

Ebsteinova anomalija z redko motnjo strjevanja krvi – Prikaz primera in pregled literature

Ebstein's anomaly and a rare coagulation disorder – Case report and review of literature

Jure Dolenc,¹ Samo Zver,² Mirta Koželj,¹ Martina Fink,² Tadej Pajič²

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

Jure Dolenc, dr. med.,
Linhartova 15,
1000 Ljubljana,
telefon: 041 376 163.

Ključne besede:

Ebsteinova anomalija, hemofilija C, klinična slika, diagnostika

Key words:

Ebstein's anomaly, haemophilia C, clinical picture, diagnosis

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2009;
78: 576–580

Prispelo: 1. jul. 2009
Sprejeto: 31. avg. 2009

Povzetek

Izhodišča: Ebsteinova anomalija trikuspidalne zaklopke je redka prirojena srčna napaka. Običajen način zdravljenja je kirurška vstavitve umetne zaklopke. Pogost kasen poopoperativni zaplet je tromboza na umetni zaklopki. Gre za življenje ogrožujoče stanje, ki zahteva takojšnjo ponovno operacijo.

Zaključki: V prispevku opisujemo primer bolnice z Ebsteinovo anomalijo in trombozo umetne trikuspidalne zaklopke. Poleg tega smo pri bolnici ugotovili tudi lahko obliko hemofilije C, ki je redka motnja strjevanja krvi. Motnjo smo poskusili opredeliti tudi z genetsko preiskavo značilne mutacije.

Abstract

Backgrounds: Ebstein's anomaly of tricuspid valve is a rare congenital heart anomaly. Surgical implantation of arteficial tricuspid valve is a standard treatment modality. Common late complication of such surgical procedure is arteficial valve thrombosis. This is a life threatening condition, which demands surgical intervention promptly.

Conclusions: In following article, we describe a case of a patient with Ebstein's anomaly and late arteficial tricuspid valve thrombosis. The case was complicated with a mild form of haemophilia C, a rare coagulation disorder. Genetic analysis was also performed.

Uvod

Prirojene srčne napake so najpogostejše prirojene napake. Njihova incidenca je 1/145 živorojenih otrok. V nedavni preteklosti je večina bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami umrla v otroštvu. Napredek v kardiologiji in srčni kirurgiji pa je omogočil, da 90 % otrok preživi v odraslo obdobje. Največja umrljivost zaradi prirojenih srčnih napak je tako v odrasli dobi.¹ Način spremljanja in zdravljenja odraslih bolnikov s prirojeno srčno napako je odvisen predvsem od vrste napake. Ker pa so posamezne prirojene napake sorazmerno redke, pogosto naletimo na težave in nejasnosti pri vodenju te skupine bolnikov. To želimo prikazati tudi na primeru odrasle bolnice z Ebsteinovo anomalijo in pridruženo, čeprav blago, motnjo strjevanja krvi.

