

# Dwupłatkowa zastawka aortalna z tętniakiem aorty wstępującej – podłoże genetyczne choroby

Justyna Rybicka<sup>1</sup>, Mariusz Kuśmierczyk<sup>2</sup>, Mirosław Kowalski<sup>1</sup>, Piotr Hoffman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Transplantologii, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, Polska

Postępowanie Kardiologiczne 2012; 8, 2 (28): 120–125

**Słowa kluczowe:** dwupłatkowa zastawka aortalna, niedomykalność aortalna, tętniak aorty, rozwarstwienie aorty, dziedziczenie

## Wstęp

Dwupłatkowa zastawka aortalna (*bicuspid aortic valve* – BAV) jest najczęstszą wrodzoną wadą serca. Częstość jej występowania w populacji ogólnej ocenia się na 1–2% [1, 2]. Anatomicznie wyróżnia się 3 typy BAV: ze zrośniętym płatkami wieńcowym prawym i lewym (około 74% wszystkich przypadków), ze zrośniętym płatkami wieńcowym prawym i płatkami niewieńcowym (24%) oraz najrzadziej pojawiający się typ ze zrośniętym płatkami wieńcowym lewym i niewieńcowym (2%) [3]. Następstwem BAV jest zwężenie i/lub niedomykalność zastawki, zwiększone jest także ryzyko występującego infekcyjnego zapalenia wsierdza. Wadzie często towarzyszy tętniak aorty wstępującej. Do innych wad współistniejących z BAV zalicza się: koarktację aorty, przerwanie ciągłości aorty, ubytek przegrody międzykomorowej (*ventricular septal defect* – VSD), drożny przewód tętniczy (*patent ductus arteriosus* – PDA) i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (*atrial septal defect* – ASD) [1, 2, 4]. Wykazano dziedziczenie wady. Trzy razy częściej występuje ona u mężczyzn niż u kobiet [1].

Poniżej przedstawiono przypadek 27-letniego mężczyzny z istotną niedomykalnością i umiarkowanym zwężeniem dwupłatkowej zastawki aortalnej oraz z tętniakiem aorty wstępującej (*thoracic aortic aneurysm disease* – TAAD).

## Opis przypadku

W 18. roku życia u mężczyzny stwierdzono szmer nad sercem, wykonano badanie echokardiograficzne i rozpoznano niedomykalność zastawki aortalnej. Pacjenta skierowano do Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii. Rozpoznano wówczas istotną niedomykalność i małe zwężenie BAV [gradient aortalny maksymalny

(GA max) 42 mm Hg, średni (GA mean) 30 mm Hg]. Z uwagi na brak dolegliwości, umiarkowanie poszerzoną lewą komorę [wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (*left ventricular end diastolic diameter* – LVEDd) 65 mm], zachowaną jej funkcję skurczową [(*ejection fraction* – EF) 73%] i graniczny wymiar aorty wstępującej (38 mm) podjęto decyzję o dalszej obserwacji. Przez kolejnych 7 lat chory pozostawał pod opieką Poradni Przyklinicznej Wad Wrodzonych Serca, gdzie obserwowano stopniowy wzrost gradientu przez zastawkę aortalną (GA max z 42 mm Hg do 72 mm Hg, GA mean z 30 mm Hg do 40 mm Hg), poszerzanie jamy lewej komory (z 65 mm do 70 mm), postępującą jej dysfunkcję skurczową (zmniejszenie EF z 73% do 60%) i poszerzanie aorty wstępującej (z 38 mm do 46 mm) (tab. 1.). W 25. roku życia pacjent zauważył pogarszanie tolerancji wysiłku. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotne poszerzenie lewej komory (LVEDd 70 mm) i upośledzenie jej funkcji skurczowej (EF 50%), a także istotne poszerzenie aorty wstępującej (50 mm). Pacjenta w trybie pilnym skierowano do Kliniki, ale nie zgłaszał się on przez 2 kolejne lata. Został przyjęty do szpitala dopiero w 27. roku życia. W tym czasie w badaniu podmiotowym oceniono wydolność fizyczną chorego na II/III klasę według NYHA. Przedmiotowo stwierdzono ciśnienie tętnicze 140/78 mm Hg, tętno Corrigan, mruk skurczowy w II–III prawym międzyżebrowym oraz szmer skurczowy wyrzutowy, najgłośniejszy w II prawym międzyżebrowym (4/6 w skali Levine'a) i szmer rozkurczowy *decrecendo*, najgłośniejszy w dolnej części lewego brzegu mostka (3/6 w skali Levine'a). W elektrokardiogramie obecne były cechy przerostu i przeciążenia lewej komory (ryc. 1.). W badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej uwidoczono niedużego stopnia powiększenie serca – lewej komory (wskaźnik serce–klatka 52%),

