

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Degenerative mitral valve stenosis diagnosis and management: literature review

Gustė Burneikaitė¹

¹*Hospital of Vilnius University Santaros Clinics, Cardiology and Angiosurgery center, Lithuania*

Abstract

Introduction. Mitral valve stenosis is fairly common valvular heart disease characterized by narrowing of the mitral valve orifice. The number of incidences of degenerative mitral valve stenosis are growing in developed countries. Accurate assessment and treatment of pathology is challenge in modern medicine due to changes in the structure of atrium and valve as well as other comorbidities in the aging population.

Aim. To review information related to degenerative mitral valve stenosis especially its diagnosis and treatment options.

Methods. The review of literature was conducted using medical database PubMed selecting publications investigating degenerative mitral valve stenosis and mitral annular calcification. Keywords were entered in the advanced search panel to gather data. After reviewing all the exclusion criteria, 42 scientific articles were included in this literature review. Review period is 2003 – 2022 with a few older publications.

Results. Extensive mitral valve damage due to annular calcification is observed in degenerative mitral valve stenosis, which makes diagnosis and treatment particularly difficult. This pathology is most common in elderly patients with comorbidities, whose treatment options are limited. The potential for transcatheter mitral implantation can alleviate patient symptoms and improve prognosis, but this method is still not sufficiently analyzed.

Conclusions. There are still no well-defined guidelines for diagnosis and treatment of degenerative mitral valve stenosis. The most promising diagnostic methods are 3D echocardiography and computed tomography of the heart, treatment – transcatheter mitral valve implantation. More detailed research is needed in this direction.

Keywords: degenerative mitral valve stenosis, mitral annular calcification, diagnosis, management.

Degeneracinė mitralinio vožtuvo stenozė, diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Gustė Burneikaitė¹

¹*Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos, Kardiologijos ir angiologijos centras, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Mitralinio vožtuvo stenozė yra gan dažna vožtuvinė širdies liga, charakterizuojama kaip mitralinio vožtuvo angos susiaurėjimas ir dėl to kylantis slėgis kairiajame prieširdyje. Degeneracinė mitralinio vožtuvo stenozė, dažniausiai išsivystanti dėl mitralinio žiedo kalcifikacijos, vis dažniau sutinkama būklė išsivysčiusiose šalyse. Tikslus degeneracinės mitralinio vožtuvo stenozės įvertinimas ir gydymas yra iššūkis šiuolaikinėje medicinoje dėl prieširdžio ir vožtuvo struktūros pokyčių taip pat dėl kitų gretutinių ligų senstančioje populiacijoje.

Tikslas. Apžvelgti informaciją susijusią su degeneracine mitralinio vožtuvo stenozė, ypatingai jos diagnostika ir gydymo galimybėmis.

Metodika. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis medicinine duomenų baze PubMed atrenkant publikacijas, kuriose apžvelgiama degeneracinė mitralinė stenozė ir mitralinio žiedo kalcifikacija. Duomenų paieškai išplėstinėje paieškoje buvo įvesti atitinkami raktiniai žodžiai. Įvertinus publikacijų atmetimo kriterijus, į šią apžvalgą įtraukti 42 moksliniai straipsniai. Apžvelgtas laikotarpis 2003 – 2022 metai įtraukiant ir keletą senesnių publikacijų.

Rezultatai. Degeneracinės mitralinės stenozės metu stebimas platus mitralinio vožtuvo pažeidimas dėl žiedo kalcifikacijos, tai ypatingai apsunkina diagnostiką ir gydymą. Šia patologija dažniausiai serga poliligoti senyvo amžiaus pacientai, kurių gydymą riboja jų funkcinė būklė ir didelė operacinė rizika. Perkateterinės mitralinio vožtuvo implantacijos galimybės leidžia palengvinti pacientų simptomus ir gerinti prognozę, tačiau šis metodas dar vis nėra pakankamai išanalizuotas.

