

Normal natif aort kapakta serbest yüzen trombus: Protein C eksikliğinin sıra dışı bir komplikasyonu

*A free-floating thrombus in the normal native aortic valve:
an unusual complication of protein C deficiency*

Ünsal Vural, Ahmet Balcı, Ahmet Arif Ağlar, Mehmet Kızılay, İbrahim Yekeler, Abdullah Kemal Tuğgun

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Pıhtılaşma bozukluklarında vasküler ve kardiyak patolojinin eşlik etmediği kalp kapağında trombus, nadir bir durumdur. Derin ven trombozu nedeniyle takip edilen 43 yaşında kadın hasta solunum sıkıntısı ile kliniğimize başvurdu. Ekokardiyografisinde, aortta nonkoroner sinüse bir pedikül aracılığı ile tutunmuş 70-80 mm ebadında serbest yüzen trombus tespit edildi. Muhtemel komplikasyonlarının olası kötü prognozu nedeniyle, fibrinolitik tedavi uygulanmadı. Kardiyopulmoner baypas eşliğinde trombus çıkarıldı. Kapakta ve kalp içinde patoloji ve ilave trombus tespit edilmedi. Ameliyat sonrası herhangi bir komplikasyon görülmedi. Histopatolojik inceleme sonucu, nonbakteriyel trombus olarak bildirildi. Tekrarlayan tromboemboli nedeniyle ömür boyu varfarin sodyum tedavisi başlandı. Bu yazıda, tedavi şekli ve süresi ve aile bireylerinde kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları ve tromboemboli takibi literatür verileri eşliğinde sunuldu.

Anahtar sözcükler: Serbest yüzen trombus; mobil trombus; normal natif aort kapak trombozu; periferik arter embolisi; protein C eksikliği.

ABSTRACT

Thrombosis on a heart valve without any accompanying cardiac or vascular pathology in coagulation disorders is a rare occasion. A 43-year-old female patient who was under follow-up for deep vein thrombosis was admitted to our clinic with dyspnea. On echocardiography, a free-floating thrombus of 70 to 80 mm in size attached to the non-coronary sinus of the aorta via a pedicle was detected. Fibrinolytic therapy was not performed due to its poor prognosis of possible complications. The thrombus was removed under cardiopulmonary bypass. Neither a pathology nor an additional thrombus was detected on the valve and within the heart. No postoperative complication was observed. Histopathological examination result was reported as a non-bacterial thrombus. Life-long warfarin sodium treatment was prescribed for recurrent thromboembolism. In this article, we describe the type and duration of the treatment, and follow-up of hereditary coagulation disorders and thromboembolism in other family members in the light of literature data.

Keywords: Free-floating thrombus; mobile thrombus; normal native aortic valve thrombus; peripheral vascular embolism; protein C deficiency.

Kalıtsal trombofilide protein C (PC) ve protein S (PS) direncinin 1980'lerden sonra tanımlanması ile yeni bir dönem başlamıştır. İlk kez 1994 yılında aktive PC direncinin nedeni olarak faktör V geninde nokta mutasyonu gösterilmiştir. Bu mutasyon kalıtsal trombofilinin en sık nedeni olan faktör V Leiden mutasyonu olarak adlandırılmıştır.^[1]

Protein C, karaciğerde sentezlenir. Sentezi için vitamin K'ya ihtiyaç vardır. Antikoagülan sistemde önemli rol oynayan bir plazma proteindir. Endotel membranında trombomodülin ile trombinin bağlar.^[1] Hem trombin miktarını azaltır hem de oluşan trombin - trombomodülin kompleksi PC'yi aktive eder. Aktive PC, faktör V ve faktör VIII'i inaktive ederek antikoagülan etki gösterir.^[1]



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.11229
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 25 Kasım 2014 Kabul tarihi: 06 Şubat 2015

Yazışma adresi: Dr. Ünsal Vural, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0532 - 200 43 51 e-posta: unsalvural@gmail.com

Tablo 1. Hasta ve aile bireylerinin koagülasyon test sonuçları

Test	Hasta	Anne	1. Çocuk (erkek)	2. Çocuk (erkek)	3. Çocuk (kız)	Normal değerler
INR	1.8	1.1	1	1.2	1	0.85-1.2
APTT (Sn.)	28.6	35	32	33	35	24-38
Trombosit (K/IU)	129	148	204	254	266	142-424
Fibrinojen (mg/dL)	282.2	338.1	402.8	428	289	212-488
D-Dimer (ug/L)	466.8	189	168.1	201.2	231.4	64-246
Antitrombin III	96.2	108.1	97.8	86.2	104.2	84.6-120.2
Protein C (%)	35	64.01	42.14	78.21	48.15	70-140
Protein S (%)	67	74.12	69	74.11	6.3	65-129
Faktör V Leiden	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-