## Adres do korespondencji:

lek. Justyna Rybicka, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 343 42 63, faks: +48 22 343 45 38, e-mail: jrybicka@ikard.pl

Praca wpłynęła: 27.03.2012, wersja poprawiona: 15.05.2012, przyjęta do druku: 28.05.2012.

poszerzenie aorty wstępującej i prawidłowy obraz krążenia płucnego (ryc. 2.). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększoną jamę lewej komory (LVEDd 72 mm), istotną niedomykalność i umiarkowaną stenozę zastawki aortalnej z  $GA_{max}$  64 mm Hg i  $GA_{mean}$  41 mm Hg oraz poszerzenie aorty wstępującej do 52 mm (ryc. 3.). W świetle aorty odnotowano ponadto dodatkowe liniowe echo mogące odpowiadać odwarstwionej błonie wewnętrznej, co potwierdzono w badaniu przezprzetykowym (ryc. 4.). Echo wiązano raczej z rewerberacją z uwagi na jego ruch zgodny z cyklem serca i równoległy do ściany aorty, ale ponieważ natężenie echa było silne i widoczne w kilku projekcjach, wymagało ono dalszej diagnostyki. W celu wykluczenia rozwarstwienia aorty oraz dokładnej oceny wielkości i morfologii tętniaka, a także zależności między tętniakiem a sąsiednimi narządami i tętnicami odchodzącymi od aorty wykonano tomografię komputerową. Uwidoczniono tętniak aorty wstępującej o największej średnicy światła 52 mm, wykluczono rozwarstwienie i podobnie jak w obrazie echokardiograficznym stwierdzono dwupłatkową zastawkę aortalną ze zrośniętym prawym i lewym płatkami wieńcowym. Wykazano ponadto obecność zwapnień na brzegach tych płatków (ryc. 5., 6.). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia operacyjnego w trybie pilnym. Wykonano

operację Bentalla, wszczepiając protezę aorty z mechaniczną zastawką aortalną (aortalny graft zastawkowy SJM 27 mm). Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Chorego wypisano do domu w 8. dobie po operacji. Osiem miesięcy po zabiegu mężczyzna pozostaje w klasie wydolnościowej według NYHA I/II.

