

From HFpEF and atrial fibrillation to severe functional mitral regurgitation

Od HFpEF cez fibriláciu predsiení k ťažkej sekundárnej mitrálnej regurgitácii

Vysočanský S, Postulka J, Líška B, Dlesk A, Goncalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Vysocansky S, Postulka J, Liska B, Dlesk A, Goncalvesova E. **From HFpEF and atrial fibrillation to severe functional mitral regurgitation.** Cardiology Lett. 2021;30(3–4):201–206

Abstract. Atrial functional mitral regurgitation (AFMR) represents a type of mitral regurgitation (MR) which has not been described in detail so far and is present typically in patients with prolonged history of atrial fibrillation (AF) and/or heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Considering the aging of the population, we can expect such patients in our clinical practice more often. Progress in 3D transesophageal echocardiography allowed the study and description of mechanisms which are crucial for developing AFMR. Treatment options are limited, focused on left atrial remodelling either pharmacologically or by interventional arrhythmology methods. Surgery is recommended in severe AFMR.

We present the case of a 74-year-old patient with paroxysmal atrial fibrillation, repeatedly admitted to hospital for dyspnea due to HFpEF. During the first hospitalization, mild MR was present. During the following 10 years she was decompensated numerous times. During a second hospitalization in our department persistent atrial fibrillation, severe MR, dilatation of left atrium and mitral annulus were present. Considering the clinical symptoms, and that no other therapeutical options were left, surgery was indicated. Fig. 6, Ref. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

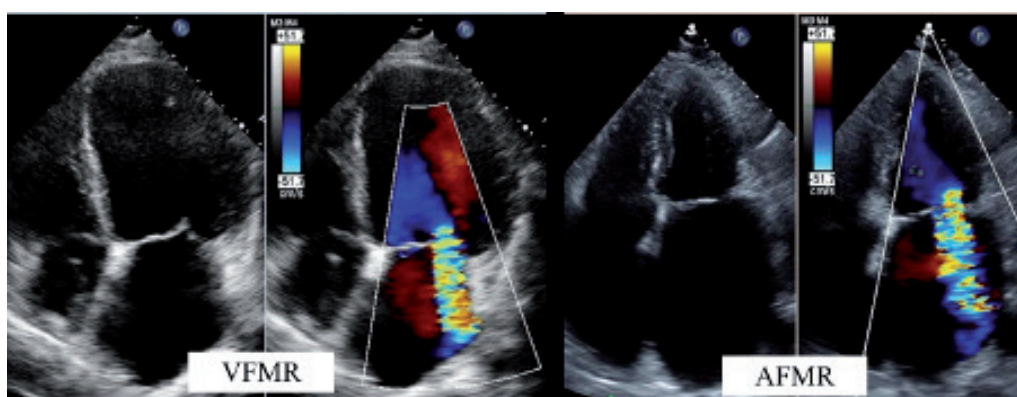
Key words: mitral regurgitation – atrial fibrillation – heart failure with preserved ejection fraction

Vysočanský S, Postulka J, Líška B, Dlesk A, Goncalvesová E. **Od HFpEF cez fibriláciu predsiení k ťažkej sekundárnej mitrálnej regurgitácii.** Cardiology Lett. 2021;30(3–4):201–206

Abstrakt. Atriálna funkčná mitrálnej regurgitácia (AFMR) predstavuje typ doposiaľ detailne nepreskúmanej funkčnej mitrálnej regurgitácie (MR), ktorá sa rozvíja typicky u pacientov s dlhoročnou anamnézou fibrilácie predsiení (FP) a/alebo chronickým srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF). Vzhľadom na starnutie populácie možno očakávať, že sa s takýmto fenotypom pacientov budeme v klinickej praxi stretávať čoraz častejšie. Rozvoj 3D transezofageálnej echokardiografie umožnil detailnejšie skúmať a opísať mechanizmy podieľajúce sa na rozvoji AFMR. Možnosti prevencie sú limitované, zamerané na ovplyvnenie remodelácie ľavej predsene či už farmakologicky alebo s využitím metód intervenčnej arytmológie. Liečbou už vyvinutej ťažkej AFMR je chirurgická intervencia.

