

Λύση θρόμβου προσθετικής βαλβίδας μιτροειδοῦς με τενεκτεπλάση

Μιχάλης Β. Μαριόλης

Είδικευόμενος Ίατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Εύμορφία Σ. Κοματάνου

Είδικευόμενη Ίατρος, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Γεωργία Σ. Γορανίτου

Διευθύντρια, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Έλένη Μ. Καλκανδή

Διευθύντρια, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Άθανάσιος Σ. Βασιλόπουλος

Έπιμελητής Α΄, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Άλέξανδρος Σ. Στεφανίδης

Έπιμελητής Α΄, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Άθανάσιος Ι. Κρανίδης

Συντονιστής Διευθυντής, Α΄ Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

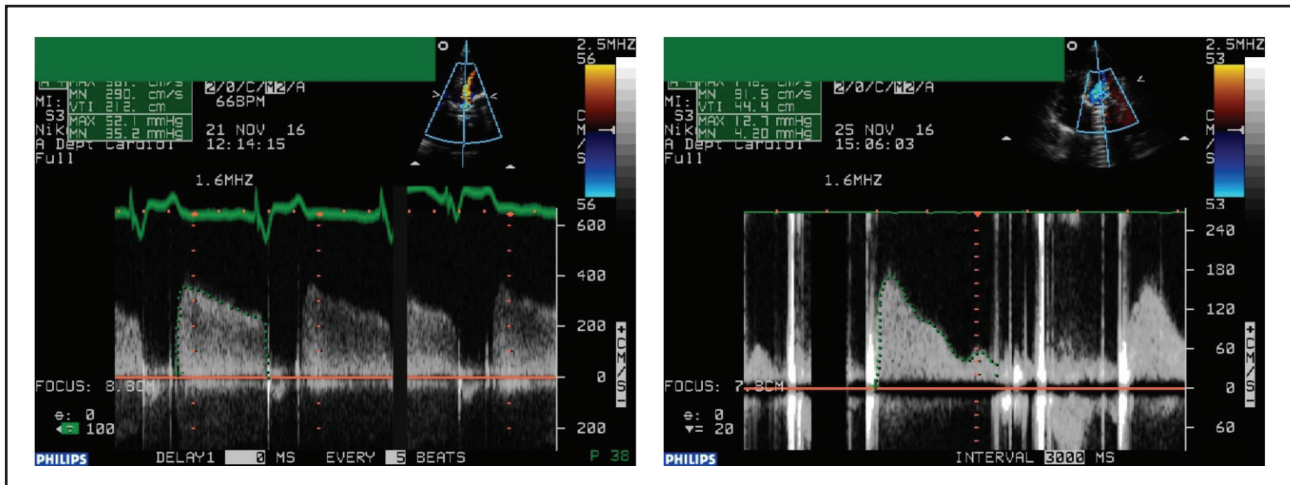
Η θρόμβωση των μηχανικών προσθετικών βαλβίδων είναι σπάνια, αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή, που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Η θεραπευτική επιλογή ανάμεσα στη χειρουργική αντιμετώπιση και τη θρομβόλυση παραμένει αμφιλεγόμενη και εξαρτάται από τα κλινικά και ήχωκαρδιογραφικά δεδομένα, τον χειρουργικό κίνδυνο του ασθενούς και τη δυνατότητα πρόσβασης σε άμεση χειρουργική αντιμετώπιση.¹

Η περίπτωση μας αφορά σε σοβαρά πάσχουσα ασθενή με θρόμβωση μεταλλικής μιτροειδοῦς βαλβίδας, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και χωρίς επιπλοκές με θρομβόλυση και ειδικότερα με τενεκτεπλάση. Γίνεται δε βραχεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Παρουσίαση περιστατικού

