

Mitralis billentyűvegetáció ritka oka: Libman–Sacks-endocarditis

Grátz Szandra¹, Pelyhe János², Alizadeh Hussain³, Sütő Gábor⁴,
Tornóczki Tamás⁵, Kálmán Endre⁵, Szabados Sándor¹, Cziráki Attila¹, Faludi Réka¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

²Nagyatádi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Nagyatád

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Grátz Szandra, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13., E-mail: gratzszandra@gmail.com

Mitralis billentyűvegetáció okozta szívelégtelenség ritka esetét mutatjuk be. A 43 éves nő anamnézisében trombotikus események szerepeltek. Dyspnoe háttérében echokardiográfiával súlyos mitralis regurgitáció és a mitralis mellső vitorlán egy 2 cm-es terime került leírásra. A beteg gyulladáshoz kapcsolódó paraméterei enyhén emelkedettek voltak, hemokultúrából kórokozó nem tenyésztett ki. Kettősszálú DNS és antifoszfolipid antitestek jelenléte alapján SLE és szekunder antifoszfolipid szindróma igazolódott. Kortikoszteroid és chloroquin terápia mellett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterei regrediáltak. Kompenzált állapotban mitralis biológiai műbillentyű-beültetés történt. A makroszkóposan vegetációnak imponáló képlet szövettani feldolgozása nem bakteriális eredetű trombotikus endocarditist igazolt. Ennek háttérében autoimmun betegségének oki szerepe volt feltételezhető (*Libman–Sacks-endocarditis*). Így a műtétet követően K-vitamin-antagonistával antikoaguláltak. Immunológiai és kardiológiai gondozás mellett a beteg jelenleg is panaszmentes. Az irodalmi adatok alapján SLE-ben ritka a hasonló méretű vegetáció és a súlyos kórlefolyás. A kórkép infektív endocarditistól való elkülönítése differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet.

Kulcsszavak: mitralis regurgitáció, szívelégtelenség, Libman–Sacks-endocarditis, antifoszfolipid szindróma, SLE

Mitral valve vegetation with a rare etiology: Libman-Sacks endocarditis

A special case of heart failure is presented, caused by mitral valve vegetation. Previous medical history of the 43 years old woman includes thrombotic episodes. In the background of her dyspnea severe mitral regurgitation and a 2 cm large mass on the anterior mitral leaflet were reported with echocardiography. Her inflammatory markers were slightly elevated. Blood cultures were negative. Based on her anti-double-stranded DNA and antiphospholipid antibody positivity, SLE and secondary antiphospholipid syndrome were diagnosed. Corticosteroid and chloroquin therapy resulted in improvement of the inflammatory markers. In compensated status biological mitral valve was implanted. The mass macroscopically appeared as a vegetation but histopathological analysis revealed nonbacterial thrombotic endocarditis. The causal role of her autoimmune disease was supposed (*Libman-Sacks endocarditis*). Therefore, after the surgery she was anticoagulated with vitamin K antagonist. Recently, due to the continuous immunologic and cardiologic care, the patient is symptomless. Such large vegetation and severe clinical picture is rarely reported in the literature in SLE. The differentiation of this disorder from infective endocarditis may be a diagnostic problem.

Keywords: mitral regurgitation, heart failure, Libman-Sacks endocarditis, antiphospholipid syndrome, SLE

Bevezetés

1924-ben *Libman* és *Sacks* írta le először endocarditis azon formáját, amely non-bakteriális, verrucosus vegetációt okoz (1). A non-bakteriális trombotikus endocarditis vagy más néven endocarditis marantica háttérében gyakran áll malignus alapbetegség. Továb-

