

Aortální stenóza, skleróza a ateroskleróza

K. Linhartová¹, R. Čerbák², H. Rosolová³

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. K. Opatrný, jr. DrSc.

² Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel prof. MUDr. J. Černý, DrSc.

³ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. J. Filipovský, CSc.

Souhrn: V posledních 10 letech bylo prokázáno, že do rodiny aterosklerózy patří kalcifikační nemoc aortální chlopně zahrnující širokou škálu postižení od kalcifikace bez obstrukce průtoku, aortální sklerózy, po významnou aortální stenózu. Pro příbuznost s aterosklerózou svědčí histologické studie, uplatnění stejných základních rizikových faktorů i častá koinkidence s koronární nemocí. Předmětem výzkumu je vztah k alteraci metabolismu kalcia, dysfunkci endotelu, zánětlivé, infekční etiologii i genetickým faktorům. Nový pohled na patologii aortální chlopně mohou přinést studie hledající nové rizikové faktory a rozdíly mezi koronární nemocí a nemocí aortální chlopně. Otázku kauzálního vztahu rizikových faktorů a kalcifikované, aterosklerotické, či dokonce „ateroskleritické“ nemoci aortální chlopně pak mohou vyřešit prospektivní randomizované intervenční studie.

Klíčová slova: kalcifikace aortální chlopně – aortální skleróza – aortální stenóza – koronární nemoc – ateroskleróza

Aortic stenosis, sclerosis, and atherosclerosis

Summary: Only in the last decade calcific aortic valve disease has been proven to belong to the family of atherosclerosis. Calcific aortic valve disease encompasses a wide range of disease from calcification without flow obstruction, aortic sclerosis, to severe aortic stenosis. Similarity with the atherosclerosis is suggested by histological studies, association with atherosclerosis risk factors and frequent coincidence with coronary artery disease. Possible association with altered calcium metabolism, endothelial dysfunction, inflammatory and infectious etiology as well as genetical factors is being studied. A new insight into the problem of the aortic valve pathology may be brought through findings of new risk factors or differences between aortic valve disease and coronary artery disease. The question of causal relationship between risk factors and calcified atherosclerotic, perhaps „atheroscleritic“ aortic valve disease may be solved by prospective randomized studies.

Key words: calcification of the aortic valve – aortic sclerosis – aortic stenosis – coronary artery disease – atherosclerosis

Úvod

Kardiovaskulární nemoci jsou ve vyspělých zemích příčinou více než poloviny úmrtí. Teprve v posledních 10 letech bylo prokázáno, že do rodiny aterosklerózy patří i kalcifikační nemoc aortální chlopně (calcific aortic valve disease). Zahrnuje širokou škálu postižení od kalcifikace aortální chlopně bez obstrukce průtoku, označované aortální skleróza (obr. 1), po hemodynamicky významnou aortální stenózu.

Aortální stenóza je dnes ve vyspělých zemích nejčastěji operovanou chlopenní vadou. Její prevalence stoupá s věkem, v populaci osob starších 65 let se udává 2–3 % [1,2].

Aortální skleróza se nachází u 21 až 26 % osob starších 65 let. Je spojena s asi 50% zvýšením rizika kardiovaskulární mortality i morbidit [1,3].

Histologie kalcifikované aortální chlopně

Aortální chlopeň se skládá ze 3 jasně definovaných vrstev: centrálně uložené fibrózy obsahující kolagen, ventricularis – vrstvy bohaté na elastin na komorové straně cípu – a spongiozy, vrstvy řídké pojivové tkáně v bazální třetině cípu. Strukturální změny se koncentrují na aortální straně cípu. Společným rysem aortální sklerózy a lehké aortální stenózy je takzvaná „časná léze“ [4,5,6]. Charakterizuje ji porušení bazální membrány a ztlustění subendoteliální vrstvy dané infiltrací lipidů a buněčných elementů, zejména T-lymfocytů a monocytů, z nichž se stávají makrofágy a posléze pěnové buňky. Změny pokračují i do fibrózy. V pokročilém stadiu jsou cípy stenotických chlopní difúzně ztlustělé s degenerací komponent struktury. Dominant-

ním rysem významné aortální stenózy je kalcifikace, nezřídka se nachází i zralá trámčitá kost s krvetvornými elementy a aktivní remodelací [7]. Kalcifikace u dvojčípé aortální chlopně jsou spíše nodulární a u trojčípé více difúzní, avšak histologické rysy se významně neliší [1].

