo de Cardiopatías Familiares de Huelva por tratarse de una disección de aorta no ateromatosa y no asociada con hipertensión arterial. Se considera como potencial candidato para estudio familiar y eventual análisis genético. No obstante, dadas las circunstancias de residencia en el extranjero de los familiares se decide no proceder al estudio de la muestra conservada con fines de análisis genético al exceder el territorio de influencia de este grupo de trabajo, recomendándose screening ecocardiográfico de su hermano en su país de origen.

### CASO CLÍNICO 2

Varón de 50 años de origen español fallece de forma no presenciada y es hallado en la cama

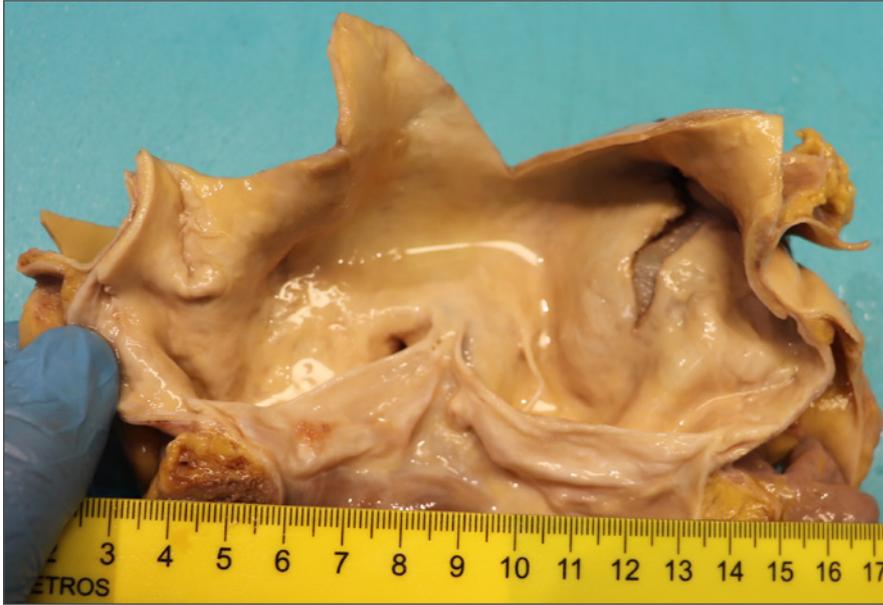


Figura 1. Caso clínico 1. VAB tipo 2 valvas subtipo 2B (examen tras fijación en formol 10%)

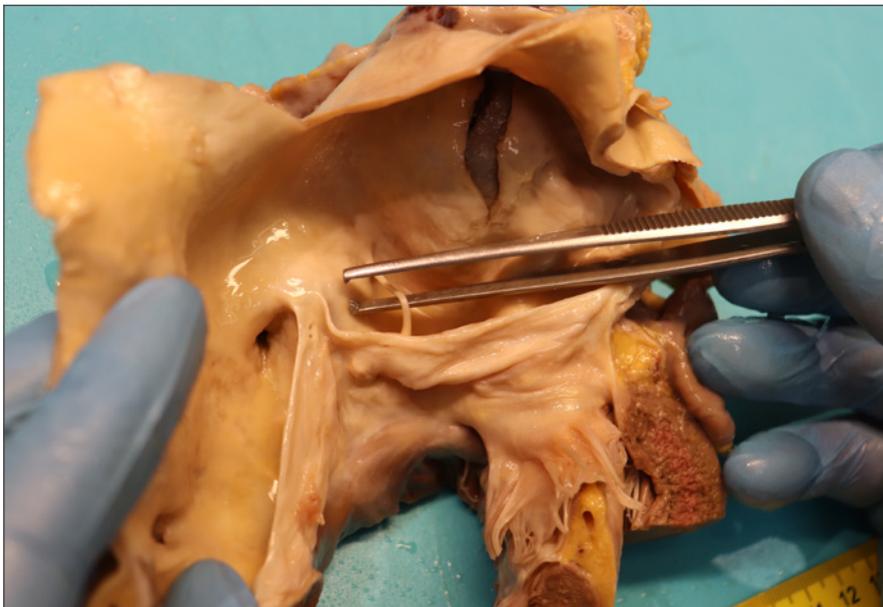


Figura 2. Caso clínico 1. VAB con puente fibroso en el seno no coronario (examen tras fijación en formol 10%).

en el interior de su domicilio. No presenta signos de violencia y en la casa tampoco se identifican tales. Desde unos diez días antes de la muerte presentó un cuadro de dolor torácico y abdominal con episodios de cefalea y de picos hipertensivos. Se barajaron posibles diagnósticos de pancreatitis y gastroenteritis en su centro de salud. Presentaba antecedentes personales de ictus 12 años antes, tabaquismo, reacción adversa a naproxeno y consumo moderado de alcohol.

