

Protein C eksikliğine bağlı kardiyak trombus olgusu

Cardiac thrombus due to protein C deficiency

Meral Kayıçoğlu, Müge İldızlı, Cemil Gürgün, İnan Soydan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş

Tüm tromboz olaylarının yaklaşık %40'ında kalıtsal trombofililer sorumlu tutulmaktadır (1). Günümüzde, kalıtsal trombofililer olarak faktor V-Leiden mutasyonu, protrombin dimorfizmi, aktive protein C (APC) rezistansı ile antitrombin III, protein S ve protein C eksikliği bilinmektedir (2). Hastaların heterozigot veya homozigot olması klinik bulguların şiddetini etkilediği gibi, homozigotlarda erken yaşlarda trombozlar başlamaktadır. Bu yazıda erken yaşta başlayan ilerleyici dispne nedeniyle Eisenmenger sendromu tanısı almış, ancak gerçek tanısı protein C eksikliğine bağlı pulmoner emboli olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

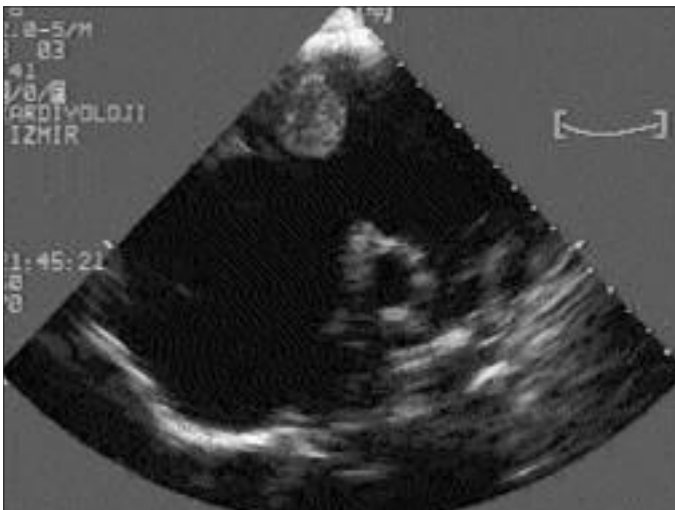
On altı yaşında erkek, öğrenci, bir ay önce nefes darlığı, çarpıntı ve ayağa kalkınca baş dönmesi yakınmaları başlaması üzerine başvurduğu doktor tarafından bronşit tanısı ile tedavi edilmiş. Şikayetleri kısmen gerilemiş. Son 15 gündür yakınmaları artmış ve bir kez senkop geçirmiş. Başvurduğu hastanede 3 gün yatırıldıktan sonra ekokardiyografide sağ yapıların dilate olarak saptanması üzerine Eisenmenger sendromu ön tanısı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine sevk edilmiş.

Olgunun özgeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Ancak ayrıntılı bir anamnezle, bir yıl önce hafif eforla nefes darlığı yakınmasının ortaya çıktığı ve bunun son dönemde belirgin olarak arttığı öğrenildi. Soygeçmişinde dayısında 35 yaşında ani ölüm öyküsü vardı. Fizik bakıda kan basıncı: 90/65 mmHg ve nabız: 110/dk saptandı. Özellikle periorbital bölgede daha belirgin olmak üzere yüz ve boyunda ödem mevcuttu. Kardiyak oskültasyonda kalp sesleri aritmik, taşikardik olarak duyuluyordu. Karaciğer kot kavsi altında 3-4 cm yumuşak olarak palpe ediliyordu. Pretibiyal ödem iki taraflı bir pozitif. Periferik nabızlar zayıf olarak alınıyordu. Elektrokardiyografi'de ritm hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon idi. Sağ dal blok paterni ve nadir ventriküler erken vurular izleniyordu. Rutin laboratuvarında total protein: 4.4 gr/dl, albümin: 2.4 gr/dl, globülin: 2 gr/dl, total bilirubin: 1.45 mg/dl ve indirekt bilirubin: 1.04 mg/dl idi. Arteriyel kan gazı analizinde pH: 7.53 mmHg, pCO₂: 31 mmHg, pO₂: 88