Patogeneze aortální sklerózy a stenózy

Experimentální práce na zvířatech ukazují, že v patogenezi aortální vady se uplatňuje proces buněčné proliferace i apoptózy [8,9]. Společným rysem aortální sklerózy a stenózy je makroskopické ztlustění cípu chlopně, dané akumulací buněk, lipidů a extracelulární matrix. Ústřední roli hrají lipoproteiny, které pronikají přes poškozený endotel na aortální straně cípu, jsou modifikovány a pohlcovány makrofágy, z nichž vznika-

jí pěnové buňky. Pro plazmatický původ lipidů svědčí společná lokalizace extracelulárních lipidů a aterogenních apolipoproteinů apo-B, (a) a E. Předpokládá se, že pod toxickým vlivem oxidovaného LDL uvolňují fibroblasty měchýřky matrix, které jsou jádrem následné kalcifikace. Subendoteliálně a ve fibróze se nachází velké množství aktivovaných T-lymfocytů uvolňujících cytokiny včetně TGF, který aktivuje tvorbu extracelulární matrix. Dále byla popsána přítomnost kalcifikačních buněk nejasného původu, které se transformují v buňky podobné osteoblastům a spontánně tvoří kalcifikované uzlíky. Po stimulaci růstovými faktory tvoří tyto buňky proteiny podílející se na osifikaci, jako například osteopontin. Kalcifikace aortální chlopně je tedy komplexní, vysoce regulovaný a potenciálně modifikovatelný proces, který má mnoho společných rysů s aterosklerózou. Na rozdíl od tepenné aterosklerózy se ve chlopních neuplatňují buňky hladké svaloviny [4,11].

Klinické faktory spojené s kalcifikacemi aortální chlopně

Řada klinických studií prokázala asociaci aortální stenózy i sklerózy s klasickými rizikovými faktory aterosklerózy, jako je věk, mužské pohlaví, hladina celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, LP(a), diabetes mellitus, hypertenze a kouření [1,10]. Ústřední roli z rizikových faktorů má patrně hladina lipidů [11].

Aortální skleróza byla v Cardiovascular Health Study [3] spojena s asi 50% zvýšením kardiovaskulární morbidity a mortality osob nad 65 let, a to i po kontrole na základní rizikové faktory a přítomnost aterosklerózy. Asociace s nepříznivým klinickým průběhem byla zjištěna i u kalcifikací mitrálního anulu [12]. Jeon et al zjistili, že kalciová depozita v aortální chlopni, mitrálním anulu a ascendentní aortě jsou významným prediktorem abnormálních SPECT-nále-



Obr. 1. Aortální skleróza.

zů u osob pod 65 let [13]. Kalcifikace v chlopních korelují se stupněm kalcifikací v koronárních tepnách [14]. Méně je známo o korelaci extrakoronárních kalcifikací s koronarografickými nálezy. Nečetné studie svědčí pro asociaci aortální sklerózy s významnou koronární nemocí [14,19]. Naopak stupeň kalcifikace 187 excidovaných stenotických aortálních chlopní stanovený atomovou absorpční spektroskopií nekoreloval se závažností koronární nemoci v době operace [15].

