

# Ανεπάρκεια Μιτροειδούς Βαλβίδας: Από την Διαγνωστική Πρόκληση στην Δύσκολη Θεραπευτική Επιλογή.

ΜΠΟΤΗΣ ΜΙΧΑΗΛ<sup>1</sup>, ΠΑΤΤΑΚΟΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ<sup>2</sup>, ΚΟΥΒΕΛΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ<sup>3</sup>, ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, <sup>2</sup>Τμήμα Διαδερμικών Βαλβίδων, Νοσοκομείο «Υγεία», <sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, <sup>4</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

**Λέξεις ευρετηρίου:** δευτεροπαθής ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, σταδιοποίηση ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας, διαδερμική επιδιόρθωση βαλβίδας

Η λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (AMB) συμβαίνει σε δομικά φυσιολογική μιτροειδή βαλβίδα ως αποτέλεσμα διάτασης ή δυσλειτουργίας του μιτροειδικού δακτυλίου και δέσμευσης των γλωχίνων, κυρίως λόγω δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (ΑΚ). Η λειτουργική AMB είναι συνήθως χαμηλού όγκου, συχνά ασυμπτωματική και ανιχνεύσιμη μόνο μέσω έγχρωμου Doppler. Η σταδιοποίηση της λειτουργικής AMB είναι συχνά δύσκολη, επειδή τα ανιχνεύσιμα από την Doppler υπερηχοκαρδιογραφία σημεία σοβαρής AMB σπάνια είναι παρόντα και η ποσοτικοποίηση εμποδίζεται από ασύμφωνες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ δραστικού στομίου παλινδρόμησης (EROA)  $\geq$  20mm<sup>2</sup> και θνητότητας. Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν η λειτουργική AMB συμβάλλει στην φτωχή πρόγνωση ή απλά συνοδεύει την προχωρημένη δυσλειτουργία της ΑΚ. Η σύγχυση ενισχύθηκε από τα ασύμφωνα αποτελέσματα χειρουργικών και πιο πρόσφατα διακαθητηριακών κλινικών μελετών για την αντιμετώπιση της λειτουργικής AMB.

## Εισαγωγή

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (AMB) διακρίνεται σε πρωτοπαθή (ή εκφυλιστική) και δευτεροπαθή (ή λειτουργική) ανεπάρκεια. Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια διαχωρίζεται,

ανάλογα με την παθογένειά της, σε ισχαιμική και μη ισχαιμική. Περαιτέρω, ανάλογα με την σοβαρότητά της, διακρίνεται σε τέσσερα στάδια, εκ των οποίων τα δύο τελευταία θεωρούνται ως σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Οι θεραπευτικές επιλογές, που περιελάμβαναν αποκλειστικά τη φαρμακευτική, τη χειρουργική αντικατάσταση ή επιδιόρθωση και την αμφικοιλιακή βηματοδότηση, πρόσφατα διευρύνθηκαν με τη διαδερμική επιδιόρθωση ή αντικατάσταση. Στην παρούσα ανασκόπηση παρατίθενται οι ενδείξεις και τα αποτελέσματα των ανωτέρω θεραπειών καθώς και η ανάγκη της περαιτέρω κατηγοριοποίησης της σοβαρής AMB, ανάλογα με τις θεραπευτικές επιλογές.

## Πρωτοπαθής Ανεπάρκεια Μιτροειδούς Βαλβίδας

Η πρωτοπαθής AMB οφείλεται σε εγγενή βλάβη των δομών που απαρτίζουν την μιτροειδική συσκευή, με συχνότερα αίτια την μυξωματώδη εκφύλιση των μιτροειδικών γλωχίνων, καθώς και τη λοιμώδη και ασβεστοποιό προσβολή τους. Αποτελεί μία πάθηση, κατά την οποία προοδευτικά αυξάνεται ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας και παρατηρείται νευροορμονική ενεργοποίηση, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και τέλος θάνατος. Εντούτοις, η έγκαιρη διορθωτική παρέμβαση στην βαλβίδα είναι δυνατό να είναι θεραπευτική, καθώς μπορεί να αντιστρέψει την κοιλιακή αναδιαμόρφωση,

να βελτιώσει την μυοκαρδιακή λειτουργία και με αυτό τον τρόπο να αυξήσει την επιβίωση.