Prezentujeme prípad 74-ročnej pacientky s paroxysmálnou FP opakovane hospitalizovanej pre dyspnoe na podklade HFpEF, pri prvej hospitalizácii s ľahkou MR. V priebehu 10 rokov došlo k opakovaným kardiálnym dekompenzáciám. Pri hospitalizácii o 10 rokov bola prítomná perzistentná FP, ťažká MR, dilatácia ľavej predsene a mitrálneho anulu. Vzhľadom na klinickú symptomatológiu a vyčerpanie konzervatívnych možností liečby bola pacientka indikovaná na chirurgický zákrok. Obr. 6, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: mitrálnej regurgitácia – atriálna fibrilácia – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou



Obrázok 1 VFMR vs. AFMR

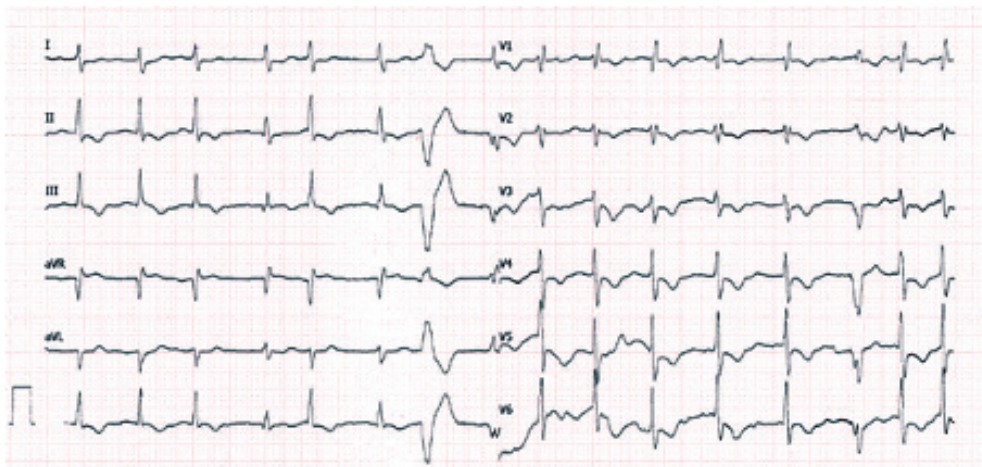
VFMR – dilatácia a regionálne/globálne poruchy kinetiky ľavej komory vedúce k „ventrikulárnemu tetheringu“ cípov mitrálnych chlopiek
AFMR – nedilatovaná ľavá komora, zachovaná ejekčná frakcia, dilatácia ľavej predsene a mitrálnu anulu, variabilný podiel „atriogénneho tetheringu“

Stredne závažná až závažná mitrálna regurgitácia patrí medzi najčastejšie chlopňové chyby. V roku 2002 bola odhadovaná prevalencia MR v americkej populácii 2 milióny, pričom do roku 2030 sa odhaduje jej nárast o 100 % (1). V závislosti od vyvolávajúcej etiológie možno MR rozdeliť na primárnu a sekundárnu (funkčnú) MR. Primárna MR je vyvolaná organickým alebo degeneratívnym poškodením samotného chlopňového aparátu. S funkčnou MR sa často stretávame u pacientov so srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF), či už na podklade dilatačnej kardiomyopatie, alebo koronárnej choroby srdca. Remodelácia komôr vedie v tomto prípade k tetheringu cípov, reštrikcii ich systolického pohybu a následnej poruche koaptácie (2). Tento typ sekundárnej MR sa označuje aj ako ventrikulárna funkčná MR (VFMR). Jej dominantným mechanizmom je zmena pohybu cípov MCH v dôsledku remodelácie komory, dilatácia anulu má menší význam. Čoraz častejšie sa v súčasnosti v literatúre spomína funkčná MR, pri ktorej je funkcia ľavej komory zachovaná a zmeny sú spôsobené alterovanou funkciou ľavej predsene, z tohto vychádza aj označenie tohto podtypu – atriálna funkčná mitrálna regurgitácia (3) (**obrázok 1**). Pri tomto type sekundárnej mitrálny regurgitácie je dominantným mechanizmom dilatácia a deformácia anulu a zmena polohy bázy predovšetkým zadného cípu MCH. Medzi najčastejšie činitele podieľajúce sa na remodelácii a dysfunkcii ľavej predsene patrí atriálna fibrilácia a srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou. Výskyt týchto patológií v populácii rastie, a preto možno očakávať aj vyšší podiel tohto podtypu MR, ktorého diagnostika so sebou prináša špecifické terapeutické možnosti. Pre aktuálnosť tejto problematiky svedčí aj skutočnosť, že AFMR je venovaná samostatná pozornosť aj v najnovších Japonských odporúčaniach pre liečbu chlopňových chýb (4).

