Синдром Х-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии сердца

Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова

X-linked myxomatous valvular dystrophy

Yu.M. Belozerov, Sh.M. Magomedova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

В обзоре изложены современные взгляды на миксоматозную дегенерацию клапанного аппарата сердца, наследующуюся Х- сцепленно рецессивно. Приведены сведения о клинической симптоматике, диагностике и генетических исследованиях при указанном заболевании. На основании данных анализа представлен перечень фенотипических признаков, позволяющих заподозрить Х-сцепленную миксоматозную клапанную дистрофию сердца.

Ключевые слова: дистрофия клапанов сердца, Х-сцепленное рецессивное наследование, хромосома Xq28.

The review describes the present views of myxomatous valvular degeneration inherited in an X-linked recessive fashion. It gives information on its clinical symptoms, diagnosis, and genetic studies in this disease. Based on the analyzed data, a list of phenotypic signs is compiled, which enables X-linked myxomatous valvular dystrophy to be suspected.

Key words: valvular dystrophy, X-linked recessive inheritance, chromosome Xq28.

Х-сцепленная миксоматозная клапанная дистрофия (OMIM 314400) является очень редкой наследственной формой дистрофии клапанного аппарата сердца, которая была описана более чем 30 лет назад P. Monteleone и L. Fagan [1]. Синдром характеризуется прогрессирующим поражением митрального и/или аортального клапанов, обычно в виде клапанной недостаточности. Он наблюдается только у лиц мужского пола, у женщин (носителей гена) аналогичного поражения клапанов сердца не бывает. Авторы описали 7 случаев поражения клапанов сердца у лиц мужского пола с характерным Х-сцепленным рецессивным типом наследования. Четверо пациентов имели митральную и аортальную регургитацию, из них 2 больных — недостаточность трикуспидального клапана.

R. Newbury-Ecob и соавт. [2] наблюдали семью, в которой 3 родственника (2 родных брата и сын дочери одного из братьев) имели миксоматозную клапанную дисплазию сердца. Сын дочери умер в первые сутки жизни от тяжелой сердечной недостаточности из-за поражения всех четырех клапанов. При морфологическом исследовании клапаны были миксоматозными и утолщенными. Одному брату на 41-м году жизни потребовалась замена аортального и трикуспидального клапанов из-за миксоматозной дегенерации; другой брат имел тяжелый пролапс митрального клапана.

В 1998 г F. Kyndt и соавт. [3] обнаружили локус Х- цепленной миксоматозной клапанной дистрофии (XMVD) на хромосоме Xq28 (см. рисунок) при обследовании большой французской семьи. Геномный анализ позволил картировать расположение гена XMVD между DXS1108 и Xqter.

При Х-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии установлено достоверное снижение активности антигемофилического фактора (фактор VIII) [4]. Его активность у мужчин с данным заболеванием составила 32±9%, а у неболеющих членов семьи — 05±35% (p<0,001). Ген антигемофилического фактора расположен в области гена XMVD. Однако нет данных, свидетельствующих о том, что при гемофилии А наблюдается поражение клапанного аппарата сердца. Для нормального гемостаза уровень фактора VIII должен быть неменее 25%, симптомы гемофилии обычно появляются при его снижении до 5% и ниже. Поэтому снижение активности фактора VIII у больных Х-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофией не сопровождается клиническими проявлениями гемофилии.

Стандартное позиционное клонирование гена XMVD позволило F. Kyndt и соавт. [5] установить миссенс мутации, кодирующие Filamin A (actin-binding

© Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 4:37–39

Адрес для корреспонденции: Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Магомедова Шамай Магомедовна — асс. каф. педиатрии Дагестанской медицинской академии

protein 280 — ген FLNA). Известно, что филамин принимает участие в осуществлении многих регуляторных процессов в клетке. В число его многочисленных функций входят: участие в формировании и пространственной организации актиновых структур, осуществление связи цитоскелета с поверхностными рецепторами, регуляция взаимодействия актина с миозином. Помимо основной роли структурного белка цитоскелета филамин служит также матрицей для сборки комплексов разнообразных сигнальных молекул. Он взаимодействует с рядом транскрипционных факторов и непосредственно вовлечен в процесс передачи сигнала от плазматической мембраны в ядро [6].

Хромосомный регион Xq28 включает большое число генов, обусловливающих Х-сцепленные заболевания, но только при двух патологических состояниях наблюдается поражение сердца — при фатальной Х-сцепленной кардиомиопатии новорожденных и синдроме Барта [7, 8]. Однако для этих заболеваний не характерна ассоциация с клапанной дистрофией.