Prikaz primera

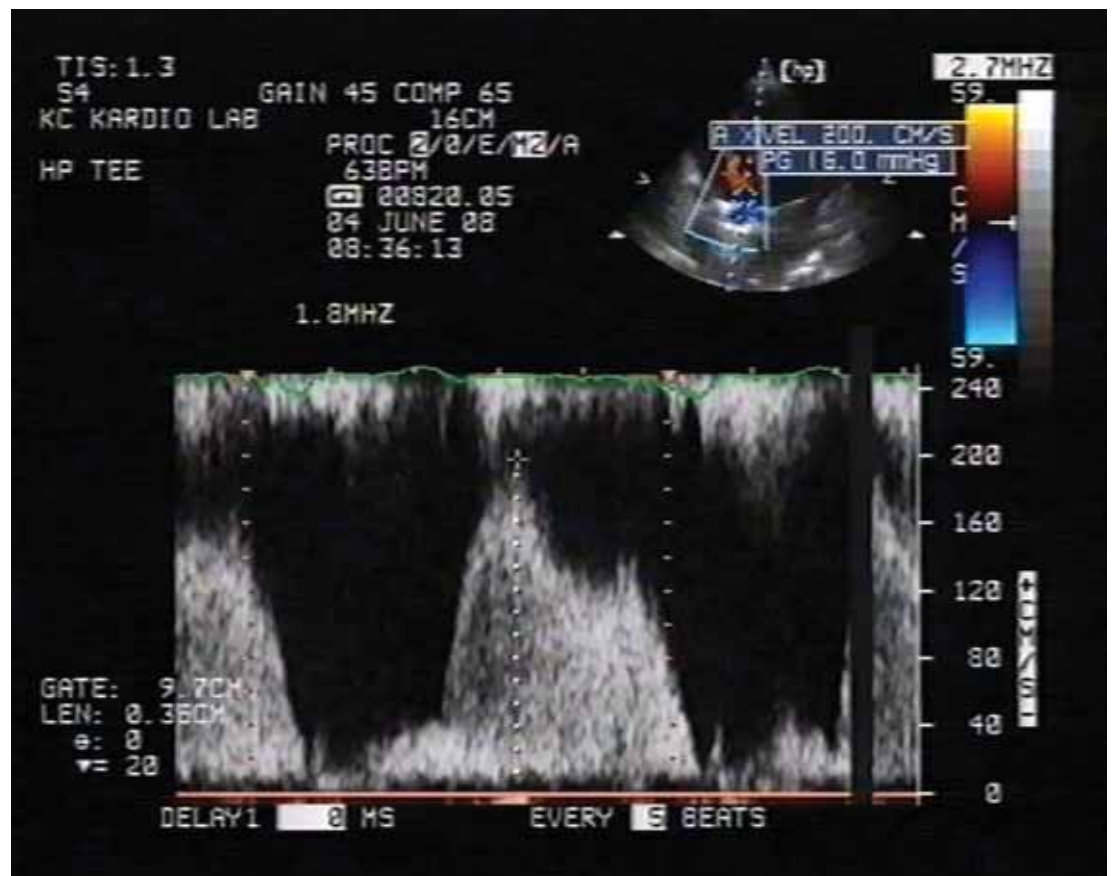
Junija 2008 je bila na Klinični oddelek za kardiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana sprejeta 35-letna bolnica z Ebsteinovo anomalijo in sumom na trombozo umetne trikuspidalne zaklopke. Bolnica je imela v starosti 10 let ugotovljeno Ebsteinovo anomalijo ter okvaro preddvornega pretina tipa secundum (ASD II). Pri prvi operaciji so napravili delno komisurotomijo in dilatacijo trikuspidalne zaklopke. V starosti 18 let je bila zaradi hude cianoze in slabšanja telesne zmogljivosti ponovno operirana. Napravljen je bil modificiran sistemski pulmonalni spoj po Blalocku levo. Takrat so zaradi motenega strjevanja krvi in strdkov v levem hemitoraksu bolnico dvakrat ponovno operirali. Drugih anamnestičnih podatkov o večji nagnjenosti h krvavitvam nismo zabeležili. V starosti 28 let je bila tretjič operirana na srcu. Napravljena je bila popolna poprava srčne napake z zaprtjem

Blalockovega shunta in ASD II. Vstavljena je bila tudi umetna trikuspidalna zaklopka tipa St. Jude Medical.

Do leta 2008 se je počutila dobro. Telesno je bila dobro zmogljiva, simptomov srčnega popuščanja ni navajala. Redne ehokardiografske kontrole so do leta 2008 kazale normalno delovanje umetne trikuspidalne zaklopke. Ob kontrolnem ehokardiografskem pregledu junija 2008 pa smo zaznali visoko hitrost toka krvi skozi trikuspidalno zaklopko s srednjim gradientom 12,2 mmHg (Slika 1, 2). Zaradi suma na trombozo umetne trikuspidalne zaklopke je bila bolnica še isti dan sprejeta v bolnišnico. Napravljena je bila diaskopija srca, ki je pokazala izrazito moteno odpiranje umetne trikuspidalne zaklopke. Slednja je bila skoraj negibna v polodprtem položaju.

