

Tromboza lističev perkutano vstavljenе aortne zaklopke: prikaz primera

Leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation: a case report

Maja Rojko, Nataša Černič Šuligoj, Branko Cvetičanin, Metka Zorc, Oscar Mendiz, Marko Noč

Mednarodni kardiološki center, MC Medicor, Izola, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Maja Rojko, e: rojko.maja@gmail.com

Ključne besede:

aortna stenoza; perkutana vstavitev aortne zaklopke; tromboza lističev; antikoagulantno zdravljenje

Key words:

aortic stenosis; transcatheter aortic valve implantation; leaflet thrombosis; anticoagulant therapy

Prispelo: 30. 10. 2018

Sprejeto: 2. 6. 2019

Izveček

Prikazujemo 80-letnega bolnika, pri katerem smo odkrili simptomatsko degenerativno aortno stenozo (maksimalni gradient 58 mmHg, srednji gradient 38 mmHg, površina ustja 0,9 cm²) ter hemodinamsko pomembni stenozi debela leve koronarne arterije (LM) in leve descendentne arterije (LAD) z zmanjšano koronarno rezervo (0,72). Ker je bolnik zaradi starosti in degenerativne bolezni hrbtenice zavrnil srčno operacijo, smo najprej opravili perkutano koronarno intervencijo (PCI) na LM in LAD, v drugem posegu pa perkutano vstavili še samoraztezno biološko aortno zaklopko. Po posegu ni bilo pomembne aortne insuficence, srednji gradient pa je znašal 12 mmHg. Ob ultrazvočnem kontrolnem pregledu po 4 mesecih je gradient porastel na 23 mmHg, kar je sovpadalo s ponovo zmanjšano bolnikovo telesno zmogljivostjo. Zaradi suma na trombozo lističev aortne zaklopke smo opravili računalniško tomografijo aorte s kontrastom, ki je naš klinični sum potrdila. Pokazala je zadebljen levi in nekoronarni listič na bazi zaklopke z zmanjšanim odpiranjem. Ponovna stenoza v stentih LM in LAD ni bila prisotna. Bolniku smo ukinili acetilsalicilno kislino in ob klopidoogrelu uvedli kronično antikoagulantno zdravljenje s kumarinom. Ultrazvočna preiskava po 4 mesecih je pokazala zmanjšanje srednjega gradienta na aortni zaklopki na 9 mmHg, po nadaljnjih 3 mesecih antikoagulantnega zdravljenja pa je gradient znašal 12 mmHg. Bolniku smo zato ukinili antikoagulantno zdravljenje in ponovno uvedli acetilsalicilno kislino.

Abstract

We herein report the case of a 80-year old man with symptomatic degenerative aortic stenosis (peak gradient 58 mmHg, mean gradient 38 mmHg, valve area 0.9 cm²) and haemodynamically significant left main coronary artery (LM) and anterior descending artery (LAD) stenosis with fractional flow reserve of 0.72. Because of the age and significant degenerative spine disorder, the patient refused open heart surgery. We first performed percutaneous coronary intervention (PCI) on the LM and LAD, which was followed by staged transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with self-expandable device. There was no significant aortic regurgitation and mean aortic gradient was 12 mmHg. After 4 months, mean gradient increased to 23 mmHg and this was associated with worsening of the patient's exercise capacity. Computed contrast-enhanced tomography of the aorta showed thrombosis of the left and non-coronary cusps with decreased leaflet mobility. Stents in the LM and LAD were widely patent without significant in-stent restenosis. Acetylsalicylic acid was stopped and coumadin added to clopidogrel. After 4 months, mean gradient was 9 mmHg. After additional 3 months of anticoagulation therapy, it was 12 mmHg. Oral anticoagulation was therefore stopped and acetylsalicylic acid restarted.