Durante la autopsia judicial destaca un hemopericardio asociado con rotura de la íntima de la aorta a nivel del cayado inmediatamente proximal a la salida de la arteria braquial. La disección continúa por la porción ascendente hasta comunicar con el pericardio. La pared de la aorta presenta dilatación en todo el trayecto de raíz y porción ascendente tubular. El espesor de la aorta es más delgado y traslúcido de lo habitual, sugiriendo una posible degeneración de la media. Junto con ello, se aprecian

#### VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DISECCIÓN DE AORTA

Garamendi González PM, *et al.*

Cuad Med Forense. 2022; 25(1):13 - 22

moderados cambios de arterioesclerosis, con placas y estrías lipídicas sin signos de calcificación o erosión de la íntima. La válvula aórtica es bicúspide. En este caso se observa una fusión completa de los senos derecho e izquierdo, existiendo un rafe intermedio con marcados signos de calcificación. Se clasifica como una VAB de tipo fusión completa derecha-izquierda de la clasificación de Michelena *et al* de 2021 (Figuras 3 y 4).

Se comunica el caso al grupo de estudio de Cardiopatías Familiares y se solicita estudio genético de muestra de sangre conservada en

frío con EDTA en el servicio de patología forense. Se analizaron los genes *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *KCNJ2*, *HOXA1*, *COL3A1*, *NOTCH1*, *SMAD6*, *ACTA2*, *NKX2-5*, *GATA5* mediante un panel de secuenciación masiva. Se identificó una variante incierta en el gen *NOTCH1* c.1670-10\_1670-gdelinsGG (NM\_017617). Esta variante es una variante intrónica, no descrita en bases datos genéticas ni en población control, prediciendo el análisis *in silico* que no afecta al proceso de *splicing*.

Dado que se trataba de una variante incierta, no se indicó el estudio de dicha variante en los fami-

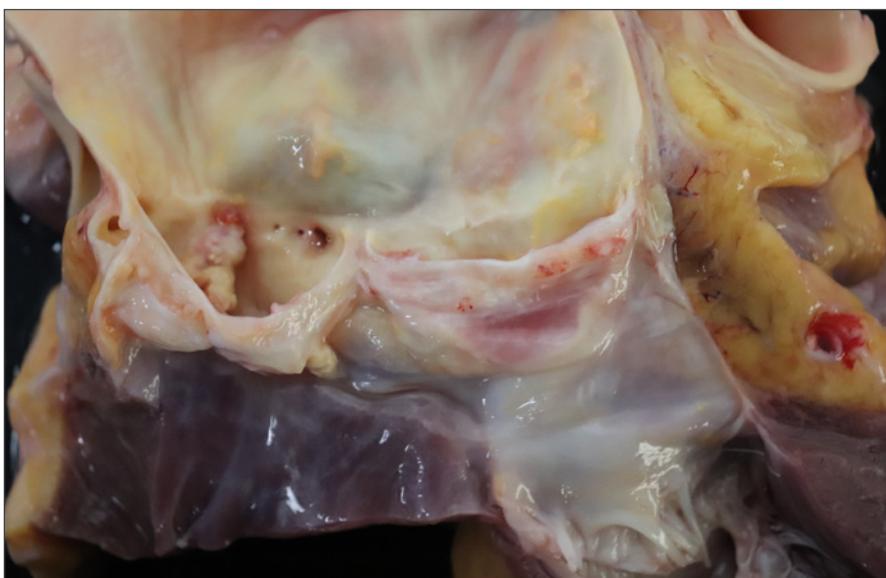


Figura 3. Caso clínico 2. VAB tipo fusión completa, subtipo derecha-izquierda. Rafe calcificado (examen en fresco).