### **Δευτεροπαθής Ανεπάρκεια Μιτροειδούς Βαλβίδας**

Η δευτεροπαθής (λειτουργική) AMB ορίζεται ως η ανεπάρκεια που οφείλεται σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με φυσιολογικές τις δομές που απαρτίζουν την MB. Εντοπίζεται μέχρι και στο 73% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (KA) και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση.<sup>1</sup> Είναι σχεδόν διπλάσια σε συχνότητα από την πρωτοπαθή AMB και, δεδομένου του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού ασθενών με KA, θα συνεχίσει να αποτελεί ένα σημαίνοντα θεραπευτικό προβληματισμό. Ο μηχανισμός παθογένειας περιλαμβάνει τη διάταση της αριστερής κοιλίας (AK), με αποτέλεσμα την ατελή σύγκλιση των χειλών των γλωχίνων κατά την φάση της συστολής. Ειδικότερα, λόγω της αναδιαμόρφωσης της AK, παρατηρείται μετατόπιση της μίας ή και των δύο γλωχίνων λόγω τάσης προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας, καθώς οι θηλοειδείς μύες μετατοπίζονται κορυφαία και προς τα έξω. Επιπλέον, εμφανίζεται διάταση του μιτροειδικού δακτυλίου αλλά και απώλεια του φυσιολογικού του σχήματος (δικόρυφου, δίκην σέλας) με συνακόλουθη επιπέδωση. Ανάλογα με την παθογένειά της, η δευτεροπαθής AMB διαχωρίζεται σε ισχαιμική και μη ισχαιμική.

### **Ισχαιμική AMB**

Η ισχαιμική AMB αφορά το 70% των δευτεροπαθών περιπτώσεων. Μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η δημιουργία ουλής και η αναδιαμόρφωση της AK ενδέχεται να οδηγήσει

σε παρεκτόπιση ενός θηλοειδούς μύος και συνακόλουθη AMB. Εάν η ουλή είναι περιορισμένη, τότε η ανεπάρκεια οφείλεται σε εντοπισμένες διαταραχές κινητικότητας και το κλάσμα εξώθησης είναι πιθανό να έχει παραμείνει φυσιολογικό. Σε αυτή την περίπτωση συνήθως επηρεάζεται ο μέσος θηλοειδής μύς, με συνακόλουθο περιορισμό κίνησης της οπίσθιας

γλωχίνιας. Χαρακτηριστικά παρατηρείται πίδακας ανεπάρκειας στον P3 λοβό (ταξινόμηση IIIb κατά Carpentier- πίνακας 1).<sup>2</sup> Σε περίπτωση ύπαρξης πιο εκτεταμένης ουλής, η κινητικότητα των γλωχίνων επηρεάζεται ομότιμα, οπότε εμφανίζεται κεντρικώς κατευθυνόμενος πίδακας ανεπάρκειας.

### **Μη ισχαιμική AMB**

Η μη ισχαιμική AMB αφορά περιπτώσεις μη ισχαιμικής διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με επακόλουθη διάταση του μιτροειδικού δακτυλίου με κεντρικώς κατευθυνόμενο πίδακα ανεπάρκειας.<sup>3</sup> Ανάλογη ανεπάρκεια ενδέχεται να παρατηρηθεί σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σημαντική διάταση του αριστερού κόλπου.<sup>4</sup>

Τα παραπάνω αφορούν τη χρόνια AMB και όχι την οξεία. Στην οξεία υπάρχει διαφορετικό υπόβαθρο, καθώς όταν είναι ισχαιμικής αιτιολογίας κυρίως οφείλεται σε ρήξη θηλοειδούς μύος ή τενόντιας χορδής και όταν είναι μη ισχαιμικής αιτιολογίας, συνήθως οφείλεται σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.<sup>5</sup>

Στον πίνακα 1 παρατίθεται η λειτουργική ταξινόμηση της AMB, όπως ορίζεται κατά Carpentier και στην εικόνα 1 η αντίστοιχη σχηματική απεικόνιση.



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης Carpentier.

### **Σταδιοποίηση Δευτεροπαθούς AMB- Διαγνωστικές προκλήσεις.**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής καρδιολογικής εταιρίας του 2017, ο ορισμός της σοβαρής λειτουργικής AMB είναι όμοιος με αυτόν της πρωτοπαθούς, με δραστική επιφάνεια στομίου παλινδρόμησης  $\geq 0,4\text{cm}^2$ ,

Δυσλειτουργία	Παρατηρούμενες Βλάβες	Αιτιολογικό Νόσημα
<b>Τύπου I</b>	Διάταση δακτυλίου Διάτρηση γλωχίνων	ΔΙΑΤΑΣΗ ΔΑΚΤΥΛΙΩΝ, ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΓΛΩΧΙΝΩΝ Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια Διατατική μυοκαρδιοπάθεια Ενδοκαρδίτιδα Συγγενή
<b>Τύπου II</b>	Ρήξη ή/και επιμήκυνση τενόντιων χορδών Ρήξη ή/και επιμήκυνση θηλοειδών μυών	ΡΗΞΗ Ή/ΚΑΙ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ ΤΕΝΟΝΤΙΩΝ ΧΟΡΔΩΝ Ή ΘΗΛΟΕΙΔΩΝ ΜΥΩΝ Εκφυλιστικά Νοσήματα (Σύνδρομο Marfan, Νόσος Barlow) Ενδοκαρδίτιδα Ρευματική καρδιοπάθεια Τραύματα Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια Σύνδρομο Ehlers- Danlos
<b>Τύπου IIIα</b>	Ρήκνωση τενόντιων χορδών Επασβέσωση τενόντιων χορδών Ρήκνωση θηλοειδών μυών	ΡΗΚΝΩΣΗ ΤΕΝΟΝΤΙΩΝ ΧΟΡΔΩΝ Ή/ΚΑΙ ΘΗΛΟΕΙΔΩΝ ΜΥΩΝ Ρευματική καρδιοπάθεια Νόσος καρκινοειδούς Ακτινοβόληση Συστηματικός ερυθριματώδης λύκος Χρήση εργοταμίνης Υπερρωσινοφιλικό σύνδρομο Μυκοπολυσακχαριδώσεις
<b>Τύπου IIIβ</b>	Διάταση/ ανεύρυσμα AP κοιλίας Μετατόπιση θηλοειδούς μύος “Tethering» τενόντιων χορδών	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΣΗ ΤΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ ΜΕ ΓΛΩΧΙΝΕΣ ΥΠΟ ΤΑΣΗ Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

