

# Mitral Kapak Prolapsusu: Yeni Mekanizmalardan Tanısal Zorluklara

Dr. İnci Tuğçe Çöllüoğlu

**Yorumlayan:** İnci Tuğçe Çöllüoğlu

**Makale:** Mitral Valve Prolapse: From new mechanisms to diagnostic challenges

**Link:** [https://journals.viamedica.pl/kardiologia\\_polska/article/view/KP.a2022.0147/67500](https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.a2022.0147/67500)

## Mitral Kapak Prolapsusu: Yeni Mekanizmalardan Tanısal Zorluklara

### Giriş

Mitral kapak prolapsusu (MVP), popülasyonun %1.2 -%3'ünde görülen ve sık rastlanan bir kapak hastalığıdır. Cuffer ve Barbillon karakteristik özelliği olan mid-sistolik kliği 1886'da tanımlamışlardır. Barlow ise; 1936'da mitral yetersizliği (MY) olan hastalarda fizik muayene bulgularını açıklamıştır. İlerleyen dönemde ayrı bir sendrom olarak cerrahi ve otopsi serilerinde tanımlanan MVP o zamandan bu yana klinik ve bilimsel bir zorluk olarak günümüze kadar gelmiştir.

MVP en az iki farklı histolojik tipe sahiptir. Birincisi, kolajen yapısında değişiklik ve glukozaminoglikanlarda artışın sebep olduğu yaprakçık kalınlığında artış ile giden fibromiksomatöz değişiklik iken; ikinci tipi kolajen miktarında artışın olduğu ve süngerimsi yapının kalınlaşması ile giden fibroelastik yetersizliktir. Fibroelastik yetersizlik daha sıklıkla yaşlılarda görülmektedir. Tüm bu değişiklikler yaprakçıkta biyomekanik olarak yetersizliğe, gereğinden fazla doku miktarına ve sol atriyuma doğru sarkmaya neden olmaktadır. Korda üzerinde ciddi bir gerilim oluşmakta, artan gerilim rüptüre ve MY'de kötüleşmeye yol açmaktadır.

### Etyoloji

#### Mitral Kapak Prolapsus Genetiği

MVP; sporadik, ailesel ve sendromik olarak sınıflandırılabilir. Sendromik MVP, daha çok ikincil MVP olarak bilinmektedir. Çoğunlukla bağ doku hastalıklarına bağlı gelişen MVP'dir. Marfan, Ehlers-Danlos, Loeyz-Dietz sendromu ve Osteogenesis Imperfecta başlıca gelen sendromlar arasındadır.

Ailesel MVP'de MVP tanısı koyulduğunda kişinin birinci derece akrabalarında da MVP izole bir malformasyon olarak mevcuttur. MVP olgularının %35-%50'si aileseldir ve bu genetiğin etyolojide önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. MVP'si olan hastaların birinci derece akrabalarının %5-%20'sinde MVP mevcuttur. Otozomal dominant olarak geçmektedir ve penetrasyon yaş ile birlikte artış göstermektedir.

Ailesel (sendromik olmayan) MVP'de ilk kez FLNA (filamin A) mutasyonu X'e bağlı geçiş olarak gösterilmiştir. FLNA geni aktin bağlayıcı proteini kodlar. Aktin bağlayıcı protein aktin ile membran proteinleri arasında çapraz bağ oluşumunu sağlar. DCHS1 geni diğer tanımlanan bir gendir. DCHS1, kadherin ailesinin bir üyesidir ve kalsiyum bağımlı hücre-hücre adhezyon moleküllerini kodlamaktadır. Zebra balığı ve fare modellerinde, mutasyona sahip kapaklar miksomatöz dejenerasyon ve sarkmaya neden olan anormal düzlemsel hücre polaritesi gösterirler. Ayrıca, LMCD1 (LIM ve cysteine-rich) ve TNS1 (tensin 1) geninin zebra balığının kapak fenotipinde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da, DZIP (DAZ interacting zine finger protein 1) geninin MVP'ye neden olduğu gösterilmiştir. İnsan genetik verileri olan farelerde yapılan çalışmalarda anormal silya fonksiyonunun MVP'ye neden olabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda epigenetik faktörlerin de MVP etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (mikroRNA). Genetik çalışmalar miksomatöz değişikliklere neden olan potansiyel mekanizmaları göstermesine rağmen; bu bulgular klinik çıkarımlardan yoksundurlar.

### Yapısal Mekanizmalar

Mitral anulus, eyer şeklinde bir yapıda olup anterior ve posterior noktaları en üst seviyede ve mitral yaprakçıklar konkav şekilde sol ventriküle doğru uzanım gösterirler. MVP'nin anatomik olarak tanımı, mitral yaprakçıkların tanımlanan en üst iki noktasının üzerinde sol atriyuma doğru sarkmasıdır. Ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntüleme kolaylıkla tanı koyulabilmektedir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler papiller kaslarda fokal ve yaygın fibrozise sebep olabilmektedir. Fibrosiz ilerleyen dönemde re-enteri devresi ile malign MVP fenotipi gelişmesine neden olabilmektedir.