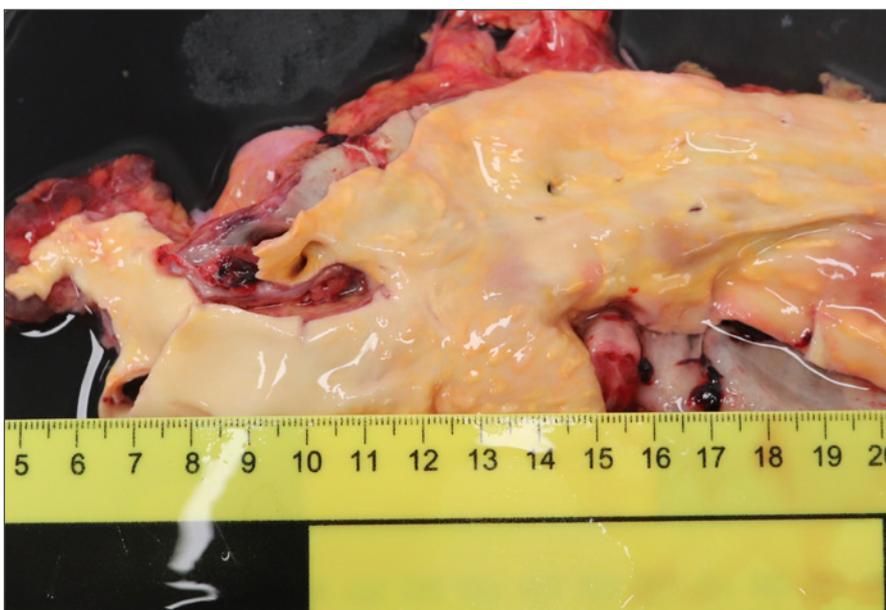


Figura 4. Caso clínico 2. Rotura de la íntima de la aorta a nivel de cayado (examen en fresco).

liares de primer grado, pero sí se les derivó a la Unidad de Cardiopatías Familiares, donde se realizó ecocardiograma que no detectó la presencia de VAB ni dilatación de aorta en ninguno de ellos.

### CASO CLÍNICO 3

Varón de 70 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, que es sometido a autopsia judicial tras muerte violenta sobrevenida accidentalmente mientras se hallaba cortando una rama de un árbol, sufriendo un severo traumatismo torácico. Durante la práctica de la autopsia judicial se evidencia la presencia de una válvula aórtica bicúspide sin signos de insuficiencia o estenosis y sin alteraciones asociadas de la aorta. En los velos valvulares se aprecian mínimos cambios por depósito fibroadiposo. Los velos son asimétricos, observando un fenotipo de fusión valvular tipo 2 (fusión de valvas derecha y no coronaria) con presencia de un rafe completo (Figura 5).

Se comunica el caso al grupo de estudio de Cardiopatías Familiares y se decide que no es necesario el estudio genético, recomendándose screening ecocardiográfico de VAB en los familiares en primer grado.

### DISCUSIÓN

La VAB es una anomalía cardíaca que afecta al 0,5-2 % de la población. En series de autopsias y quirúrgicas se ha podido observar un predominio en varones de 3:1 (6). Esta anomalía se asocia con otras diversas anomalías y enfermedades. Destaca su relación con la coartación de aorta, de modo que el 40-50% de las coartaciones asocian VAB y el 7-10% de las VAB se asocian con coartación de aorta (7,8). El síndrome de Turner asocia VAB en un 30% de los casos. También se ha relacionado con los síndromes de Williams-Beuren y el complejo de Shone (50%), con hipoplasia del corazón izquierdo, comunicación interventricular, persistencia del ductus arterioso y comunicación interauricular, así como con síndrome de Andersen-Tawil (10%), síndromes de Loeys-Dietz (10-30%) y variantes coronarias, en particular, predominio de dominancia coronaria izquierda (1).

El prolapso de la válvula mitral se relaciona en un 2-3% con la VAB, proporción similar a la de la población general, si bien su forma de velo gigante aparece con una frecuencia hasta dos veces superior a la de la población general.