Opis prípadu

74-ročná pacientka, s anamnézou hypertenzie, poruchou glukózovej tolerancie, s BMI 34, diagnostikovaným syndrómom spánkového apnoe a zachytenými paroxysmami fibrilácie predsiení, bola u nás prvýkrát hospitalizovaná v roku 2011 pre námahovú dýchavicu, incipientné edémy dolných končatín a podozrenie na pľúcnu hypertenziu. Echokardiograficky bola dokumentovaná dobrá systolická funkcia nedilatovanej ľavej komory, diastolická dysfunkcia s reštrikčným typom plnenia, ľahká dilatácia ľavej predsene (36 mm), nezávažná mitrálna regurgitácia I. stupňa a elevácia systolického tlaku v arteria pulmonalis (60 mmHg). Realizovaná bola pravostranná srdcová katetrizácia s nálezom hemodynamických parametrov svedčiacich pre postkapilárnu pľúcnu hypertenziu stredne ťažkého stupňa (mPAP 40 mmHg, PAWP 21 mmHg, TPG 19 mmHg, PVR 3,2 W.j.). S prihliadnutím na klinický fenotyp pacientky a výsledky katetrizácie bol stav hodnotený ako HFpEF.

V roku 2021 bola opäť prijatá pre progresiu dýchavice a zníženú toleranciu námahy. V intervale 10 rokov bola opakovane hospitalizovaná pre kardiálnu dekompenzáciu s prejavmi malo- aj veľkoobehovej kongescie, bola jej realizovaná elektrická kardioverzia, pričom nedošlo k dlhodobému udržaniu sínusového rytmu (**obrázok 2**), porucha glukózovej tolerancie bola preklasifikovaná na diabetes mellitus II. typu, pretrvávali vyššie hodnoty tlaku krvi pri ťažko kontrolovateľnej artériovej hypertenzii. Transtorakálna echokardiografia odhalila progresiu regurgitácie na oboch atrioventrikulárnych chlopniach so závažnou MR, dilatáciu ľavej predsene (45 mm). Odhad systolického tlaku v pľúcnici bol 80 mmHg. Vzhľadom na prítomnosť rizikových faktorov aterosklerózy a dýchavicu ako možný ekvivalent angíny pectoris bola doplnená selektívna koronarografia s nálezom koronárnej