**Πίνακας 1.** Λειτουργική ταξινόμηση της ανεπάρκειας μιτροειδούς κατά Carpentier. Η κατηγοριοποίηση βασίζεται στον μηχανισμό δυσλειτουργίας των γλωχίνων.

όγκο παλινδρόμησης  $\geq 60\text{ML}$  και κλάσμα παλινδρόμησης  $\geq 50\%$ .

Ο συνήθης τρόπος για υπολογισμό της δραστηρικής επιφάνειας στομίου παλινδρόμησης (ERO) είναι η μέθοδος της εγγύς ισοταχούς επιφάνειας.<sup>6</sup> Εντούτοις, ορισμένες παραδοχές αυτής της μεθόδου δεν πληρούνται στην λειτουργική AMB, καθώς το σχήμα της ανεπαρκούς επιφάνειας είναι συχνά ημισελινοειδές. Επίσης, οι πίδακες ανεπάρκειας είναι συχνά έκκεντρα κατευθυνόμενοι και η ανεπαρκούσα ροή μεταβάλλεται κατά την συστολή, ακολουθώντας συνήθως ένα διφασικό πρότυπο.<sup>7</sup> Να σημειωθεί ακόμα ότι η δραστηρική επιφάνεια στομίου παλινδρόμησης δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί σε ασθενείς με μέσης βαρύτητας ανεπάρκεια μιτροειδούς και η μέτρησή του συχνά διαφέρει από τη δισδιάστατη στην

τρισδιάστατη μέτρηση.<sup>8</sup> Επίσης, η αξιολόγηση μίας μιτροειδικής ανεπάρκειας είναι πιθανό να διαφέρει ανάλογα με τον ειδικό που πραγματοποιεί την εξέταση.

Η ανεπάρκεια των συνήθων κλινικών μεθόδων για την σταδιοποίηση της δευτεροπαθούς AMB καταδεικνύεται από τον Uretsky, ο οποίος έδειξε μέτριο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ του δισδιάστατου (2-D) υπερήχου και της μαγνητικής τομογραφίας ( $r=0.6$ ,  $p<0.001$ ).<sup>9</sup> Επίσης, όσον αφορά την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην μετεπεμβατική μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας στην ομάδα που σταδιοποιήθηκε μέσω CMR. Ανάλογη διαφορά δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που σταδιοποιήθηκαν μέσω 2-D υπερηχογραφίας. Καθώς η τρισδιάστατη (3-D)

υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να προσδιορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δραστική επιφάνεια στομίου παλινδρόμησης, αξιολογώντας με αυτόν τον τρόπο αποτελεσματικότερα την AMB.<sup>10</sup> Η 3-D υπερηχοκαρδιογραφία υπερέχει σε ένα ακόμα σημείο, στον υπολογισμό της μέγιστης «πρόσδεσης» (tethering) των γλωχίνων, η οποία ενδέχεται να είναι ασύμμετρη και συνήθως αφορά το μέσο λοβό της οπίσθιας γλωχίνας. Αυτή η παράμετρος είναι σημαντική, καθώς σχετίζεται με την επιτυχία της επέμβασης, εφόσον αποφασισθεί.<sup>11-12</sup>

Τέλος, μία μιτροειδική ανεπάρκεια θα χαρακτηριστεί ως σοβαρή, εφόσον έχει επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και ο ασθενής έχει λάβει, εφόσον ενδείκνυται, αμφικολιακή βηματοδότηση.

Στον πίνακα 2 παρατίθεται η σταδιοποίηση της δευτεροπαθούς AMB, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας.

### Πρόγνωση

Σύμφωνα με τους Trichon και συν, κατόπιν μελέτης 2057 ασθενών με ΚΑ και ΚΕ<40%, η δευτεροπαθής AMB  $\geq 3$  συνδέεται με σημαντικά δυσμενέστερη πενταετή πρόγνωση και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο και νοσηλείες για ΚΑ.<sup>13</sup> Η συνολική επιβίωση, ελεύθερη νοσηλείων, για επιδεινούμενη ΚΑ, ήταν 40% στους ασθενείς χωρίς AMB, 25% στους ασθενείς με μέτρια ανεπάρκεια και 7% στους ασθενείς με σοβαρή AMB, εντός της πενταετίας.