Citirajte kot/Cite as: Rojko M, Černič Šuligoj N, Cvetičanin B, Zorc M, Mendiz O, Noč M. [Leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation: a case report]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(7–8):371–77.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2893

1 Uvod

Perkutana vstavev aortne zaklopke (TAVI) je v zadnji letih postala rutinska metoda zdravljenja degenerativne aortne stenoze pri starejših bolnikih s srednjim ali visokim tveganjem za operacijo na odprtem srcu (Zadnja mednarodna priporočila). Takšno zdravljenje, ki je za bolnika manj invazivno in omogoča hitro rehabilitacijo, je po randomiziranih raziskavah vsaj enako učinkovito kot kirurška zamenjava aortne zaklopke (Partner, SurTAVI). Z napredkom tehnologije pri izdelavi zaklopke in vse manjšimi premeri žilnih vodil je kratkoročnih žilnih zapletov vse manj, delovanje zaklopke pa je dobro tudi po več letih. Od dolgoročnih zapletov se bojimo predvsem degeneracije zaklopke z razvojem pomembne aortne stenoze ali insuficience. Zanimiv in v veliki meri slabo raziskan zaplet je tudi tromboza lističev zaklopke, ki so jo prvič opisali šele pred nekaj leti (Makkar NEJM) (1-3). Primer takega bolnika prikazujemo v našem prispevku, v katerem bomo osvetlili tudi pot do pravilne diagnoze in ustrezno zdravljenje.

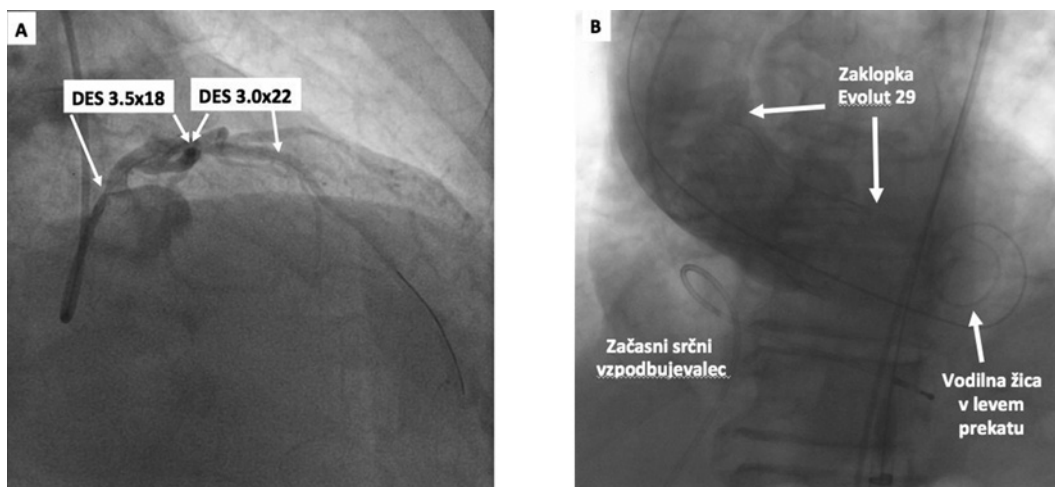
2 Prikaz primera

80-letnega bolnika smo obravnavali zaradi napredujočega težkega dihanja ob najmanjšem telesnem naporu. Ultrazvočna preiskava (UZ) srca je pokazala močno kalcinirano in stenotično aortno zaklopko z največjim gradientom 58 mmHg, srednjim gradientom 39 mmHg in površino aortne zaklopke (AVA) 0,9 cm². Ob tem je bila prisotna tudi blaga do zmerna aortna regurgitacija. Levi prekat je bil normalno velik, zmerno zadebeljen in je imel iztisno frakcijo 60 %. Ob tem ni bilo znakov za pomembno pljučno hipertenzijo (gradient na trikuspidalni zaklopki 22 mmHg).