INR: International normalized ratio; APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Ayrıca profibrinolitik olarak fibrin yıkımını hızlandırır. Herediter eksikliğinde venöz ve arteriyel trombozlar gözlenir.^[1] Açıklanamayan trombozların %60'ından sorumlu tutulur.^[1] Miktar ve aktivite düşüklüğüne bağlı iki tipi vardır. Genetik faktörler dışında, karaciğer hastalığı, akut solunum sıkıntısı sendromu, asparaginaz tedavisi, maligniteler, vitamin K eksikliği diğer nedenlerdendir.^[1] Ayrıca ameliyat sonrası, gebelik ve oral kontraseptifler, aşırı doz heparin, varfarin sodyum kullanımı ve hiperlipidemi yanlış pozitif sonuçlar oluşturabilir.^[2]

Aort kapakta trombüs; sıklıkla bakteriyel endokardit komplikasyonu, darlık, kalsifikasyonlar ve lokal travma (kardiyak cerrahi, kateterizasyon vs.) sonrası oluşabilir. Normal aort kapakta (NAK) kardiyak patoloji olmaksızın, PC eksikliğine bağlı komplikasyonsuz trombüs tespiti, oldukça nadir bildirilmiştir. Bu çalışmada, NAK'de mobil trombüs tespit edilen bir hastanın takip ve tedavi yaklaşımı sunuldu.

Klinik

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle 10 yıldır tedavi gören 43 yaşındaki kadın hasta, ani başlayan batıcı tarzda sırt ağrısı ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Hastanın sağ bacağına derin ven trombozu nedeniyle iki yıl önce altı ay süren medikal tedavi uygulandığı, bu dönemde herediter PC aktivite düşüklüğü tespit edildiği kayıtlardan anlaşıldı (Tablo 1).

Fizik muayenesinde; tansiyon: 140/95 mmHg, Nabız: 89/dk idi. Sol bazalde ince raller, sağ bacakta iki yıldır devam eden posttromboflebitik ödem sonucu 3 cm çap artışı tespit edildi. Diğer sistemlerde özellik yoktu. Biyokimyasal parametreler normaldi. Tam kan sayımında hemoglobin: 14.9 g/dL, hematokrit: %43.2, lökosit: 11.000/mm³, trombosit: 129.000/mm³, D-dimer: 466.8 ug/L, fibrinojen: 282.22 mg/dL idi. Periferik yaymada trombositler bol kümeli olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografisi normal ve troponin-T negatif

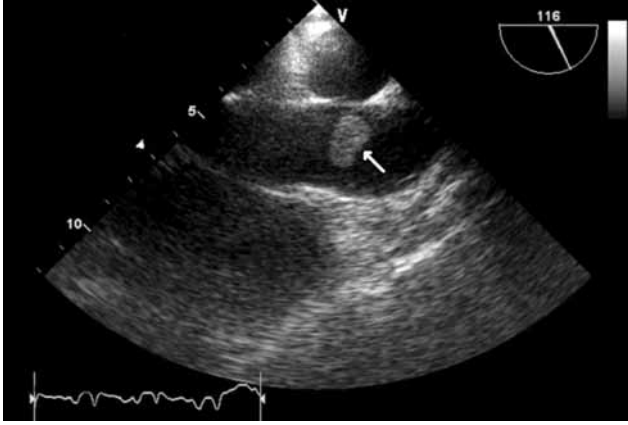
(0.05 ng/mL) idi. Arter kan gazında; pH: 7.28 PaCO₂: 39.0 mmHg, PaO₂: 62.3 mmHg, SaO₂: %89.3 olarak tespit edildi. Protein C aktivitesi bir çocuğu hariç ailesi ve kendisinde düşük tespit edildi (Tablo 1). Akciğer grafisinde; "bronkovaskülarizasyonda orta derece artış" izlendi. Hasta, pulmoner emboli ve derin ven trombozu ön tanısı ile yatırıldı. Kesin tanı, kontrastlı toraks BT'de aort kapağın nonkoroner sinüsü (NKS) ile ilişkili, çıkan aort boyunca uzanan ve kraniokaudal uzunluğu 70-80 mm olan hipodens dolum defekti ile konuldu (Şekil 1). Doppler ultrasonografide, sağ bacakta derin ve yüzeysel venlerde kronik tromboflebite bağlı değişiklikler tespit edildi. Transtorasik ekokardiyografide, trombüsün sol ventrikül içine girip çıktığı ve sol ventrikül içerisinde kitle imajı verdiği izlendi. Transözofageal ekokardiyografide, kitlenin aort kapak üzerinde ve NKS ile ilişkili olduğu görüldü (Şekil 2). Hasta, mobil trombüs tanısı ile acil ameliyata alındı.