### Θεραπεία Δευτεροπαθούς AMB

Η θεραπεία της συμπτωματικής πρωτοπαθούς AMB είναι καλά καθορισμένη, με τη χειρουργική θεραπεία να αποτελεί την πρώτη επιλογή και τη διακαθετηριακή θεραπεία να ενδείκνυται σε ασθενείς με υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο. Ωστόσο, οι ενδείξεις για παρέμβαση στην δευτεροπαθή AMB παραμένουν ασαφείς. Η σοβαρή δευτεροπαθής AMB χωρίς θεραπεία συνδέεται

με πτωχή πρόγνωση.<sup>14</sup> Οι θεραπείες πρώτης επιλογής είναι η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και η αμφικολιακή βηματοδότηση.<sup>15-16</sup> Για να παραπεμφθεί ασθενής για χειρουργική θεραπεία, πρέπει να έχει σοβαρή AMB και όχι σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από έντονη φαρμακευτική θεραπεία.

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Ακρογωνιαίος στόχος παραμένει η αντιμετώπιση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, μέσω θεραπείας στοχευμένης προς την ΚΑ. Για αυτό τον σκοπό χρησιμοποιούνται β αποκλειστές, ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου, αποκλειστές υποδοχέα 1 αγγιοτενσίνης II, ανταγωνιστές αλδοστερόνης και οι αναστολείς νεπριλυσίνης σε συνδυασμό με βεταρστανή. Παράλληλα, γίνεται χρήση διουρητικών επί συμπτωμάτων, με στόχο την αποσυμφόρηση. Αναφορικά με την απευθείας δράση φαρμακευτικής θεραπείας στη λειτουργική AMB, έχουν πραγματοποιηθεί αναδρομικές και τυχαιοποιημένες μελέτες σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη και λισινοπρίλη.<sup>17-21</sup>

### Αμφικολιακή Βηματοδότηση

Η αμφικολιακή βηματοδότηση έχει ένδειξη (IA) σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, διάρκεια QRS  $\geq 150$  msec, ΚΕ<35%, μορφολογία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) και βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Επίσης, διαθέτει ένδειξη IIa σε περίπτωση ΚΕ<35%, απουσία LBBB και διάρκεια QRS >150 msec αλλά και σε ΚΕ<35%, παρουσία LBBB και διάρκεια QRS 120-149 msec. Μολονότι γίνεται προφανές πως σε αρκετούς ασθενείς η εμφύτευση της συσκευής θα οδηγήσει σε μείωση AMB με συνακόλουθη βελτιωμένη φυσική πορεία και επιβίωση, δυστυχώς η αμφικολιακή βηματοδότηση δεν θα ωφελήσει όλους τους ασθενείς. Ειδικότερα, οι Van Bommel και συν. ανέδειξαν πως μόνο το 49% των ασθενών που λαμβάνουν CRT παρουσιάζουν βελτίωση της AMB, με ποσοστά διετούς επιβίωσης 92%.<sup>22</sup>

**ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Βαθμός	Ορισμός	Ανατομία Βαλβίδας	Αιμοδυναμικές παράμετροι	Συνοδά καρδιακά ευρήματα	Συμπτώματα
<b>A</b>	Σε κίνδυνο για ανεπάρκεια μιτροειδούς	Φυσιολογικές γλωχίνες, χορδές και δακτύλιος σε ασθενή με στεφανιαία νόσο ή μυοκαρδιοπάθεια	Χωρίς ή με μικρό πίδακα παλινδρόμησης, που δεν ξεπερνά το 20% της επιφάνειας του αριστερού κόλπου στο έγχρωμο Doppler Vena Contracta < 0.30cm	Φυσιολογική ή ελαφρά διατεταμένη αριστερή κοιλία με μόνιμες (έμφραγμα) ή προκλητές (ισχαιμία) τμηματικές διαταραχές κινητικότητας Πρωτοπαθής μυοκαρδιακή νόσος με διάταση αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία	Πιθανή παρουσία συμπτωμάτων λόγω ισχαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας, υφιόμενα μέσω επαναγγείωσης και φαρμακευτικής αγωγής
<b>B</b>	Προοδευτική ανεπάρκεια μιτροειδούς	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας με ήπια τάση των γλωχίνων της μιτροειδούς. Διάταση δακτυλίου με ήπια απώλεια της κεντρικής σύγκλεισης των γλωχίνων της μιτροειδούς	EROA < 0.20 Όγκος παλινδρόμησης < 30 ML Κλάσμα παλινδρόμησης < 50%	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας με μειωμένη συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας Διάταση αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία λόγω πρωτοπαθούς μυοκαρδιακής νόσου	Πιθανή παρουσία συμπτωμάτων λόγω ισχαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας, υφιόμενα μέσω επαναγγείωσης και φαρμακευτικής αγωγής
<b>C</b>	Ασυμπτωματική σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας και/ή διάταση αριστερής κοιλίας με σοβαρή τάση των γλωχίνων της μιτροειδούς Διάταση δακτυλίου με σοβαρή απώλεια της κεντρικής σύγκλεισης των γλωχίνων της μιτροειδούς	EROA < 0.20 Όγκος παλινδρόμησης < 30 ML Κλάσμα παλινδρόμησης < 50%	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας με μειωμένη συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας Διάταση αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία λόγω πρωτοπαθούς μυοκαρδιακής νόσου	Πιθανή παρουσία συμπτωμάτων λόγω ισχαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας, υφιόμενα μέσω επαναγγείωσης και φαρμακευτικής αγωγής
<b>D</b>	Συμπτωματική σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας και/ή διάταση αριστερής κοιλίας με σοβαρή τάση των γλωχίνων της μιτροειδούς Διάταση δακτυλίου με σοβαρή απώλεια της κεντρικής σύγκλεισης των γλωχίνων της μιτροειδούς	EROA ≥ 0.20 Όγκος παλινδρόμησης ≥ 30 ML Κλάσμα παλινδρόμησης ≥ 50%	Τμηματικές διαταραχές κινητικότητας με μειωμένη συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας Διάταση αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία λόγω πρωτοπαθούς μυοκαρδιακής νόσου	Παρουσία συμπτωμάτων ακόμα και κατόπιν επαναγγείωσης- βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής Μειωμένη ικανότητα προς άσκηση Δύσπνοια προσπάθειας