V laboratorijskih izvidih ob sprejemu v bolnišnico je bila prisotna huda mikrocična anemija (Hb 74 g/L, MCV 63,4 fL) zaradi pomanjkanja železa (serumsko železo 2,7 $\mu\text{mol/L}$, feritin 7 $\mu\text{g/L}$, TIBC 78,8 $\mu\text{mol/L}$). Večkrat zapored pregledovano blato na prisotnost krvi je bilo negativno. Ginekološki pre-

gled, ultrazvok trebuha, ezofagogastroduodenoskopija, koloileoskopija in jejunografija niso pokazali izvora krvavitve. V nadaljevanju smo s hematološkimi laboratorijskimi preiskavami izključili tudi morebitno pridruženo hemolitično anemijo, ki včasih lahko spremlja umetne srčne zaklopke in povečane tlake v srcu. Po posvetu s hematologom smo jo začeli zdraviti z intravensko obliko železa (železov saharat, Venofer®) in opravili presejalne preiskave v smeri vonWillebrandtove bolezni (vWB). Slednje so bile v mejah normale, razen podaljšanega aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), ki je znašal 62,3 s. Ob tem bolnica ni prejela standardnega heparina, prav tako pa tudi nismo imeli podatkov o morebitnem pridruženem antifosfolipidnem sindromu. Ker lahko podaljšanje aPTČ srečamo tudi pri hemofiliji A oziroma B, smo določili koncentracijo faktorjev strjevanja krvi VIII in IX (FVIII in FIX), ki sta bili v mejah normale. Zato smo določili tudi druge faktorje strjevanja krvi, ki sodelujejo pri intrinzični poti strjevanja krvi. Tako smo odkrili, da gre za blago obliko hemofilije C,



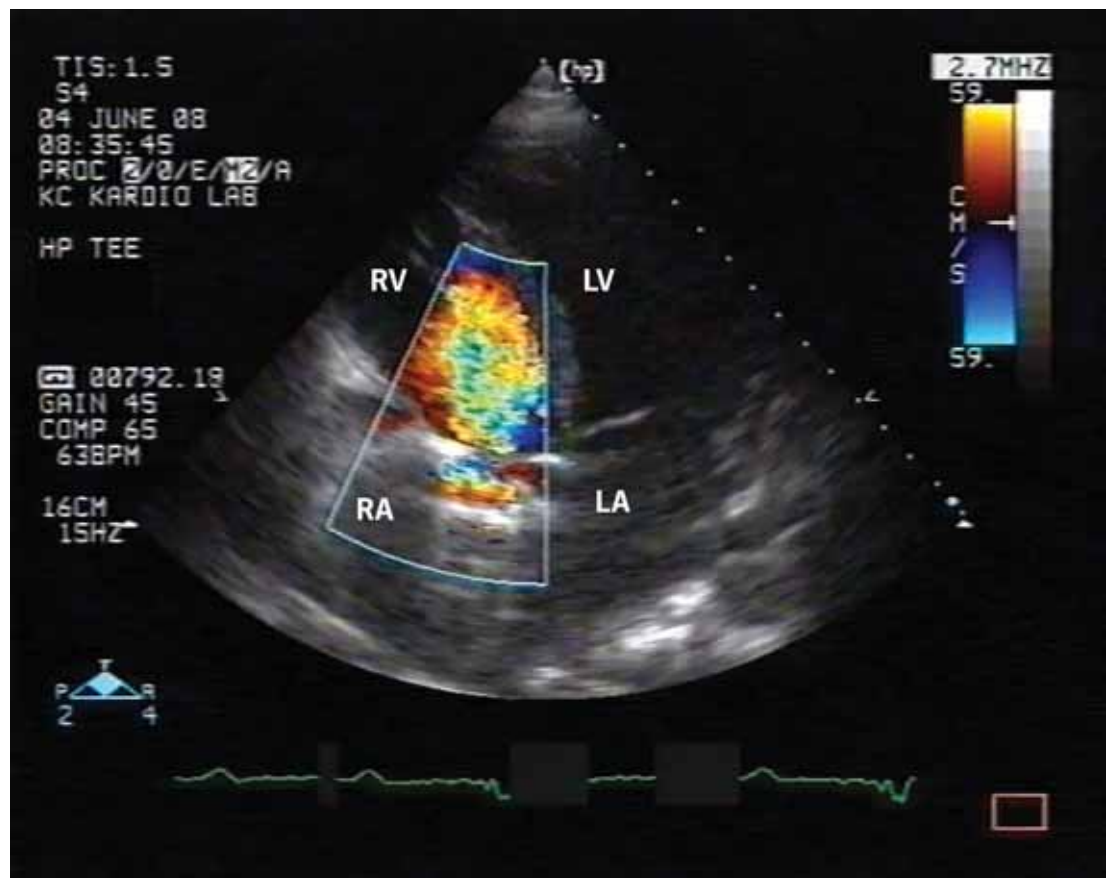
Slika 1: Spektralni doplerski zapis toka krvi skozi zoženo umetno trikuspidalno zaklopko. Največja anterogradna hitrost toka krvi je povečana (2 m/s), največji gradient skozi zaklopko pa je 16 mm Hg.