### Klinik Önemi

MVP ilerleyici bir hastalıktır, yaş ile birlikte sıklığı ve ciddiyeti artış göstermektedir. Sessiz bir klinikten ciddi kardiyak olaylara kadar geniş spektrumda yer alan bir klinik tablo ile hastalar başvurabilir. Benign bir tablo olarak düşünülse de; hastalar 40-60 yaş aralığında ciddi bir kardiyak olay ile başvurabilirler. Atipik göğüs ağrısı, efor dispnesi ve çarpıntı semptomları arasında yer alır. Tipik fizik muayene bulgusu ise; mid-sistolik kliktir. Cerrahi onarım gerektiren izole MY'nin en sık nedeni MVP'dir. Yaşam boyu gözlenen ciddi komplikasyon oranı %30'dur. MVP sıklıkla kardiyak boşluklarda genişleme, aritmi, bakteriyel endokardit ve konjestif kalp yetersizliğine sebep olan MY'ye neden olmaktadır.

Özellikle son zamanlarda ani kardiyak ölüm gibi malign aritmiler ile birlikteliğinin farkına varılmıştır. Aritmojenik veya malign MVP olarak bilinen bu fenotipin gerçek prevalansı henüz bilinmemektedir. Ailesel MVP'lerin %9.4'ünde ani kardiyak ölüm bildirilmiştir. MVP'de ani kardiyak ölüm riski genel popülasyona göre 3 kat daha fazladır (%0.1/yıl). Genç sporcular arasındaki ani kardiyak ölümlerin %4'ünden MVP sorumlu tutulmaktadır. Endokardiyal, papiller kasın mid-miyokardiyal kısmı veya sol ventriküldeki değişikliklerden dolayı aritmojenik MVP'li hastaların elektrokardiyografisinde T dalga değişiklikleri görülebilmektedir. Aritmik riski etkileyen diğer faktörler; iki yaprakçık tutulumu, polimorfik ventriküler ekstrasvurular, mitral

anular disjunction (MAD), doku doppler görüntülemeye Pickelhaube bulgusu (midsistolik spike >16 cm/sn) ve kadın cinsiyettir. MAD, mitral kapak anulusu ile sol atriyal duvar arasında ventrikülün miyokarddan ayrılması olarak tanımlanır. MAD, MVP'nin yaygın bir nedeni olarak bilinmesine rağmen; normal bireylerde de gözlemlenmektedir ve ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile belirlenen MAD uzunluğunun 6-8.5 mm'den uzun olmasının aritmik riski arttırdığı gösterilmiştir.

MVP, yüksek morbidite oranları nedeniyle sağlık sistemi ve hastalar üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Fransa'da sadece MY nedeniyle tedavi edilen hastaların yıllık hastane giderleri 292 milyon eurodur. Sadece cerrahi girişimler için yıllık gider ise; 80 milyon eurodur.

Tanımlanan farklılıklar nedeniyle MVP'de risk sınıflama modeli geliştirmek kaçınılmazdır. Bu modelleme kişisel tedaviye izin verecek ve gereksiz girişimlerden hastayı koruyacaktır.

## Tanı

Klasik oskültasyon bulgusu mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürümdür. Ancak, bu fizik muayene bulgusu tanı için yeterli değildir. Tanıda ilk ve yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi TTE'dir. Amerika Ekokardiyografi Derneği tanımına göre; MVP parasternal uzun aks görüntülemeye ve sistolik fazda mitral yaprakçıkların anulus seviyesinin 2 mm. veya üzerinde kapanmasıdır. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ise; mitral yaprakçıkların koaptasyon noktasının anulus seviyesinin üzerinde olması olarak tanımlamaktadır.

TTE, MY derecesini değerlendirmede altın standarttır. Transözefajiyal ekokardiyografi anormal yaprakçığın pozisyonunu ve çevresindeki yapıları veya MAD'ı gösterebilmektedir. Üç boyutlu ekokardiyografi ile MVP tanısı kriterlerinin spesifitesi oldukça artmıştır.

Son zamanlarda komplikasyon riskini öngörmek için yapısal açıdan görüntüleme gitgide önem kazanmıştır. Aritmik olay açısından risk faktörleri arasında papiller kas ve inferobazal duvarda fibrozis, kalınlaşmış yaprakçıklar ve MAD yer almaktadır. Bu yapısal değişiklikler aritmik olay riskini erken dönemde tespit edebilmekte ve erken dönemde koruyucu girişim olanağı sunabilmektedir.