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση δευτεροπαθούς AMB, ανάλογα με τον βαθμό της.

**Χειρουργική Επέμβαση**

Η χειρουργική παρέμβαση για την διόρθωση δευτεροπαθούς AMB παραμένει τελευταία επιλογή. Για τους ασθενείς με χρόνια σοβαρή δευτεροπαθή AMB και συμπτωματολογία NYHA III και IV παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, συνίσταται αντικατάσταση MB με διατήρηση θηλοειδών μυών και πρόσφυσης τενόντιων χορδών στον μιτροειδικό δακτύλιο και όχι επιδιόρθωση. Η συγκεκριμένη αλλαγή βασίστηκε σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 251 ασθενών.<sup>23</sup> Στην εν λόγω μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα 126 ατόμων που υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση της βαλβίδας και μία 125 ατόμων στους οποίους πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση. Μετά τα δύο έτη παρακολούθησης, ο τελοσυστολικός δείκτης όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESVI) ήταν  $52.6 \pm 27.7 \text{ mL/m}^2$  στην ομάδα της επισκευής (μέση μείωση  $9.0 \text{ mL/m}^2$ ) και  $60.6 \pm 39.0 \text{ mL/m}^2$  (μέση μείωση  $6.5 \text{ mL/m}^2$ ) στην ομάδα της αντικατάστασης. Το ποσοστό των ασθενών με επανεμφάνιση μέσης βαρύτητας ή σοβαρής AM ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα επιδιόρθωσης από την ομάδα αποκατάστασης (58.8% vs 3.8%,  $P < 0.001$ ). Οι ασθενείς της ομάδας επισκευής είχαν μεγαλύτερο ποσοστό

επανοσηλείας καρδιαγγειακής αιτιολογίας ( 48.3% vs 32.2% ανά 100 έτη ασθενούς,  $P = 0.01$ ), αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα, 19.0% στην ομάδα επισκευής και 23.2% στην ομάδα αντικατάστασης.

Η σύσταση για επιδιόρθωση της MB σε χρόνια, μέσης βαρύτητας AMB σε ασθενείς που συνυποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) υποβαθμίστηκε από IIa σε IIb. Αυτή η μεταβολή βασίστηκε σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 301 ασθενών, η οποία δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα, σε ορίζοντα δύο ετών, στην ομάδα που υποβλήθηκε σε CABG (10.6%) έναντι αυτής που συνυποβλήθηκε σε επισκευή μιτροειδούς βαλβίδας (10%;  $P = 0.78$ ).<sup>24</sup>

**Διακαθετηριακή Επιδιόρθωση MB**

Ο υψηλός περιεγχειρητικός κίνδυνος οδήγησε στην ανάπτυξη της συσκευής MitraClip. Η εν λόγω συσκευή λειτουργεί ως μηχανική σύνδεση των μέσων τμημάτων της πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο το ανεπαρκές στόμιο. Η εν λόγω συσκευή δεν είναι ελεύθερη επιπλοκών. Στις επιπλοκές της επέμβασης περιλαμβάνονται το εγκεφαλικό επεισόδιο (4.4%), η ανάγκη για επείγον καρδιακό χειρουργείο (τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης AP κοιλίας- LVAD και καρδιακή μεταμόσχευση: 4.4%) και θάνατος διαφορετικής αιτιολογίας (2.3% σε 1 μήνα, 29.1% σε 24 μήνες). Επίσης, είναι πιθανό να εμφανιστούν καρδιακός επιπωματισμός, κολπικές αρρυθμίες, ιατρογενής μεσοκολπική επικοινωνία, τραυματισμός των τενοντίων χορδών, αποσύνδεση του κλιπ, σύνδεση αποκλειστικά σε μία γλωχίνα, ενδοκαρδίτιδα και στένωση μιτροειδούς.