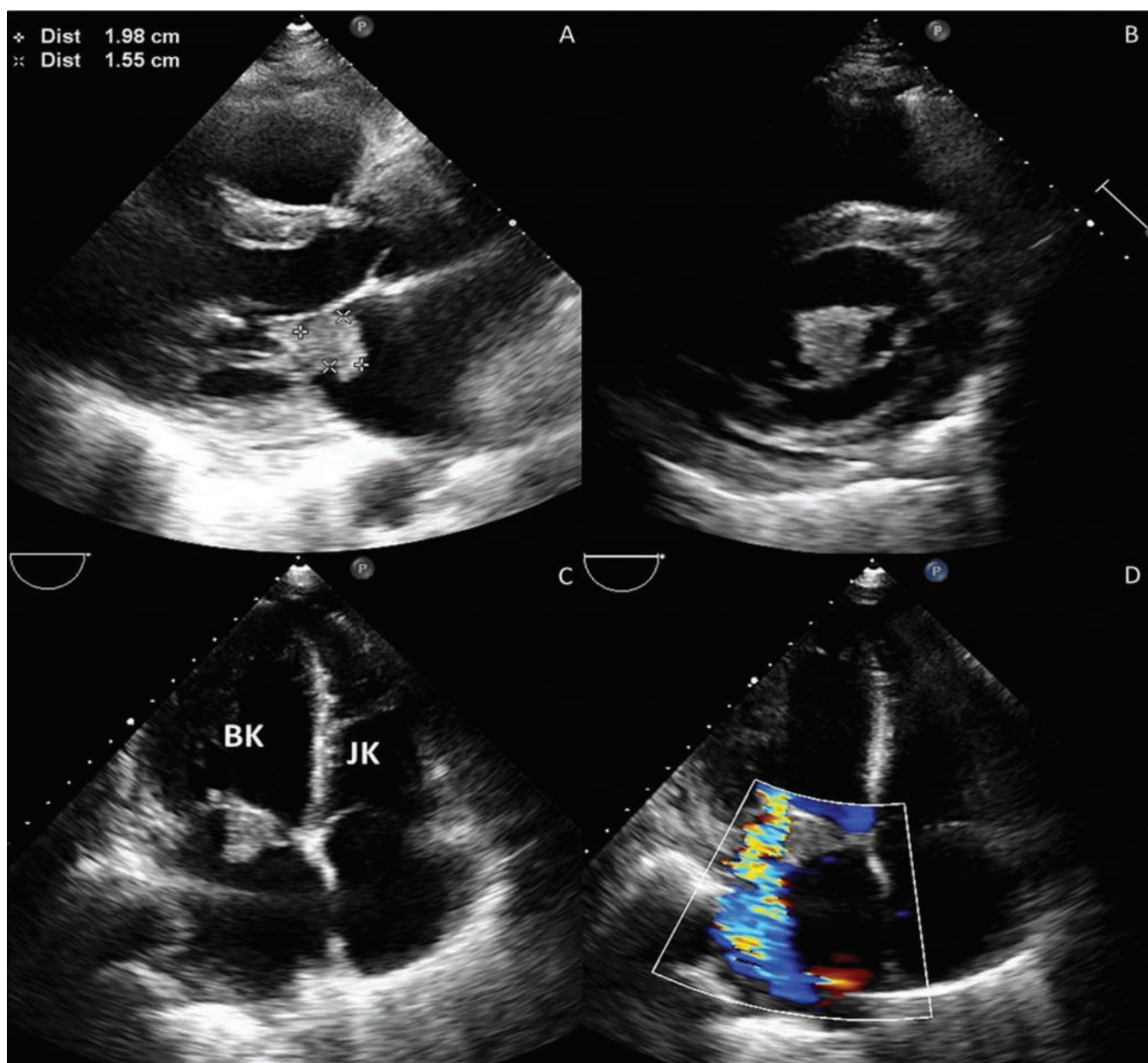
bi etiológiai faktorként mieloproliferatív betegség, diszszeminált intravaszkuláris koaguláció, szepszis, égés, tuberkulózis, AIDS szerepelhetnek. A jelenség gyakran társul olyan autoimmun betegségekhez is, mint a szisztémás lupus erythematosus (SLE) vagy az antifoszfolipid szindróma (2).