mmHg, satO₂: %97, HCO₃: 26 mEq/L idi. Akciğer grafisinde kalpte global masif büyüme ve her 2 akciğer üst zonlara giden vasküler yapılarda belirginleşme izleniyordu. Olgunun ilk yapılan transtorasik ekokardiyografisinde sağ yapılarda belirgin dilatasyon izlendi. Sağ ventrikül diyastol sonu çapı 6.7 cm ölçüldü. Global sağ ventrikül hipokinezisi, triküspid kapakla ilişkili olarak sağ ventrikül tarafında 2.4x2.2 cm boyutlarında kitle (Şekil 1), sağ atriyum tarafında annulus köşesinde 0.5x0.4 cm boyutlarında hareketli kitle ve sol ventrikül posterior duvar komşuluğunda 0.9 cm perikard efüzyonu saptandı. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20 olarak hesaplandı. Kalp boşlukları arasında şant veya konjenital kardiyak anomaliyi ekarte etmek için yapılan transözofajiyal ekokardiyografide ise sağ atriyumda yoğun spontan eko kontrast görünümü, sağ ventrikülde triküspid kapak altında 3.2x2.48 cm hareketsiz, sağ atriyumda triküspid kapak annulusu köşesinde anteryor triküspid kapak tarafında 1.36x1.49 cm boyutlarında hareketli kitleler görüldü (Şekil 2). İntravenöz eko-kontrast ajan enjeksiyonundan sonra sol yapılara kontrast ajan geçişi ve negatif kontrast etkisi izlenmedi. Transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografide saptanan intrakardiyak kitleler trombus olarak değerlendirildi ve klinik tablosu pulmoner emboli olarak kabul edildi. Akciğer perfüzyon-ventilasyon sintigrafileri de pulmoner emboliyi destekler yönde idi. İntrakardiyak trombus etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde antikardiyolipin antikor, antitrombin III, antinükleer antikor, homosistein ve protein S düzeyleri normal olarak bulundu. Faktör 5 Leiden mutasyonu ve protrombin mutasyonu saptanmadı. Protein C düzeyi %9 (normal sınırları 55-125) ve faktör VIII düzeyi 297 IU/dl (normal sınırları 60-150 IU/dl) olarak bulundu. Yapılan romatoloji konsültasyonu sonucunda Behçet hastalığı düşünülmedi. Karaciğer patolojisini ekarte etmek amacıyla yapılan tetkiklerde serum hepatit belirteçleri negatif, seruloplazmin, bakır, GGT düzeyleri normal bulundu. Transaminaz düzeyleri konjesyonla uyumlu olarak ılımlı yüksekti. Batın ultrasonografisinde karaciğerde konjesyon dışında parankime yönelik bir patoloji izlenmedi.

Olgunun yatışında genel durumunun bozuk olması, ayrıca izlenen trombuslerin birden fazla ve büyük olması nedenleriyle trombolitik tedavi düşünülmedi. Olguya enoxaparin 0.6 cc 3x1 subkutan, peroral digoksin ve parenteral furosemid başlandı. Cerrahi tedavi açısından kalp damar cerrahisi kliniği ile konsülte edildi ancak cerrahi sırasında ekstrakorporeal dola-

şıma bağlı koagülasyon riski öne sürülerek cerrahiye uygun olamayacağı belirtildi. Alt ekstremitelerde derin venlerine yönelik yapılan Doppler ultrasonografi normal olarak değerlendirildi. Antikoagulan tedavi ile kliniği düzelen olgunun yatışının 9. gününde çekilen kardiyak manyetik rezonans görüntüleme sonucu sağ atriyum ve ventrikül ağırlıklı kardiyomegali, kalbin sol komponentleri tanımlanan genişlemeye bağlı bası altında olduğu rapor edildi ve kardiyak trombuslar görülmedi. Aynı gün tekrarlanan transtorasik ekokardiyografide de intrakardiyak trombuslar kaybolmuş ancak sağ atriyumda yoğun spontan eko kontrast izlenmekte idi. Tedavinin 15. gününde tekrarlanan transtorasik ekokardiyografide trombus görülmedi. Sol ventrikül posterior duvar etrafında 0.9 cm ve sağ ventrikül etrafında 1.3 cm perikard efüzyonu saptandı. Kontrol transözofajiyal ekokardiyografide sağ atriyumda yoğun spontan eko kontrast saptandı ancak trombusu izlenmedi. Bu dönemde karaciğer palpasyonu ufalmış, periferik ödemler kaybolmuştu. Hematoloji ile konsülte edilen olgunun tedavisine warfarin eklenecek izleme alındı. Yaklaşık 2 hafta sonra olguda ani solunum sıkıntısı ve disartri gelişti. İlk 24 saatte çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografide patoloji saptanmadı. Kontrol transtorasik ekokardiyografide sağ ventriküle bası bulgusu veren masif perikardiyal efüzyon ve sağ atriyum posterolateral duvarda trombus ile uyumlu görünüm saptandı. Sağ ventrikülün ileri derecede dilate olması nedeniyle perikard ponksiyonu riskli bulunarak kalp damar cerrahisi ile görüşüldü. Olguya perikardiyal pencere açıldı. Cerrahi işlem esnasında warfarin kesilerek tekrar subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedaviye devam edildi. Hipotansif seyretmesi nedeni ile pozitif inotrop desteğine alındı. Genel durumunda düzelmeye gözlemlendi ancak takibi sırasında santral karakterde fasiyal paralizi gelişti. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme normal olarak bulundu. On beş gün boyunca perikardiyal drenaj takibi yapıldıktan sonra drenaj kateteri çekildi. Solunum sıkıntısı artış gösteren olgunun kontrol transtorasik ekokardiyografisinde perikard efüzyonu saptanmadı ancak sağ atriyum posterolateral duvarda multipl trombuslar izlendi. Posterior anterior akciğer grafisinde hidrotoraks saptanarak tüp torakostomi uygulandı. Bilinç durumu giderek bozulan olgu sözlü uyarılara yanıt vermemeye başladı. Ardından solunumun durması üzerine entübe edilerek