Kalcifikace aortální chlopně a nepříznivá prognóza

Vztah mezi hemodynamicky významnou aortální stenózou a mortalitou byl podrobně popsán a je podkladem indikace náhrady aortální chlopně [16]. Stenóza dvojčípé aortální chlopně obvykle progreduje rychleji, takže pacienti s významnou bikuspidální stenózou jsou v průměru o 10 let mladší než s trojčípou [1]. Mechanismus vyšší kardiovaskulární mortality a morbidity u aortální sklerózy není zatím jasný. Prospektivní sledování pacientů se sklerózou aortální chlopně ukázalo, že během 4 let vznik-

ne aortální stenóza u třetiny pacientů. Rychlost progresu je však individuálně velmi rozdílná a progresu k aortální stenóze zřejmě horší prognózu aortální sklerózy nevysvětluje [17,18]. Další hypotézou je, že aortální skleróza je pouze markerem pokročilejší koronární nemoci [14,19]. Koronární nemoc i aortální skleróza mohou být také důsledkem společného patofyziologického mechanismu, například zánětu [20] nebo jiných dosud nedefinovaných faktorů.

Aortální stenóza a skleróza versus ateroskleróza

Většina prací se zatím zaměřovala na průkaz společných rysů aortální stenózy, sklerózy i aterosklerózy. Mezi těmito procesy však existuje i řada odlišností. Zatímco asi polovina osob s aortální stenózou má také koronární nemoc, pouze menšina pacientů s koronární nemocí má aortální stenózu [21]. Dvojčípá chlopeň akceleruje rozvoj aortální stenózy, avšak u řady pacientů s bikuspidální chlopní stenóza nikdy nevznikne. Progrese od aortální sklerózy ke stenóze je nekonstantní a nemá patrně zásadní význam. U pacientů s koro-

nární nemocí je důležitým faktorem nestabilita plátu, ruptura a nasedající trombóza, na chlopních tyto procesy nebyly prokázány. Rozdílná odpověď na noxu (nebo noxy) endotelu a endokardu může být dána i rozdílností obou výstelek.

Dominantním rysem aterosklerotického procesu v aortální chlopni je kalcifikace. Nabízí se proto otázka, zda horší prognóza pacientů s kalcifikovanými chlopněmi nesouvisí například s abnormální tkáňovou kalcifikací či obecně s alterací metabolismu kalcia. Stupeň kardiálních i vaskulárních kalcifikací je vyšší u pacientů s renální insuficiencí, a to již v predialyzačním stadiu [22]. Mortalita pacientů v terminální fázi selhání ledvin je navíc 20násobná oproti věkem a pohlavím odpovídajícím kontrolám. U pacientů v renální insuficienci byl nalezen vztah mezi kalcifikacemi a hladinou kalcia, fosforu, vyššími hladinami parathormonu, léčbou analogy vitaminu D, hladinou homocysteinu a stupněm renální insuficience či délkou dialýzy [22,23,24]. Vztah metabolismu kalcia a kalcifikací v srdci u pacientů s normální funkcí ledvin zatím nebyl podrobně zkoumán. První nedávno publikovaná studie na toto téma zjistila asociaci vyšších hladin fosforu a kalcium-fosfátového součinu se stupněm aortální stenózy u 107 pacientů s normální funkcí ledvin [25], jiní našli vztah mezi genetickými polymorfizmy receptoru pro vitamin D a vznikem aortální stenózy [26].

Dysfunkce endotelu má zásadní význam v patofyziologii koronární nemoci i dalších kardiovaskulárních onemocnění. Byla nalezena asociace systémové endoteliální dysfunkce s aortální sklerózou [27]. Ghaisas et al [28] zjistili u aortální stenózy zvýšenou hladinu V-CAM-1, I-CAM-1 a E-selektinu v periferní krvi, která korelovala s endoteliální expresí na chlopni a klesala až po 18 měsících po náhradě chlopně. Cytoadhezivní

molekuly mají klíčový význam v nasměrování leukocytů do místa zánětu a jejich přítomnost na stenotických chlopních naznačuje možnou roli zánětu v patogenezi aortální stenózy. Hypotézu zánětlivé etiologie podporují i studie prokazující možný podíl *Chlamydia pneumoniae* u koronární nemoci i aortální stenózy [29,30].