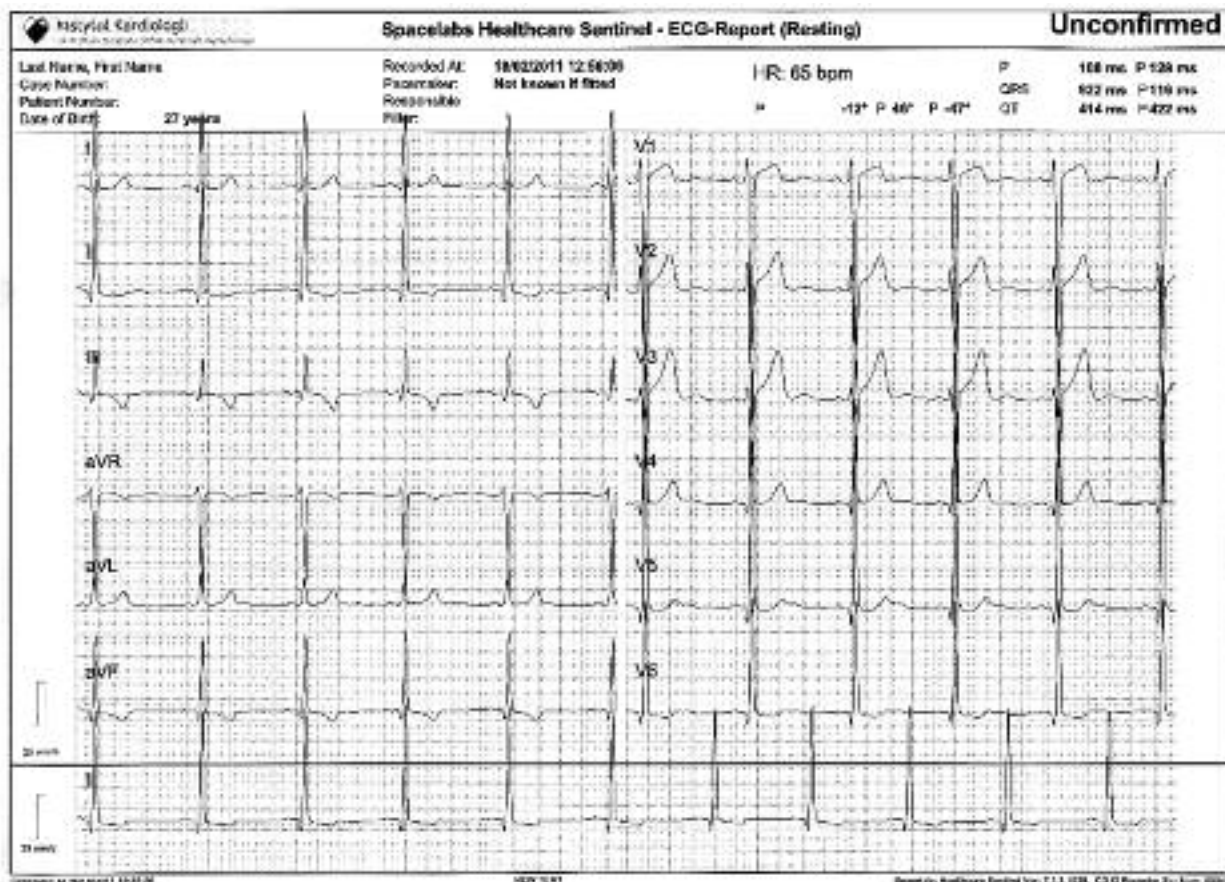
## Dyskusja

Duża częstość występowania BAV wynika z podłoża genetycznego choroby. Zidentyfikowano kilka sposobów

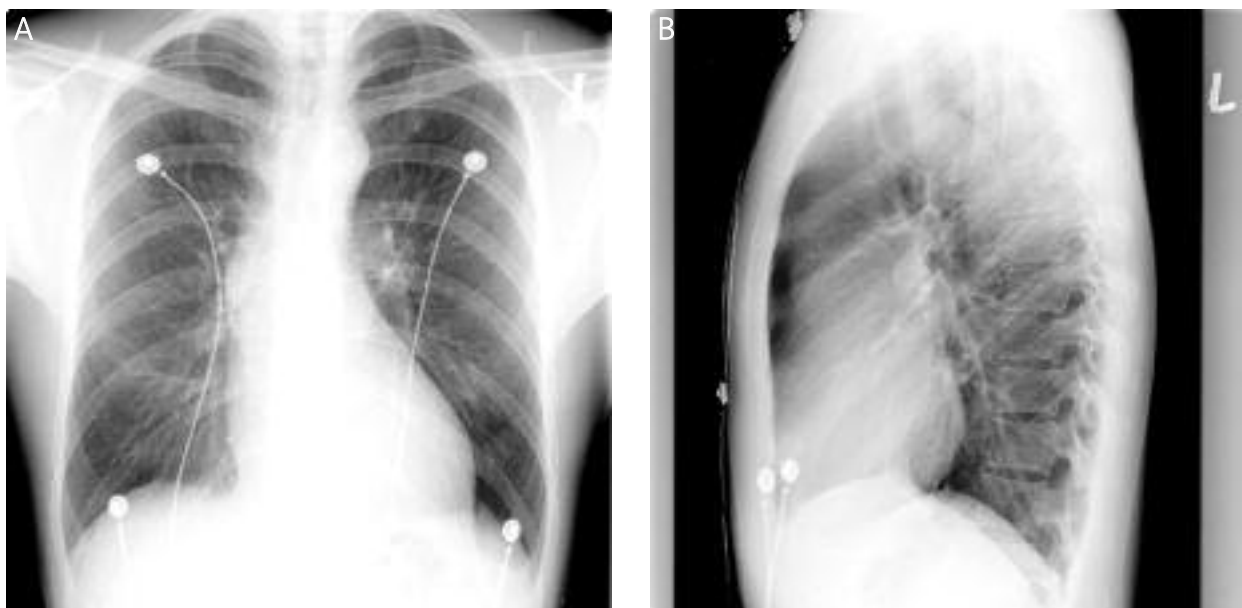
**Tabela 1.** Badania echokardiograficzne, 19.–25. rok życia

| Wiek [lata] | $GA_{max}$ | $GA_{mean}$ | LVEDd [mm] | EF [%] | Aorta [mm] |
|-------------|------------|-------------|------------|--------|------------|
| 19          | 42         | 30          | 65         | 73     | 38         |
| 21          | 35         | 22          | 63         | 61     | 35         |
| 22          | 40         | 26          | 72         | 60     | 42         |
| 24          | 72         | 40          | 70         | 60     | 46         |
| 25          | 73         | 53          | 70         | 50     | 50         |