Išvados. Dar vis nėra tiksliai apibrėžtų degeneracinės mitralinės stenozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijų. Perspektyviausi diagnostikos metodai yra 3D echokardiografija ir širdies kompiuterinė tomografija, gydymo – perkateterinė mitralinio vožtuvo implantacija. Reikalingi detalesni tyrimai diagnostikos ir gydymo kryptimis.

Raktiniai žodžiai: degeneracinė mitralinė stenozė, mitralinio žiedo kalcifikacija, diagnostika, gydymas.

1. Įvadas

Mitralinė stenozė (MS) – tai širdies yda, kai sumažėjus mitralinio vožtuvo angos (MVA) plotui atsiranda kliūtis kraujui tekant iš kairiojo prieširdžio (KPr) į kairįjį skilvelį (KS).

Mitralinė stenozė yra gan dažna vožtuvinė širdies liga pasaulyje [1, 2]. Degeneracinėmis mitralinio vožtuvo ligomis (regurgitacija ar stenoze) serga apie 24 mln. žmonių [2]. Degeneracinė MS sudaro apie 12-26% visų MS atvejų [3]. MS gali būti klasifikuojama į dvi dideles grupes, tai reumatinės kilmės MS ir nereumatinės. Pati dažniausia MS priežastis yra reumatas [3]. Tačiau pastaraisiais dešimtmečiais reumatinės kilmės MS atvejų skaičius mažėja, ypač išsivysčiusiose šalyse [4]. Nereumatinės kilmės MS dar gali būti skirstoma į degeneracinę, radiacijos sukeltą ar įgimtą MS [4]. Vis dažniau yra nustatomas degeneracinės kilmės MS išsivystanti dėl mitralinio žiedo kalcinozės (MŽK) [3]. Manoma, kad šios patologijos dažnėjimas susijęs su senstančia populiacija, poliligtumu, ypač lėtinėmis inkstų ligomis ir cukriniu diabetu [5].

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta apžvelgus publikacijas ir straipsnius iš PubMed duomenų bazės. Publikacijų paieškai buvo įvesti raktiniai žodžiai bei jų junginiai: „degenerative mitral valve stenosis“, „mitral annular calcification“, „diagnosis“, „management“. Filtruojant publikacijas buvo pasirinkti įtraukimo kriterijai: parašytas straipsnis anglų kalba, atlikti tyrimai su žmonėmis, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Publikacijų parinkimui buvo naudojami atmetimo kriterijai: ne anglų kalba parašyti straipsniai, konferencijų santraukos, kiti pasikartojantys straipsniai. Iš viso rasta ir apžvelgta 96 straipsniai, įvertinus publikacijų atmetimo kriterijus, šioje apžvalgoje buvo remiamasi 42 moksliniais straipsniais. Apžvelgtas laikotarpis 2003 – 2022 metai,

įtraukiant penkias senesnes publikacijas (1998 m., 1996 m., 1979 m., 1975 m., 1954 m.).

3. Rezultatai

3.1. Patofiziologija ir hemodinamika

MS yra apibūdinama kaip mitralinio vožtuvo angos susiaurėjimas [6]. Normalioje sveikoje širdyje angos plotas svyruoja tarp 4 ir 6 cm² [6]. Simptomai dažniausiai išryškėja angos plotui susiaurėjus iki 1.5 cm² [6]. Dėl funkcinų ir struktūrinių mitralinio vožtuvo pakitimų didėja diastolinis spaudimų gradientas tarp KPr ir KS tam, kad būtų palaikytas pakankamas KS sistolinis tūris [6]. Šis diastolinis spaudimų gradientas taip pat gali didėti nebūtinai dėl MS, bet ir esant kitoms būklėms didinančioms pratekančio kraujo srautą ar esant tachiaritmijoms [5, 6]. Ilgainiui dėl KPr perkrovos slėgiu didėja jo tūris ir plečiantis KPr ir kartu laidžiajai sistemai esančiai miokarde, gali sutrikti širdies ritmas, dažniausias sutrikimas – prieširdžių virpėjimas [7]. Taip pat didėjant slėgiui KPr didėja slėgis plaučių venose, kapiliaruose ir arterijose. Didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas vystosi plautinė hipertenzija [7]. Dėl ilgalaikės plautinės hipertenzijos vystosi dešiniojo skilvelio nepakankamumas, ryškėja paciento simptomai, sąstovis didžiąjame kraujo apytakos rate ir kt. [7]. Esant izoliuotai MS KS struktūra ir funkcija išlieka normali [7].

