



Mitralna i trikuspidalna valvuloplastika u bolesnice s mijelodisplastičnim sindromom

Mitral and tricuspid valvuloplasty in a patient with myelodysplastic syndrome

Delfa Radić-Krišto^{1,4✉}, Inga Mandac Rogulj¹, Biljana Jelić-Puškaric², Helena Jerkić², Gordana Kaić², Anita Škrtić⁵, Viktor Zatezalo¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur

²Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur

³Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁵Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur

Deskriptori

MJELODISPLASTIČNI SINDROM – komplikacije; INSUFICIJENCIJA MITRALNOG ZALISTKA – kirurgija, komplikacije; INSUFICIJENCIJA TRIKUSPIDALNOG ZALISTKA – kirurgija, komplikacije; VALVULOPLASTIKA; POSLJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – etiologija; KOMORBIDITET; ISHOD LIJEČENJA

Descriptors

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – complications; MITRAL VALVE INSUFFICIENCY – complications, surgery; TRIKUSPIDAL VALVE INSUFFICIENCY – complications, surgery; HEART VALVE PROSTHESIS IMPLANTATION; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – etiology; COMORBIDITY; TREATMENT OUTCOME

SAŽETAK. Mijelodisplastični sindrom (MDS) klonska je bolest matične hematopoetske stanice, koja se očituje poremećenom proliferacijom, diferencijacijom i sazrijevanjem hematopoete te displastičnim promjenama u koštanoj srži. U kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima bolesnika s MDS-om dominira anemija, nešto rjeđe neutropenija ili trombocitopenija različitih stupnjeva težine. Kardiokirurški zahvat u bolesnika s MDS-om velik je izazov jer su neutropenija i trombocitopenija vodeći uzroci infekcija i krvarenja tijekom operacije. Malen je broj izvješća u literaturi koja opisuju kardiokirurški zahvat u bolesnika s MDS-om. Prikazujemo 66-godišnju bolesnicu s MDS-om kod koje je uspješno izvedena rekonstrukcija mitralnog i trikuspidalnog srčanog zalistka. Bolesnica se javila u hitnu službu zbog otežanog disanja, opće slabosti i znakova srčanog popuštanja. Radiološkom obradom verificirani su obostrani pleuralni izljev, izraženije lijevo, i povećana sjena srca s naglašenim vaskularnim hilusima. Daljnjom obradom dokazane su mitralna i trikuspidalna insuficijencija teškog stupnja pa je bolesnica operirana, a pet godina nakon zahvata ima dobru kvalitetu života. Multidisciplinarnom suradnjom kardiologa, hematologa, anesteziologa i kardiokirurga u bolesnice je uspješno izveden kirurški zahvat rekonstrukcije mitralne i trikuspidalne valvule. Ovaj prikaz bolesnice upućuje na važnost multidisciplinarnog pristupa specifičnoj i ranjivoj grupi bolesnika s MDS-om i kardiovaskularnim komorbiditetima.

SUMMARY. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease of mutated hematopoietic stem cells characterized by abnormal hematopoietic differentiation and dysplastic bone marrow changes. MDS usually tends to present with anemia, less often with neutropenia and thrombocytopenia of varying degrees. Cardiac surgery in MDS patients is a major challenge because neutropenia and thrombocytopenia are the leading causes of infection and bleeding during the procedure. There are only a few reports of cardiovascular surgery in patients with MDS. We are presenting a 66-year-old MDS patient with a successful reconstruction of the mitral and tricuspid heart valve. The patient presented in the Emergency department with weakness and dyspnea. Radiological workup verified 3rd stage heart failure. Severe mitral and tricuspid insufficiency was verified, after which the patient underwent cardiac surgery, and five years after the procedure has good quality of life. Through the multidisciplinary collaboration of cardiologists, hematologists and cardiac surgeons an operative reconstruction of mitral and tricuspid valve was successfully performed. This case indicates the need for multidisciplinary care for the specific and vulnerable group of MDS patients with cardiovascular comorbidities.