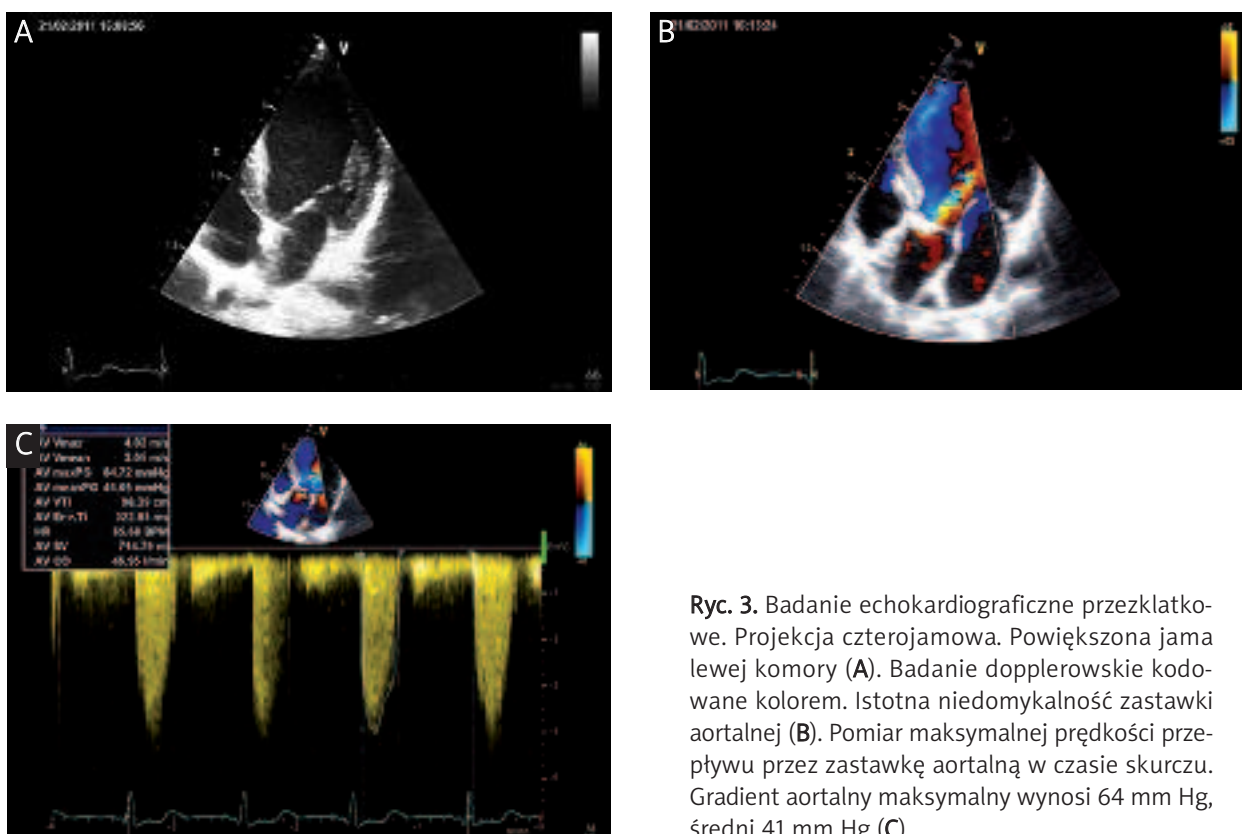
*GA<sub>max</sub>* – gradient aortalny maksymalny, *GA<sub>mean</sub>* – gradient aortalny średni, *LVEDd* – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, *EF* – frakcja wyrzutowa lewej komory



**Ryc. 1.** EKG. Przerost (wskaźnik Sokołowa 67 mm) i przeciążenie lewej komory (ujemne i ujemno-dodatnie załamki T z obniżeniem odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF i V5-V6)