Koronarografija je pokazala angiografsko zmerno stenozo celotnega debla leve koronarne arterije (LM) z ventrikularizacijo krivulje tlaka. Stenoza se je iz LM širila tudi v začetni in srednji del leve descendente arterije (LAD). Koronarna rezerva (fractional flow reserve), izmerjena v končnem delu LAD, je bila zmanjšana in je znašala 0,72 (normalno > 0,80). Opravili smo tudi računalniško tomografijo aorte s kontrastom (CTA) po protokolu za TAVI, ki je pokazala, da je pri bolniku možna perkutana vstavev samoraztezne biološke aortne zaklopke.

Bolnikovo stanje in izvide opisanih preiskav je analiziral konzilij za srce, ki ga sestavljajo lečeči neinvazivni kardiolog, srčnožilni kirurg, ehokardiografist in interventni kardiolog. Sklep konzilija je bil, da bolniku lahko pomagamo bodisi kirurško z zamenjavo aortne zaklopke in obodom z levo arterijo mamarijo (LIMA) na LAD bodisi manj invazivno s perkutano koronarno intervencijo (PCI) LM/LAD in TAVI. Zaradi pomembne degenerativne bolezni hrbtenice in starosti se je bolnik odločil za perkutani način zdravljenja.

Najprej smo opravili PCI LM in LAD z vstavitvijo dveh s citostatikom prevlečenih žilnih opornic (DES) (Slika 1A). Že po tem posegu se je bolnikova telesna zmogljivost nekoliko izboljšala. Od antitrombotičnega zdravljenja je prejemal acetilsalicilno kislino 100 mg in klopidogrel 75 mg na dan. V drugem posegu smo nato opravili še TAVI z zaklopko Evolut 29 (Medtronic) (Slika 1B). UZ neposredno po posegu je pokazal srednji gradient na aortni zaklopki 12 mmHg in minimalno paravalvularno aortno regurgitacijo. Ker je ob vstavitvi zaklopke nastal levokračni blok in preddvorno-prekatni blok 1. stopnje, ki je vztrajal



Slika 1: Končni angiografski rezultat po perkutani koronarni intervenciji (PCI) na deblu leve koronarne aretrije (LM) in na sprednji descendentni arteriji (LAD) z vstavitvijo dveh stentov, prekritih s citostatikom (DES), (A), in aortografija acendentne aorte po perkutani vstavitvi samoraztezne aortne zaklopke, (B).

tudi v naslednjih dneh, smo pred odpustom iz bolnišnice vstavili še stalni srčni vzpodbujevalec tipa “DDD-R”. Bolnik je nadaljeval antitrombotično zdravljenje z acelilsalicilno kislino in klopidoogrelom, kar smo uvedli že po vstavitvi DES.

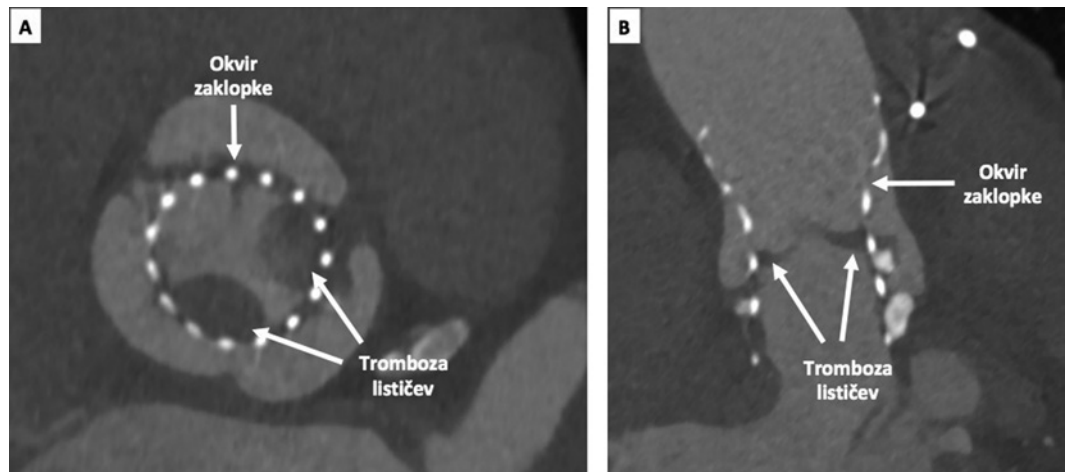
Bolnikova telesna zmogljivost se je takoj po posegu bistveno izboljšala, po nekaj mesecih pa je navajal, da se je spet nekoliko poslabšala. Zato smo predčasno, in sicer po 137 dneh namesto po 6 mesecih, opravili UZ srca, ki je pokazal porast srednjega gradienta na aortni zaklopki z 12 mmHg na 23 mmHg. Zaradi suma na trombozo lističev aortne zaklopke smo opravili CTA, ki je pokazal močno zadebeljen levi in nekoronarni listič na bazi ob kovinskem delu endoproteze z zmanjšanim gibanjem lističev (Slika 2). S tem smo potrdili naš klinični sum. CTA je potrdil tudi dobro prehodnost obeh DES v LM in LAD brez pomembne ponovne stenoze stentov (Slika 3).