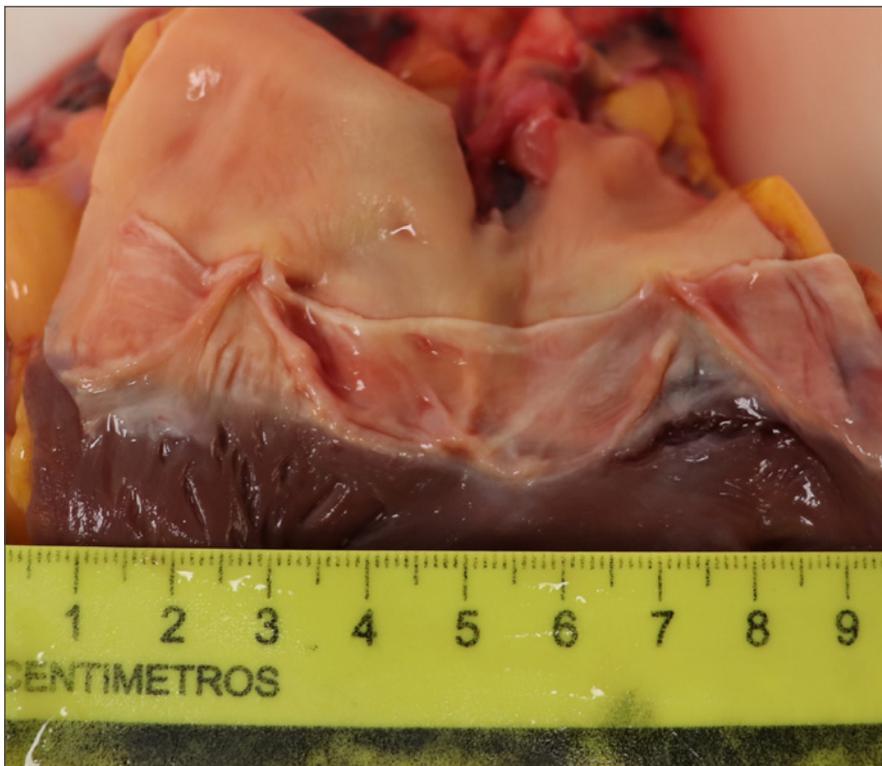


Figura 5. Caso clínico 3. Válvula aórtica bicúspide con rafe y sin anomalías asociadas (examen en fresco).

En la literatura médica han sido múltiples los intentos de definir las características diferenciales de los distintos tipos de VAB. Las distintas propuestas de clasificación han sido muy heterogéneas, lo que ha creado un cierto grado de confusión entre clínicos e investigadores. Ello ha llevado a que en 2021 un grupo de sociedades científicas encabezadas por el Dr. Michelena propusiese un sistema de clasificación y nomenclatura de consenso destinado a su uso tanto por cardiólogos, como especialistas en imagen médica y patólogos. Este nuevo sistema clasifica las VAB en tres grandes tipos y sus subtipos (5)

- BAV fusionada (90-95%): presenta 3 senos aórticos, 2 comisuras y dos valvas, habitualmente de distinto tamaño. El rafe puede ser claramente visible o no, pero resulta identificable. Presenta 4 subtipos:
  - Fenotipo de fusión de valvas derecha e izquierda (70-80%).
  - Fenotipo de fusión de valva derecha con el del seno no coronario (20-30%).
  - Fenotipo de fusión de valva izquierda con el seno no coronario (3-6%).
  - Fenotipo de fusión indeterminada.
- BAV con dos senos (5-7%): presenta 2 senos aórticos, 2 comisuras y 2 valvas, aproximadamente iguales con ángulos comisurales simétricos. No presenta rafe evidenciable. Presenta dos subtipos:
  - Fenotipo latero-lateral (el más habitual).
  - Fenotipo antero-posterior: en este se diferencian aquellas VAB en las que cada ostium coronario se sitúa en cada uno de los dos senos aórticos (2A) de aquellas en las que ambos ostia coronarios se sitúan en el seno posterior (2B).
- BAV parcialmente fusionada (proporción incierta): presenta 3 senos, 3 valvas y 3 comisuras aparentes, aunque dos de ellas son normales y una tercera se halla fusionada en menos de un 50%. Existe un pequeño rafe en la zona de fusión de la tercera comisura. Presenta un único fenotipo.