**Η χρήση του MitraClip στην δευτεροπαθή AMB.**

Η αποτελεσματικότητα του MitraClip στην δευτεροπαθή AMB αποτελεί ένα ζήτημα που προβληματίζει την επιστημονική κοινότητα, ιδίως μετά την σύγκυση που προκάλεσαν οι δύο μελέτες, η MITRA-FR και η COAPT.<sup>25,26</sup>

Η MITRA-FR είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη στην Γαλλία, με σκοπό την σύγκριση του MitraClip έναντι βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV) και σοβαρή AMB. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα και η έκτακτη νοσηλεία λόγω ΚΑ εντός 12 μηνών.

Η COAPT, επίσης πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, που διεξήχθη στην Βόρεια Αμερική, σύγκρινε μία ομάδα παρέμβασης με MitraClip μαζί με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και μία ομάδα ελέγχου με φαρμακευτική αγωγή. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν όλες οι νοσηλείες για

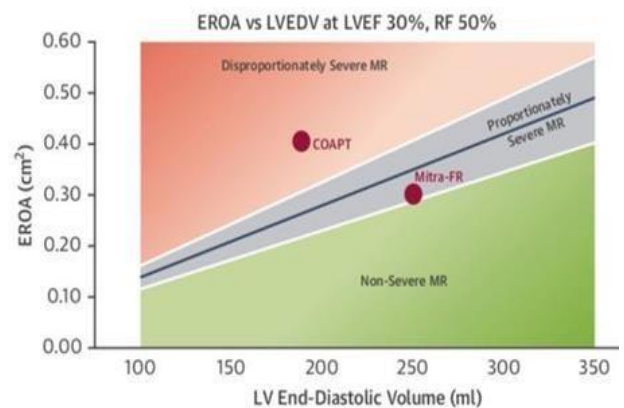
ΚΑ εντός 24 μηνών παρακολούθησης και πρωτογενές σημείο ασφαλείας ήταν η απουσία ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω της συσκευής σε περίοδο 12 μηνών.

Τα αποτελέσματα των δύο μελετών προκάλεσαν προβληματισμό στην επιστημονική κοινότητα, καθώς φαινομενικά ήταν αντιφατικά. Στην MITRA-FR, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε κανένα πρωτογενές καταληκτικό σημείο μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης (83/151 [54.6%] vs 78/152 [51.3%], σχετικός κίνδυνος 1.16 [95% όριο εμπιστοσύνης, 0.73-1.84]; P=0.53). Από την άλλη πλευρά, η COAPT ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στις νοσηλείες για ΚΑ εντός

24 μηνών. Ειδικότερα, το ετήσιο ποσοστό νοσηλείας εντός 24 μηνών ήταν 35.8% στην ομάδα παρέμβασης ανά έτος ασθενούς στην ομάδα παρέμβασης και 67.9% στην ομάδα ελέγχου. Το ποσοστό θνητότητας εντός της ίδιας περιόδου καταγράφηκε στο 29% των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και σε 46.1% στην ομάδα ελέγχου (λόγος κινδύνου, 0.62; 95% όριο εμπιστοσύνης, 0.46-0.82, P<0.001). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η εμφύτευση συσκευής ήταν ελεύθερη συμβάντων σε ποσοστό 96.6%. Επίσης, στην ομάδα παρέμβασης καταγράφηκε υψηλότερη ποιότητα ζωής, η ικανότητα φυσικής δραστηριότητας (μετρούμενη με εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης) διατηρήθηκε σε υψηλότερο βαθμό, ενώ ο βαθμός μιτροειδικής ανεπάρκειας και η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ήταν σε λιγότερο προχωρημένα στάδια απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου.

Έχουν προταθεί διάφορες ερμηνείες για την φαινομενική δυσαρμονία των δύο μελετών. Πρώτον, διέφερε η επιλογή ασθενών. Στην COAPT, οι ασθενείς είχαν μικρότερες διαστάσεις ΑΚ (διαστολική διάμετρος 62mm vs 69mm στην MITRA-FR) και σημαντικότερη ΑΜΒ (EROA= 0.4 cm<sup>2</sup> vs 0.31 cm<sup>2</sup>). Αυτό εν μέρει συνέβη, επειδή τα κριτήρια ένταξης στην MITRA-FR περιελάμβαναν EROA πάνω από 20mm<sup>2</sup>, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες, ενώ στην

COAPT απαιτούνταν EROA πάνω από 40mm<sup>2</sup>, σύμφωνα με τις Αμερικανικές.<sup>14,15</sup> Επομένως, η MITRA-FR αντιμετώπισε περιπτώσεις με μικρότερη ΑΜΒ και σημαντικότερη διάταση ΑΚ, όπου ήταν λιγότερο πιθανό να αναστραφεί η αναδιαμόρφωση της ΑΚ. Οι σχέσεις αυτές απεικονίζονται και στην εικόνα 2. Επιπλέον, στην COAPT η εμφύτευση του MitraClip ήταν συχνότερα επιτυχής, με τοποθέτηση περισσότερων clip ανά ασθενή, λιγότερες επιπλοκές και μικρότερη υπολειπόμενη ΑΜΒ στο εξιτήριο και στο ένα έτος. Τέλος, είναι πιθανό η φαρμακευτική θεραπεία να ήταν εντονότερη στην COAPT. Στην ομάδα ελέγχου της COAPT παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικής ΑΜΒ και ελαφρώς μικρότερο ποσοστό ΚΑ και θανάτου σε ένα έτος από την ομάδα ελέγχου της MITRA-FR, παρά τις υψηλότερες αρχικές τιμές Β-νατριουρητικού πεπτιδίου στην COAPT.



