

# Acute ischaemia of the lower limbs in the course of active ulcerative pancolitis — a case report and literature review

## Ostre niedokrwienie kończyn dolnych w przebiegu aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Joanna Kluz, Rafał Małecki, Paweł Alexewicz, Rajmund Adamiec

Chair and Department of Angiology, Hypertension, and Diabetology, Medical University in Wrocław, Poland (Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu)

### Abstract

Thromboembolic events represent one of the most serious complications of ulcerative colitis (UC). Two thirds of cases are accounted for by deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Complications connected with arterial thrombosis are extremely rare and they mostly affect young adults suffering from severe flare-ups of the disease. We present a case of acute ischaemia of the lower limbs in the course of extensive arterial thrombosis in a 28-year-old woman with newly diagnosed UC. The patient was disqualified from surgical thrombectomy due to peripheral localization of vascular changes. Likewise, undertaking local fibrinolysis was impossible because of recent bleeding in the digestive tract. In view of the lack of improvement after conservative treatment of UC and progression of necrosis, a total proctocolectomy was performed. Over the next 14 months of follow-up, the necrotic foot lesions almost completely healed.

**Key words:** arterial thrombosis, lower limbs, ulcerative colitis, acute ischaemia

### Streszczenie

Epizody zakrzepowo-zatorowe stanowią jedno z najpoważniejszych powikłań wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC), przy czym za 66% z nich odpowiadają zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Zakrzepica tętnicza stanowi bardzo rzadkie powikłanie UC i w większości przypadków rozwija się u młodych osób dorosłych z ciężkim rzutem choroby. W pracy przedstawiono przypadek ostrego niedokrwienia kończyn dolnych w przebiegu rozległego procesu zakrzepowego tętnic u 28-letniej kobiety z niedawno rozpoznany UC. Obwodowa lokalizacja zmian spowodowała dyskwalifikację z leczenia chirurgicznego, a zastosowanie fibrynolizy miejscowej było niemożliwe z powodu niedawnego epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego. Ze względu na brak poprawy po leczeniu zachowawczym oraz progresję zmian martwiczych podjęto decyzję o całkowitym wycięciu jelita grubego. W ciągu 14-miesięcznego okresu obserwacji stwierdzono niemal całkowite wygojenie się zmian w obrębie kończyn dolnych.

**Słowa kluczowe:** zakrzepica tętnicza, kończyny dolne, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ostre niedokrwienie

Acta Angiol 2011; 17, 4: 277–285

### Address for correspondence:

Dr med. Joanna Kluz  
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM  
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław  
tel: +48 (71) 733 22 00, fax: +48 (71) 733 22 09  
e-mail: joannakluz@wp.pl

## Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a diffuse, nonspecific inflammatory process involving the rectal and/or colonic mucosa, in some cases resulting in the development of ulcerations. Extraintestinal symptoms of the two primary forms of inflammatory bowel disease (IBD), UC and Crohn's disease (CD), have been reported in 25% to 36% of patients. Typically, these include sacroiliitis and peripheral arthritis, whereas ocular, mucocutaneous, and vascular manifestations are relatively rare [1].

The relationship between vascular thrombosis and IBD has been known for over 70 years [2]. The incidence of thromboembolic events in different vascular beds is estimated at 1.3% to 6.7% [2–4]. These complications are associated with a high mortality approaching 25% and constitute the third leading cause of death among IBD patients [4].

We present a case of acute ischaemia of the lower limbs in the course of extensive arterial thrombosis in a 28-year-old woman with UC.

## Case report

28-year-old woman with newly diagnosed severe ulcerative pancolitis, a history of bloody diarrhea and life-threatening secondary anemia within the past 2 weeks, since then treated with sulfasalazine and prednisone, for the last 4 days passing 7–8 loose stools without blood admixture per day, was admitted to the Department of Angiology, Arterial Hypertension and Diabetology with the symptoms of acute ischaemia of the lower limbs. She reported that for the past two days cooling, pallor, and rest pain of feet had developed.