Mijelodisplastični sindrom (MDS) heterogena je grupa klonskih bolesti matične hematopoetske stanice karakteriziranih neučinkovitom hematopoezom koja se morfološki očituje displazijom, citopenijom u perifernoj krvi te povišenim rizikom od transformacije bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Približno 20 – 30% bolesnika s MDS-om progredira u akutnu mijeloidnu leukemiju koja je udružena s lošijim preživljenjem.¹ Incidencija MDS-a iznosi 3 – 4 oboljela na 100.000 stanovnika na godinu, učestalost bolesti raste s dobi, a medijan dobi jest 68 – 70 godina. Uzrok nastanka MDS-a nepoznat je, a u oko 10% bolesnika može se povezati s prijašnjom izloženosti citostatskom

liječenju, radioterapiji ili transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica ili solidnih organa.² Dijagnoza se postavlja na temelju citološke analize aspirata koštane srži, biopsije kosti i citogenetičke analize. Za određivanje stupnja rizika od bolesti, uz poznavanje kliničkih i laboratorijskih parametara, potrebna je citogenetička analiza.³

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Delfa Radić-Krišto, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb; e-mail: delfa.radic.kristo@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Prema klasifikaciji SZO-a, razlikujemo nekoliko podtipova MDS-a: MDS s jednolinijskom displazijom (MDS-SLD), MDS s višelinijom displazijom (MDS-MLD), MDS s jednolinijskom displazijom i prstenastim sideroplastima (MDS-RS-SLD), MDS s višelinijom displazijom i prstenastim sideroplastima (MDS-RS-MLD), MDS sa suviškom blasta tipa 1 i tipa 2 (MDS-EB1 i MDS-EB2), MDS s izoliranim del(5q), neklasificirani mijelodisplastični sindrom (MDS-U) te MDS dječje dobi. Najčešći je MDS s jednolinijskom displazijom i različitim stupnjevima citopenije jedne ili dviju hematopoetskih loza.⁴ Sveukupno preživljenje bolesnika s MDS-om ovisi o podtipu bolesti, a može se procijeniti međunarodnim prognostičkim indeksima.⁵ Zbog iznimno heterogenoga prirodnog tijeka bolesti odluka o načinu liječenja, kao i o vremenu njegova početka često je izazov. Budući da se bolest javlja u kasnijoj dobi, raste i incidencija brojnih komorbiditeta, pa tako i srčanožilnih. Malen je broj studija koje pokazuju rezultate kardiokirurških zahvata u bolesnika s MDS-om. U većine je zbog bolesti koronarnih arterija potrebno aortokoronarno premoštenje.^{6–8} Samo je nekoliko pojedinačnih prikaza bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom kod kojih je učinjen kirurški zahvat rekonstrukcije aortalne ili mitralne valvule, jer opsežan zahvat često dovodi do krvarenja te infektivnih komplikacija.^{9–19} Dosad je u literaturi opisan samo jedan prikaz istodobnog izvođenja mitralne i trikuspidalne valvuloplastike.

Prikaz bolesnice

U Zavod za kardiologiju primljena je 66-godišnja žena s kliničkom slikom srčanog popuštanja te obostranim pleuralnim izljevom.

U bolesnice je šest godina prije verificiran MDS, podtipa MDS-SLD (MDS s jednolinijskom displazijom). Liječena je povremenim transfuzijama koncentrata eritrocita zbog čega se u bolesnice razvila sekundarna hemokromatoza. Od komorbiditeta bolesnica je imala hipotireozu i šećernu bolest tipa 2. U kolovozu 2011. hospitalizirana je zbog otežanog disanja i srčanog popuštanja klase III prema klasifikaciji NYHA-e. Rendgenskim snimanjem srca i pluća prikazani su obostrani pleuralni izljev i povećana sjena srca. Fizičkim pregledom utvrđene: frekvencija disanja 22 ud./min, vrijednosti tlaka RR 110/70 mmHg, frekvencija srca 88 otk./min. Auskultacijom srca čuo se sistolički šum nad prekordijem 4/6, a auskultacijom pluća ustanovljeno je bazalno obostrano nečujno disanje.