Cerrahi teknik

Standart genel anestezi teknikleri uygulandı. Median sternotomi ile çıkan aorttan arteriyel, sağ atriyumdan



Şekil 1. Bilgisayarlı tomografi anjiyografide çıkan aortta trombüs materyalinin görünümü.



Şekil 2. Ekokardiyografide nonkoroner sinüs valsolvada trombüs.

venöz kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner baypasa geçildi. Hipotermi 32 °C'de sağlandı. Ventrikülün dekompresyonu, sağ superior pulmoner venden yapıldı. Kros-klemp arkus başlangıcına konuldu. Oblik aortotomi insizyonunu takiben, kan kardiyoplejisi koroner ostiyumlara verilerek kardiyak arrest sağlandı. Nonkoroner sinüse tutunmuş kraniokaudal uzunluğu 70-80 mm olan trombüs NKS'den ve çıkan aorttan kolaylıkla ayrıldı. (Şekil 3, 4). Aort kapak normal fonksiyon ve yapıda idi. Apekten sol ventrikülotomi yapılarak ventrikülde trombüs olmadığı görüldü. Transtorasik ekokardiyografide görülmeyen olası foramen ovale defekti için sağ atriyotomi yapıldı ancak defekt tespit edilmedi.



Şekil 3. Ameliyat sırasında nonkoroner sinüs valsolva ile ilişkili trombüs materyalinin görünümü.

Aortotomi insizyonu kapatılıp normotermi sağlandı. Kardiyopulmoner baypastan çıkıldı ve katlar anatomisine uygun şekilde kapatıldı.

Takip

Ameliyat sonrası PC aktivitesi %37 ile ameliyat öncesi değerlere benzer tespit edildi. Tümör belirteçleri (karsinoembriyonik antijen, alfa fetoprotein, beta HCG, Ca125, Ca15-3, Ca19-9, Ca72-4, Ca50, kalsitonin) ve otoantikör titreleri [immünoglobulin (Ig) G, Ig M antikörleri, antinükleer antikör (ANA), anti-çift sarmallı deoksiribonükleik asit (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm), anti-ribonükleoprotein (anti-RNP), anti-Ro ve anti-La, complement (C)3, C4] referans aralığında tespit edildi. Transtorasik ekokardiyografi kontrolünde, ventrikül ve kapak fonksiyonları normaldi. Patolojik incelemesi "nonbakteriyel trombüs materyali" olarak değerlendirildi. Yatış süresince düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastaya, takipte varfarin sodyum (Coumadin® 5 mg) verildi. Hasta uluslararası normalleştirme oranı (INR) 2.5-3.5 düzeyinde olacak şekilde bir günü yoğun bakım olmak üzere toplam yedi gün yatış sonrası taburcu edildi. Tekrarlayan emboli atakları nedeniyle antikoagülan tedaviye ömür boyu devam edilme kararı alındı. Ameliyat sonrası ikinci ayda emboli odağı ve trombüs tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Kapakta darlık ve yetmezlik gibi distrofik bozukluklara endotel hasarı eklendiği takdirde tromboz oluşma ihtimali artar. Ancak kardiyak patoloji ya da endotel hasarı oluşmadan nadiren pıhtılaşma bozukluklarına bağlı tromboz oluştuğu da bildirilmiştir (Tablo 2).^[3-13] Dolaşımdaki otoantikörlerin da kapak endoteli ile otoimmün kompleksler oluşturduğu bilinmektedir.^[3]

Protein C aktivitesi düşüklüğüne bağlı, ilk NAK trombozu olgusu 1999 yılında Jobic ve ark.^[8] tarafından bildirilmiştir (Tablo 2). Toplumda 1/200.000-300.000 oranında bildirilmiştir ve kalıtsal trombozun en sık nedenidir.^[1] Hastaların %90-95'inde faktör V geninde 506. sıradaki arginin ile glutaminin yer değiştirmesi



Şekil 4. Çıkarılan trombüsün görünümü.