La VAB se asocia con el desarrollo de una serie de complicaciones y entre ellas destacan:

1. Endocarditis infecciosa: se observa en un 2% de las VAB, representando una incidencia 11 veces superior a la de la población general (5).
2. Estenosis aórtica: en algunas series se observa hasta en un 70% de los pacientes (5,3). El mecanismo de desarrollo de la estenosis por calcificación y fusión de los velos es similar a la estenosis asociada con VAT. No obstante, la misma se desarrolla en el caso de las VAB como promedio entre los 50 y 60 años, edades más precoces que en el caso de la VAT, que se aprecia entre los 70 y 80 años de edad. La VAB es una de las principales causas de estenosis aórtica entre los 60 y 75 años de edad (1) Algunos estudios han correlacionado el desarrollo de estenosis con mayor frecuencia en unos subtipos de VAB que en otros, pero esta cuestión es discutida, con resultados contradictorios en las distintas series (9). La estenosis aórtica puede ser causa de muerte súbita y algunos autores la cifran en un 10-20% de casos de estenosis (10).
3. Insuficiencia aórtica: en los casos de VAB, la insuficiencia aórtica puede ser consecuencia bien de la calcificación de los velos y estenosis aórtica como de la aparición de prolapso o degeneración mixomatosa o puede responder a una causa funcional asociada con ectasia anular debida a la dilatación de la raíz de la arteria aorta. Esta insuficiencia se llega a observar hasta en un 30% de los casos, siendo más frecuente en varones (5). En un 21-47% la insuficiencia aórtica es moderada a grave, pero solo en un 3-6% de los casos determina la necesidad de cirugía valvular.
4. Dilatación de la aorta: junto con la disección de la aorta constituye una de las formas de la llamada aortopatía bicúspide. La dilatación de la aorta se observa en un 33-80% de los casos según las series. La dilatación de la aorta en los casos de VAB se ha subclasificado en tres fenotipos (11):
  - Fenotipo N: donde el diámetro a nivel de los senos de Valsalva es superior al de las partes de la unión sinotubular y de la aorta ascendente tubular.

- Fenotipo A: donde el diámetro de la aorta ascendente tubular es superior al resto de la raíz.
- Fenotipo E: donde la dilatación se observa tanto en la parte sinusal como tubular, perdiendo la unión sinotubular.

La VAB se asocia con los tres tipos de dilatación de la aorta y algunos autores han intentado correlacionar estos fenotipos con los distintos subtipos valvulares con resultados no consistentes entre series. Lo que sí se ha podido observar es que el fenotipo N se relaciona con pacientes más jóvenes, mientras que los fenotipos A y E se relacionan con pacientes de mayor edad (5).

El mecanismo fisiopatológico de la dilatación aórtica en los casos de VAB es controvertido. Fundamentalmente dos tesis intentan explicar su desarrollo:

- teoría genética: propone que una cierta anomalía genética produce una mayor debilidad de la pared arterial, la cual ante presiones y flujos sanguíneos habituales se dilata con mayor facilidad.
- teoría hemodinámica: plantea que la anatomía propia de la VAB es intrínsecamente estenótica y crea flujos turbulentos en sístole que hacen que el flujo de sangre incida de forma desigual en todo el contorno de la raíz de la aorta. Ello provoca inicialmente estrés sobre ciertas partes de la pared que se irán dilatando y al tiempo que se dilatan sufrirían cambios histológicos en las zonas de máximo estrés (12).

La mayor parte de autores sostienen una interpretación mixta de la fisiopatología de la dilatación, entendiendo que el estrés de presión provocado por la estenosis funcional incide sobre una pared arterial debilitada por factores patológicos hereditarios. No obstante, algunos estudios señalan la presencia de cambios en la pared arterial asociados con degeneración de la media incluso antes de haberse producido dilatación de la aorta. Del mismo modo, estos cambios y la dilatación aórtica se ha visto que se mantienen y progresan incluso tras la sustitución valvular. Todo ello sugiere que, con independencia de factores hemodinámicos, los factores hereditarios y genéticos de debilidad de la pared arterial son nucleares en esta complicación.