Esetismertetésünk célja bemutatni egy súlyos mitralis regurgitációt okozó non-bakteriális trombotikus endocarditist, amelynek háttérében SLE-t és szekunder antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltunk.

Esetismertetés

A 43 éves nőbeteg családi anamnézisében hematológiai, illetve immunológiai betegség nem szerepel. Kórtörténetéből direkt Coombs- és hidegagglutinin-pozitivitás, 30 éves korában mélyvénás trombózis, 36 évesen cerebrális vénás trombózis, illetve 2 alkalommal spontán vetélés emelendő ki. 40 éves korában inferior ST-elevációs miokardiális infarktus miatt a területileg

illetékes megyei kórházban akut koronarográfián esett át. Dokumentációja alapján a Cx-OM-ág okklúziója igazolódott, stentbeültetésre nem került sor. A visszatérő trombotikus események miatt hematológiai kivizsgálás is történt. Ennek során az V. faktor *Leiden*-mutációját kizárták. További diagnosztikus lépésekre akkor nem került sor, ám trombofília klinikai gyanúja miatt K-vitamin-antagonistával tartósan antikoaguláltak. A későbbiekben a beteg kérésére, heves menstruációs vérzéseire való tekintettel, rivaroxabanra állították át. 2015 áprilisában dyspnoes panaszok miatt került felvételre a területileg illetékes városi kórházba. Panaszai háttérében mitralis regurgitáció talaján kialakult szívelégtelenséget vélelmeztek. Echokardiográfia során ekkor vastagabb mitralis mellső vitorlát írtak le. Diure-



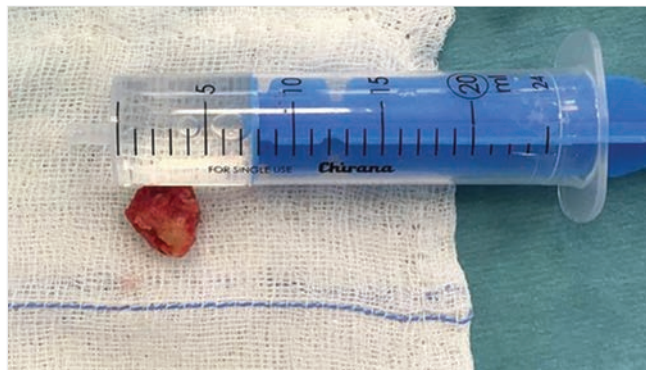
1. ÁBRA. Libman–Sacks-endocarditis transthoracalis echokardiográfiai képe. A mitralis mellső vitorlához kapcsolódó terime jól vizualizálható parasternalis hossztenyeli (A) és rövidtenyeli (B) valamint csúcsi négyüregi nézetből (C) is. Color Dopplerrel súlyos fokú mitralis regurgitáció látható (D). (BK: bal kamra, JK: jobb kamra)

tikum bevezetését követően keringése kompenzálható volt, ám 5 hónappal később ismét dekompenzációs panaszok miatt került felvételre. Ekkor echokardiográfiával súlyos fokú mitralis regurgitáció és a mitralis mellső vitorlán egy 2 cm-es terime került leírásra. Endocarditis gyanúja miatt kérték átvételét klinikánkra.

