

Niedomykalność zastawki mitralnej. Część I. Mechanizmy i etiologia

Integralność anatomiczna aparatu zastawki mitralnej (MV, *mitral valve*) oraz harmoniczna współpraca wszystkich jego elementów, czyli mięśni brodawkowatych przytwierdzonych do lewej komory (LV, *left ventricle*), strun ścięgniętych, płatków zastawki i pierścienia mitralnego, gwarantują prawidłowe funkcjonowanie tej skomplikowanej struktury.

Jarosław Zalewski, Jadwiga Nessler
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca,
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

ABSTRACT

The intact structure and function of the mitral valve apparatus is necessary for effective leaflets coaptation and prevents leaflets tethering or their prolapse. Any spatio-temporal dysfunction of leaflet coaptation may result in mitral regurgitation (MR) which is one of the most prevalent valve disease. The primary (organic) MR is caused by degenerative/structural mitral apparatus pathology with chordal or papillary muscle rupture, leaflet prolapse or leaflet perforation. The secondary (functional) MR is principally caused by global or regional left ventricular remodelling and apical-annular leaflet tethering with restricted leaflet motion. The flail leaflets are characteristic for rheumatic MR whereas systolic anterior leaflet motion and elongated mitral valve leaflets are typical for MR in hypertrophic cardiomyopathy. A detailed understanding of MR mechanism is essential for optimal treatment management.

STRESZCZENIE

Prawidłowa struktura i funkcja aparatu mitralnego są warunkiem koniecznym dla pełnej koaptacji płatków, zapobiegają także restrykcji i wypadaniu płatków. Wszelkie zaburzenia przestrzenno-czasowe koaptacji płatków prowadzą do niedomykalności zastawki mitralnej (MR, *mitral regurgitation*), która jest jedną z najczęściej występujących wad zastawkowych. Pierwotna (organiczna) MR jest spowodowana zwyrodnieniem aparatu mitralnego z pęknięciem struny lub mięśnia brodawkowatego, wypadaniem płatka zastawki mitralnej lub jego perforacją. Wtórna (czynnościowa) MR jest najczęściej spowodowana globalną lub regionalną przebudową lewej komory, prowadzącą do wzmożonego naprężenia pomiędzy koniuszkiem serca i pierścieniem mitralnym i ograniczenia ruchomości płatków. Cepowate płatki są charakterystyczne dla reumatycznej MR, a skurczowy ruch przedniego płatka i wydłużone płatki zastawki mitralnej są typowe dla MR w kardiomiopatii przerostowej. Szczegółowe zrozumienie mechanizmu MR jest niezbędne dla zaplanowania optymalnego leczenia.

Precyzyjnie zestrojone elementy aparatu mitralnego utrzymują płatki MV w obrębie LV, zapobiegając z jednej strony ich wypadaniu do lewego przedsionka, z drugiej utrzymują je poza obrębem drogi odpływu z LV, zapobiegając skurczowemu ruchowi przedniego płatka MV do drogi odpływu.

Szczelne domknięcie MV z pełną koaptacją płatków jest pochodną równowagi pomiędzy skurczowym napięciem płatków a siłą generowaną przez kurczącą się LV zamykającą zastawkę mitralną, skierowaną na powierzchnię płatków MV [1]. Siły napinające płatki zastawki mitralnej są przenoszone ze ściany LV przez mięśnie brodawkowate i struny ścięgnięte na jej płatki (ryc. 1A). Dysfunkcja MV jest rzadko obserwowana u młodych pacjentów. Uszkodzenie strukturalne i/lub funkcjonalne upośledzenie któregośkolwiek z elementów aparatu mitralnego może zachwiać równowagę pomiędzy siłami napinającymi i zamykającymi MV, prowadząc do powstania niedomykalności mitralnej (MR), która jest obecnie jedną z najczęściej występujących wad zastawkowych [2, 3].

Budowa aparatu mitralnego

Zastawka mitralna ma dwa płatki: przedni i tylny, ich podstawy są połączone z pierścieniem mitralnym, a komorowe powierzchnie i krawędzie za pośrednictwem strun i mięśni brodawkowatych są połączone ze ścianą LV [1, 4]. Płatek MV jest zbudowany z trzech warstw, których przestrzeń zewnątrzkomórkowa ma unikalne właściwości biomechaniczne. Warstwa zlokalizowana od strony przedsionka jest bogata w podśródbłonkowe białka elastyczne, buforujące naprężenie płatków podczas skurczu. Środkowa warstwa gąbczasta zawiera hydrofilne białka spełniające funkcję poduszek amortyzujących koaptację płatków i promujących ich szczelne domykanie. Warstwa płatków MV po stronie komorowej zbudowana jest z podśródbłonkowo ułożonej sieci włókien kolagenowych, dostosowanych do optymalnego przenoszenia i rozpraszania sił zamykających zastawkę w kierunku pierścienia mitralnego. Wszystkie warstwy zawierają komórki podścieliska, pełniące kluczowe znaczenie dla utrzymania prawidłowej homeostazy metabolicznej. W odpowiedzi na stres lub uszkodzenie komórki te aktywują się, co może prowadzić do przebudowy przestrzeni zewnątrzkomórkowej płatków.