Bolniku smo ukinili acetilsalicilno kislino, zadržali klopidoogrel 75 mg

dnevno in uvedli kumarinski pripravek s ciljnimi INR 2,0–2,5. Bolnik je imel občutek, da se je njegovo stanje postopoma spet izboljševalo. Ponovni UZ po 3 mesecih zdravljenja je pokazal zmanjšanje srednjega gradienta na aortni zaklopki na 9 mmHg. Po 7 mesecih nespremenjenega zdravljenja smo opravili ponovni UZ, ki je pokazal gradient 12 mmHg, odsotnost aortne regurgitacije, dobro iztisno frakcijo levega prekata (70 %) in odsotnost pomembne pljučne hipertenzije (gradient na trikuspidalni zaklopki 26 mmHg). Ukinili smo kumarinski pripravek in ponovno uvedli acetilsalicilno kislino.

3 Razpravljanje

Zaradi vedno večjega števila starejših bolnikov s številnimi boleznimi in sočasno hudo aortno stenozo smo v drugi polovici leta 2017 s TAVI pričeli tudi v Medicorju. V ta namen smo v skladu z mednarodnimi priporočili vzpostavili t.i. “TAVI ekipo”, ki jo sestavljajo bol-



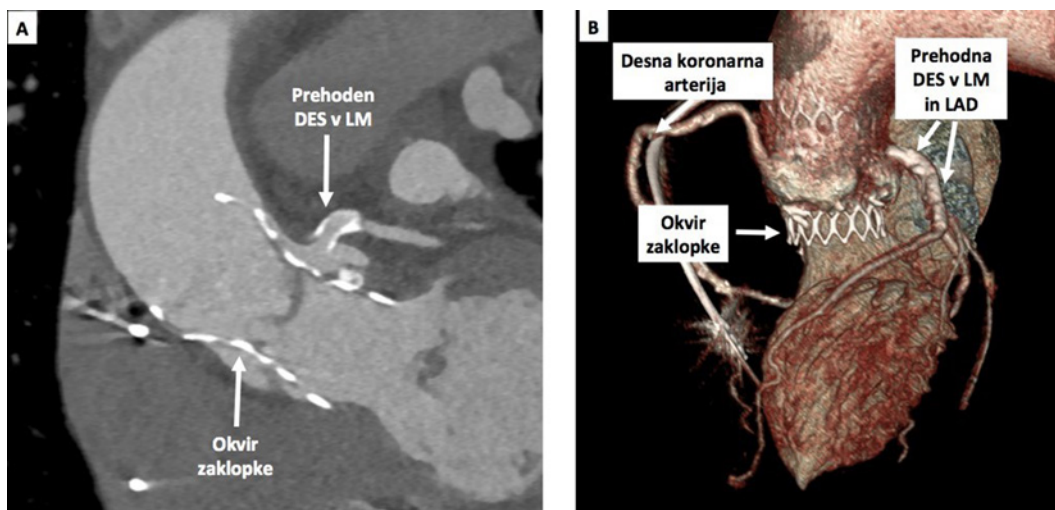
Slika 2: Računalniška tomografija ascendentne aorte s kontrastom (CTA) v prečnem in vzdolžnem (B) preseku, ki je pokazala trombozo lističev perkutano vstavljene zaklopke.