**Εικόνα 2.** Στο διάγραμμα απεικονίζεται η σχέση μεταξύ δραστικού όγκου παλινδρόμησης και LVEDV, έχοντας σταθερό LVEF 50% και κλάσμα παλινδρόμησης 50%. Η μπλε ευθεία αντιπροσωπεύει την υποθετική σχέση αναλογίας μεταξύ EROA και LVEDV. Η γκριζα περιοχή προκύπτει από τις ασάφειες στον υπολογισμό του EROA και στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Η κόκκινη περιοχή αντιπροσωπεύει σοβαρή ΑΜΒ, δυσανάλογη με την διάταση της ΑΚ. Η πράσινη περιοχή αναλογεί σε μη σοβαρή ΑΜΒ. Προσαρμοσμένο από Grayburnetal, 'Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation, J Am Coll Cardiol Img 2019;12:353–62.

Τα αποτελέσματα της COAPT δείχνουν πως η αποτελεσματική αντιμετώπιση της λειτουργικής ΑΜΒ οδηγεί σε χαμηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με διάταση ΑΚ. Επομένως, φαίνεται πως η ΑΜΒ συμβάλλει στη

φυσική πορεία της νόσου και δεν είναι μόνο απότοκο της πρωτοπαθούς διαταραχής. Με βάση τα αποτελέσματα των δύο μελετών, φαίνεται λογική η χρήση του MitraClip σε ασθενείς με  $EROA \geq 0.30 \text{ cm}^2$ , χωρίς εκσεσημασμένη διάταση ΑΚ, κατόπιν έντονης φαρμακευτικής θεραπείας.

Βασιζόμενη στην COAPT, τον Μάρτιο του 2019, η FDA επέκτεινε τις ενδείξεις του MitraClip, ώστε να συμπεριλαμβάνουν την μέτριας βαρύτητας και σοβαρή λειτουργική ΑΜΒ σε ασθενείς με ΚΑ που λαμβάνουν την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία.

### **Ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές**

Στη θεραπεία παραμένουν η θωρακοσκοπική ρομποτική προσπέλαση και η περιορισμένη (4-6 cm) δεξιά θωρακοτομή, σε αντικατάσταση της κλασσικής ή μερικής στερνοτομής. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τα πλεονεκτήματά τους, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτερης αποδιασώληνωσης, λιγότερου μετεγχειρητικού πόνου, μικρότερης αιμορραγίας και βραχύτερης παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας και στο νοσοκομείο.<sup>27-29</sup> Η Αμερικανική Θωρακοχειρουργική εταιρία έδειξε πως η επιλογή ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής για ΑΜΒ αυξήθηκε από 11.9% το 2004 σε 20.1% το 2008.<sup>30</sup>

### **Διακαθετηριακή Αντικατάσταση ΜΒ**

Μία θεραπευτική επιλογή που αναδύθηκε πολύ πρόσφατα, είναι η διακαθετηριακή αντικατάσταση ΜΒ. Οι Webb και συν. δημοσίευσαν τον Μάρτιο του 2019 την πρώτη μελέτη αυτής της παρέμβασης σε ανθρώπους, με την συσκευή SapienM3.<sup>31</sup> Τα κριτήρια ένταξης ήταν η σοβαρή συμπτωματική ΑΜΒ και ο υψηλός περιεγχειρητικός κίνδυνος. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν  $KE < 30\%$  και η ακατάλληλη ανατομία. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η επιτυχία της επέμβασης σύμφωνα με MVARC κριτήρια και δευτερογενές η απουσία θνητότητας, εγκεφαλικού επεισοδίου και

δυσλειτουργίας της συσκευής εντός 30 ημερών. Το 40% των ασθενών είχαν ΑΜΒ δευτεροπαθούς αιτιολογίας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε στο 90% των ασθενών, ενώ όσον αφορά το δευτερογενές επιτεύχθηκε στο 70%, χωρίς να υπάρξει θνητότητα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο, επανοσηλεία ή απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας. Η διαδερμική αντικατάσταση αποτελεί μία υποψήφια μελλοντική θεραπευτική επιλογή, για την οποία αναμένονται εκτενέστερες ερευνητικές αναφορές στο εγγύς μέλλον.