The physical examination revealed bilateral petechiae and discrete foci of dry necrosis over the distal parts of the toes, with an absent pulse in the left popliteal artery as well as in both dorsalis pedis and both posterior tibial arteries. The superficial sensation of the toes was slightly diminished, worse on the left. Laboratory analysis showed a notable increase in acute phase reactant levels (fibrinogen, CRP, D-dimer, ESR), neutrophilic leucocytosis, anaemia, thrombocytosis, hypoproteinaemia, and hypokalaemia. Digital subtraction arteriography found complete occlusion of the left popliteal artery and the arteries of the left calf. The right side showed total occlusion of the posterior tibial and peroneal arteries, just beneath the division of the common tibioperoneal artery, as well as occlusion of the distal segment of the anterior tibial artery, with the tiny vessels of collateral circulation (Figure 1). Transthoracic echocardiography was performed to exclude anatomical anomalies of the heart and the

## Wstęp

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (UC) stanowi rozlany, nieswoisty proces zapalny obejmujący błonę śluzową odbytnicy i/lub okrężnicy, prowadzący niekiedy do powstawania owrzodzeń. Występowanie objawów pozajelitowych w dwóch postaciach pierwotnych zapaleń jelit (UC i chorobie Leśniowskiego i Crohna) opisywano w 25–36% przypadków. Typowo są to zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i stawów obwodowych, stosunkowo rzadko — objawy ze strony narządu wzroku, skóry i błon śluzowych oraz naczyń [1].

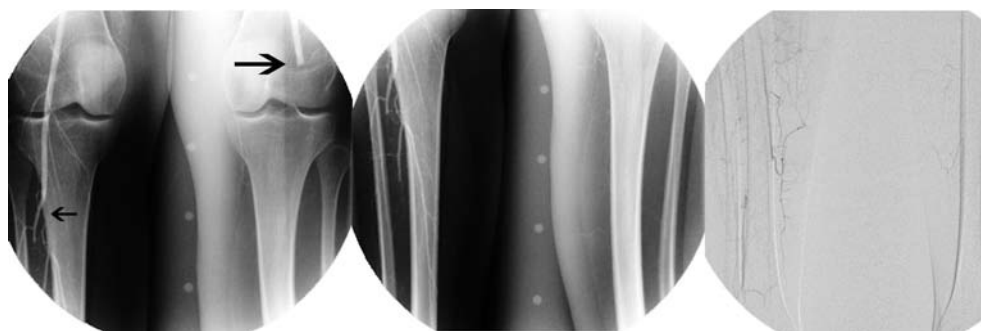
Związek pomiędzy zakrzepicą naczyniową a zapalnymi chorobami jelit jest znany od ponad 70 lat [2], a częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych w zakresie różnych obszarów naczyniowych szacuje się na 1,3–6,7% [2–4]. Omawiane powikłania wiążą się z wysoką śmiertelnością sięgającą 25% i odpowiadają za 33% zgonów w przebiegu zapalnych chorób jelit [4].

W pracy przedstawiono przypadek ostrego niedokrwienia kończyn dolnych u 28-letniej pacjentki w przebiegu rozległej zakrzepicy tętniczej wklajającej UC.

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 28 lat przyjęto do Kliniki Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu z objawami ostrego niedokrwienia kończyn dolnych. W wywiadzie stwierdzono: nowo rozpoznane UC o ciężkim przebiegu typu *pancolitis*, w tym od 2 tygodni krwistą biegunkę z niedokrwistością wtórną zagrażającą życiu, leczoną sulfasalazyną i prednizonem, w ciągu ostatnich 4 dni chora oddawała 7–8 luźnych stolców na dobę bez domieszki krwi. Dwa dni przed hospitalizacją pojawiły się ochłodzenie, błądź oraz bóle spoczynkowe stóp.