Mitralinio žiedo kalcinozė dažniausiai siejama su amžiumi, moteriška lytimi ir kitais kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniais, tokiais kaip cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, aterosklerozė, vainikinių arterijų liga [5, 7]. MŽK, kuri yra pagrindinė degeneracinės MS priežastis, dažnai yra siejama su lėtine inkstų liga [8]. 40% pacientų sergančių galutinės stadijos inkstų nepakankamumu išsivysto degeneracinė MS. MŽK patofiziologija nėra iki galo aiški, tačiau siejama su kalcio/fosforo metabolizmo sutrikimu sergant inkstų funkcijos nepakankamumu, ateroskleroze, padidėjusiu

hemodinaminiu stresu ir kitomis patologijomis [9]. Taip pat įrodyta, kad tai yra aktyvus metabolinis procesas besivystantis ne tik dėl hemodinaminio streso, bet ir dėl vykstančios uždegiminės reakcijos, riebalų, kaulų bei mineralų metabolizmo [10].

Dažniausiai MŽK metu kalcio kristalai kaupiasi tarp KS užpakalinės sienelės bei užpakalinės mitralinio vožtuvo burės [11]. Priekinės arba abiejų mitralinio vožtuvo burių pakenkimas stebimas daug rečiau [11]. Vystantis degeneraciniai MS dėl MŽK būna stebimas vožtuvo burių pakenkimas pamatinėse dalyse, ties vožtuvo žiedu, dėl ko formuojasi tunelio formos angos susiaurėjimas [11]. Palyginimui, esant reumatinės kilmės MS, burės pakenkiamos laisvuosiuose galuose ir formuoja piltuvėlio formos angos susiaurėjimą [12]. Framinghame atliktame tyrime pastebėta, kad MŽK susijusi su padidėjusia kardiovaskulinių įvykių, kardiovaskulinės mirties ir mirties nuo bet kurios priežasties rizika [13]. Taip pat yra įrodymų, kad MŽK susijusi su prieširdžių virpėjimo, koronarinės širdies ligos, cerebravaskulinių įvykių tikimybe [13]. Retrospektyvinėje, Loma Linda universitetinėje ligoninėje, Kalifornijoje, JAV atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti 1004 degeneracine MS dėl MŽK sergantys pacientai, pastebėta prastesnis išgyvenamumas žmonių sergančių degeneracine MS lyginant su bendrąją populiacija, taip pat šiame tyrime apskaičiuotas vienerių ir penkerių metų išgyvenamumas sergant šia patologija, kuris yra 78% ir 47% atitinkamai [14]. Didesnio laipsnio MS siejama su blogesne išgyvenimo prognoze [14].

3.2. Diagnostika

3.2.1 Klinika

Pagrindiniai simptomai sergant MS būna dusulys, silpnumas, sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas – dažniausi širdies nepakankamumo [15] ir plautinės hipertenzijos simptomai [16]. Nereikia pamiršti, kad degeneracine MS serga vyresnio amžiaus pacientai, dažnai sergantys keliomis gretutinėmis

ligomis. Taigi, simptomai tokiems pacientams yra labai nespecifiniai ir gali maskuoti MS.