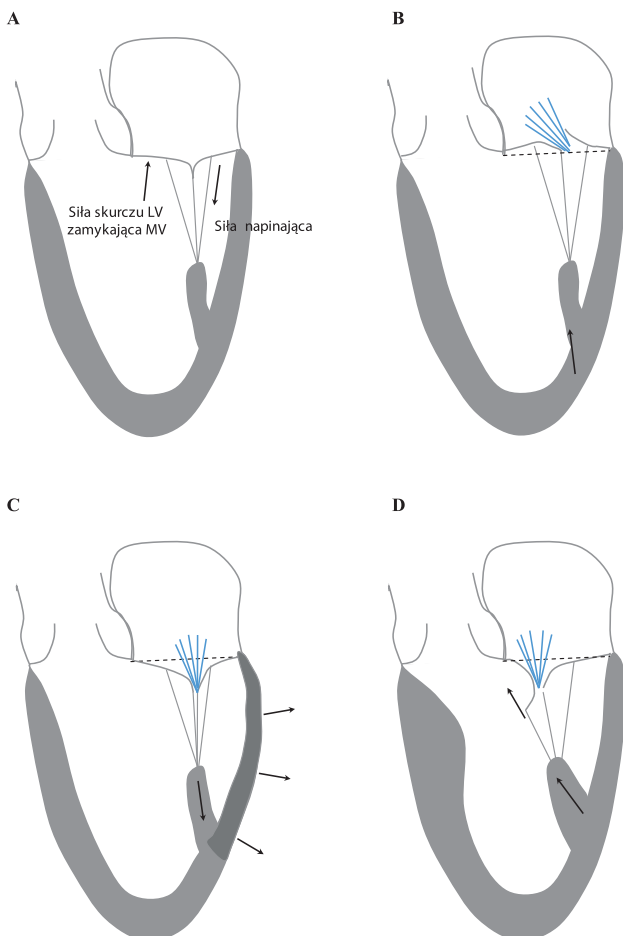
Płatek przedni, w porównaniu z tylnym, jest większy (4–7 v. 2–3 cm²), dłuższy (18–24 v. 11–14 mm) i grubszy. Ma kształt trapezoidalnej kopuły, podczas

gdy tylny jest półksiężycem o krótkim wymiarze osiowym i długim obwodzie przytwierdzonym do pierścienia. Pierścień mitralny ma kształt siodła, które łączy lewy przedsionek, LV, płatki MV, a jednocześnie doprowadza włókna nerwowe i dostarcza naczynia krwionośne do przylegających podstawnych fragmentów płatków zastawkowych. Przednia część pierścienia jest sztywna, a tylna elastyczna. Obie części pierścienia zawierają rogi położone naprzeciw siebie i najbardziej doprzedionkowo, pomiędzy którymi znajdują się najniższe położone punkty zlokalizowane w pobliżu spoidła. Średnie pole powierzchni pierścienia mitralnego wynosi około 10 cm². Elastyczna tylna część pierścienia pozwala na skurczowe uginanie się pierścienia wzdłuż osi międzyspoidłowej. Ten mechanizm wraz z siodłowym kształtem pierścienia pozwalają na zmianę płaszczyzny pierścienia mitralnego pomiędzy skurczem i rozkurczem LV w zakresie 20–40%, co pozwala także zmniejszać napięcie płatków zastawki i łatwiej utrzymać ich koaptację. Struny ścięgnowe wychodzą z głów mięśni brodawkowatych, a z drugiej strony są przytwierdzone do płatków MV. Są zbudowane z ciasno upakowanych, przeplatających się włókien kolagenu i elastyny. W zależności od miejsca przyczepu do płatków dzieli się je na pierwotne lub wtórne. Pierwotne struny są przytwierdzone do wolnego brzegu płatków, są cieńsze i mają ograniczoną rozciągliwość z powodu większej zawartości włókien kolagenowych. Ta cecha umożliwia stabilną koaptację płatków w skurczu. Struny ścięgnowe wtórne są grubsze, przytwierdzone do środkowej części przedniego lub tylnego płatka i mają bardziej upakowane włókna kolagenowe, co powoduje, że są bardziej rozciągliwe.