Şekil 1. Olgunun ilk yapılan transtorasik ekokardiyografisinde triküspid kapakla ilişkili olarak sağ ventrikül tarafında 2.4x2.2 cm boyutlarında kitle izlenmekte

mekanik ventilatör desteğine alındı. Ancak, 3 kez ventriküler fibrilasyona giren olgu yapılan resüsitasyona yanıt veremeyerek kaybedildi.

Tartışma

Alta yatan bir kardiyak anomali olmayan olgularda kardiyak trombus varlığında mutlaka hiperkoagülabilitenin araştırılması gereklidir. Özellikle genç olgularda hiperkoagülabilitenin neden olan durumlar başlıca, faktör 5 Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antikardiyolipin antikorları, antitrombin 3 eksikliği, hiperhomosisteinemi, protein C ve protein S eksikliği ve Behçet hastalığıdır. Bunlar arasında protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliği az sayıda hastada saptanabilir ve tarama hem teknik; hem de ekonomik olarak kolay değildir (2, 3). Olgumuzda da klinik tablodan sorumlu olan semptomatik protein C eksikliğinin sıklığı genel popülasyonda 1:16000 ile 1:32000 arasındadır. Asemptomatik protein C eksikliği ise 1:200 ile 1:300 arasında değişmektedir. Protein C, trombomoduline bağlanan, trombinle aktive edildiğinde kofaktör olarak protein S ve fosfolipidlerin gerektiği bir reaksiyonla faktör VIIIa ve Xa'nın kofaktör aktivitesini proteoliz yoluyla inhibe eden ve karaciğerde sentezlenen, K vitamini bağımlı bir antikoagulan proteindir (4). Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant kalıtılmakta olup prevalansı %0.2-0.5'dir. Taşıyıcıların %75'i yaşamının herhangi bir döneminde venöz tromboemboli olayı atlattığıdır. Plazma protein C düzeyi ile tromboz riski ilişkilidir. Homozigotlar ise neonatal purpura fulminans veya dissemine intravasküler koagülasyonu ile kaybedilmektedirler. Heterozigot olgularda hiperhomosisteinemi, faktör VIII yüksekliği, faktör V Leiden gibi diğer tromboz risk faktörlerinin de varlığında tromboz riski artmakta ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bizim olgumuzda da protein C eksikliğinin yanında ilave risk faktörü olarak faktör VIII yüksekliği saptandı. Burada faktör VIII yüksekliğinin protein C eksikliğine mi bağlı olduğu yoksa eşlik eden bir patoloji mi olduğu bilinmemekle birlikte izole faktör VIII yüksekliğinin özellikle çocukluk çağı venöz trombozlarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5).



Şekil 2. Transözofajiyal ekokardiyografide sağ atriyumda yoğun spontan ekokontrast görünümü, sağ ventrikülde de triküspid kapak altında 3.2x2.48 cm hareketsiz, sağ atriyumda triküspid kapak annulus köşesinde anterior triküspid kapak tarafında 1.36x1.49 cm boyutlarında hareketli kitleler izlenmekte.