3.2.2 Echokardiografija

2D transtorakalinės echokardiografijos metu vertinama mitralinio vožtuvo morfologija, kalcinozės židiniai, burių, chordų (sausgyslinių siūlų) būklė, sąaugos ir kt. [17]. Taip pat labai svarbu įvertinti MVA ir vidutinio slėgio gradientą per vožtuvą [17]. Keli tiesioginiai ir išvestiniai metodai gali padėti apskaičiuoti MVA. Šios technikos yra pritaikytos reumatinės kilmės MS metu, deja degeneracinės MS dėl MŽK metu šie metodai nėra iki galo išanalizuoti ir turi trūkumų.

Pusinio spaudimo laiko metodas yra Doplerio būdu gaunamas rodiklis MS laipsniui vertinti [17]. Pusinio spaudimo laikas yra laikas reikalingas aukščiausiam diastolinio spaudimo gradientui pasiekti pusę savo vertės. Nuolatinės bangos Dopleris naudojamas maksimaliam transmitralinio slėgio gradientui įvertinti naudojant Bernulio lygtį [17]. L. Hatle su bendraautoriais pademonstravo tiesioginį ir atvirkštinį ryšį tarp pusinio spaudimo laiko ir MVA dydžio [17]. Šis metodas yra naudojamas ir gan tikslus vertinant MVA dydį reumatinės MS metu, tačiau esant degeneracinei MS dėl nenormalios KPr ir KS slėgio fiziologijos dėl amžiaus, aritmijų, diastolinės funkcijos sutrikimo, cukrinio diabeto ar kitų būklių matavimai būna netikslūs [18]. Šis metodas nėra rekomenduojamas vertinant MVA degeneracinės MS metu [18].

Pagrindinis principas vertinant MS laipsnį proksimalios vienodos tėkmės ploto (PISA) metodu yra pagrįstas skysčių konvergencijos, kai skystis praeina pro angą, fizika [19]. Skysčio srautui judant per angą srautas pagreitėja ir suformuoja pusrutulio formos grįžtamąjį srautą, kuris stebimas spalvinio Doplerio pagalba. PISA metodas gali būti naudojamas MVA vertinti [19]. Išmatavus konvergencijos pusrutulio spindulį, didžiausią kraujo tėkmės greitį per

mitralinį vožtuvą, kampą tarp burių ir tėkmės krypties, viską įstačius į formulę galima apskaičiuoti MVA plotą [19]. Tačiau šis metodas gali būti techniškai sudėtingas esant išreikštai kalcinozei [19].

Planimetrija yra tiesioginis metodas išmatuoti MVA, vizualizuojant mitralinį vožtuvą ir rankiniu būdu pažymint angą [20]. Keletas tyrimų parodė labai gerą koreliaciją tarp šio metodo ir invazinio matavimo pagal Gorlino hidraulinę formulę [20]. Planimetrija esant laisvųjų burių kraštų pažeidimams yra laikoma tikrai patikimu metodu, tačiau esant MŽK ir pakenktoms proksimalinėms burių dalims šis metodas gali būti ne toks tikslus [20].

3D tikro laiko echokardiografinis metodas naudojant spalvinį Doplerį yra gan naujas ir daug žadantis metodas norint tiksliai išmatuoti MVA pacientams sergantiems degeneracine MS, jeigu pavyksta išgauti geros kokybės vaizdus [21]. JW. Chu ir kolegų atliktame tyrime aiškiai matomas 3D echokardiografinio metodo pranašumas lyginant su pusinio spaudimo laiko matavimo metodu [21].

Perstemplinės echokardiografijos būdas panaikina kai kuriuos transtorakalinės echokardiografijos trūkumus, tokius kaip prasta vaizdo kokybė, tačiau atliekant matavimus ir apskaičiuojant pagal pusinio spaudimo laiką ar PISA metodą, išlieka tie patys trūkumai [22]. Naudojant daugiaplanę rekonstrukciją 3D perstemplinės echokardiografijos metu galima sukurti plokštumą orientuotą į MV burių galus ir taip gana tiksliai atkurti vožtuvo angos srities vaizdą [23]. Perstemplinė echokardiografija, dažniausiai 2D, puikiai tinka vizualizacijai atliekant perkateterines vožtuvo manipuliacijas [22, 24].