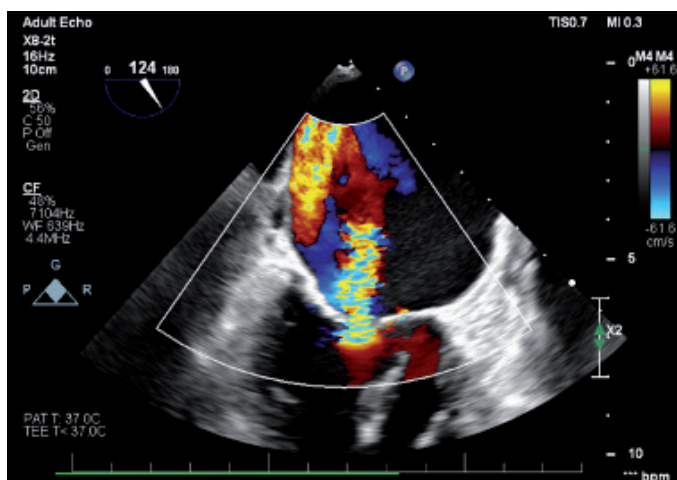


Obrázok 2 EKG pri prijatí

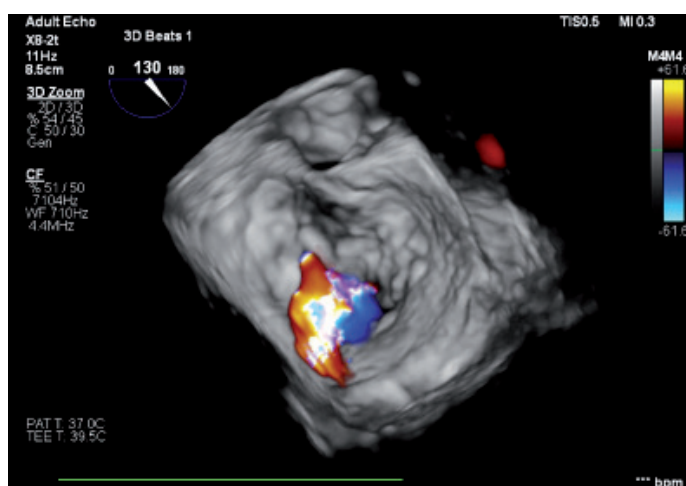
choroby bez hemodynamicky významných stenóz. Za účelom definitívneho posúdenia funkčnej mitrálnej regurgitácie bolo doplnené transezofageálne echokardiografické vyšetrenie, ktoré preukázalo závažnú MR pri významnej dilatácii anulu na 43 mm a ľahkej reštrikcii zadného cípu mitrálnej chlopne a taktiež menlivú stredne závažnú až závažnú trikuspidálnu regurgitáciu (obrázky 3 a 4). Za dominantnú príčinu progresie klinických ťažkostí sme považovali nález na AV chlopniach, z tohto dôvodu bola pacientka prezentovaná na kardiochirurgickom indikačnom seminári, kde bola indikovaná anuloplastika oboch chlopní v elektívnom režime. Vzhľadom na pretrvávajúce ťažkosti pacientky a vyťaženie diuretickú liečbu sme sa rozhodli s cieľom parciálneho zlepšenia zdravotného stavu realizovať úspešnú elektrickú kardioverziu s nastolením sínusového rytmu.

Diskusia

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou súvisí s poruchou diastolickej funkcie ľavej komory. Spojené je s tkanivovou aj systémovou neurohormonálnou aktiváciou a pri typických komorbiditách aj s chronickým subklinickým zápalom. Zvýšený plniaci tlak ľavej komory vedie k nárastu intraatriálneho tlaku, čo má v konečnom dôsledku pri tenkej vrstve svaloviny za následok apoptózu kardiomyocytov a ich nahrádzanie aviaibilným fibrotickým väzivom. Ostrovčeky fibrózy predstavujú ideálny arytmogénny substrát pre rozvoj fibrilácie predsieni. Na druhej strane je známa aj opačná kauzálna súvislosť medzi fibriláciou a HFpEF (5). Obidve ochorenia úzko súvisia s proinflamačným stavom organizmu, ktorý vedie k dysfunkcii na úrovni mikrovaskulatury koronárneho



Obrázok 3 + QR1 Závažná mitrálňa regurgitácia pri reštrikcii zadného cípu MCH a dilatácii anulu MCH



Obrázok 4 + QR2 Zachytená MR na 3D TEE

riečiska a rozvoju fibrózy, či na úrovni predsieni alebo komôr. Bez zreteľa na to, aká diagnóza sa u pacienta objaví ako prvá, obe môžu pri súhre precipitujúcich faktorov viesť k atrálnej funkčnej regurgitácii. Prelomové práce zaoberajúce sa touto problematikou vychádzali primárne z pozorovania pacientov s dlhoročnou anamnézou fibrilácie predsieni, čoraz väčší dôraz sa však kladie na podskupinu s HFpEF a sekundárnou rytmologickou manifestáciou, ako to je u pacientky v našom prípade.