### **Συμπεράσματα**

Η δευτεροπαθής ΑΜΒ ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΑ. Η σταδιοποίηση της παραμένει πρόκληση για τον ειδικό και η 3-D υπερηχοκαρδιογραφία αναμένεται να βοηθήσει σε αυτόν τον τομέα. Πρώτη θεραπευτική επιλογή παραμένει η φαρμακευτική θεραπεία, ενώ επί ενδείξεων η αμφικολιακή βηματοδότηση ενδέχεται να ωφελήσει αυτή την ομάδα ασθενών. Η χειρουργική θεραπεία είναι περιορισμένη επί συγκεκριμένων ενδείξεων. Η χρήση του MitraClip φαίνεται να είναι υποσχόμενη σε μία διακριτή υποομάδα των ασθενών (σοβαρή ΑΜΒ με μέτρια δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας). Τέλος, περισσότερα δεδομένα αναμένονται σχετικά με την διακαθετηριακή αντικατάσταση της ΜΒ.

### **Βιβλιογραφία**

1. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011; 97: 1675–80.
2. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1231–1248.



3. Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, et al. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2006; 108:171–176.
4. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation: insights into the mechanism of atrial functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. Epub: Dec 18, 2017. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.013.  
Watanabe N. Acute mitral regurgitation. *Heart* 2019;0:1–7. Available from: doi:10.1136/heartjnl-2018-313373
5. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation* 1997; 96:3409–15.
6. Grayburn PA, Carabello B, Hung J, et al. Defining “severe” secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2792–801.
7. Shanks M, Siebelink HMJ, Delgado V, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 694–700.
8. Uretsky S, Gillam L, Lang R, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1078–88.
9. Choi J, Heo R, Hong GR, et al. Differential effect of 3-dimensional color Doppler echocardiography for the quantification of mitral regurgitation according to the severity and characteristics. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 535–44.
10. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611–44.
11. Bax J, Di Carli M, Narula J, Delgado V. Multimodality imaging in ischaemic heart failure. *Lancet* 2019; 393:1056–70.
12. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 91:538–543.
13. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018; 39(1):39-46.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(2):252- 289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(36):2739-2791
16. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 2000; 139:596–608.
17. Comin-Colet J, Sanchez-Corral MA, Manito N, et al. Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Transplant Proc.* 2002; 34:177-178.
18. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling.

*Am J Cardiol.* 1998;82:1299–1301, A10.

19. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1201–1205.
20. Waagstein F, Strömblad O, Andersson B, et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:679- 691.
21. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation.* 2011;124:912–919.
22. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:344–353.
23. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:1932–1941.
24. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *New Engl J Med* 2018;379(24):2297-2306
25. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients

with heart failure. *New Engl J Med* 2018;379(24):2307-2318.

26. Svensson LG, Atik FA, Cosgrove DM, et al. Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:926–32.
27. Suri RM, Thalji NM. Minimally invasive heart valve surgery: how and why in 2012. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:171–9.
28. Santana O, Reyna J, Grana R, et al. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus standard sternotomy in obese patients undergoing isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;91:406–10.
29. Gammie JS, Zhao Y, Peterson ED, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for adult cardiac surgery. Less-invasive mitral valve operations: trends and outcomes from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1401–8.
30. Webb J, Murdoch D, Boone R. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC* 2019:1239–46.

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:** Μιχαήλ Μπότης  
Ιατρός, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας  
Διεύθυνση: Καρδιολογική Κλινική, 251 Γενικό  
Νοσοκομείο Αεροπορίας  
Λεωφ Παναγίωτη Κανελλόπουλου, 115 25, Αθήνα  
Τηλ. 6971685628  
Email: [mgmpotis94@gmail.com](mailto:mgmpotis94@gmail.com)

## Mitral valve regurgitation: From the diagnostic challenge to the difficult therapeutic choice

**Botis Michail, MD<sup>1</sup>, Pattakos Grigorios, MD<sup>2</sup>, Kouvelas Nikolaos, MD<sup>3</sup>, Goudevenos Ioannis, MD, FACC, FESC.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Cardiology Department, 251 General Air Force Hospital, <sup>2</sup>Percutaneous Valve Department, HYGEIA Hospital, <sup>3</sup>Cardiology Department, 251 General Air Force Hospital, <sup>4</sup>Cardiology Department, Ioannina Medical School

Functional mitral valve regurgitation (FMR) occurs on a structurally normal mitral valve, as a result of annular enlargement or dysfunction and leaflet tethering, mostly caused by left ventricular dysfunction (LVD). FMR is generally low volume, often silent, and detected only by color Doppler imaging. FMR grading is difficult because Doppler echocardiographic signs of severe mitral regurgitation (MR) are rarely present and quantification is hindered by discordant guidelines. Most observational series showed independent association between effective regurgitant orifice (ERO)  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> and excess mortality. However, whether FMR itself causes poor outcome or is a surrogate for advanced LVD remains uncertain. Confusion and doubts were amplified by discordant results of surgical and, more recently, percutaneous clinical trials of FMR treatment.

**Keywords:** secondary mitral valve regurgitation, mitral valve regurgitation staging, percutaneous valve repair