Protein C eksikliği, akkiz olarak karaciğer hastalıklarında, ciddi enfeksiyonlarda veya dissemine intravasküler koagülasyona bağlı, kemoterapi sırasında (özellikle L asparaginaz tedavisinde) veya cerrahi sonrasında da gelişebilmektedir. Olgumuzda özellikle akkiz bir nedeni saptamak üzere karaciğere yönelik yapılan tetkiklerde patoloji saptanmadı. Akkiz protein C eksikliğinde etyolojik neden ortadan kaldırıldıktan sonra plazma protein C düzeyleri normale dönmektedir. Örneğin hepatit ve sepsise bağlı bir kardiyak trombus olgusunda plazma protein C düzeylerinin uygun tedavi ile 18 haftada tamamen normale döndüğü bildirilmiştir (6). Bizim olgumuzda maalesef bu süreye ulaşamamış olmakla birlikte tedavinin 6. haftasında yinelenen protein C düzeyleri hala düşük seyretmekte idi.

Protein C eksikliğinin çok önemli ve sıklıkla unutulmuş bir özelliği de bu hastalarda tek başına başlanan warfarin tedavisinin protein C düzeylerini düşürerek tromboz eğilimini artırmasıdır. Klasik bilgi olarak bu hastalara önce heparin başlanmalı ardından tedaviye warfarin eklenmeli ve böylece tromboz artışı engellenmelidir. Olgumuzda ise tek başına başlanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisiyle klinik düzelmişken tedaviye warfarin eklenmesi hem trombozu artırmış, hem de masif perikard efüzyonuna yol açmıştır. Warfarin K vitamini bağlı faktörlerle birlikte protein C ve S'nin de düzeyini düşürmektedir. Warfarin, tedaviye ilk başlanan dönemde henüz faktör düzeyleri azalmadan yani INR artmadan protein C ve S düzeylerini azaltır; bu dönemde özellikle de bu proteinlerin düzeyleri zaten düşük olan olgularda tromboza yol açabilir. Bu nedenle warfarinin, heparinle birlikte başlanması protein C veya S eksikliği durumlarında daha da önem kazanmaktadır. Protein C eksikliğinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılması da uzun dönemde başarılı bulunmuştur (7, 8). Özellikle yeni bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparinlerin protein C düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (9).

Hastamızın tedavisinde sorgulanabilecek bir diğer faktör de trombolitik tedavinin uygulanmaması olabilir. Sağ kalp kökenli trombusu olup pulmoner emboli kliniği ile başvuran olgularda özellikle trombus hareketsiz ve ufaksa trombolitik tedavi önerilmektedir (10). İntrakardiyak trombus olgularında özellikle de çocuk ve genç erişkinlerde altta bir koagulopati yatabileceğinden trombolitik tedavinin dikkatli uygulanması ve ajan olarak da doku plazminojen aktivatörünün seçilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir. Trombolitik tedavi öncesi yine

çocuk ve genç erişkinlerde ekokardiyografik kitlenin tanısında mutlaka intrakardiyak tümörün ekarte edilmesi gerekmektedir. Bizim olgumuzda ise ekokardiyografik olarak trombus tanısı koymamıza rağmen trombolitik tedavi uygulayamamızın nedenleri intrakardiyak trombusun büyük ve multipl olması ve hastanın genel durumunun bozuk olması idi.

Sonuç olarak, sağ kalp kökenli intrakardiyak trombusa bağlı pulmoner emboli kliniği ile başvuran hastalarda mutlaka akla trombofililer getirilmeli ve özellikle de plazma protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri ölçülmelidir. Tedavinin başından itibaren de protein C eksikliği olasılığı düşünülerek bu hastalara tek başına warfarin başlanmamalıdır.

Kaynaklar

1. Bick RL. Hereditary and acquired thrombophilia. Part I. Preface. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 251-3.
2. Konstantinides S, Kasper W. Pulmonary embolism. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology*. 1st ed. London: Mosby; 2001 p. 5.18.1-5.18.10
3. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367-73.
4. Harker LA. Thrombotic disorders. In: Beers MH, Berkow R, editors. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Whitehouse Station, N.J. USA: Merck Research Laboratories; 1999. p.918-9.
5. Kurekci AE, Gokce H, Akar N. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Pediatr Int* 2003;45:159-62.
6. Ozkutlu S, Ozbarlas N, Saraclar M, Oztunc F. Left ventricular thrombosis due to acquired protein C deficiency diagnosed by two-dimensional echocardiography. *Jpn Heart J* 1992;33:253-8.
7. Monagle P, Andrew M, Halton J, et al. Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1998; 79:756-61.
8. Pescatore SL. Clinical management of protein C deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:431-9.
9. De Lorenzo F, Newberry D, Scully M, et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J* 2002;143:689.
10. Yeh KH, Hung KC, Lin FC, Yeh SJ, Wu D. Successful lysis of right and left heart thrombus by tissue plasminogen activator. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:91-6.