La dilatación de la aorta en caso de VAB para fines clínicos se clasifica en tres grados:

- Grado leve: diámetro aórtico < de 45 mm.
  - Grado moderado: diámetro aórtico 46-54 mm.
  - Grado severo: diámetro aórtico >55 mm o >50 mm si se le suma fenotipo N, insuficiencia aórtica severa, historia familiar de disección o aumento del diámetro mayor de 3 mm por año.
5. Disección de la aorta: aparece en torno a un 4% de las VAB, lo que supone un riesgo 8 a 9 veces superior al de la población general y 5 a 9 veces superior al de las VAT (5,11). Comparado con la probabilidad de disección en el síndrome de Marfan, en el que ronda el 40%, la frecuencia en la VAB es relativamente baja. No obstante, dado que la frecuencia de aparición de la VAB en la población es 100 veces superior a la del Síndrome de Marfan, ello explica por qué en las series de disección de aorta la VAB está más representada que el citado síndrome. La disección de aorta en la VAB suele asentarse en la aorta ascendente. Es más prevalente en varones y su prevalencia aumenta también en caso de sumarse otros factores como dilatación aórtica previa, historia familiar de disección de aorta, coartación de aorta o síndrome de Turner.

La VAB es una anomalía congénita de la conformación del corazón que es considerada hereditaria con una herencia autosómica dominante de baja penetrancia y expresividad variable. Entre los familiares de primer grado de los pacientes índice existe un porcentaje de aparición de VAB u otras anomalías relacionadas del 6-30% con un predominio en varones 3:1 (13). Entre los familiares se ha podido observar también que el tipo y subtipo de la VAB no es uniforme pudiendo apreciarse en el mismo grupo familiar distintos tipos de configuración valvular.

El sustrato molecular de la misma y de sus complicaciones asociadas es controvertido. En los casos con dilatación de la arteria aorta se pueden apreciar cambios histológicos importantes asociados con un déficit de fibrilina 1 y un aumento de las metaloproteínas 2 y 9. Esta alteración provoca una disminución de la integridad de la matriz extracelular, aumento de las células apoptóticas y disminución de la elasticidad de la pared y aumento de su fragilidad (14). Ade-

más, se ha podido observar en estos mismos casos de dilatación de aorta en VAB que existen mecanismos epigenéticos que pueden explicar esta debilidad estructural. Se ha podido observar la existencia de fenómenos de hipermetilación en genes como GATA4 e hipometilación del ADN en otros genes como ACTA2 o en genes relacionados con la transición de tejido epitelial a mesenquimal. Todo ello, sugiere que podría existir una relación entre las complicaciones asociadas con la VAB y un proceso de metilación aberrante del ADN (4).

Se ha intentado identificar marcadores bioquímicos que puedan servir para la identificación rápida de aquellos pacientes afectados de VAB con riesgo aumentado de sufrir aortopatía bicúspide. Se sabe que ciertos marcadores bioquímicos, como NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide o fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral) se halla aumentado en casos de estenosis o insuficiencia aórtica, al igual que la Troponina T en casos de insuficiencia, pero estos no reflejan el riesgo de complicación sino el hecho de una mala función ventricular acompañante. Se han investigado otros marcadores como TGF-1 (factor de crecimiento transformador), las metaloproteínas e inhibidores de las metaloproteínas de la matriz celular, la proteína C reactiva o los EMP (micropartículas del endotelio), entre otros. No obstante, actualmente no existe ningún marcador defi-

nido para identificar a los pacientes de riesgo frente a aquellos que pueden no presentar complicaciones.

Como ya se ha comentado antes, en la mayoría de los casos, la VAB se presenta como un rasgo aislado, pero a veces, está asociado a síndromes genéticos, como el síndrome de Turner, trastornos del tejido conectivo (como el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de Ehlers-Danlos vascular o el aneurisma torácico familiar) o a otros síndromes genéticos menos frecuentes (síndrome de Andersen-Tawil, síndrome de Williams Beuren o síndrome de Bosley-Salih-Alorainy). La identificación de una condición sindrómica no diagnosticada *in vivo* puede ser de mucha utilidad para los familiares, ya que puede llevar, entre otras cosas, a personalizar la indicación de cirugía aórtica en los que presenten el mismo fenotipo que el fallecido .