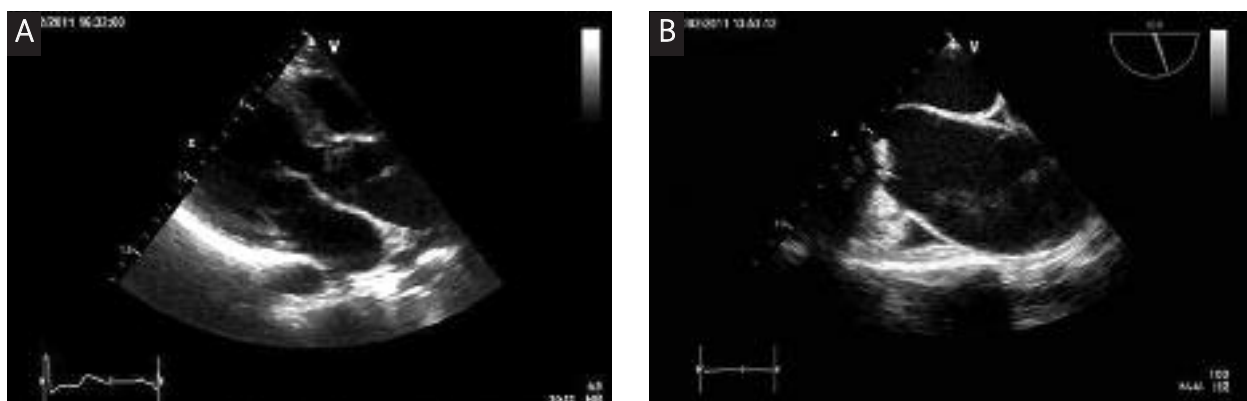
**Ryc. 2.** RTG klatki piersiowej. Projektcja tylnoprzodna (A) i bok (B). Serce powiększone w małym stopniu (wskaźnik serce–klatka 52%). Poszerzona aorta wstępująca



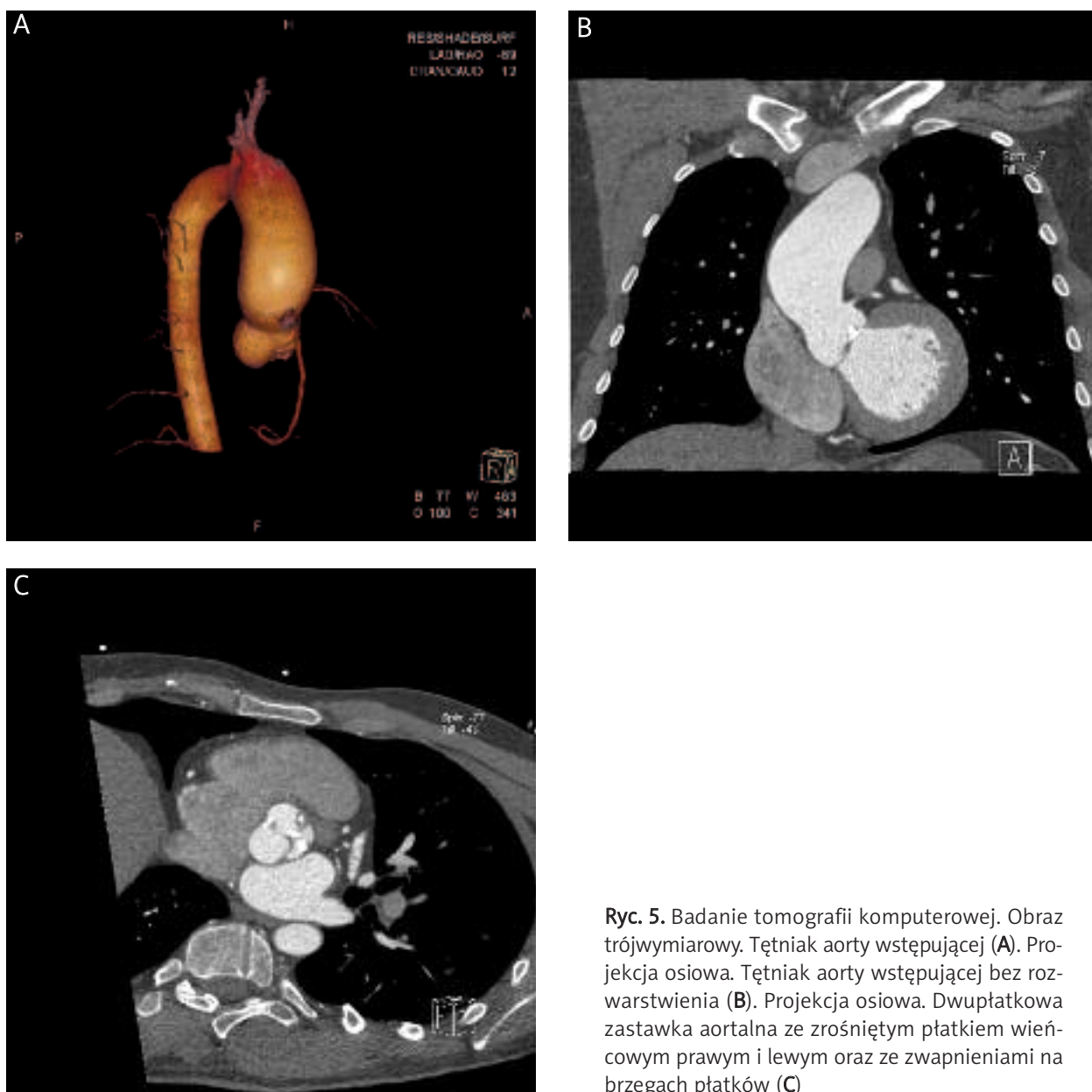
**Ryc. 3.** Badanie echokardiograficzne przezklatkowe. Projektcja czterojamowa. Powiększona jama lewej komory (A). Badanie dopplerowskie kodowane kolorem. Istotna niedomykalność zastawki aortalnej (B). Pomiar maksymalnej prędkości przepływu przez zastawkę aortalną w czasie skurczu. Gradient aortalny maksymalny wynosi 64 mm Hg, średni 41 mm Hg (C)