Wyróżnia się mięśnie brodawkowate przyśrodkowe i boczne, w zależności od przyczepu do określonego spoidła. Przytwierdzone są do LV w jednej trzeciej koniuszkowej jej części, a następnie wystają palczasto do jej jamy. W większości przypadków boczny mięsień brodawkowaty ma jedną głowę i podwójne unaczynienie z gałęzi okalającej i międzykomorowej przedniej. Z kolei przyśrodkowy mięsień brodawkowaty ma dwie głowy i unaczynienie albo z prawej tętnicy wieńcowej, albo z gałęzi okalającej. Skurcz mięśnia brodawkowatego pozwala utrzymać przestrzenne proporcje pomiędzy pierścieniem a głowami mięśni brodawkowatych w fazie skurczu i zapobiega wypadaniu płatków.

Klasyfikacja niedomykalności mitralnej

Niedomykalność zastawki mitralnej (MR) powstaje, kiedy płatki MV nie w pełni pokrywają ujście MV w czasie fazy skurczu LV. Klasycznie MR dzieli się na pierwotną, powszechnie nazywaną organiczną, w której degeneracyjna patologia dotyczy aparatu mitralnego, i wtórną powszechnie nazywaną czynnościową, której zasadniczą przyczyną jest regionalna lub globalna przebudowa LV i/lub znaczne poszerze-



Rycina 1. Schemat aparatu mitralnego w różnych sytuacjach klinicznych. **A.** Warunki fizjologiczne. **B.** Wypadanie tylnego płatka MV. **C.** Stan po zawale ściany tylnej. **D.** Kardiomiopatia przerostowa

nie lewego przedsionka. W tej ostatniej sytuacji poza poszerzonym pierścieniem płatki MV nie są zmienione patologicznie. Rzadko w późnej fazie pojawiają się na płatkach zmiany o charakterze zwłóknieniowym.

Ze względu na ruchomość płatków MV Carpentier [5] wyróżnił MR typu I, w której ruch płatków MV jest prawidłowy, ale obecne jest poszerzenie pierścienia lub perforacja płatków; typu II z nadmierną ruchomością płatków; oraz typu III, gdzie ruchomość płatków jest ograniczona albo głównie w fazie skurczu (typ IIIa), albo w skurczu (typ IIIb). Aby ułatwić komunikację pomiędzy personelem medycznym zajmującym się diagnostyką i leczeniem MR, nieprawidłowości w koaptacji płatków MV i miejsce pochodzenia fali zwrotnej odnosi się zazwyczaj do kolejnych segmentów płatka przedniego (A) lub tylnego (P) zastawki mitralnej: bocznego (A1/P1), centralnego (A2/P2) lub przyśrodkowego (A3/P3).

Należy pamiętać, że znaczna MR — niezależnie od etiologii — może w niezależny i stały sposób prowadzić do przebudowy LV i/lub MV i uruchomić błędne koło zmian adaptacyjnych, które z kolei mogą nasilić stopień niedomykalności. Przykładem może być poszerzenie pierścienia, które rzadko jest wyjściową przyczyną MR, a znacznie częściej konsekwencją innych patologii LV lub MV. Istotna MR jest rzadko spotykana, gdy iloraz pola powierzchni płatków MV do pola powierzchni pierścienia jest większy niż 1,5–2,0, niemniej wskaźnik ten nieprawidłowo zmniejsza się, gdy pierścień poszerza się i traci kształt siodła, a przez to właściwość umożliwiającą zmniejszenie pola powierzchni MV w fazie skurczu LV.

W krajach rozwiniętych głównymi przyczynami MR ze wskazaniem do operacji są choroby degeneracyjne (60% przypadków), konsekwencje niedokrwienia mięśnia sercowego (30%), zapalenie wsierdzia (2–5%), choroba reumatyczna (2–5%) oraz inne rzadsze przyczyny (kardiomiopatie, zmiany pozapalne, urazy, schorzenia wrodzone) [6, 7].

Pierwotna niedomykalność mitralna

Anatomopatologicznie pierwotna MR może być spowodowana pęknięciem strun ścięgniętych lub mięśnia brodawkowatego, wypadaniem płatka MV lub jego perforacją.