kar pomeni zmanjšano koncentracijo faktorja strjevanja krvi XI (FXI). V nadaljevanju smo opravili še genetsko preiskavo določanja treh najpogostejših mutacij (tip I, II in III) v genu za faktor XI.^{2,3} Mutacij po opisanem načinu nismo ugotovili.²

Ker je bila bolnica zaradi obstrukcije toka krvi skozi trikuspidalno zaklopko življenjsko ogrožena, smo jo premestili na oddelek za kirurgijo srca zaradi takojšnjega operativnega zdravljenja. Bolnici so zaradi nepojasnjene anemije na mesto trikuspidalne zaklopke vstavili biološko zaklopko tipa EPIC. Pooperativni potek se je zapletel s trombozo večjih lobanjskih venskih sinusov, maščobno embolijo možganov ter difuznim možganskim edemom s posledično herniacijo možganov in ishemično okvaro centralnega živčevja. Bolnica je 4. dan po operaciji postala hemodinamsko nestabilna, prišlo je do šokovnega stanja, zato je navkljub vsem terapevtskim ukrepom umrla. Čezmernih krvavitev med operativnim posegom in tudi kasneje nismo zabeležili. Na željo svojcev avtopsija ni bila opravljena.

Ebsteinova anomalija in hemofilija c: Pregled področja in razpravljanje

Ebsteinova anomalija je redka prirojena srčna napaka in lahko združuje več različnih anatomskih in funkcionalnih okvar trikuspidalne zaklopke. V osnovi gre za apikalni pomik enega lista, dela lista ali več listov zaklopke v desni prekat. Spremenjen je tudi subvalvularni aparat. Del desnega prekata se tako »atrializira«. Anomalija trikuspidalne zaklopke povzroči trikuspidalno regurgitacijo različne stopnje. Desni prekat je zato običajno ob rojstvu majhen, vendar se kasneje zaradi volumske obremenitve ob trikuspidalni regurgitaciji poveča. Pogosto je pridruženo odprto ovalno okno (OOO) ali pravi ASD II. V teh primerih ima bolnik desno-levi spoj in centralno cianozo. Ebsteinovi anomaliji so lahko pridružene tudi akcesorne poti prevajanja s posledičnimi napadi nadprekatne ta-



Slika 2 (desno): Barvna doplerska ehokardiografija iz apikalnega preseka štirih votlin kaže pospešen tok krvi skozi umetno trikuspidalno zaklopko v diastoli. (RA = desni preddvor, RV = desni prekat, LV = levi prekat, LA = levi preddvor)

hikardije (v četrtini primerov).^{1,4} Opisani so tudi primeri pridružene spongiformne kardiomiopatije.⁵

V najhujše izraženih primerih Ebsteinove anomalije pride do smrti plodu v maternici zaradi fetalnega hidropsa. V otroštvu se bolezen razkrije z zaostalim telesnim razvojem in srčnim popuščanjem. V adolescenci so prvi simptomi pogosto dispneja in/ali palpitacije. V najbolj blagi obliki je lahko bolezen dolgo brez kliničnih simptomov in se pokaže šele v odrasli dobi kot slaba telesna zmogljivost, palpitacije, cianoza ter paradokсне embolije ob sočasnem OOO ali ASD II.¹