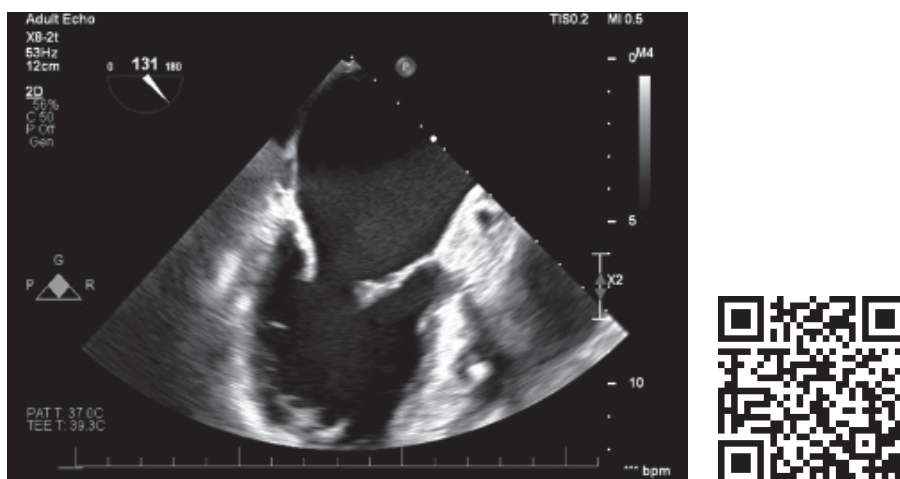
Atriálna funkčná mitrálna regurgitácia je špecifický typ funkčnej MR, na rozvoj ktorej má vplyv súhra viacerých mechanizmov. Jednoznačne sa preukázala jej súvislosť s remodeláciou ľavej predsene a dilatáciou mitrálneho anulu (6). Rozvoj detailnej 3D TEE echokardiografie umožnil bližšie popísať aj iné premenné vplyvajúce na progresiu MR. Strata fyziologického sedlovitého tvaru chlopne pri dilatácii anulu (7), presiahnutá schopnosť cípov mitrálnej chlopne reagovať na mechanické napätie adaptačným dorastaním a zväčšovaním plochy cípov (8), či tzv. „atriogénny tethering cípov“ vedúci k tzv. „hamstringingu“ zadného cípu (9), sa do istej miery spolupodieľajú na poruche koaptácie a rozvoji AFMR. Ktorý z jednotlivých patomechanizmov predstavuje primárnu príčinu doposiaľ nie je jasné.

Práve na prítomnosti atriogénneho tetheringu cípov do istej miery závisí echokardiografický obraz mitrálnej regurgitácie. Ak primárny mechanizmus predstavuje dilatácia anulu, zmena priestorovej geometrie cípov chlopne zo sedlovitej na oploštenú štruktúru sprevádzaná oploštením predného a zadného cípu pozdĺž roviny mitrálneho anulu, dominuje obraz centrálného regurgitačného jetu. Pri dilatácii ľavej predsene môže dochádzať k pasívnej dislokácii zadného cípu mitrálnej chlopne, ktorý sa trakčne posúva zo svojho postavenia na hrebene zadnej steny ľavej komory. Týmto dochádza k mechanickému napínaniu papilárnych svalov a šlašiek upínajúcich sa na zadný cíp a tým aj k jeho tetheringu sme-

rom k zadnej stene ľavej komory (**obrázok 5**). Výsledkom je reštrikcia zadného cípu a excentricky jet, ktorý smeruje na zadnú stenu ľavej predsene. Keďže spúšťač mechanizmu tejto kaskády predstavuje dilatácia predsene, označujeme ho ako spomínaný atriogénny tethering (10). V prípade našej pacientky išlo o kombináciu oboch mechanizmov s prevahou reštrikcie zadného cípu.