Wydłużenie lub pęknięcie pierwotnych strun ścięgniętych może być jatrogenne, konsekwencją chorób zwyrodnieniowych tkanki łącznej lub wywołane zapaleniem wsierdzia. W większości przypadków prowadzi do powstania znacznej MR w wyniku wywinięcia krawędzi płatka zastawki. Wtórne struny ścięgnięte rzadko pękają dzięki ich przyczepowi do środkowej części płatków, a ich pęknięcie nie wiąże się z utratą koaptacji płatków. Co więcej w sytuacji zmian restrykcyjnych prowadzących do utraty koaptacji i powstania MR jedną z opcji terapeutycznych jest nacięcie wtórnych strun ścięgniętych. Z kolei ze

względu na pojedyncze unaczynienie przyśrodkowy mięsień brodawkowaty w sytuacji niedokrwienia lub zawału pęka łatwiej niż boczny.

Wypadanie płatka MV to przemieszczenie w fazie skurczu LV płatka przedniego, tylnego lub obu w kierunku lewego przedsionka o więcej niż 2 mm powyżej rogów pierścienia mitralnego (ryc. 1B). Dotyczy ono około 2,5% ogólnej populacji [8, 9]. Wypadanie płatka MV jest zwykle objawem choroby zwyrodnieniowej dotyczącej między innymi tkanki płatków zastawki. Taka sytuacja ma miejsce w zespole Barlowa, w którym płatki MV są pogrubiałe wskutek zaburzenia trójwarstwowej struktury poprzez nadmiar zgromadzonej gąbczastej przestrzeni zewnątrzkomórkowej, obecności w podścielisku nieuporządkowanych włókien kolagenu i elastyny oraz zaktywowanych komórek śródmiąższowych uwalniających enzymy kataboliczne. Z kolei w zespole niedoboru fibroelastyny płatki MV są cienkie i przeziernie wskutek niedoboru kolagenu, elastyny i proteoglikanów. U pacjentów z niedoborem fibroelastyny typowo dochodzi do pęknięcia strun ścięgniętych z różnie nasiloną cepowatością tylnego płatka ze szczytem zachorowań w 6. dekadzie życia.

Wypadanie płatka MV może być związane z innymi zespołami niepełnowartościowości tkanki łącznej dotyczącymi mutacji kolagenu w zespołach Ehlersa-Danlosa i wrodzonej łamliwości kości czy fibryliny-1 w zespole Marfana, w którym dochodzi do nadmiernej ekspresji transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , transforming growth factor β), czynnika istotnego w regulacji procesu tworzenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej tkanki łącznej. Bezobjawowe wypadanie płatka MV może występować sporadycznie lub rodzinnie i może być dziedziczne w różny sposób, na przykład w gąbczastym zwyrodnieniu zastawkowym mutacja genu FLNA jest sprzężona z płcią i prowadzi do zaburzenia filaminy A, białka niezbędnego do prawidłowej budowy i funkcji cytoszkieletu aktynowego, które chroni komórki przed stresem mechanicznym.

Perforacja przedniego lub tylnego płatka MV może być wynikiem urazu, ale najczęściej jest spowodowana zlokalizowanym na płatkach procesem zapalnym wsierdzia. Oprócz pierwotnie zlokalizowanego na płatku zapalenia wsierdzia może ono penetrować na przedni płatek MV przez ciągłość od strony trójkąta włóknistego lub może być przekazane za pośrednictwem strumienia krwi.

Wtórna niedomykalność mitralna

Wtórna MR, zwana czynnościową, najczęściej jest konsekwencją restrykcji płatków zastawki i zwiększonego naprężenia przemieszczonych mięśni brodawkowatych w czasie skurczu LV wskutek niedokrwienego zniekształcenia i przebudowy LV (ryc. 1C). Z kolei przebudowa LV może być globalna

z poszerzeniem całej LV i zmianą jej kształtu z cylindrycznego na kulisty, lub odcinkowa, dotyczy wówczas mięśnia brodawkowatego i dających mu oparcie segmentów LV [10, 11]. Przebudowa segmentów koniuszkowych, tylnych lub tylnobocznych LV, prowadząca do przemieszczenia mięśnia brodawkowatego, wiąże się ze wzrostem odległości pomiędzy głową mięśnia brodawkowatego a pierścieniem mitralnym w skurczu, co ogranicza ruch zamykający płatków MV i zwiększa siły napinające. W efekcie dochodzi do upośledzenia koaptacji płatków i powstania MR. Uważa się, że we wtórnej MR płatki MV są niezmienione. Niemniej ostatnie badania wskazują, że w strukturze płatków dochodzi do wielu zmian adaptacyjnych. Płatki powiększają się w reakcji na mechaniczne napięcie, a w ich komórkach może dojść do ekspresji białek embrionalnych. U pacjentów z niewydolnością serca powiększenie płatków MV jest zazwyczaj niewystarczające i wtórna MR ulega progresji w czasie. Nasilone zgrubienie płatków MV może wystąpić także po zawale serca i wiąże się ze wzrostem zawartości włókien kolagenowych i aktywacją komórek śródmiąższowych w płatkach, co w efekcie usztywnia MV, upośledza koaptację i prowadzi do niedomykalności.