Možno je, da pri kliničnem pregledu ne odkrijemo nobenih posebnosti ali pa lahko slišimo široko cepljena prvi in drugi ton, slišen je lahko tudi tretji ton zaradi volumske obremenitve desnega prekata. Ob levem spodnjem robu prsnice je slišen holositolični šum trikuspidalne regurgitacije, prisotni so lahko cianoza in betičasti prsti (ob sočasnem ASD ali OOO). V elektrokardiogramu so značilni majhna amplituda kompleksov QRS, leva srčna os, desnokračni blok in obremenitev desnega preddvora. Pogosti so tudi Wolff-Parkinson-Whitov sindrom ter atrijska fibrilacija ali undulacija. V rentgenogramu prsnih organov izstopa kardiomegalija ter reducirano pljučno žilje. Ključna preiskava pri postavitvi diagnoze je ehokardiografija.

Osnovni način zdravljenja je kirurški. Odločitev za pravi čas kirurškega posega je težka. Pri odločanju za kirurški poseg so ključni: slaba telesna zmogljivost, cianoza, močno povečan desni prekat z oslajeno funkcijo. Indikacije za operativni poseg so tudi pojav desnostranskega srčnega popuščanja, paradokсне embolije ali vztrajne nadprekatne tahikardije. Slednje lahko načeloma zdravimo z nefarmakološkimi ukrepi.

Operacija lahko vključuje valvuloplastiko ali zamenjavo trikuspidalne zaklopke, redukcijo desnega preddvora, zaprtje ASD II oz. OOO in ablacijo akcesornih poti prevajanja. Pri najbolj ogroženih bolnikih pride v poštev tudi dvosmerni kavopulmonalni spoj po Glennu.

Srednjeročna napoved izida bolzni po valvuloplastiki trikuspidalne zaklopke je odlična, po zamenjavi zaklopke pa nekoliko slabša.^{1,6,7} Najpogostejši pozni zapleti po operaciji so okvara biološke zaklopke, tromboza

mehanske zaklopke, rezidualna trikuspidalna regurgitacija ter motnje srčnega ritma (zlasti kompletni preddvorno-prekatni blok). Zato je nujno potrebno spremljati vse bolnike, tako operirane kot neoperirane. Svetuje se antibiotska zaščita za preprečevanje infekcijskega endokarditisa. Nosečnost odsvetujemo bolnicam s cianozo, desnostranskim srčnim popuščanjem in hujšimi motnjami srčnega ritma.^{1,8} Vsem bolnikom odsvetujemo skrajni telesni napor, vso telesno dejavnost pa odsvetujemo le najhujšim bolnikom.

Med diagnostičnim postopkom mikrocične anemije smo pri bolnici ugotovili, da gre za blago obliko hemofilije C (pomanjkanje faktorja strjevanja krvi XI). Slednja sodi v diferencialno diagnozo podaljšanega aPTČ, čeprav je zelo redek vzrok zanj. Pogostejši vzroki so vWB, hemofilija A in B (zlasti lahke oblike hemofilije lahko dolgo časa ostanejo neodkriti), pridobljena hemofilija, zdravljenje s standardnim heparinom in antifosfolipidni sindrom.⁹ Čeprav se rutinsko preiskovanje osnovnih testov strjevanja krvi pred načrtovanimi operativnimi posegi ne priporoča, pa je pri bolniku vedno potrebno opraviti natančno anamnezo in klinični pregled v smeri motenj strjevanja krvi. Če pri tem najdemo odstopanja od običajnega, sledijo presejalne preiskave strjevanja krvi.