W badaniu fizykalnym stwierdzono obustronnie obecność drobnych wybroczyn oraz pojedyncze ogniska martwicy dystalnych części palców stop, niewyczuwalne tętno nad lewą tętnicą podkolanową oraz obustronnie nad tętnicami piszczelowymi tylnymi i grzbietowymi stopy. Czucie dotyku było nieznacznie zmniejszone, zwłaszcza po lewej stronie. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy aktywacji odpowiedzi zapalnej (zwiększone stężenie fibrynogenu, CRP, dimeru D i OB), zwiększoną liczbę neutrofilów, niedokrwistość, nadpłytkowość, hipoproteinemię i hipokaliemię. W cyfrowej angiografii subtrakcyjnej uwidoczniło niedrożność lewej tętnicy podkolanowej i tętnic lewego podudzia. Po prawej stronie stwierdzono niedrożność tętnic piszczelowej tylnej i strzałkowej, tuż poniżej miejsca odejścia od pnia piszczelowo-strzałkowego, oraz zamknięcie dystalnego odcinka tętnicy piszczelowej przedniej z obecnością drobnych naczyń krążenia obocznego (ryc. 1).



**Figure 1.** Complete occlusion of the right posterior tibial and peroneal arteries, just beneath the division of the common tibio-peroneal artery (small arrowhead) and the distal segment of the right anterior tibial artery. Complete occlusion of the left popliteal artery (large arrowhead) and the arteries of the left calf

**Rycina 1.** Całkowita niedrożność prawej tętnicy piszczelowej tylnej i prawej tętnicy strzałkowej tuż poniżej podziału pnia piszczelowo-strzałkowego (mała strzałka); niedrożność dystalnego odcinka prawej tętnicy piszczelowej przedniej. Całkowita niedrożność lewej tętnicy podkolanowej (duża strzałka) i tętnic lewego podudzia

presence of thrombi in heart cavities, as a potential source of embolism.

Arterial thrombosis *in situ* in the course of UC was diagnosed and a complete conservative management of a severe flare-up of UC, including replenishing deficiencies, sulfasalazine, hydrocortisone, ciprofloxacin and metronidazole IV, was introduced. At the same time, despite relative contraindications (recent bleeding in the digestive tract), treatment with enoxaparin, antiplatelet, vasoactive, and rheological drugs (acetylsalicylic acid, alprostadil, and HAES) was started under strict control of blood count. Localization of thrombosis made it impossible to entertain surgical intervention.

On the 11<sup>th</sup> day of hospitalization clinical exacerbation of the primary illness reoccurred, resulting in a recurrence of bloody diarrhoea and, as a consequence, in worsening of anaemia, demanding erythrocyte transfusions. Owing to the life-threatening condition, anticoagulation therapy was stopped. On the following days ischaemic changes of both feet visibly progressed — dry necrotic lesions of the toe-tips extended and inflammatory infiltration appeared on the dorsum of the left foot, which subsequently transformed into a large blister filled with serous-purulent content (Figure 2). Lack of lasting UC improvement after 2 weeks of conservative management, the impossibility of continuing the treatment of acute limb ischaemia (high risk of recurrent bleeding) and a direct threat of losing limbs were of decisive importance in performing total proctocolectomy. After surgery, heparin, acetylsalicylic acid, and alprostadil therapy was continued. As a result, ischaemic pain at rest gradually subsided, necrotic lesions on the toe-tips and on the dorsum of the left foot became well-demarcated, and stabilization of acute phase reactants was achieved.

W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym wykluczono nieprawidłowości anatomiczne serca oraz obecność skrzepin (możliwej przyczyny zatorowości obwodowej).

Na podstawie wykonanych badań ustalono rozpoznanie zakrzepicy tętniczej *in situ* w przebiegu UC. Rozpoczęto leczenie zachowawcze ciężkiego rzutu choroby, obejmujące wyrównywanie niedoborów oraz podanie sulfasalazyny, hydrokortyzonu i metronidazolu *i.v.* Jednocześnie, pomimo obecności względnych przeciwwskazań (niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego), pod ścisłą kontrolą wartości morfologii krwi obwodowej włączono leczenie enoksaparyną, lekiem przeciwplateletowym, preparatami wazoaktywnymi i wpływającymi na reologię krwi (kwas acetylosalicylowy, alprostadyl i HAES). Ze względu na lokalizację materiału zakrzepowego nie była możliwa kwalifikacja do leczenia operacyjnego.