Kardiomiopatia przerostowa może być inną przyczyną wtórnej MR. Morfologicznie charakteryzuje się znacznym przerostem LV przy braku przewlekłe podwyższonego obciążenia następczego lub chorób z nacieczenia, jak na przykład amyloidoza [12]. W kardiomiopatii przerostowej masa mięśnia brodawkowatego podwaja się, wzrasta też liczba jego głów. Mięśnie brodawkowate przemieszczają się ku przodowi i do siebie (ryc. 1D), co zwiększa luz płatków MV i ustawia płatki bliżej drogi wypływu z LV. Luźne położenie płatków nasila ich powiększanie i wydłużanie.

Powyżej opisane zmiany dotyczące mięśni brodawkowatych i płatków MV sprzyjają przesunięciu linii koaptacji do przodu i w kierunku do drogi wypływu z LV, a wraz z przerostem miokardium drogi wypływu i jej zawężeniem mogą doprowadzić do skurczowego ruchu przedniego płatką MV. W sytuacji gdy restrykcja tylnego płatką i przesunięcie przedniego płatką w kierunku drogi wypływu są na tyle duże, że ich koaptacja staje się niemożliwa, pojawia się MR.

Choroba reumatyczna w ponad 50% przypadków wiąże się z powikłaniami kardiologicznymi, w tym z najczęstszym, jakim jest MR [13]. Pojawia się ona wówczas, gdy limfocyty T i/lub B w odpowiedzi na infekcję paciorkowcową w sposób nieprawidłowy skierują odpowiedź immunologiczną przeciw własnym antygenom podobnym do paciorkowcowych, na przykład zlokalizowanym na komórkach serca. Odślonięty kolagen podścieliska komórkowego, jak również antygeny powierzchniowe komórek śródbłonka, stają się celem reakcji zapalnej. Akumulacja komórek

zapalnych i cytokin promuje stan zapalny w tkance śródmiąższowej zastawek, a następnie proces ich włóknienia i nowotworzenia naczyń. Istotną MR jest dominującą patologią w początkowej fazie gorączki reumatycznej. Jej mechanizm wynika z wypadania przedniego płatką MV spowodowanego rozciągnięciem strun ścięgnistych i poszerzenia pierścienia. W początkowej fazie płatki MV wyglądają prawidłowo, w przeciwieństwie do zaawansowanej postaci choroby reumatycznej, w której płatki włóknieją, ulegają pogrubieniu, a spoidła zrastają się. Te zmiany upośledzają zarówno skurczową, jak i rozkurczową ruchomość płatków, i mogą wywołać zwężenie zastawki dwudzielnej i/lub MR.

Piśmiennictwo

1. Enriquez-Sarano M., Akins C.W., Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373: 1382–1394.
2. Iung B., Baron G., Butchart E.G. i wsp. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1231–1243.
3. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. i wsp. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–1011.
4. Materiały kongresowe. *JACC* 2015.
5. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French Correction”. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1983; 86: 323–337.
6. Olson L.J., Subramanian R., Ackermann D.M. i wsp. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 22–34.
7. Enriquez-Sarano M., Freeman W.K., Tribouilloy C.M. i wsp. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1129–1136.
8. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. III i wsp. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355–1361.
9. Anyanwu A.C., Adams D.H. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow’s disease and fibroelastic deficiency. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 19: 90–96.
10. Elmistekawy E., Mesana T., Chan V. Ischemic mitral regurgitation: current trends and treatment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2013; 28: 661–665.
11. Chaput M., Handschumacher M.D., Guerrero J.L. i wsp. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: prospective changes in a model of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2009; 120 (supl. 11): S99–103.
12. Hagège A.A., Bruneval P., Levine R.A., Desnos M., Neamatallah H., Judge D.P. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: old versus new concepts. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011; 4: 757–766.
13. Marcus R.H., Sareli P., Pocock W.A. i wsp. Functional anatomy of severe mitral regurgitation in active rheumatic carditis. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 577–584.