Vrijednosti laboratorijskih nalaza bile su: leukociti $3,0 \times 10^9/L$, (neutrofilni $1,8 \times 10^9/L$); eritrociti $2,53 \times 10^{12}/L$; Hb 74 g/L; Hct 0,24; Tr $276 \times 10^9/L$; moždani natriuretski peptid BNP – 1804 ng/L (ref. vrijednost < 100), enzim laktat dehidrogenaza 343 U/L. Ostali su biokemijski i koagulacijski parametri bili uredni. Ana-

lizom diferencijalne krvne slike leukocita blasti nisu bili nađeni. Kromosomskih abnormalnosti nije bilo. Međunarodni prognostički indeks bio je nizak (IPS 0).

Transtorakalnom ehokardiografijom opisani su normalno dimenzioniran lijevi ventrikul i granična sistolička funkcija posljedično hipokineziji septuma i bazalnog dijela lijeve stijenke. Izmjerena ejekcijska frakcija (EF) lijevog ventrikula iznosila je 50%, uz dijasoličku disfunkciju tipa restriktivnih smetnja gr. III/IV. Zadebljali kuspisi mitralnog zalistka doimali su se retrahirano uz inkompletnu apoziciju i formiranje teške mitralne regurgitacije te razvijenu tešku trikuspidalnu regurgitaciju s tlakom u plućnoj arteriji na oko 45 mmHg. Količina perikardijalnog izljeva bila je minimalna, bez hemodinamskih reperkusija.

S obzirom na tešku valvularnu bolest koja je nalagala kardiokirurško liječenje, bolesnici je preoperativno učinjena koronarografija kojom su prikazane uredno prohodne epikardijalne krvne žile, a ventrikulografski je utvrđena mitralna insuficijencija drugog do trećeg angiostupnja. Sistolička funkcija lijevog ventrikula bila je očuvana. Slijedom dogovora kardiokirurga i hematologa te iznimne zainteresiranosti bolesnice izveden je kirurški zahvat uz prihvaćanje svih njegovih mogućih rizika.

Bolesnica je operirana krajem studenoga 2011. godine. Rekonstrukcija mitralnog zalistka učinjena je s prstenom *Carpentier-Edwards C-E Physio* veličine 26 mm, a rekonstrukcija trikuspidalnog zalistka s prstenom *Edwards MC3 Tricuspid Annuloplasty system* veličine 28 mm. Postoperativno, bolesnica je bila u nodalnome srčanom ritmu, što je iziskivalo privremenu potporu elektrostimulatorom. U ranome postoperativnom tijeku iz nodalnog se ritma razvila fibrilacija atrijsa s tahiaritmijom klijetka koja je liječena amiodaronom. Zbog krvarenja na torakalni dren provedena je kirurška revizija prsišta i hemostaza. Poslije nije bilo kliničkih ni laboratorijskih znakova krvarenja. Bolesnica je tijekom kirurškog zahvata dobila 8 doza eritrocita, 8 doza trombocita te antibiotsku profilaksu. Peti postoperativni dan postala je febrilna uz leukocitozu u krvnoj slici. Učinjenom mikrobiološkom obradom krvi i urina nije nađen izolat.

Zbog progresije pleuralnog izljeva unatoč diuretskoj terapiji jedanaesti postoperativni dan učinjena je pleuralna punkcija kojom je evakuirano 1900 mL bistroga pleuralnog izljeva. Citološka analiza izljeva nije pokazala patološki supstrat, a njegovom mikrobiološkom analizom nije nađen mikrobiološki izolat.

Postoperativna ehokardiografija prikazala je uredne dimenzije lijeve klijetke s reduciranom sistoličkom funkcijom, EF 35% posljedično diskineziji septuma uz površinu mitralne valvule (MVA) od 2,7 cm² i bez vidljiva paravalvularnog protoka, a nad trikuspidalnim zalistkom bila je vidljiva blaga do umjerena regurgita-

cija bez porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji. Bolesnica je otpuštena kući 35. dan nakon kirurškog zahvata, bez znakova infekcije, uz preporuku za uzimanje niskih doza beta-blokatora, ramiprila u kombinaciji s hidroklorotijazidom, antikoagulantne terapije te antibiotske profilakse.