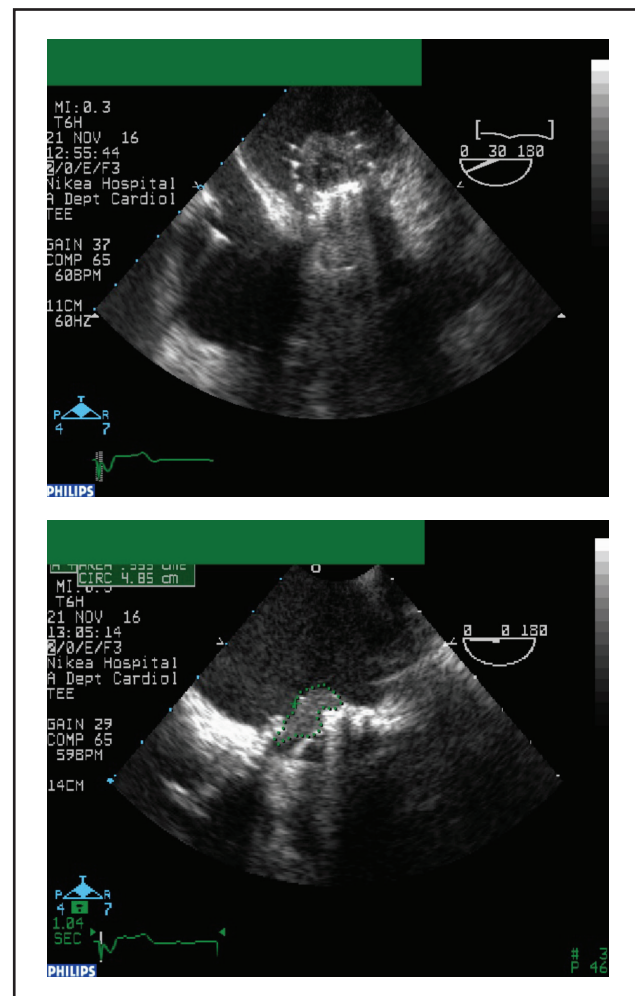
Γυναίκα 77 ετών, με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και αντικατάστασης αορτής και μιτροειδοῦς με μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες προξείας, προσήλθε στα ΤΕΠ με ὀρθόπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη από εβδομάδας. Τρεις μήνες πριν, λόγω αιμορραγίας του κατώτερου πεπτικού, μετά από σύσταση παθολόγου ιατροῦ, ἡ ασθενής εἶχε διακόψει τὰ κουμαρινικά αντιπηκτικά και ἔκτοτε ἐλάμβανε νατριούχο βεμηπαρίνη 2500iu/24ωρο.

Στὴν εἰσαγωγή της ἡ ασθενής παρουσίαζε ὑγρὸ στίς βάσεις τῶν πνευμόνων και ὑπόταση (ΑΠ 80/50mmHg). Τὸ ΗΚΓράφημα ἐπιφανείας 12 ἀπαγωγῶν εἶχε κολπική μαρμαρυγή με παρουσία βηματοδότη. Ἡ καρδιακή ἀκρόαση ἀποκάλυ-



Εικόνα 1. Το σήμα της διαμυροειδικής ροής με το Doppler πρὸ (ἀριστερὰ) καὶ μετὰ (δεξιὰ) τῆ θρομβόλυση.