dziedziczenia wady. Ustalono, że za nieprawidłowy rozwój zastawki aortalnej i skłonność do zwapnień płatków zastawki odpowiadają mutacje w genie *NOTCH1* [5, 6]. Z kolei mutacje w genie *ACTA2* powodują zaburzenie zdolności skurczowej filamentów cienkich miocytów gładkich

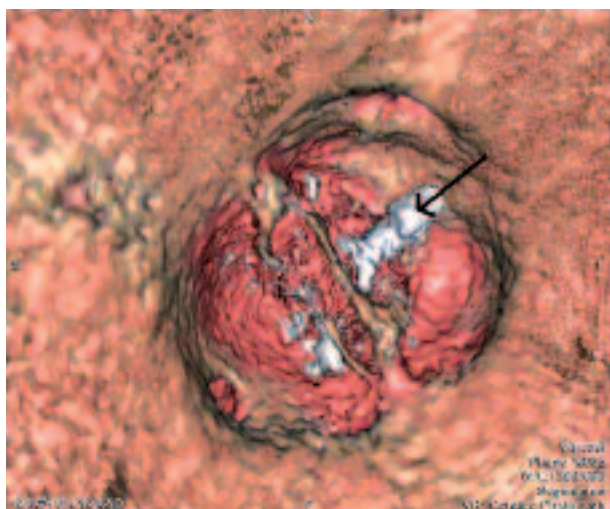
aorty, co prowadzi do rozwoju BAV i niespołowego tętniaka aorty wstępującej (*thoracic aorta aneurysms and dissections – TAAD*) [7]. Obie wspomniane mutacje dziedziczą się autosomalnie dominująco. W ten sam sposób dziedziczą się również dwa zespoły, z którymi może współistnieć



**Ryc. 4.** Badanie echokardiograficzne przezklatkowe. Projekcja przymostkowa w osi długiej. Dodatkowe liniowe echo w świetle aorty (A). Badanie echokardiograficzne przezprzetykowe. Projekcja środkowa. Płaszczyzna pośrednia lewa. Dodatkowe liniowe echo w świetle aorty (B)



**Ryc. 5.** Badanie tomografii komputerowej. Obraz trójwymiarowy. Tętniak aorty wstępującej (A). Projekcja osiowa. Tętniak aorty wstępującej bez rozwarstwienia (B). Projekcja osiowa. Dwupłatkowa zastawka aortalna ze zrośniętym płatków wieńcowym prawym i lewym oraz ze zwapnieniami na brzegach płatków (C)