Godinu dana poslije operacije u bolesnice je došlo do kliničkog poboljšanja, NYHA-ina klasa bila je I sa zaostalom fibrilacijom atrijske. Kontrolna ehokardiografija nakon godinu dana pokazala je oporavak srčane funkcije, EF 55% posljedično oporavku kinetike septuma s urednom funkcijom mitralnog zalistka i blagim TR-om bez porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji. Bolesnica je još pet godina imala dobru kvalitetu života.

Rasprava

Katkad je teško donijeti odluku o opravdanosti kardiokirurškog zahvata u bolesnika s MDS-om jer medijan sveukupnog preživljenja tih bolesnika varira od nekoliko godina do nekoliko mjeseci, ovisno o podtipu bolesti, dobi, stupnju pancitopenije, broju blasta u perifernoj krvnoj slici, o citogenetičkim promjenama, kao i o ostalim prognostičkim parametrima te komorbiditetima bolesnika.^{1–5} Postotak komplikacija pri kirurškom zahvatu raste s dobi, a bolesnici s MDS-om i zbog prirode bolesti imaju povišen rizik od komplikacija za vrijeme zahvata i poslije njega. Kardiokirurški zahvati u bolesnika s MDS-om rijetki su, uglavnom je riječ o aortokoronarnom premoštenju ili zamjeni aortalne ili mitralne valvule.^{6–18} Operativni je postupak kompleksan. Ako bolesnik i preživi zahvat, postoji mogućnost postoperativnih komplikacija, kao i pogoršanja MDS-a. Iako je MDS u naše bolesnice bio stabilan više od 6 godina, srčano popuštanje uzrokovano promjenama na srčanim zalisticima znatno je smanjilo kvalitetu njezina života.

Dosad nije objavljena nijedna veća studija s prikazom liječenja bolesnika s MDS-om kod kojih je izveden kardiokirurški zahvat. Taguchi i suradnici objavili su pregledni rad koji je pokazao da je kardiokirurški zahvat dosad učinjen u samo 13 bolesnika s MDS-om.¹⁸ Uglavnom su to bile aortokoronarne prenosnice. Objavljeni su i pojedinačni prikazi bolesnika s kirurškim zahvatima zamjene aortalne ili mitralne valvule.^{9–18} Dayyani i suradnici analizirali su najčešće uzroke smrti bolesnika s MDS-om u skupini od 273 bolesnika s MDS-om niskog rizika i zaključili da su to najčešće infekcije (38%), transformacija u akutnu mijeloidnu leukemiju (15%) te krvarenja (13%).¹⁹ Nekoliko je studija analiziralo perioperativni mortalitet i morbiditet pri kardiovaskularnim operacijama te je pokazano da je morbiditet veći kod trombocitopenije (trombociti < 50 × 10⁹/L), u starijih od 60 godina te pri hitnom kirurškom zahvatu kada se bolesnika ne može odgovarajuće pripremiti.²⁰

Iako je neutropenija vjerojatno glavni predisponirajući čimbenik, mogući uzrok infekcija jest i preopterećenje željezom zbog transfuzija eritrocita. Višak slobodnog željeza narušava prirodnu otpornost na infekcije putem složenih mehanizama uključujući inhibiciju IFN-gama, TNF-alfa, IL-12, stvaranje dušikova oksida i oštećenje funkcija makrofaga, neutrofila i T-stanica.^{21,22} Još nema jasnog stajališta o primjeni čimbenika rasta granulocita (G-CSF) u profilaksi i liječenju infekcija kod bolesnika s MDS-om, a dosadašnje preporuke odnose se na primjenu G-CSF-a kod bolesnika niskog i intermedijarnog rizika prema R-IPSS-u.^{3,19}

Poremećaji koagulacije, s trombocitopenijom ili bez nje, česti su u bolesnika s MDS-om. Vrijednost trombin-antitrombinskog kompleksa, koji je udružen s kroničnom aktivacijom koagulacije, viša je u bolesnika s MDS-om, kao i disfunkcija trombocita iako broj trombocita može biti normalan.²³ Poremećaj koagulacije pri kardiokirurškim zahvatima uglavnom je uzrokovan kontaktom krvi s komponentama u krugu izvantjelesne cirkulacije aktiviranjem više sustava, uključujući trombocite i kalikrein-kininski sustav.²⁴

Zaključak

Kirurški zahvati kod bolesnika s MDS-om velik su izazov, jer su anemija, trombocitopenija i neutropenija kao osnovne značajke sindroma vodeći uzrok infekcija i krvarenja tijekom zahvata te infektivnih komplikacija nakon njega.