Tablo 2. Literatürde normal aort kapak ve çıkan aort trombozu olgularının yıllara göre dağılımı

Bildiriler	Yaş/Cinsiyet	Yerleşim yeri	Ek hastalık
Schrem ve ark. ^[3]	23/K	Sağ koroner komissür-sol koroner komissür Sol koroner komissür-nonkoroner komissür	Sistemik lupus eritematozus
Nakano ve ark. ^[4]	16/E	Nonkoroner komissür	İdiyopatik
	56/E	Nonkoroner komissür	İdiyopatik
Warner ve ark. ^[5]	44/E	Sağ koroner komissür, nonkoroner komissür	Polisitemia vera
Christiaens ve ark. ^[6]	41/E	Nonkoroner komissür	İdiyopatik
Yamaji ve ark. ^[7]	75/E	Nonkoroner komissür	İdiyopatik
Jobic ve ark. ^[8]	77/E	Sol koroner komissür	Protein S eksikliği
Barandon ve ark. ^[9]	55/K	Sol koroner komissür	Travma
Shindo ve ark. ^[10]	61/E	Nonkoroner komissür	Protein C eksikliği
Ryu ve ark. ^[11]	57/E	Çıkan aort	Primer antifosfolipid sendromu
Pousios ve ark. ^[12]	45/K	Çıkan aort	Cerrahi sonrası
Madershahian ve ark. ^[13]	42/K	Nonkoroner komissür	İdiyopatik
<i>Bizim olgumuz</i>	43/K	Nonkoroner komissür	Protein C eksikliği

sonucu oluşan tek nokta mutasyonu vardır.^[2] Derin ven trombozu ve pulmoner emboli tanısı konulan 20-30 yaş arası hastaların %6-10'unda görülür.^[2] Protein C eksikliğinde belirti olmadan yaşamına devam eden hastalar olduğu gibi, aynı ailede farklı klinik bulgular da tespit edilmiştir. Hastaların %75'inde trombozu uyaran; faktör VIII düzeyi artışı, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikorları, multipl miyeloma, kanserler, apendektomi, travma, uzun süreli hareketsizlik bildirilmiştir.^[2] Hastamızda izole PC eksikliği vardı. Protein S ve faktör V Leiden seviyeleri ailesinde ve kendisinde normal değerlerde idi (Tablo 1).

Tromboz, koagülopatinin eşlik ettiği hastalarda, endotel hasarı olmaksızın türbülant ve yavaş kan akımına bağlı oluşabilir.^[1] Normal aort kapak trombozlarının çoğunlukla NKS üzerinde yerleşmesi; diyastolde akımın tersine dönerek koroner arterlere yönelirken, koroner ostiyum olmayan NKS'de, akımın yavaşlaması ve türbülant akım oluşması nedeniyledir. Bu durum, tüm kardiyak siklus boyunca devam ederken tromboz oluşumu için o bölgede endotel hücreleriyle reaksiyon oluşur.^[10] İndükleyici olarak tek başına koagülopatinin olması bile trombozun oluşması için yeterli neden olabilir. Literatürde, trombüsün ventrikül içerisine girip çıktığı hastalar bildirildiği gibi sağ ve sol koroner arterlerde geçici tıkanma oluşturduğu durumlar da bildirilmiştir.^[10] Normal aort kapakta mobil trombüs; serebral ve periferik emboli komplikasyonları oluşturacağından oldukça tehlikelidir. Hastamızda aort kapakta organik ve fizyolojik sorun yoktu. Trombüs bildirilen diğer makalelerde olduğu gibi NKS'den orijin alıyordu. Hastanın batıcı tarzda sırt ağrısının trombüsün koroner arterlerde yarattığı geçici tıkanmanın sonu-

cu olduğunu düşünyörüz. Ancak net olarak koroner tıkanma belirleyemedik.

Oral antikoagülan verilen hastalarda, tromboembolinin tekrarlama oranının %22 azaldığı bildirilmiştir.^[14] Literatürde, genetik eğilimi olanlar ile olmayanlar arasında tekrarlama oranlarında netleştirilmiş bir fark henüz bildirilmemiştir. Simioni ve ark.^[15] faktör V G1691A gen mutasyonu taşıyıcılarında, tekrarlayan tromboemboli oranını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Öner ve ark.^[16] hastaların ikisinde kombine (heterozigot faktör V Leiden ve PS eksikliği) trombofilik risk faktörü olması, birinde de heterozigot protrombin (G20210A) mutasyonu ve tekrarlayan tromboemboli öyküsü nedeniyle ömür boyu antikoagülan tedavi verdiklerini ve tedavinin efektif olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızın mobilizasyon durumu, kalıtsal risk faktörleri ve tekrarlayan tromboembolizm öyküsü değerlendirerek, ömür boyu antikoagülan tedavi verilmesi uygun görüldü.