ψε διαστολικὸ φύσημα ἐντάσεως 2/6 στὴν ἐστία ἀκροάσεως τῆς μιτροειδοῦς, ἐνῶ δὲν ἦταν δυνατὴ ἡ ἀκρόαση ἤχου διανοίξεως τῆς προσθετικῆς βαλβίδας. Ἐπιπλέον, ὑπῆρχε συστολικὸ φύσημα ἐξώθησης στὴν ἐστία ἀκροάσεως τῆς ἀορτῆς, ποὺ συνοδευόταν ἀπὸ ἤχο διάνοιξης. Προοδευτικὰ ἡ ἀσθενὴς παρουσίασε περαιτέρω πτώση τῆς ἀρτηριακῆς πίεσης, σύγχυση καὶ τελικὰ διασωληνώθηκε καὶ τέθηκε σὲ μηχανικὴ ἀναπνοή. Ἀκολούθησε διαθωρακικὸ ὑπερηχογράφημα -Doppler (ΔΘΥ), ποὺ ἔδειξε ἀριστερὴ κοιλία φυσιολογικῶν διαστάσεων, μετ' ὑπερτροφία τοιχωμάτων καὶ καλὴ συσταλτικότητα (KE=65%). Ἡ ἐξέταση μετ' ἡχοκαρδιογραφία (ΔΘΥ) καὶ εἰδικότερα ἡ ἐξέταση μετ' ἰσοφαστικὸ Doppler ἔδειξε στοιχεῖα καλῶς λειτουργοῦσας προσθετικῆς βαλβίδας στὴν ἀορτικὴ θέση (μεγίστη στιγμιαία κλίση πίεσης 16 mmHg, μέση 10 mmHg, EOA: 1.92 cm²). Ὅμως, ἡ ἡχοκαρδιογραφικὴ-Doppler ἐξέταση τῆς προσθετικῆς βαλβίδας σὲ μιτροειδῆ θέση ἔδειξε στοιχεῖα θρόμβωσης τῆς βαλβίδας (μέση κλίση πίεσης 33 mmHg) - (Εικόνα 1). Συνυπῆρχε σοβαροῦ βαθμοῦ πνευμονικὴ ὑπέρταση (ὑπολογισθεῖσα, μέσῳ μέτριας ἀνεπάρκειας τῆς τριγλώχινας, συστολικὴ πίεση δεξιᾶς κοιλίας ἴση πρὸς 75 mmHg). Τὸ διοισοφάγειο ὑπερηχογράφημα (ΔΟΥ) ἀνέδειξε εὐμεγέθη θρόμβο πᾶσι τῶν δίσκων, ποὺ προκαλοῦσε ἀκίνησια, κυρίως τοῦ πρόσθιου δίσκου (Εικόνα 2). Ὁ ἄμεσα ληφθεὶς ἐργαστηριακὸς ἔλεγχος ἔδειξε ὡς μόνον παθολογικὸ εὗρημα GFR 70ml/min/1,73m². Ὁ ληφθεὶς πηκτολογικὸς ἔλεγ-



Εικόνα 2. Διοισοφάγειες ἡχοκαρδιογραφικὲς τομές. Εὐμεγέθης θρόμβος στὴν κολπικὴ ἐπιφάνεια τῆς προσθετικῆς βαλβίδας τῆς μιτροειδοῦς (ἄνω καὶ κάτω εικόνα).

χος έδειξε παραμέτρους με φυσιολογικές τιμές. Η άναζητηση δυνατότητας άμεσης καρδιοχειρουργικής επέμβασης ήταν άκαρπη και άποφασίστηκε η θρομβόλυση. Στην άσθενή χορηγήθηκε τενεκτεπλάση 0,5 mg/kg σε δύο δόσεις με μεσοδιάστημα μίας ώρας. Στο διάστημα αυτό, η άσθενής έλέγχθηκε για έμφάνιση έμβολης ή αίμορραγίας και, έπιπλέον, έγινε νέο ΔΘΥ, που έδειξε βελτίωση του αίμοδυναμικού προφίλ της θρομβωθείσας μεταλλικής βαλβίδας στη μιτροειδή. Μετά το τέλος της θρομβόλυσης η άσθενής τέθηκε σε iv ήπαρίνη. Η άσθενής παρουσίασε την έπόμενη ημέρα αίμοδυναμική άποκατάσταση, χωρίς ανάγκη ινότροπης άγωγής. Το ΔΘΥ που έγινε, έδειξε καλώς λειτουργούσα μεταλλική βαλβίδα σε μιτροειδική θέση (μέση κλίση πίεσης 4 mmHg) -(Εικόνα 1).