M. Fernex и C. Fernex [9] первыми описали анатомическую картину при миксоматозе митрального клапана, приводящем к тяжелой митральной регургитации. Выявленные изменения включают: объемную избыточность, дольчатость и утолщенность створок; дилатацию левого атриовентрикулярного кольца; миксоматозную трансформацию клапанных структур; отсутствие воспалительных изменений. Макроскопически створки митрального клапана выглядят избыточными, парашютообразными и имеют характерный бледно-серый оттенок. В процесс вовлекаются обе створки с преимущественным поражением задней. Хорды обычно удлинены и истончены, может происходить их фибротическая трансформация и утолщение. Фиброзное кольцо обычно расширено, однако не достигает больших величин, как при болезни Марфана.

Гистологически при миксоматозной клапанной дегенерации в створках митрального клапана определяется большое количество миксоматозного материала, который выявляется при окраске alcian blue или другими красителями, специфически реагирующими с мукополисахаридами. Миксоматозная трансформация характеризуется повышенным содержанием гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата в строме створок митрального клапана, при этом воспалительный процесс отсутствует. Наряду с избыточным накоплением кислых мукополисахаридов в строме клапана определяется значительное снижение содержания коллагеновых структур.

Миксоматозная дегенерация аортального клапана макроскопически характеризуется истончением полулуний, которые просвечиваются при осмотре; аортальное кольцо расширено и также имеет миксоматозные изменения. Микроскопически определяется дезорганизация фибротической зоны из-за фрагментации коллагеновых волокон и накопления кислых мукополисахаридов в спонгиозе [10].

Основную роль в развитии миксоматозной дегенерации клапанов отводят патологии экстрацеллюлярного матрикса [11]. При иммуногистохимическом анализе створок миксоматозных клапанов, удаленных при операции, обнаружено нарушенное распределение фибриллина, эластина, коллагена I и III типов по сравнению с нормальными клапанами. В экспериментальных исследованиях установлено увеличение активности NADPH-диафоразы в миксоматозных створках [12].

Клиническая картина Х-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии зависит от локализации и степени поражения клапанного аппарата сердца. Наиболее часто имеет место одновременное вовлечение в патологический процесс митрального и аортального клапанов. Сочетанное поражение левосторонних клапанов приводит к развитию тяжелой сердечной недостаточности, требующей проведения хирургического протезирования [13, 14]. Реже наблюдается изолированное поражение митрального клапана или в сочетании с миксоматозной дегенерацией трикуспидального клапана [15]. Имеются единичные публикации о миксоматозной дегенерации всех клапанов сердца [13]. Характерно, что внешние фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии отсутствуют.

Диагностика миксоматозной клапанной дегенерации осуществляется с помощью эхокардиографии в двухмерном режиме. Высокоинформативными методами являются чреспищеводная и трехмерная эхокардиография [16].

Эхокардиографическими критериями миксоматозного митрального клапана являются: 1) толщина створок 3 мм и более; 2) избыточная подвижность створок; 3) пониженная эхогенность клапана по сравнению с аортальным клапаном [17]. Величину митральной регургитации определяют по отношению максимальной площади регургитантного потока к площади левого предсердия (RJA/LAA) в процентах. К легкой митральной недостаточности относят значения RJA/LAA менее 20%, к умеренной ≥20 и <40%, к тяжелой ≥40% [18].

Критериями миксоматозной дегенерации аортального клапана являются: дилатация фиброзного кольца, пролапс полулуний; фенестрация полулуний, фенестрация фиброзного кольца в области створок [19]. Величину аортальной регургитации определяют по отношению диаметра регургитантного потока к диаметру выходного отдела левого желудочка AJD/LVOTD в процентах. К легкой аортальной регургитации относят значения AJD/LVOTD <25%, к умеренной ≥25 и <40%, к тяжелой ≥40% [20].

Основными осложнениями миксоматозной клапанной дистрофиии являются острая или хроническая клапанная недостаточность, бактериальный эндокардит, тромбоэмболия, жизнеугрожаемые аритмии, внезапная смерть.

Лечение заболевания не разработано. При ранней

диагностике, особенно у детей, возможно, будут эффективны препараты, предупреждающие дегенеративные процессы в соединительной ткани (хондроитинсульфат). Также обосновано назначение препаратов, улучшающих биоэнергетические процессы в тканях (магнерот, левокарнитин, коэнзим Q10).

Таким образом, Х-сцепленная миксоматозная клапанная дистрофия может быть заподозрена при следующем фенотипе:

— заболевание наблюдается только у лиц мужского пола;

— характерно сочетанное поражение нескольких клапанов сердца, имеющее прогрессирующее течение;

— отсутствуют фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии, характерные для аутосомно-доминантных и рецессивных форм миксоматозного поражения клапанов сердца (болезнь Марфана, синдром Элерса—Данло);

— эхокардиографически подтверждается миксоматоз створок, сопровождающийся клапанной регургитацией;

— в крови снижена активность антигемофилического фактора (фактор VIII) при отсутствии признаков гемофилии.