**Ryc. 6.** Badanie tomografii komputerowej. Obraz trójwymiarowy. Dwupłatkowa zastawka aortalna ze zrośniętym płatkami wieńcowym prawym i lewym oraz ze zwapnieniami na brzegach płatków

BAV – zespół Loeyisa-Dietza (mutacje w genach *TGFBR1* i *TGFBR2*) i zespół Andersena (mutacje w genie *KCN2*) [8, 9]. Innymi zespołami, z którymi może współistnieć BAV i które dziedziczą się w sposób sprzężony z chromosomem X, są zespół Turnera i okołokomorowa heteropatja sprzężona z chromosomem X. Wśród przyczyn BAV wymienia się również zmniejszoną produkcję syntazy tlenku azotu (eNOS) [10]. Najprawdopodobniej prowadzą one do zakłócenia struktury macierzy zewnątrzkomórkowej (*extra-cellular matrix* – ECM). Następuje bowiem niewłaściwa synteza, degradacja i transport fibryliny 1, co powoduje jej niedobór. Fibrylina 1 w prawidłowej trójpłatkowej zastawce wiąże komórki mięśni gładkich ze strukturami ECM, takimi jak elastyna i kolagen. Jej niedobór sprawia, że nie ma wsparcia dla komórek mięśni gładkich, dochodzi do uwolnienia metaloproteinaz (*matrix metalloproteinases* – MMP), uszkodzenia ECM – m.in. fragmentacji elastyny, śmierci komórek i tym samym do utraty podparcia i elastyczności ściany aorty. Te zmiany warstwy środkowej ściany aorty prowadzą do poszerzenia i rozwoju tętniaka aorty [1, 4, 11]. Częstość występowania TAAD u pacjentów z BAV ocenia się na około 30–40%, a więc jest ona 3 razy większa niż u pacjentów z zastawką trójpłatkową, u których wynosi około 12% [1, 3]. Najgroźniejszym powikłaniem BAV jest rozwarstwienie ściany aorty. Dochodzi do niego u 2–6% chorych, głównie młodych mężczyzn i przy obecności niedomykalności BAV. Ocenia się, że niedomykalność zastawki aortalnej występuje u około 20–30% chorych z BAV, podczas gdy stenozą u 60–70% z nich [1, 4].

Podstawowym badaniem obrazowym wykorzystywanym w diagnostyce BAV jest echokardiografia. U pacjentów bez istotnej dysfunkcji zastawki aortalnej i z wymiarem aorty poniżej 40 mm zaleca się wykonywanie badania

co 2 lata. U pacjentów z istotną stenozą lub niedomykalnością zastawki i/lub poszerzeniem aorty wstępującej  $\geq 40$  mm badanie to należy wykonywać co rok.

W przedstawionym przypadku w ciągu 7 lat w corocznych badaniach echokardiograficznych obserwowano stopniowy, nieduży wzrost gradientu przez zastawkę aortalną, poszerzenie się jamy lewej komory, postępującą jej dysfunkcję skurczową i poszerzenie aorty wstępującej. Ze względu na obecne u chorego w 25. roku życia objawy podmiotowe oraz istotne poszerzenie jamy lewej komory, istotną niedomykalność i umiarkowaną stenozę zastawki aortalnej, a także poszerzenie aorty wstępującej do 52 mm pacjenta zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.

Z uwagi na podejmowane decyzje kliniczne komentatora wymaga interpretacja gradientu aortalnego. Należy bowiem pamiętać, że gradient przez zastawkę zależy od objętości wyrzutowej i w przypadku jej zmniejszenia pomocna jest ocena pola ujścia zastawki [12]. Ze względu na duże ryzyko rozwoju TAAD u pacjentów z BAV ważną jest ocena aorty.