En las últimas décadas, se han identificado varios genes que parecen estar implicados en la patogenia de la VAB, tanto esporádica como sindrómica (15). Las proteínas que codifican intervienen en varias vías de señalización que regulan diversos procesos celulares, como proliferación o apoptosis, en tejidos cardíacos (16) . En la tabla 1 se detallan los genes para los que existe evidencia a día de hoy que puedan dar lugar a VAB, y son los que se recomienda incluir en los estudios genéticos.

Tabla 1. Genes que contribuyen al desarrollo de VAB aislada o sindrómica.

<b>VAB sindrómica</b>	
<b>Gen</b>	<b>Síndromes asociados</b>
FBN1	Síndrome de Marfan
TGFBR1	Síndrome de Loeys-Dietz (tipo 1)
TGFBR2	Síndrome de Loeys-Dietz (tipo 2)
TGFB2	Síndrome de Loeys-Dietz (tipo 4)
KCNJ2	Síndrome de Andersen-Tawil
HOXA1	Síndrome de Bosley-Salih-Alorainy
COL3A1	Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
<b>VAB no sindrómica</b>	
<b>Gen</b>	<b>Gen</b>
NOTCH1	NKX2-5
SMAD6	GATA5
ACTA2	

El análisis de todos estos genes de manera simultánea y a un coste razonable es posible en los últimos años gracias a la implementación en la práctica clínica de las técnicas de secuenciación masiva. Ahora bien, se sabe que el rendimiento de estos estudios en la VAB es bajo (<10% en la mayoría de las series), incluso en casos en los que hay otros familiares con esta misma anomalía. Esto se debe muy probablemente a que todavía no se conocen todos los genes relacionados. Por tanto, la indicación de estudio genético debe individualizarse en cada caso.

En nuestra provincia, hemos establecido un protocolo para estudiar todos aquellos casos de muerte súbita extrahospitalaria, con el objetivo de si se detecta una cardiopatía de posible de origen genético, confirmar el diagnóstico y poder además seleccionar de manera adecuada a los familiares en riesgo.

La VAB es una de las anomalías cardíacas candidatas a estudio. En caso de que se decida finalmente hacer el estudio molecular y no se identifique ninguna variante de interés o se detecte una o más variantes inciertas, como el caso clínico 2 que presentamos, se deriva a los familiares de primer grado al Servicio de Cardiología para valoración y seguimiento. El estudio de segregación de las variantes inciertas identificadas podrá realizarse sólo en aquellos casos en los que se detecte al menos 3 familiares con un fenotipo similar al del fallecido.

En caso de que se detecte una variante patogénica o probablemente patogénica, estará indicado el estudio genético de dicha variante en los familiares de primer grado (padres e hijos). Los familiares que también sean portadores de la alteración genética se derivarán al Servicio de Cardiología Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva (HJRJ) para valoración y seguimiento. Los familiares que no sean portadores se les deriva a cardiología para estudio fenotípico único con electrocardiograma y ecocardiograma para comprobar cosegregación de la mutación en cada familia y respaldar su patogenicidad.

En los casos clínicos que se presentan se encuentran dos que representan VAB de distintos fenotipos relacionadas con la complicación más severa descrita, la disección de la aorta torácica. En uno de ellos, ésta se relaciona con una válvula con signos de estenosis y calcificación del rafe, sugiriendo un efecto hemodi-

námico intenso en la dilatación y posterior rotura de la íntima. La pared de la aorta presenta signos sugestivos de degeneración y leves cambios por arterioesclerosis. El estudio genético confirmó una variante genética considerada patogénica. En el otro, la VAB no presenta signos de estenosis ni de calcificación, no pareciendo existir un claro factor hemodinámico. Los cambios observados en la arteria aorta, libre de arterioesclerosis severa, sugieren sin embargo alteraciones de la matriz extracelular relacionadas con el factor genético de la aortopatía bicúspide. Desgraciadamente no se pudo proceder al estudio genético del sujeto índice. En el tercer caso, se presenta el caso más habitual de la VAB en la práctica forense, que es el hallazgo incidental en un varón de 70 años que presenta la citada anomalía valvular sin ninguno de las alteraciones relacionadas con la aortopatía bicúspide.