Bolezen pogosto odkrijemo ob poškodbah ali manjših operativnih posegih, saj pride do podaljšane čezmerne krvavitve. V nadaljevanju v testih hemostaze odkrijemo najprej podaljšani aPTČ in nato zmanjšano vrednost F XI. Pri naši bolnici je šlo za lahko obliko bolzni, saj je bila vrednost F XI le neznatno zmanjšana, 0,73 E/ml oz. 0,74 E/ml ob kontrolnem odvzemu krvi (referenčna vrednost 0,80–1,20 E/ml). V takšnih primerih vrednost aPTČ zelo niha in je včasih lahko tudi normalna. Lahka oblika hemofilije C pri naši bolnici pojasnjuje tudi, zakaj ni imela kliničnih težav, kot je nagnjenost h krvavitvam. Tromboza na umetni triksupidalni zaklopki, do katere je prišlo pri naši bolnici, je eden najbolj pogostih poznih zapletov po vstavitvi mehanske zaklopke. Zelo blaga oblika hemofilije C ob tem ni učinkovala v smeri protitrombotične zaščite. Posledično so prevladali trombogeni dejavniki, ki so privedli do tromboze na zaklopki. Testiranja v smeri znanih oblik trom-

bofilije nismo opravili, sicer pa tudi iz literature vemo, da tako kot pri drugih, pogostejših oblikah hemofilije, tudi pri hemofiliji C sama motnja hemostaze ne pomeni sočasne zaščite pred trombotičnimi dogodki, tako arterijskimi kot venskimi.¹⁰ Slednje se posebej nanaša na lahke oblike hemofilije, v našem primeru na zelo lahko obliko hemofilije C.

Dokončno lahko hemofilijo C potrdimo z genotipizacijo, s katero ugotovimo za bolezen značilne mutacije. Bolniki so lahko homozigoti ali heterozigoti. Genska analiza pri naši bolnici ni pokazala prisotnosti najpogostejših genskih sprememb v genu za faktor XI. Genska sprememba tipa I se nahaja na intronsko/eksonski meji, ki vpliva na izrezovanje intronov in spajanje eksonov. Genska sprememba tipa II je nesmiselna mutacija. Povzroči nastanek kodona stop v eksonu 5. Genska sprememba tipa III je drugačnosmiselna mutacija v eksonu 9, ki povzroči zamenjavo aminokislinske fenilalanin z levcinom na mestu 283 aminokislinskega zaporedja faktorja XI.^{2,11} Krvavitev pri hemofiliji C nadomestno zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo (SZP), anti-fibrinolitičnim, v skrajnih primerih pa tudi z rekombinantnim aktiviranim faktorjem VII (rFVIIa; NovoSeven®).

Zaključimo lahko, da smo zdravili bolnico z redko prirojeno boleznijo srca in še redkejšo motnjo strjevanja krvi. Kljub redkosti pa je obe stanji potrebno okvirno poznati in ustrezno ukrepati oziroma zdraviti.

Literatura

1. Gatzoulis MA, Swan L, Therrien J, Pantely GA. Adult congenital heart disease: a practical guide. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2005.
2. Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW. Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. PNAS 1989; 86: 7667–71.
3. Zadra G, Asselta R, Tenchini ML, Castaman G, Seligsohn U, Mannucci PM, et al. Simultaneous genotyping of coagulation factor XI type II and type III mutations by multiplex real-time polymerase chain reaction to determine their prevalence in healthy and factor XI-deficient Italians. Haematologica 2008; 93: 715–21.
4. Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1489–552.
5. Šinkovec M, Koželj M, Podnar T. Familial biventricular myocardial noncompaction associated with Ebstein's malformation. Int J Cardiol 2005; 102: 297–302.
6. Augustin N, Schmidt-Habelmann P, Wottke M, et al. Results after surgical repair of Ebstein's anomaly. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1650–6.
7. Chauvaud S. Ebstein's malformation: Surgical treatment and results. Thorac Cardiovasc Surgeon 2000; 48: 220–3.
8. Almange C. Ebstein anomaly and pregnancy. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95: 525.
9. Zver S. Ali je mogoče ustaviti neobvladljivo krvavitev? 11. mednarodni simpozij o urgentni medicini, Portorož 9.-12.6. 2004, Izbrana poglavja 2004, zbornik predavanj; 116–21;
10. Salomon O, Steinberg DM, Dardik R. Inherited factor XI deficiency confers no protection against acute myocardial infarction. J Thromb Hemost 2003; 1: 658–61.
11. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency and its management. Haemophilia 2000; Suppl 1: 100–9.