Συζήτηση

Η έπίπτωση της θρόμβωσης στις προσθετικές βαλβίδες είναι 0,1%-0,6% ανά άσθενή, ανά έτος, για τις άριστερες καρδιακές βαλβίδες και 20% για τις δεξιές καρδιακές βαλβίδες.¹ Η μιτροειδής βαλβίδα προσβάλλεται με διπλάσια συχνότητα σε σχέση με την άορτική, ενώ φαίνεται ότι η κύρια αίτία της θρόμβωσης είναι η άνεπαρκής άντιπηκτική άγωγή. Ο άσθενής με θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας εκδηλώνει κλινικά δύσπνοια προσπάθειας, έμβολικό έπεισόδιο ή καρδιογενή καταπληξία, όπως έγινε και με την περίπτωση μας. Το ΔΘΥ και το ΔΟΥ συμβάλλουν στη διάγνωση της νόσου,^{1,2} όπως και στη δική μας άσθενή. Σχετικά με τη θεραπεία της θρόμβωσης των προσθετικών βαλβίδων δεν υπάρχει άμοφωνία στις κατευθυντήριες οδηγίες. Οί Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες³ συνιστούν έπείγουσα χειρουργική άντιμετώπιση για τους βαρέως πάσχοντες άσθενείς, εκτός εάν υπάρχουν συννοσηρότητες, μη διαθεσιμότητα χειρουργείου ή προσβολή των δεξιών βαλβίδων. Για τους μη βαρέως πάσχοντες άσθενείς συνιστάται χορήγηση iv ήπαρίνης ± άσπιρίνη και, έπι άποτυχίας, χειρουργική άντιμετώπιση ή θρομβόλυση, έφόσον έχουν ύψηλο έγχειρητικό κίνδυνο. Οί οδηγίες της Άμερικάνικης Καρδιολογικής Έταιρείας⁴ συνιστούν έπείγουσα χειρουργική άντιμετώπιση σε άσθενείς με κλάση III, IV κατά NYHA, με κινητούς ή μεγάλους θρόμβους (διάμετρο >8 mm) και θρομβόλυση σε άσθενείς με κλάση I, II κατά NYHA, καθώς και σε προσβολή στις δε-

ξιές καρδιακές βαλβίδες. Έπιπλέον της θρομβόλυσης, συνιστάται ήπαρίνη iv για λίγες ημέρες, για την πρόληψη έμβολών. Η Έταιρεία για τις Καρδιακές Βαλβίδες⁵ συνιστά θρομβόλυση για όλους τους άσθενείς και χειρουργική άντιμετώπιση έπι άποτυχίας ή άντενδείξεων της θρομβόλυσης. Η χειρουργική θεραπεία άφορα σε θρομβεκτομή ή άντικατάσταση της βαλβίδας.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη χειρουργική θεραπεία με τη θρομβόλυση. Οί Castiho⁶ και συν., σε μετα-ανάλυση μελετών που συνέκριναν τις δύο πρακτικές, βρήκαν τη θνητότητα σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της θρομβόλυσης (6,6% έναντι 18,1%) και την έπίπτωση των έμβολικών έπεισοδίων σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της θρομβόλυσης. Η έπίπτωση των ΑΕΕ ήταν ίδια στις δύο ομάδες, μολονότι οί ένδοκράνιες αίμορραγίες ήταν αύξημένες στην ομάδα της θρομβόλυσης. Άλλες μετα-αναλύσεις⁷ δεν βρήκαν διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ βρήκαν τα ίδια με τα παραπάνω άποτελέσματα σχετικά με τις έμβολές και τις μείζονες αίμορραγίες.