Felvételekor nyugalmi dyspnoét, hepatomegaliát észleltünk. Echokardiográfiás vizsgálata kiterjedt inferior akinézist, mérsékelten csökkent szisztolés balkamra-funkciót (EF 40%), megtartott jobbkamra-funkciót (TAPSE 20 mm) igazolt. Jelentős, excentrikus, poszterior irányú mitralis (MI III-IV) regurgitációt találtunk. Mitralis stenosis nem volt igazolható. TEE-vizsgálattal sem találtunk mitralis prolapsusra utaló jelet. A mitralis mellső vitorla pitvari felszínén 2 cm-es, a vitorlával együtt mozgó képlet volt azonosítható, amely vegetációnak, thrombusnak, illetve billentyűtumornak egyaránt megfelelhetett (1. ábra). Közepes fokú tricuspidalis (II-III) regurgitációt, emelkedett számított jobb kamrai szisztolés nyomást (54 Hgmm), tág vena cava inferiort (20 mm) találtunk, kétoldali hydrothorax mellett. Laboratóriumi eredményeiből mikrociter anémia (hgb 86 g/l, htk 27%, MCV 67 fl) és enyhén emelkedett gyulladássos paraméterek (CRP 14,7 mg/l, fvs. 10,400 G/l, We: 58 mm/h) emelendők ki. Hemokultúrából kórokozó nem tenyésztett ki. A minimálisan emelkedett CRP, a negatív mikrobiológiai vizsgálatok, illetve az anamnézisben szereplő trombotikus események alapján felmerült antifoszfolipid szindróma lehetősége. Immunszerológiai vizsgálatokat végeztünk. Lupus antikoaguláns pozitívítás, anticardiolipin, anti-B₂-glikoprotein és kettősszálú DNS elleni antitestek jelenléte alapján antifoszfolipid szindróma, illetve aktív SLE igazolódott. Immunológiai konzílium alapján kis dózissú kortikoszteroid és chloroquin terápia került bevezetésre. Így gyulladássos paraméterei részben regrediáltak (CRP: 3,3 mg/l, fvs. 6,980 G/l), míg magas süllyedése perzisztált (We 80 mm/h). A szisztolés szívelégtelenség gyógyszeres terápiáját felépítve keringése kompenzálható volt. Anémiája miatt transfúzióra szorult.

Góckutatást és negatív eredményű koronarográfiát követően extracorporalis keringésben a károsodott mitralis billentyű eltávolítása és biológiai műbillentyű (Edwards Lifesciences 27 mm) beültetés történt. A súlyosan hegesedett mitralis mellső vitorlán makroszkóposan vegetációnak imponáló képletet találtak (2. ábra), amelynek mikrobiológiai vizsgálata során kórokozó nem volt azonosítható. Szövettani feldolgozása nem bakteriális eredetű trombotikus endocarditist igazolt (3. ábra). Ennek hátterében autoimmun betegségének oki szerepét feltételeztük (Libman–Sacks-endocarditis).

A műtétet követően mérsékelten csökkent balkamra-funkció (EF 45%), jó biológiai műbillentyű-funkció és enyhe tricuspidalis regurgitáció volt látható. Tekintettel az antifoszfolipid szindrómára, hematológiai konzílium véleménye alapján K-vitamin-antagonistával antikoaguláltak. A betegnél szteroid indukálta diabetes mellitus alakult ki, kis

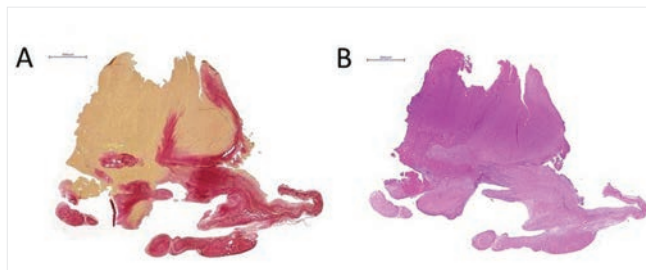


2. ÁBRA. A műtét során a mitralis mellső vitorláról 2,1×1,2×0,7 cm-es, szürkés-barnás, granulált szerkezetű, vegetációnak imponáló képlet került eltávolításra. A műtét során készült felvételen ennek egy részlete (1,5×1,5×1 cm) látható

dózisú inzulinkezelésre szorul. Rendszeres immunológiai és kardiológiai gondozás alatt áll és jelenleg is panaszmentes. Biológiai műbillentyűjén normális gradiens mérhető, a billentyű degeneratív elváltozásának nincs jele.