3.2.3 Širdies kompiuterinė tomografija

Širdies kompiuterinė tomografija yra kitas neinvazinis metodas padedantis įvertinti MS laipsnį. Jis papildo echokardiografinius duomenis ir prideda papildomos informacijos apie MŽK [25]. Šis metodas suteikia naudingos informacijos apie mitralinį žiedą,

povožtuvinį aparatą, vainikinių arterijų anatomiją ir kt., todėl yra ypatingai naudingas planuojant gydomąją intervenciją [26]. Kaip bebūtų šio tyrimo metu nėra išmatuojami hemodinaminiai rodikliai. Dėl radiacijos, bei naudojamos kontrastinės medžiagos, kuri gali sukelti nefropatiją šis metodas nėra kasdienio naudojimo ir labiausiai tinkamas operacijos planavimui ir jos rizikos įvertinimui [26, 27, 28].

Besivystant personalizuotai medicinai bei atsiradus 3D spausdinimo galimybei, dabar įmanoma sudėtingus anatominius MV variantus, naudojant vaizdavimo technikas (dažniausiai kompiuterinę tomografiją), paversti personalizuotais 3D modeliais, kurie labai padeda intervencinio ar chirurginio gydymo planavime bei leidžia atkurti ir tiksliai išmatuoti hemodinaminis rodmenis [29].

3.3. Gydymas ir prognozė

Degeneracinė MS turi tiek medikamentinio, tiek intervencinio gydymo galimybes. Žinoma medikamentinis gydymas yra tik simptominis ir apsiriboja rizikos faktorių modifikavimu, tromboembolijų prevencija, prieširdinių aritmijų gydymu bei perkrovos tūriu profilaktika taikant gydymą diuretikais [30].

Intervencinio gydymo galimybės, tiek perkateterines, tiek operacines kol kas labai didelės rizikos bei stebimas didelis randomizuotų tyrimų įrodymų trūkumas [31]. Manoma, kad intervencija yra reikalinga, kai MVA plotas yra mažesnis nei 1,5 cm² ir ramybės sistolinis spaudimas plaučių arterijoje didesnis nei 50 mmHg [32].

Pacientų sergančių degeneracine MS dėl MŽK operacinė rizika yra labai didelė dėl vyresnio jų amžiaus ir gretutinių patologijų [3, 33]. Techniškai MS operacija dėl MŽK yra labai sudėtinga, nes kalcio nuosėdos gali būti nusėdę ne tik ant žiedo ar vožtuvo burių, bet būti ir pačioje skilvelio ar prieširdžio sienelėje [34]. Operacijos metu gali būti sužalojamas visas atrioventrikulinis aparatas, įvykti širdies kameros

sienelės plyšimas, gali būti sužalojamas vainikinis arterinis arba vainikinė arterija, įvykti sisteminė embolizacija arba susidaryti tokios jatrogeninės komplikacijos kaip didelio laipsnio prevalvulinė regurgitacija ar KS išstūmio trakto obstrukcija.

Dažniausiai perkateterinė procedūra naudojama MS gydymui yra perkateterinė balioninė valvuloplastika, nors ši procedūra puikiai tinka reumatinės kilmės MS gydymui, ji buvo kontraindikuotina degeneracinės MS metu dėl išreikštos vožtuvo kalcinozės ir galimų komplikacijų dėl to [35]. 2021 metai Amerikos kardiologų kolegijos išleistose gairėse pateiktos labai trumpos rekomendacijos susijusios su balionine mitralinio vožtuvo valvuloplastika nereumatinės MS atveju [30]. RS. Tsutsui su kolegomis atliktame tyrime pastebėta, kad nėra statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo tarp degeneracinės MS dėl MŽK pacientų, kuriems buvo atliktas operacinis MV pakeitimas, balioninė valvuloplastika arba neatlikta jokia intervencija [36].