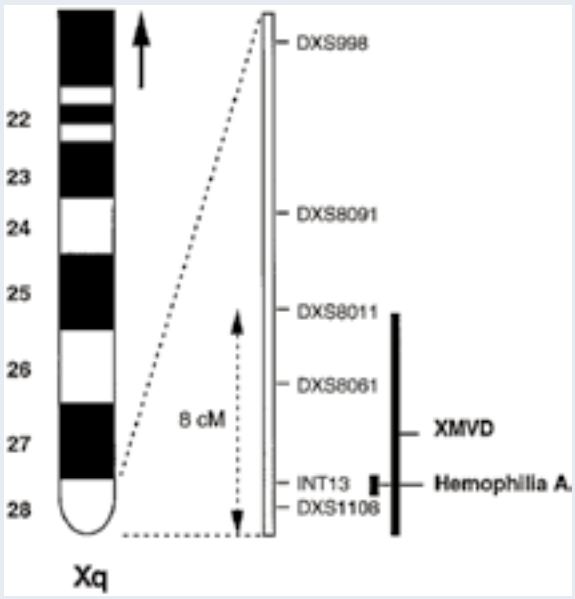

Рис 1. **Схема хромосомы Xq28. Полиморфные маркеры при линкадном анализе Х-сцепленной миксоматозной клапанной дисплазии картированы между DXS8011 и Xqter. В этой же зоне отмечен ген фактора VIII, мутация которого приводит к гемофилии А.**

ЛИТЕРАТУРА

1. *Monteleone P.L., Fagan L.F.* Possible X-linked congenital heart disease // Circulation. 1969. Vol. 39. P. 611—614.
2. *Newbury-Ecob R.A., Zuccollo J.M., Rutter N., Young I.D.* Sex linked valvular dysplasia // J. Med. Genet. 1993. Vol. 30. P. 873—874.
3. *Kyndt F., Schott J.J., Trochu J.N. et al.* Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28 // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62. P. 627—632.
4. *Trochu J.-N., Kyndt F., Schott J.J. et al.* Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28 // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. P. 1890—1897.
5. *Kyndt F., Gueffet J.-P., Probst V. et al.* Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 40—49.
6. *Комалетдинова Ф.М., Пинаев Г.П.* Роль филамина в проведении внутриклеточного сигнала // Цитология. 2006. № 11. С. 924—934.
7. *Brady A.N., Shehata B.M., Fernhoff P.M.* X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene // Prenat. Diagn. 2006. Vol. 26. P. 462—465.
8. *Barth P.G., Valianpour F., Bowen V.M. et al.* X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update // Am. J. Med. Genet. 2004. Vol. 126, № 4. P. 349—354.
9. *Fernex M., Fernex C.* Mucoid degenerescence of the mitral valves; functional repercussions // Helv. Med. Acta. 1958. Vol. 25. P. 694—705.
10. *Allen W.M., Matloff J.M., Fishbein M.C.* Myxoid degeneration of the aortic valve and isolated severe aortic regurgitation // Am. J. Cardiol. 1985. Vol. 55. P. 439—444.
11. *Radermecker M.A., Boulanger K., Hulin A. et al.* Myxomatous mitral valve degeneration: biochemical aspects and physiopathological considerations // Rev. Med. Liege. 2008. Vol. 63. P. 187—192.
12. *Olsen L.H., Mortensen K., Martinussen T. et al.* Increased NADPH-diaphorase activity in canine myxomatous mitral valve leaflets // J. Comp. Pathol. 2003. Vol. 129. P. 120—130.
13. *Newcomb A.E., David T.E., Lad V.S. et al.* Mitral valve repair for advanced myxomatous degeneration with posterior displacement of the mitral annulus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008. Vol. 136. P. 1503—1509.
14. *Vanden Eynden F., Bouchard D., El-Hamamsy I. et al.* Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation // Ann. Thorac. Surg. 2007. Vol. 83. P. 1279—1284.
15. *Shah P.M., Raney A.A.* Tricuspid valve disease // Curr. Probl. Cardiol. 2008. Vol. 33. P. 47—84.
16. *Lad V., David T.E., Vegas A.* Mitral regurgitation due to myxomatous degeneration combined with bicuspid aortic valve disease is often due to prolapse of the anterior leaflet of the mitral valve // Ann. Thorac. Surg. 2009. Vol. 87. P. 79—82.
17. *Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al.* The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study // J. Cardiol. Suppl. 1991. Vol. 25. P. 75—86.
18. *Helmcke F., Nanda N.C., Hsiung M.C. et al.* Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes // Circulation. 1987. Vol. 75. P. 175—183.
19. *Akiyama K., Hirota J., Taniyasu N. et al.* Pathogenetic Significance of Myxomatous Degeneration in Fenestration-Related Massive Aortic Regurgitation // Circ. J. 2004. Vol. 68. P. 439—443.
20. *Dolan M.S., Castello R., St Vrain J.A. et al.* Quantitation of aortic regurgitation by Doppler echocardiography: a practical approach // Am. Heart J. 1995. Vol. 129. P. 1014—1020.

Поступила 04.12.09