nikov kardiolog, interventni kardiolog, srčnožilni kirurg, ehokardiografist in radiolog, specializiran za CTA aorte. Doslej smo uspešno opravili 45 posegov s 30-dnevnim preživetjem 97,8 % (44 od 45 bolnikov).

Bolnike po posegu redno spremljamo, ponovni UZ srca pa rutinsko opravimo ob odpustu, po 6 in po 12 mesecih oziroma predčasno, če obstaja klinični sum na poslabšanje delovanja zaklopke. Na ta način smo pri našem bolniku tudi posumili na trombozo lističev perkutano vstavljene zaklopke in jo potrdili s CTA aorte, ki je hkrati pokazal, da ni pomembne ponovne stenoze DES v LM in LAD, ki bi bila lahko prav tako vzrok ali bi prispevala k bolnikovim simptomom.

TAVI je poseg, pri katerem se tromboemboličnemu tveganju pridruži tudi večja možnost krvavitve. Ker se poseg izvaja večinoma pri starejših bolnikih, je nujna ustrezna strategija antitrombotičnega in antikoagulantnega zdravljenja. Med posegom uporabljamo standardni heparin, ki ga odmerjamo glede

na ACT, ki mora biti vsaj 250 sekund. Uporabo standardnega heparina podpira tudi randomizirana raziskava BRAVO-3, ki je pokazala primerljiv delež pomembnih krvavitev pri bivalirudinu. Po TAVI uvedemo acetilsalicilno kislino 100 mg na dan skupaj s klopidogrelom 75 mg na dan za 3 do 6 mesecev. Ker ima pomemben delež bolnikov opravljeno PCI že pred TAVI, to velikokrat ne predstavlja spremembe za bolnika. Pri bolnikih, ki imajo že pred TAVI antikoagulantno zdravljenje s kumarinskim pripravkom ali novejšimi peroralnimi antikoagulanti (NOAK), dodatno antiagregacijsko zdravljenje ni potrebno. Tega dodamo le pri bolnikih, ki so imeli že prej PCI. V tem primeru morajo ob antikoagulantnem zdravljenju jemati acetilsalicilno kislino do 30 dni, klopidogrel pa do 12 mesecev po PCI (4). Ob pridruženih fibrilacijah predhodno je potrebno antikoagulantno zdravljenje prilagajati individualno in pri tem uporabiti točkovnika CHA₂DS₂-VASc in HAS BLED (4).



Slika 3: Računalniška tomografija ascendentne aorte s kontrastom (CTA) v dolgi osi (A) in tridimenzionalna rekonstrukcija (B), ki je pokazala prehodna stenta, prekrita s citostatikom, (DES) v deblu leve koronarne arterije (LM) in v levi descendentni arteriji (LAD) brez pomembne ponovne zožitve.

V mednarodni literaturi je bilo doslej opisanih vsaj 15 primerov tromboze lističev zaklopke po TAVI. Ta zaplet je 12 bolnikov razvilo ob dvojnem antiagregacijskem zdravljenju, en bolnik pa je jemal le acetilsalicilno kislino (5).

Diagnoza je bila postavljena v povprečju 9 mesecev po posegu. Pri 12 bolnikih je bila vodilni simptom obremenitvena dispneja, za kar je šlo tudi pri našem bolniku. Ob trombozi lističev ugotovimo porast transvalvularnega gradienta in zadebeljene lističe z okrnjeno gibljivostjo, lahko pa tudi sumljivo tvorbo, podobno trombu. Zaplet so pri 11 bolnikih zdravili z antikoagulacijskim zdravljenjem tako kot tudi mi. V treh primerih je bilo potrebno opraviti kirurško odstranitev tromba, medtem ko o trombolizi v literaturi ni poročil (5).