Άναφορικά με τη θρομβόλυση, τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα θρομβολυτικά είναι: η ουροκινάση, η στρεπτοκινάση σε βραδεία ή έπιταχυνόμενη ροή και ο άνασυνδυασμένος ένεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (rtPA) σε πλήρη ή ήμισια δόση και σε ταχεία ή βραδεία ροή. Άρκετες άναδρομικές και προοπτικές μελέτες^{8,9} έχουν δείξει, ότι οί χαμηλές ή πολύ χαμηλές δόσεις rtPA, σε χαμηλή ροή, έχουν έξίσου ύψηλη άποτελεσματικότητα στη λύση του θρόμβου με την στρεπτοκινάση και, έπιπλέον, έχουν έλάχιστες αίμορραγίες ή έμβολές. Η τενεκτεπλάση είναι συνθετική άλτεπλάση, με αύξημένη ειδικότητα για το ινώδες, αύξημένη άντίσταση στον άναστολέα του ένεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και, έπομένως, μεγαλύτερη άποτελεσματικότητα.¹⁰ Στη βιβλιογραφία^{11,12} αναφέρονται λίγα περιστατικά με θρόμβωση των προσθετικών βαλβίδων που η τενεκτεπλάση χορηγήθηκε σε πλήρη ή και σε ήμισια δόση με βραδεία έγχυση. Οί Sharma και συν.¹¹, σε μελέτη σε 10 άσθενείς με θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων που χρησιμοποιήθηκε τενεκτεπλάση, σε πλήρη έφάπαξ χορήγηση μαζί με ένοξηπαρίνη ή ήπαρίνη, βρήκαν έλάττωση στη μέση διαβαλβιδι-

κή κλίση πίεσης 50-84%, ενώ η θνητότητα και οι επιπλοκές (συστηματική αιμορραγία, ένδοκράνια αιμορραγία, έμβολη) ήσαν μηδενικές.

Η ασθενής μας εμφάνισε τελικά καρδιογενή καταπληξία, λόγω θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας σε μιτροειδική θέση, που έπληθε λόγω ανεπαρκούς αντιπηκτικής θεραπείας. Στην ασθενή μας η χορήγηση τενεκτεπλάσης σε πλήρη δόση, μαζί με ήπαρίνη, συνέβαλε σε ανεπίπλεκτη αποκατάσταση της θρομβωμένης προσθετικής βαλβίδας. Έπιβεβαιώσαμε έτσι, ότι η θρομβόλυση με τενεκτεπλάση σε πλήρη δόση αποτελεί μιὰ πρακτική, που μπορεί να στεφθεί από επιτυχή έκβαση σε ασθενή με θρομβωθείσα προσθετική βαλβίδα και αιμοδυναμική κατάρριψη.

Βιβλιογραφία

1. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K: Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006, 110:1-6.
2. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange A. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-16.
3. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
4. Nishimura A, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton A, et al. 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
5. Lengyel M, Horstkotte D, Völler H, Mistiaen WP; Working Group Infection, Thrombosis, Embolism and Bleeding of the Society for Heart Valve Disease. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2005;14:567-75.
6. Castilho FM, De Sousa MR, Mendonca AL, Ribeiro AL, Caceres-Loriga FM. Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2014;12:1218-28.
7. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34:1557-66.
8. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Çevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: The TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:206-16.
9. Özkan M, Gündüz et al.: A novel strategy in the management of prosthetic mechanical valve thrombosis and the predictors of outcome: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am. Heart Journal* 2015 ;70(2)409-18.
10. Lipp G, Mattiuzzi C, Favaloro EJ. Lipid and emerging therapies: thrombus targeted fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Feb;39(1):48-58.
11. Nael Al-Sarraf, Fahad Al-Shammari, Jamal Al-Fadhli and Emad Al-Shawaf. Successful thrombolysis of a thrombosed prosthetic mitral valve using a synthetic tissue plasminogen activator: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014:241.
12. Sharma V, Singh R, Mishra R, Arora AP, Gupta LC, Yadava OP. Use of tenecteplase for left-sided prosthetic valve thrombosis. *J Assoc Physicians India* 2012;60:55-8.