Literatürde bildirilen aort kapak ve çıkan aort trombozu hastaları, Tablo 2'de verilmiştir. Bildirilerde hastaların %11'inde otoimmün hastalıklar, %23'ünde koagülopatiler ve %11'inde de polisitemia gibi kan hastalıkları sorumlu tutulmuştur.^[5] Bildirilerde, hastaların bir kısmında teknik yetersizlik gibi nedenlerle etyoloji tespit edilemediği bildirilmiştir.

Normal aort kapağın mobil trombozunda, acil cerrahi uygulanmaktadır. Literatürde trombolitik tedavinin, olası serebral ve periferik emboli komplikasyonları nedeniyle kullanımını kısıtlıdır. Arkus ve çıkan aort trombozlarında, serebral emboli %29 olarak bildirilmiştir.^[12] Endograft ile trombüsün duvara yapıştırıldığını bildiren çalışmalar da vardır.^[5] Bu yöntemlerle tromboz yok

edilirken yeni trombojenik yüzey yaratılmaktadır. Çıkan aort ve aort kapakta mobil trombus tespit edildiğinde cerrahi tedavinin doğru yöntem olduğunu düşünüyoruz. Erken müdahale aort duvarından kolayca ayrılan trombusün komplikasyonlarını önleyebilir.

Sonuç olarak, nedeni bilinmeyen embolilerde, herediter pıhtılaşma bozukluklarına bağlı normal aort kapak ve duvarında mobil trombus taraması ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Tekrarlayan tromboemboli, ömür boyu antikoagülan tedavi gerektirdiğinden, ailesinin de dahil olduğu, herediter pıhtılaşma bozukluklarının belirlenmesi önemlidir. Tedavide kardiyopulmoner bypass altında cerrahi eksizyon güvenle uygulanabilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27.
2. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:449-53.
3. Schrem S, Freedberg RS, Culliford AJ, Kronzon I. Echocardiographic diagnosis of bland thrombus on an aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:271-2.
4. Nakano H, Nakata S, Yanagitani N, Miwa H, Nishimura H, Kobayashi O, et al. Two cases of multiple infarction due to thrombus of the normal aortic valve. *Chubu Geka*.1990;26:44. [Abstract]
5. Warner JG Jr, Rupard LL, Davis GJ, Lantz PE, Nomeir AM. Aortic valve thrombus first seen as inferior myocardial infarction in a patient with polycythemia. *Am Heart J* 1994;127:1407-11.
6. Christiaens L, Allal J, Corbi P. Thrombus in a normal sinus of Valsalva: angiographic, multiplane transoesophageal echocardiographic, and surgical findings. *Heart* 1996;76:287-8.
7. Yamaji S, Hara K, Ayabe S, Morino Y, Kigawa I, Wanibuchi Y, et al. Native aortic valve thrombus revealed by routine echocardiography: a case report. *J Cardiol* 1997;30:211-6. [Article in Japanese]
8. Jobic Y, Provost K, Larlet JM, Mondine P, Gilard M, Bosch J, et al. Intermittent left coronary occlusion caused by native aortic valve thrombosis in a patient with protein S deficiency. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1114-6.
9. Barandon L, Clerc P, Chauvel C, Plagnol P. Native aortic valve thrombosis: a rare cause of acute ischemia of the lower limb. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:675-7.
10. Shindo S, Kubota K, Matsumoto M. Thromboembolism from the noncoronary cusp of a patient with a normal aortic valve and protein C deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1171-2.
11. Ryu YG, Chung CH, Choo SJ, Kim YS, Song JK. A case of antiphospholipid syndrome presenting with a floating thrombus in the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:500-2.
12. Pousios D, Velissaris T, Duggan S, Tsang G. Floating intra-aortic thrombus presenting as distal arterial embolism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:532-4.
13. Madershahian N, Kuhn-Regnier F, Mime LB, Slottosch I, Langebartels G, Sindhu D, et al. A loose cannon: free-floating thrombus in ascending aorta. *J Card Surg* 2009;24:198-9.
14. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858-62.
15. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
16. Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoğlu N, Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51:60-9.