Megbeszélés

Az antifoszfolipid szindróma szisztémás autoimmun betegség, amely előfordul önálló (primer) formában, vagy más autoimmun kórképek, típusosan az SLE részjelenéseként. A kórképet antifoszfolipid antitestek jelenléte, ismétlődő artériás és vénás tromboembóliás események és rekurrens vetélés jellemzik, ahogy ez betegünk esetében is jellegzetes volt. A kardiovaszkuláris rendszerben akcelerált ateroszklerózis és billentyűérintettség (Libman–Sacks-endocarditis) formájában jelenhet meg. A keringő antifoszfolipid-antitestek direkt proinflammatorikus és prokoaguláns hatást fejtenek ki az endotheliális felszínen. SLE-vel társuló esetekben az ateroszklerózis még kifejezettebb, mivel számos „hagyományos” rizikófaktor (hipertónia, hyperlipidaemia, csökkent fizikai aktivitás) is jelen van. A szokásosnál



3. ÁBRA. Az eltávolított mitralis billentyű és a hozzá rögzülő terime szövettani feldolgozása. Van Gieson picrofuchsin festés történt a kollagéntartalom kimutatására. A billentyűhöz kapcsolódó terime sárgás színű, nem tartalmaz kollagént (A). Hematoxin-eozin festéssel a sejtmagvak kékeslilára festődnek. A terime magas fibrin tartalmú, acellularis (B). (Keresztmetszeti felvétel, 1× nagyítás, méretvonal: 2000 µm)

fiatalabb életkorban kialakuló alsó végtagi érszűkület, agyi vaszkuláris esemény vagy akut koronária szindróma háttérben gyakran igazolódik antifoszfolipid szindróma. A kórképben a hagyományos rizikófaktorok agresszív kezelése (aszpirin, statin) mellett antimaláriás szerek alkalmazása jön szóba. A trombotikus eseményen átesett betegeknél orális antikoaguláns terápia beállítása szükséges (3, 4).

Az iszkémiás szívbetegség előfordulási gyakorisága antifoszfolipid szindróma és SLE jelenléte esetén 4-8-szoros az egészséges populációhoz képest. Kialakulásában az ateroszklerózis mellett olyan egyéb mechanizmusok is szerepet játszanak, mint a koronáriákat érintő arteritis, trombozsis, embólia vagy spazmus. SLE-ben az ateroszklerotikus talajon kialakuló első akut koronária szindrómás esemény idején a betegek átlagos életkora 53 évre tehető. Fiatalabb korban elsősorban koronariatrombozsis áll a háttérben, azonban a két mechanizmus nem választható élesen külön (5). Esetünkben, mivel a műtét előtt történt koronarográfia nem igazolt ateroszklerotikus léziókat, feltételezhetjük, hogy trombotikus mechanizmus állt a miokardiális infarktus háttérében.

A *Libman–Sacks-endocarditis* non-bakteriális verrucosus endocarditis, amit ma az SLE részjelenségének tartanak. Antifoszfolipid-antitestek jelenlétében a kórkép gyakoribb és súlyosabb. A *Moyssakis és munkatársai* által végzett tanulmányban egy SLE miatt kezelt betegcsoport 11%-ában volt igazolható transthoracalis echokardiográfiával billentyűvegetáció. A vizsgált 342 beteg közül azonban csupán 2 esetben fordult elő vegetáció okozta súlyos fokú, billentyűműtétet igénylő mitralis regurgitáció (6). Ennek gyakoriságát más tanulmány 4-6%-ra teszi (7). A kórképben a vegetáció predilekciós helye a mitralis billentyű, amelyen általában regurgitációt okoz. Ezt követi gyakoriságban a mitralis stenosis, illetve az aortabillentyű érintettsége, de az endocardium bármely területén kialakulhat a non-bakteriális vegetáció. A verrucosus jellegű felrakódások típusosan a mitralis billentyű kamrai felszínén jelennek meg, míg esetünkben érdekes módon, a pitvari felszínen alakult ki a vegetáció. A felrakódások mobilisak lehetnek, így előfordul cerebrális és koronária embolizáció is. A vegetációk mérete egy post-mortem tanulmány alapján 0,2 és 2,5 cm között változhat (8). A betegek többsége panaszmentes, de olykor akut infektív endocarditist utánzó kép is előfordul, lázzal, ízületi fájdalommal és új keletű szívzörejjel. A jelentősen emelkedett gyulladási paraméterek, illetve a pozitív hemokultúra az infektív endocarditis diagnózisát erősítik meg. Bonyolítja a képet, hogy a verrucosusan degenerált billentyűkön valódi infektív endocarditis is kialakulhat.