Resulta evidente que la VAB no es una entidad clínica simple. En la práctica forense habitualmente puede constituir un mero hallazgo incidental, pero también puede relacionarse con complicaciones del sistema circulatorio que llegan a ser severas e incluso causar la muerte de los pacientes. El papel de la VAB como factor desencadenante o no de estas complicaciones y sus bases moleculares y genéticas sigue siendo controvertido. Para el médico forense el hallazgo de esta anomalía tanto en casos de muertes naturales debidas a sus complicaciones, como violentas de forma incidental supone una cuestión de salud pública importante más allá de la mera actividad judicial. Debemos ser conscientes de la heredabilidad de esta condición, de la incertidumbre de si la misma puede o no desarrollar complicaciones que pongan en riesgo la vida de los familiares a edades tempranas y de la importancia del estudio familiar y del estudio genético del fallecido. En estos casos la toma de dos muestras de sangre conservada en solución de EDTA en medio refrigerado es conveniente para poder proceder a realizar eventuales estudios genéticos en caso de que fuesen necesarios. Siempre que sea posible sería conveniente que el caso fuese consultado con un servicio de cardiología y con un servicio de genética con el fin de que se pueda sopesarlos y asesorar adecuadamente en cada caso sobre la eficiencia de un abordaje familiar centrado en el examen físico cardiológico o uno apoyado por el estudio genético con el fin de identificar posibles variantes genéticas patogénicas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*.2000;83:81-85.
2. Saith S, Saith S, Murthy A. Quadricupid aortic valve: an introduction for clinicians. *Cardiol Res*.2022;13(1):2-10.
3. Mills P, Leech G, Davies M, Leatham A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J*.1978;40:951-957
4. Junco-Vicente A, del Río-García A, Martín M, Rodríguez I. Update in biomolecular and genetic bases of bicuspid aortopathy. *Int J Mol Sci*.2021;22:5694.
5. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A et al. International Consensus Statement on Nomenclature and Classification of the Congenital Bicuspid Aortic Valve and Its Aortopathy, for Clinical, Surgical, Interventional and Research Purposes. *Radiol Cardiothorac Imaging*.2021; 3(4):e200496
6. Edwards WD. 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 Proceed*.1999;74:14-26
7. Galian-Gay L, Evangelista-Masip A. Actualización en válvula aórtica bicúspide y complicaciones asociadas. *RETIC*.2016;3:9-14.
8. Rico A, Lucena J, Blanco M et al. Muerte súbita por disección de aorta torácica secundaria a coartación de aorta. *Cuad Med Forense* 2008; 14(51):55-60
9. Guala A, Dux-Santoy L, Teixico-Tura G et al. La presencia de rafe en la válvula aórtica bicúspide normofuncionante no altera la hemodinámica ni la rigidez aórtica. *Rev Esp Cardiol*.2019;73:89-99
10. Martín-Cazorla F, López-Calvo A, Rubio-Lamia L. Estenosis aórtica por válvula aórtica bicúspide: una causa de muerte súbita en jóvenes deportistas. *Cuad Med Forense*.2014;2012;20(2-3):123-125.
11. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: An integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008; 94 (12): 1.634-1.638
12. Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Dilatación aórtica en válvula aórtica bicúspide. *Rev Esp Cardiol*.2012;65(11):977-981
13. Tessler I, Albuissou J, Goudot G et al. Bicuspid aortic valve: genetic and clinical insights. *Aorta (Stamford)*.2021;9:139-146.
14. Porras C, Sánchez-Espín G. Válvula aórtica bicúspide y aortopatía. Una asociación llena de incógnitas. *Cir Cardiov*. 2015;22(4):171-172
15. Freeze SL, Landis BJ, Ware SM, Helm BM. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2016;25(6):1171-1178.
16. Giusti B, Sticchi E, De Cario R, Magi A, Nistri S, Pepe G. Genetic Bases of Bicuspid Aortic Valve: The Contribution of Traditional and High-Throughput Sequencing Approaches on Research and Diagnosis. *Front Physiol*. 2017 Aug 24;8:612.

### Si desea citar nuestro artículo:

Garamendi González PM, Camacho Santos R, Carrasco Salas P, Serrano Mira A, Mendoza Vázquez J, Vázquez Rico I, Isasti Aizpurua G, Manovel Sánchez A. Válvula aórtica bicúspide y disección de aorta. Valor del estudio genético en patología forense. *Cuad Med Forense*. 2022; 25(1):13-22. *CMF*. 2022; 25(1):13-22.org01