Tromboza biološke zaklopke po TAVI je sicer zelo redek pojav in vzroki zanj niso v celoti znani. Možno je, da k temu prispevata starost in njej pridružena protrombogenska stanja. V tem smislu so ogroženi kronični ledvični bolniki in

bolniki z nizkim iztisnim deležem levega prekata. Možen vzrok za trombozo je lahko tudi počasna endotelizacija kovinskega ogrodja vstavljene zaklopke še zlasti v primerih, ko neoptimalna lega povzroči nastanek žepov in z nativnimi lističi tvori področja krvne staze (5,6). Potrebne preiskave, ki se pri odkrivanju in potrditvi diagnoze dopolnjujejo in smo jih opravili tudi pri našem bolniku, so transtorakalni UZ srca in CTA aorte s kontrastom. Zanimata nas predvsem zgodnja zadebelitev lističev in njihova zmanjšana gibljivost, ki sta v mednarodni literaturi opisana kot HALT (*angl.* hypoattenuated leaflet thickening) in RELM (*angl.* reduced leaflet motion). Oba pojava nam dokončno potrdi CTA, ki pa ne pove veliko o sami hemodinamiki, ki jo lahko natančno opredelimo z UZ srca, ki pokaže gradient na zaklopki, morebitno aortno regurgitacijo in njeno umestitev, dodatno pa še delovanje levega prekata in stopnjo morebitne pljučne hipertenzije (7).

Z večanjem števila TAVI lahko v prihodnosti pričakujemo natančnejše protokole za pravočasno odkrivanje in zdravljenje morebitne tromboze lističev zaklopke. Ta zaplet verjetno ni tako redek, kot si zdaj predstavljamo. Nekatere raziskave namreč poročajo o incidenci 1–5 % pri bolnikih brez simptomov in

40 % pri bolnikih, ki se jim simptomi vrnejo (4). Dodatne raziskave bodo tudi razrešile dilemo o najbolj ustrezni vrsti in trajanju zdravljenja bodisi z antiagregacijskimi in antikoagulacijskimi zdravili oz. z ustreznimi kombinacijami (5,6).

Bolnik se strinja z objavo prispevka.

Literatura

1. De Backer O, Bieliauskas G, Søndergaard L. Current status and future perspectives for transcatheter and surgical aortic valve replacement: the role of aortic valve surgery in the era of transcatheter-based therapies. *EuroIntervention*. 2018 Oct;14(9):e965–7. <https://doi.org/10.4244/EIJV14I9A172> PMID:30307396
2. Deutsch MA, Scotten LN, Siegel R, Lange R, Bleiziffer S. Leaflet thrombosis and clinical events after TAVR: are paravalvular leaks a crucial trigger? *EuroIntervention*. 2018 Aug;14(6):716–7. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00348L> PMID:30122662
3. Rashid HN, Cameron JD, Brown AJ. Activation of the coagulation cascade and the role of paravalvular leak in the development of leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2018 Aug;14(6):718–9. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00348R> PMID:30122663
4. Vavuranakis M, Kalogeras K, Kolokathis AM, Vrachatis D, Magkoutis N, Siasos G, et al. Antithrombotic therapy in TAVI. *J Geriatr Cardiol*. 2018 Jan;15(1):66–75. PMID:29434628
5. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, Dorfmeister M, Gergis M, Alharbi W, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2015 Jun;36(21):1306–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu388> PMID:25265974
6. Ruparelia N. Oral Anticoagulant Therapy for Early Post-TAVI Thrombosis. *Interv Cardiol*. 2018 Jan;13(1):33–6. PMID:29593834
7. Testa L, Latib A. Assessing the Risk of Leaflet Motion Abnormality Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Interv Cardiol*. 2018 Jan;13(1):37–9. PMID:29593835