Zcela nový úhel pohledu na souvislost mezi aortálními vadami, dysfunkcí endotelu a genetickými faktory přináší experimentální studie, v níž byla zkoumána aortální chlopeň u myši s deficitem endoteliální NO-syntházy (eNOS): 5 z 12 eNOS deficientních myši mělo dvojčípou aortální chlopeň, zatímco u myši bez deficitu se dvojčipá chlopeň vůbec nevyskytla [31].

Aterosklerotický proces v cévách a v aortální chlopni má řadu společných rysů histologicky i na molekulární úrovni, často se vyskytují společně, u obou se uplatňují klasické rizikové faktory aterosklerózy, naopak odlišností je dominantní význam kalcifikace a neúčast hladké svaloviny při postižení chlopně. Dalším krokem k pochopení obou procesů by mělo být zkoumání rozdílů v uplatnění rizikových faktorů mezi koronární a aortální nemocí i hledání nových metabolických souvislostí. Otázku kauzálního vztahu rizikových faktorů a kalcifikované, aterosklerotické či dokonce „aterosklerotické“ nemoci aortální chlopně mohou vyřešit prospektivní randomizované intervenční studie.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZ NR/8306-5.*

Literatura

1. Davies MJ, Treasure T, Parker DJ et al. Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology. *Heart* 1996; 75: 174–178.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific

aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–634.

3. Otto C, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–147.

4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion of „degenerative“ valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844–853.

5. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM et al. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of „degenerative“ valvular aortic stenosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1996; 16: 523–532.

6. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218–1222.

7. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522–1528.

8. Drolet MC, Arsenault M, Dojet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1211–1217.

9. Rajamannan NM, Subramanian M, Springett M et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002; 105: 2660–2665.

10. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. Aortic valve sclerosis and „aortic atherosclerosis“ different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 827–834.

11. Chan KL. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 593–599.

12. Adler Y, Fink D, Spector D et al. Mitral annular calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001; 155: 1–8.

13. Jeon DS, Atar S, Brach AV et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single proton emission tomography in subjects age ≤ 65 years old. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1988–1993.

14. Yamamoto H, Shavelle D, Tarasu J et al. Valvular and thoracic calcium as

a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146(1): 153–159.

15. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V et al. Lack of association between severity of coronary artery disease and aortic valve calcification determined by atomic absorption spectroscopy in 187 patients with aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 434A.
16. Ross J jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61–67.
17. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ehrlicher A et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 99–101.
18. Cosmi JE, Kort S, Tunick P A. et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with „benign“ aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2345–2347.
19. Adler Y, Vatuji M, Herz I et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; 161: 193–197.
20. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 169–175.
21. Otto C, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001; 85: 601–602.
22. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century old phenomenon. *Kidney International* 2002; 62(Suppl 82): S73–S80.
23. Merjanian R, Budoff M, Adler S et al. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney International* 2003; 64: 263–271.
24. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
25. Mills WR, Einstadter D, Finkelhor RS et al. Calcium-phosphorus product is associated with severity of aortic stenosis in patients with normal renal function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 434A.
26. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic stenosis. *Heart* 2001; 85: 635–638.
27. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V et al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 136–141.
28. Ghaisas NK, Foley JB, O'Brian DS et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2257–2262.
29. Cassone A. Chlamydia pneumoniae and lipoprotein (a): the right combination for atherosclerosis? *Eur Heart J* 2000; 21: 559–560.
30. Glader CA, Birgander LS, Soederberg S et al. Lipoprotein (a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 198–208.
31. Lee TC, Zhao YD, Cloutman DW et al. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxid synthase. *Circulation* 2000; 101: 2345–2348.

MUDr. Kateřina Linhartová
www.fnplzen.cz
e-mail: linhartova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 25. 5. 2004
Přijato po recenzi: 13. 7. 2004

www.currentjournals.cz