Prevalencia AFMR v populácii nie je zanedbateľná. Abe (11) uvádza, že jej výskyt u pacientov s permanentnou fibriláciou predsieni trvajúcou minimálne 10 rokov je 8,1 %. V inej štúdiu zameranej na pacientov hospitalizovaných pre HFpEF bola jej prevalencia 15,9 % (12). Prognóza pacientov s AFMR je na pomedzí medzi relatívne dobrou pri primárnej MR a relatívne zlou pri ventrikulárnej funkčnej mitrálnej regurgitácii. Pacienti s AFMR a zároveň aj stredne závažnou až závažnou triskupidálnou regurgitáciou vykazujú najhoršiu prognózu a sú vhodní na chirurgické riešenie chlopňových chýb (13). Rozdielne charakteristiky VFMR a AFMR sú uvedené na **obrázku 6**. Riziko rehospitalizácie pre dekompenzáciu srdcového zlyhávania je podobné ako u pacientov s ventrikulárnou funkčnou MR.

Čo sa týka liečby AFMR, neexistujú špecifické odporúčania pre klinickú prax. Farmakologický manažment by mal zohľadňovať užívanie diuretík s maximálnou snahou o udržanie euvolemického stavu (relatívne malá non-kompliantná ľavá komora a vysokému tlaku vystavená ľavá predsieň pri HFpEF reagujú citlivejšie aj na relatívne menej závažné stupne mitrálnej regurgitácie). Nesporný benefit pri fibrilácii predsieni prináša snaha o udržanie sínusového rytmu (elektrická kardioverzia, preferenčne však izolácia pľúcnych žíl s očakávaným efektom v závislosti od dĺžky trvania fibrilácie a veľkosti ľavej predsene) (13). Ak napriek uvedeným terapeutickým modalitám ostáva pacient symptomatický, indikovaná je anuloplastika MCH, prípadne spolu s TCH (14). Doposiaľ



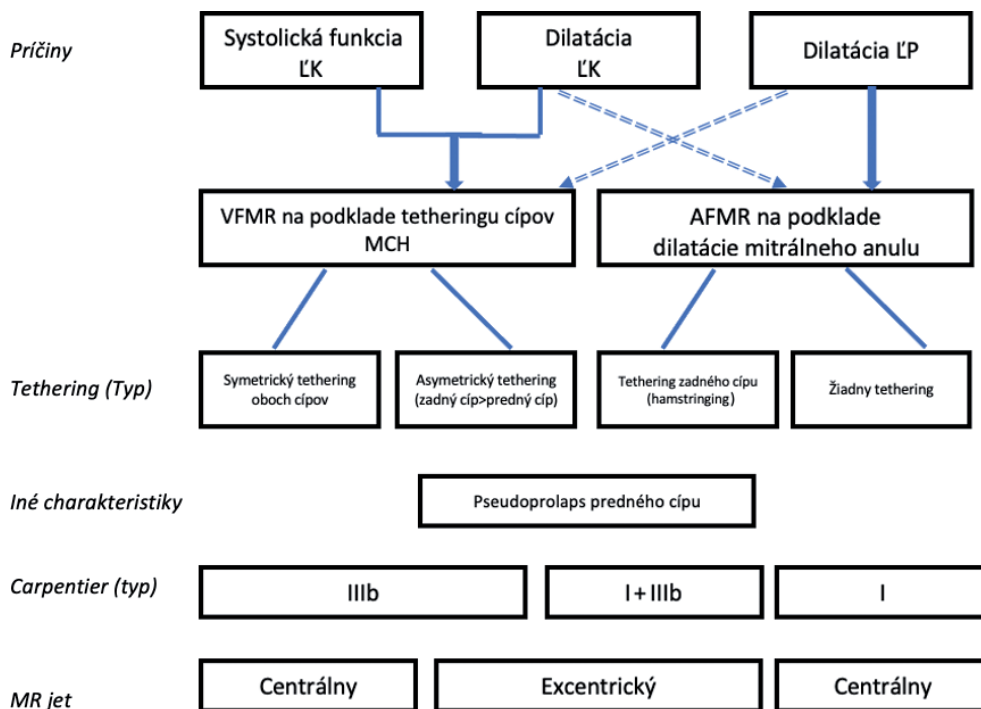
Obrázok 5 + QR3 Reštrikcia zadného cípu MCH a dilatácia anulu, dilatácia ľavej predsene