Pastaraisiais metais vis dažniau yra siūloma ir naudojama perkateterinė mitralinio vožtuvo implantacija (TMVI) didelės rizikos simptomine degeneracine MS dėl MŽK sergantiems pacientams [37]. Ši technika iš esmės yra šiek tiek modifikuota perkateterinio aortos vožtuvo implantacijos metodo modifikacija [35]. 2015 metais buvo pradėtas multinacionalinis TMVI registras [38], į kurį įtraukta 521 simptominis pacientas, kuriam stebima mitralinio vožtuvo disfunkcija (stenozė, nepakankamumas ar abu) ir kurių operacinio gydymo rizika buvo per didelė atvirai operacijai. Iš šių pacientų 11,1% TMVI buvo atlikta dėl MS esant MŽK. Stebėtas procedūros sėkmingumas (tinkama protezo funkcija po 30 dienų) 77,2%, o MŽK grupėje 53,4%. Pagrindinė ir sunkiausia procedūros komplikacija yra KS išstūmio trakto obstrukcija [38]. M. Guerrero su bendraautoriais atliktoje analizėje stebėtas 11,2 % KS išstūmio trakto obstrukcijos su hemodinamikos sutrikdymu dažnis.

Tik 30% iš šių pacientų buvo išleisti iš ligoninės ir tik 7,6% išgyveno metus [39]. Šiuo metu tyrimai, nors dar ir nelabai plačios apimties, rodo, kad toks patologijos gydymas gali būti gan sėkmingas, jeigu atliekamas patyrusių specialistų prieš tai detaliai įvertinus vožtuvo anatomiją ir procedūros riziką bei atrinkus tinkamus pacientus [40, 41]. Neseniai atliktame tyrime rodoma, kad TMVI naudojant specialų protezą yra įmanoma ir gali palengvinti pacientų simptomus [42].

4. Išvados

Degeneracinė MS dėl MŽK kelia daugiausiai iššūkių tiek diagnostine, tiek gydymo prasme lyginant su kitos kilmės MS. Tai labiausiai lemia platus viso mitralinio vožtuvo aparato pažeidimas dėl kalcifikacijos, pacientų amžius ir dažnas jų poliligitumas. Diagnostikos (3D echokardiografija, širdies kompiuterinė tomografija ir kt.) ir gydymo (perkateterinės mitralinio vožtuvo implantacijos) metodai yra perspektyvūs gydant degeneracine MS sergančius pacientus. Deja, 2021 metais Europos kardiologų draugijos išleistose gairėse dar nėra tiksliai apibrėžiamos diagnostikos bei gydymo rekomendacijos šiai patologijai, tai rodo didelį mokslinių tyrimų poreikį šia kryptimi.

Literatūra

1. Domenech B, Pomar JL, Prat-Goñzález S, Vidal B, López-Soto A, Castella M, et al. Valvular heart disease epidemics. *J Heart Valve Dis.* 2016.
2. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(12):853–64.
3. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D, et al. Degenerative mitral stenosis: Unmet need for percutaneous interventions. *Circulation.* 2016.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003.
5. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JAC, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2013
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014.
7. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012.
8. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998.
9. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015.
10. Massera D, Kizer JR, Dweck MR. Mechanisms of mitral annular calcification. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(5):289–95.
11. Harpaz D, Auerbach I, Vered Z, Motro M, Tobar A, Rosenblatt S. Caseous calcification of the mitral annulus: a neglected, unrecognized diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001.
12. Disler PB, Lynch SR, Torrance JD, Sayers MH, Bothwell TH, Charlton RW. The mechanism of the inhibition of iron absorption by tea. *S Afr J Med Sci.* 1975.
13. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003.
14. Pasca I, Dang P, Tyagi G, Pai RG. Survival in patients with degenerative mitral stenosis: Results from a large retrospective cohort study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016.
15. Fashanu OE, Upadhrasta S, Zhao D, Budoff MJ, Pandey A, Lima JAC, et al. Effect of progression of valvular calcification on left ventricular structure and frequency of incident heart failure (from the multiethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2020;134:99–107.
16. Wood P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *Br Med J.* 1954;1(4870):1051–63; contd.
17. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation.* 1979.
18. Abascal VM, Moreno PR, Rodriguez L, Monterroso VM, Palacios IF, Weyman AE, et al. Comparison of the usefulness of Doppler pressure half-time in mitral stenosis in patients or = 65 years of age. *Am J Cardiol.* 1996.