*Libman–Sacks-endocarditis*ben az SLE immunosuppresszív kezelése és az antifoszfolipid szindrómás betegek antikoagulálása javasolható. Előrehaladott billentyűdeformitás esetén műtéti megoldás jön szóba. Billentyűmegtartó műtét csak immunosuppresszív kezelés mellett stabilnak tekinthető fiatal betegnél, relatíve

intakt billentyű esetén javasolható, mivel aktív SLE-ben a billentyű gyors degradációja (kalcifikáció és fibrózis) következhet be. A műbillentyű típusának megválasztása kihívást jelent, egyéni mérlegelést igényel: Korábban több trombotikus eseményen átesett betegeknél a mechanikus műbillentyű-trombozsis kialakulásának veszélye magas. Ezzel szemben biológiai műbillentyűnél idő előtti degradáció, akár perforáció is megjelenhet az alapbetegség szövődményeként. Általánosságban antifoszfolipid szindrómával társuló SLE-ben mechanikus műbillentyű-beültetés csak kis trombotikus rizikó esetén javasolt, illetve amennyiben a mitralis bioprotézis-kalcifikáció esélye nagyon megnövekedett, mint például SLE okozta veseérintettség jelenlétében (9). Mérlegelve az anamnesztikus és irodalmi adatokat, betegünk esetében biológiai műbillentyű-beültetés mellett döntöttünk. Bár a beteg korábban új típusú orális antikoaguláns szerrel (NOAC) volt antikoagulálva, K-vitamin-antagonistára állítottuk be a műtét után, mivel még nem került egyértelműen bizonyításra, hogy a NOAC-ok megbízhatóan alkalmazhatók antifoszfolipid szindrómában. Különösen vitatják használhatóságukat olyan betegek esetében, akiknek nemcsak vénás, hanem artériás trombotikus esemény is szerepel az anamnézisében (10). Kis dóziszú szteroid és K-vitamin-antagonista kezelés mellett a 26 hónapos követési idő során nem észleltünk műbillentyű-destrukcióra, diszfunkcióra utaló jelet a betegnél.

Irodalom

1. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701–737. <https://doi.org/10.1001/archinte.1924.00110300044002>
2. Hesselink DA, Van Der Klooster JM, Schelfhout LJ, et al. Non-bacterial thrombotic (marantic) endocarditis associated with giant-cell arteritis. *Eur J Int Med* 2001; 12: 454–458. [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(01\)00147-9](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(01)00147-9)
3. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 691–696. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2202oa>
4. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, et al. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 126–130. <https://doi.org/10.1007/s12016-008-8113-y>
5. Guo Y, Li Y, Jia Y. Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Coronary Artery Disease: A Matched Study. *Adv Pharmacoevidemol Drug Saf* 2015; 4: 173. <https://doi.org/10.4172/2167-1052.1000173>
6. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120: 636–642. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.024>
7. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006; 45: iv8–iv13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei308>
8. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, et al. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Clinicopathologic Study of a Necropsy Series. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 493–500. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(07\)60190-X](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(07)60190-X)
9. Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC, et al. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: a report of four cases and a systematic review of the literature. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-13>
10. Sciascia S, Lopez-Pedraza C, Cecchi I, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2016; 55: 1726–1735. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev445>