sú známe päťročné výsledky u 45 pacientov s AFMR, ktorí podstúpili kombinovanú anuloplastiku MCH a TCH, pričom bola preukázaná signifikantná redukcia závažnosti regurgitácie na AV chlopniach, zlepšenie funkčnej kapacity a redukcia hospitalizácií pre dekompenzáciu srdcového zlyhávania (15). Doposiaľ nejstujú dáta na používanie intervenčných možností korekcie mitrálnej regurgitácie (Mitraclip, Cardio-band) špecificky zamerané na pacientov s AFMR. Otvorenou

otázkou zostáva potreba ablácie FP alebo MAZE procedúry pri chirurgickej či intervenčnej korekcii AFMR.

Záver

Pri diagnostike FMR je dnes potrebné a možné rozlíšiť medzi ventrikulárnou funkčnou mitrálnou regurgitáciou,



Obrázok 6 Charakteristiky a mechanizmy opisujúce rozdiely medzi VFMR a AFMR

s ktorou sa stretávame u pacientov so srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou a atriálnou funkčnou mitrálnou regurgitáciou u pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovanou ejekčnou frakciou, dlhoročným trvaním fibrilácie predsiení alebo atriálnou kardiomyopatiou. Nález ľahkej či stredne závažnej MR u tejto populácie pacientov by sa nemal považovať za benígny a s prihliadnutím na čoraz častejší výskyt tejto entity by sa mala byť venovať dostatočná pozornosť prevencii jej rozvoja snahou o udržanie sínusového rytmu, primeranou redukciou plniacich tlakov ľavej komory a kontrolou komorbidít, čo v konečnom dôsledku povedie k redukcii hospitalizácií pre dekompenzáciu srdcového zlyhávania.

Prvým krokom v terapeutickom ovplyvnení FMR je optimalizácia konzervatívnej liečby. Ak pretrváva závažná MR, treba uvažovať o jej korekcii, chirurgickej alebo intervenčnej. V súčasnosti sa možnosti korekcie FMR rozširujú o rôzne viac či menej invazívne techniky založené na transkatétrovej implantácii MCH. Dôsledná identifikácia príčin a mechanizmov FMR môže byť v budúcnosti nástrojom na voľbu optimálneho postupu jej korekcie.

Literatúra

- Enriquez – Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009;373:1382-1394.
- Líška B, Pacák J, Postulka J, et al. Secondary mitral regurgitation and chronic heart failure. *Cardiology Lett.* 2020;29:34-43.
- Hoit BD. Atrial functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol* 2020;35:474-481.
- Izumi C, Eishi K, Ashikara K, et al. JCS/JSCS/JATS/JSVS on the management of valvular heart disease. *Circ J* 2020;84:2037-2119.
- Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217-2228.
- Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? *J Echocardiogr* 2020;18:1-8.
- Tang Z, Yi – Ting, F, Wang Y, et al. Mitral Annular and Left Ventricular Dynamics in Atrial Functional Mitral Regurgitation: A Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:502-513.
- Kagiyama N, Hayashida A, Toki M, et al. Insufficient leaflet remodeling in patients with atrial fibrillation. Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017. 10 e005451
- Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. A new disease entity: Atrial functional mitral regurgitation. *Journal of Cardiology* 2020;0:11.
- Silbiger J. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography* 2019;36:164-169.
- Abe Y, Akamatsu K, Ito K, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circ J* 2018;82:1451-1458.
- Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilatation: insights into the mechanism of atrial functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:665-677.
- Saito C, Minami I, Arai K, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcome of atrial functional mitral regurgitation in hospitalized heart failure patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018;72:292-297.
- Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1474-1481.
- Takahashi Y, Abe Y, Takahashi M, et al. Mid-term results of valve repairs for atrial functional mitral and tricuspid regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:467-476.