19. Oktay AA, Riehl R, Kachur S, Khan Z, Tutor A, Chainani V, et al. Dimensionless index of the mitral valve for evaluation of degenerative mitral stenosis. *Echocardiography*. 2020;37(10):1533–42.
20. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation*. 1977.
21. Chu JW, Levine RA, Chua S, Poh K-K, Morris E, Hua L, et al. Assessing mitral valve area and orifice geometry in calcific mitral stenosis: a new solution by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008.
22. Wunderlich NC, Beigel R, Ho SY, Nietlispach F, Cheng R, Agricola E, et al. Imaging for mitral interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):872–901.
23. Bleakley C, Eskandari M, Aldalati O, Moschonas K, Huang M, Whittaker A, et al. Impact of 3D echocardiography on grading of mitral stenosis and prediction of clinical events. *Echo Res Pract*. 2018;5(4):105–11.
24. Little SH, Bapat V, Blanke P, Guerrero M, Rajagopal V, Siegel R. Imaging guidance for transcatheter mitral valve intervention on prosthetic valves, rings, and annular calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):22–40.
25. Mahnken AH, Mühlenbruch G, Das M, Wildberger JE, Kühl HP, Günther RW, et al. MDCT detection of mitral valve calcification: prevalence and clinical relevance compared with echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007.
26. Messika-Zeitoun D, Serfaty J-M, Laissy J-P, Berhili M, Brochet E, Iung B, et al. Assessment of the mitral valve area in patients with mitral stenosis by multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006.
27. Urena M, Himbert D, Brochet E, Carrasco JL, Iung B, Nataf P, et al. Transseptal transcatheter mitral valve replacement using balloon-expandable transcatheter heart valves. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017.
28. Cheng R. How to manage mitral stenosis due to mitral annular calcification. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):148.
29. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):171–84.
30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143(5).
31. Ludwig S, Ruebsamen N, Deuschl F, Schofer N, Kalbacher D, Schaefer A, et al. Screening for transcatheter mitral valve replacement: a decision tree algorithm. *EuroIntervention*. 2020;16(3):251–8.
32. Voilliot D, Lancellotti P. Exercise testing and stress imaging in mitral valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 19(3):17.
33. Papadopoulos N, Dietrich M, Christodoulou T, Moritz A, Doss M. Midterm survival after decalcification of the mitral annulus. *Ann Thorac Surg*. 2009.
34. Okada Y. Surgical management of mitral annular calcification. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013.
35. Brown KN, Kanmanthareddy A. Catheter Management Of Mitral Stenosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022.
36. Tsutsui RS, Simsolo E, Saijo Y, Gentry J, Puri R, Reed G, et al. Severe mitral stenosis in patients with severe mitral annular calcification: An area of unmet need. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(24):2566–8.
37. Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Schofer N, Eschenbach L, et al. Transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprosthetic

- valves and failed annuloplasty rings. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1121–31.
38. Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J.* 2019;40(5):441–51.
39. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, et al. 1-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1841–53.
40. Oguz D, Padang R, Rashedi N, Pislaru SV, Nkomo VT, Mankad SV, et al. Risk for increased mean diastolic gradient after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A quantitative three-dimensional transesophageal echocardiographic analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(6):595-603.e2.
41. Brener MI, George I. Direct transcatheter mitral valve implantation in severe mitral annular calcification: technique and evidence. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021;10(1):183–5.
42. Sorajja P, Gössl M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, et al. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2019.