MVP değerlendirilmesinde kardiyak MR son zamanlarda önem kazanmıştır. Kardiyak MR, tanıyı koymanın yanısıra doku karakterizasyonu, papiller kas fibrozisi ve fibrosiz tipini (makro veya diffüz fibrosiz) de ortaya koymaktadır. Ayrıca, sol ventrikül ve sağ ventrikül volümetrik değerlendirme, MY regürjitan volüm ve fraksiyonu değerlendirmede önemli bilgiler sunmaktadır.

## Yönetim

MVP'nin yönetimi çoğunlukla cerrahidir. Cerrahinin yanında anjiyotensin- dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri gibi ardyük azaltıcı tedaviler medikal tedavide gündeme gelse de; bu tedavilerin hiçbiri hastalığın ilerlemesini engelleyememiştir. Bu yüzden, MVP'nin tek etkili tedavisi günümüzde cerrahi olarak bilinmektedir. Cerrahinin amacı papiller kaslardaki gerilimi ve ventriküler yeniden şekillenmeyi azaltmaktır. Böylelikle, ventriküler aritmi riskinin de azalması amaçlanmaktadır. Cerrahi yöntemler arasında kapak onarımı veya değişimi yer almaktadır. Bu girişimlerin komplikasyon riski yüksek olup ölüm riski %6,5 olarak bir çalışmada bildirilmiştir.

Aritmik olayın engellenmesi veya tedavisinde beta blokerler ön plana çıkmaktadır. Semptomatik/ asemptomatik dirençli olsun olmasın ventriküler aritmi tedavisinde beta blokerler ilk tercih olarak önerilmektedir. Fibrosiz, hiperkontraktilite ve ventriküler aritmi gibi aritmik olay açısından yüksek risk taşıyan hastalarda elektrofizyolojik çalışma gibi daha ileri yöntemler önerilmektedir. Ablasyon sonrası ventriküler aritmi rekürrensini yaygın olduğu bilinmesine rağmen; bazı otörler ablasyonu yüksek işlem başarısı ve aritmi yükünü azaltması nedeniyle önermektedirler.

İlginç olarak, myokardiyal gerilim göstergesi olan tumorigenicity-2 düzeyi azalmasının MAD ve ventriküler aritmiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, tumorigenicity-2 düzeyinin aritmojenik MVP tanısında potansiyeli olabileceğini göstermektedir. Çünkü, prolabe yaprakçıklar papiller kas ve ilişkili miyokarda gerilim oluşturarak ventriküler aritmileri tetikleyebilirler.

MVP yapısal bir kalp hastalığı olarak düşünüldüğünde; MVP tedavisinin kilit noktalarından biri, farmakolojik yaklaşımların komplikasyonları önlemede etkili olup olmayacağıdır. Genetik ve moleküler tekniklerdeki gelişmeler MVP'nin genetik nedenini açıklayabilir ve böylece koruyucu tedaviler ile komplikasyonların gelişimi önenebilir. Marfan sendromunda MVP'ye neden olan miksomatöz dejenerasyon yüksek prevalansa sahiptir. Farelerde FBN genindeki missense mutasyonu Marfan sendromunun fenokopisi olarak bilinmektedir. Heterozigot mutant geni taşıyan yetişkin farelerde yüksek çözünürlüklü ekokardiyografi ile MVP gösterilmiştir. TGFB- notralize eden antikorlarla yapılan tedavi sonrası kapaktaki miksomatöz değişiklikler normale dönmüştür. Bu veriler göstermektedir ki; gelecekteki geliştirilecek medikal tedavi hastalığın ilerlemesini engellemek için kullanılacaktır.

## Aile Taraması

Ailesel MVP, MVP tespit edilen hastaların birinci derece yakınlarında aile taramasını gündeme getirmiştir. Çoğu merkezde tarama yaygın olarak kullanılsa da; henüz kılavuzlarda tarama yer almamaktadır. Tarama metodu için klinik önem, maliyet etkinliği ve testin kabul edilebilirliği, erken tedavi seçeneği gibi kabul edilmiş birçok kriter mevcuttur. Ekokardiyografi ile tarama kolay bir yöntemdir ve diğer görüntüleme teknikleri gibi radyasyona maruziyet riski taşımamaktadır. Erken dönemde MVP tanısını ve ilişkili patolojileri kolaylıkla gösterebilir. Böylece uygun şekilde takip ve zamanında girişim için fırsat sunar. Diğer yandan, hastanın ve aile bireylerinin psikolojileri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, taramada erken dönemde maliyet etkinliği açısından veriler henüz eksiktir.

## Sonuç

MVP, klinik olarak çeşitlilik göstermesi nedeniyle erken dönemde yüksek riskli hastaları belirlemek isteyen klinisyenlere büyük bir zorluk sunmaktadır. Öykü, fizik muayene ve ekokardiyografik değerlendirmenin yanında hastalığın gelişimi ve mekanizmasını iyice anlamak genetik, ileri görüntüleme teknikleri ve elektrofizyolojik çalışmalarla mümkün olacaktır.