W opisywanym przypadku w badaniu echokardiograficznym przezklatkowym i przezprzełykowym stwierdzono w świetle aorty dodatkowe linijne echa mogące odpowiadać odwarstwionej błonie wewnętrznej. Echa te wymagają odróżnienia rozwarstwienia od artefaktu. W różnicowaniu tym pomocna jest analiza ruchu linijnego echa – odwarstwiona błona wewnętrzna charakteryzuje się chaotycznym, falującym, czasem trzepoczącym ruchem niezgodnym z cyklem serca i nierównoległym do innej sąsiadującej struktury. W przeciwieństwie do artefaktu, którego natężenie zmniejsza się stopniowo w świetle naczynia, echogeniczność odwarstwionej blaszki błony wewnętrznej jest równa wzdłuż całego przebiegu. Przydatne w różnicowaniu rozwarstwienia aorty od artefaktu może być także badanie dopplerowskie kodowane kolorem. W przypadku odwarstwionej błony wewnętrznej wykaże ono rozdzielenie przepływu, podczas gdy artefakt nie wpłynie na rozkład sygnału kodowanego kolorem. Warto również pamiętać, że dodatkowe echo widoczne w świetle aorty może odpowiadać nakładającej się żyły przebiegającej w pobliżu aorty – najczęściej jest to lewa żyła ramienno-główna. Również w tym przypadku przydatne w różnicowaniu jest badanie dopplerowskie kodowane kolorem. Uwidoczni ono bowiem przepływ po obu stronach linijnego echa – z zaznaczeniem, że przepływ w obrębie światła aorty będzie miał charakter pulsacyjny, natomiast w obrębie żyły – ciągły. Oddzieloną błonę wewnętrzną powinno się rejestrować w więcej niż jednej projekcji [12, 13]. Zarówno w przypadku wątpliwości diagnostycznych, jak i w celu dokładnej oceny tętniaka i ewentualnego rozwarstwienia aorty należy wykonać tomografię komputerową.

Zalecenia europejskich i amerykańskich towarzystw rekomendują operację zastawki aortalnej w przypadku ciężkiej objawowej stenozy lub niedomykalności aortalnej, a także ciężkiej bezobjawowej stenozy lub niedomy-

kalności aortalnej, gdy spełnione jest dodatkowo co najmniej jedno z następujących kryteriów: upośledzona jest czynność skurczowa lewej komory (EF < 50%), pacjenci są poddawani innej operacji kardiochirurgicznej (aorty, innych zastawek, pomostowania aortalno-wieńcowego), wymiar końcoworozkurczowy (*end-diastolic diameter* – EDD) lub końcowoskurczowy (*end-systolic diameter* – ESD) lewej komory przekracza odpowiednio 70 mm i 50 mm (dotyczy wyłącznie niedomykalności aortalnej), objawy pojawiają się w czasie trwania testu wysiłkowego (dotyczy wyłącznie stenozy aortalnej). Wskazaniem do leczenia operacyjnego tętniaka aorty wstępującej u pacjentów z BAV jest poszerzenie aorty wstępującej powyżej 50 mm. Wymianę aorty wstępującej należy także rozważyć u pacjentów poddawanych operacji BAV, jeżeli średnica aorty wynosi 4,5 cm i więcej [14–16].

Podsumowując – BAV jest najczęstszą wrodzoną wadą serca. Wiąże się ona z częstą dysfunkcją zastawki w postaci stenozy i/lub niedomykalności. W wyniku współwystępujących wrodzonych nieprawidłowości w budowie ściany aorty wadzie często towarzyszy tętniak aorty wstępującej. Rozpoznanie BAV, nawet bez jej dysfunkcji, powinno się więc wiązać z regularną oceną zastawki i aorty. Zaleca się ponadto wykonanie badania echokardiograficznego u krewnych pierwszego stopnia z BAV.

#### Piśmiennictwo

1. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2789-2800.
2. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ i wsp. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 138-143.
3. Jackson V, Petrini J, Caidahl K i wsp. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 118-124.
4. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D i wsp. Natural history of ascending aortic aneurysm in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1338-1344.
5. Garg V, Muth AN, Ransom JF i wsp. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437: 270-274.
6. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H i wsp. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Res Commun* 2006; 345: 1460-1465.
7. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V i wsp. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysm and dissections. *Net Genet* 2007; 39: 1488-1493.
8. Loeys BL, Chen J, Neptune ER i wsp. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275-281.
9. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC i wsp. KCNJ2 Mutation results in Andersen Syndromewith Sex-Specific Cardiac and Skeletal Muscle Phenotypes. *Am J Hum Gen* 2002; 71: 663-668.
10. Aicher D, Urbich C, Zeiher A i wsp. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1290-1294.
11. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M i wsp. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 937-942.
12. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
13. Klisiewicz A, Hoffman P, Michałek P, Szymański P. Choroby aorty piersiowej. W: Echokardiografia. Hoffman P, Kasprzak JD (red.). Via Medica, Gdańsk 2004.
14. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckamm JA i wsp. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 27-129.
15. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot Natasja MS i wsp. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart diseases (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-2957.
16. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.