Multidisciplinarnom suradnjom i timskim radom hematologa, kardiologa, kardiokirurga i ostalih koji su uključeni u preoperativnu i postoperativnu skrb za bolesnika s MDS-om kirurški se zahvat može izvesti svodeći pritom rizik od komplikacija na najnižu razinu.

LITERATURA

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(19):1872–85.
2. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352(6):536–8.
3. Gredelj Šimec Nj, Kaić G, Škrtić A i sur. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. *Liječ Vjesn* 2017;139:1–11.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R i sur. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J i sur. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–65.
6. Yamagishi T, Fuse K, Saito T i sur. Successful coronary bypass grafting for a patient with myelodysplastic syndrome: a case report. *Surg Today* 1996;26:740–3.
7. Miyagi Y, Yamauchi S, Suzuki S i sur. Investigation of coronary artery bypass grafting for a patient with myelodysplastic syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:250–3.

8. Cavolli R, Uymaz B, Memishaj S, Kaja K, Ozerdem G. A rare case of left main coronary stenosis and neutropenia treated with G-CSF prior to CABG. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58:488–9.
9. Kurisu K, Ochiai Y, Kajiwara T, Tominaga R. Successful aortic valve replacement in severe pancytopenia related to myelodysplastic syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51: 77–80.
10. Daitoku K, Fukuda I, Kitagawa R i sur. Aortic valve replacement in a patient with myelodysplastic syndrome and interstitial pneumonia. *Circ J* 2007;71:1826–8.
11. Tanaka K, Kanemitsu S, Tanaka J, Suzuki H, Kinoshita T. Successful replacement of aortic valve using a stentless porcine valve in a patient with myelodysplastic syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:123–5.
12. Okonogi N, Mohara J, Izumi T i sur. A case of aortic valve replacement in a patient with myelodysplastic syndrome and aortic valve stenosis. *J Jpn Surg Assoc* 2010;71:2825–9.
13. Gangwani AL, Hamid M, Naz F. Aortic valve replacement in a patient with pancytopenia secondary to myelodysplastic syndrome. *J Pak Med Assoc* 2014;64:207–9.
14. Ramlawi B, Gammie JS. Mitral valve surgery: current minimally invasive and transcatheter options. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2016;12:20–6.
15. Omoto T, Hirota M, Ishikawa N, Tedoriya T. Mitral valve repair in a patient with myelodysplastic syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:614–7.
16. Okamura T, Kou E, Akaogi T i sur. A case report of mitral valve replacement in a patient with MDS and mitral valve regurgitation. *Heart (Japanese)* 1999;31:33–5.
17. Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Koja K i sur. Investigation of mitral valve replacement in a patient with mitral valve stenosis who complicated with myelodysplastic syndrome and left atrial thrombosis. *Jpn J Cardiovasc Surg* 2002;31:418–21.
18. Taguchi T, Hiroyuki N, Kurose K i sur. Minimally invasive mitral valve repair via right mini-thoracotomy in patient with myelodysplastic syndrome. *J Cardiothorac Surg* 2018;13:45.
19. Dayyani F, Conley AP, Strom SS i sur. Cause of Death in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Cancer* 2010;116(9):2174–9.
20. McNally ME, Malhotra L, Bloomston M, Schmidt CR. Perioperative mortality in patients with myelodysplastic syndrome. *J Surg Oncol* 2012;106(1):46–50.
21. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97:1459–70.
22. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006;55(3):251–8.
23. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H. Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2010;47:274–80.
24. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011; 113(6):1319–33.