W 11. dobie hospitalizacji wystąpiły kliniczne cechy zaostrzenia choroby podstawowej — nawrót krwistej biegunki, a w konsekwencji nasilenie niedokrwistości wymagające przetaczania masy erytrocytarnej. Ze względu na stan zagrożenia życia odstąpiono od leczenia hamującego krzepnięcie krwi. W ciągu kolejnych dni obserwowano istotne nasilenie zmian niedokrwienych stóp — progresję suchych zmian martwiczych opuszek palców oraz pojawienie się na powierzchni grzbietowej lewej stopy nacieku zapalnego, a następnie dużego pęcherza wypełnionego treścią surowiczo-ropną (ryc. 2). Niewystąpienie trwałej poprawy pomimo 2-tygodniowego leczenia zachowawczego, brak możliwości kontynuowania leczenia ostrego niedokrwienia kończyn (wysokie ryzyko nawrotu krwawienia) oraz bezpośrednie zagrożenie utratą kończyn stały się przesłankami dla decyzji o przeprowadzeniu



**Figure 2.A.** Inflammatory infiltration and large blister filled with serous-purulent content on the dorsum of the left foot. **B.** Dry necrotic lesions of the toe tips of the left foot. **C.** Demarcating dry necrotic lesions on the dorsum of the left foot 2 weeks after proctocolectomy

**Rycina 2.A.** Naciek zapalny i rozległy pęcherz wypełniony treścią surowiczo-ropną na grzbiecie lewej stopy. **B.** Sucha martwica opuszek palców lewej stopy. **C.** Demarkujące się zmiany martwicze na grzbiecie lewej stopy 2 tygodnie po proktokolektomii

Duplex Doppler ultrasound and colour Doppler flow imaging showed the features of partial recanalization of the tibial arteries and the vessels of collateral circulation in both calves. On discharge the patient was placed on secondary anticoagulant prophylaxis with enoxaparin and ASA, which was maintained for one year. During a follow-up period of 14 months no symptoms of intermittent claudication were observed and necrotic foot lesions almost completely healed. Laboratory tests conducted after finishing anticoagulation treatment excluded protein C, protein S and antithrombin deficiency, factor V Leiden, and prothrombin G20210A gene mutation as well as hyperhomocysteinemia and the presence of antiphospholipid antibodies.

### Discussion

Thromboembolism has been recognized as a rare but one of the most serious complications of inflammatory bowel disease (IBD), associated with a high morbidity and mortality rate [5, 6]. More than 60% of cases have been due to venous thromboembolic disease [4, 7], sometimes of unusual localization, including mesenteric, portal, and cerebral veins. Talbot et al. [4] reported only 7 cases of peripheral arterial complications out of 92 cases of thromboembolic events observed among 7199 patients with IBD. All were seen in patients with CD, and all but one occurred as a postoperative complication. Arterial thrombosis in the course of UC,

zabiegu całkowitej proktokolektomii. Po zabiegu operacyjnym kontynuowano leczenie heparyną, kwasem acetylosalicylowym i alprostadylem. Uzyskano stopniowe ustąpienie bólów spoczynkowych, demarkację zmian martwiczych opuszek palców oraz normalizację parametrów odpowiedzi zapalnej. W ultrasonograficznym podwójnym badaniu dopplerowskim z kolorowym kodowaniem przepływu uwidoczono cechy częściowej rekanalizacji tętnic piszczelowych oraz obecność naczyń krążenia obocznego w obrębie obu podudzi. Przed wypisem ze szpitala rozpoczęto wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem enoksaparyny i kwasu acetylosalicylowego, którą kontynuowano przez rok. W ciągu 14-miesięcznego okresu obserwacji nie wystąpiły objawy chromania przestankowego, a zmiany martwicze stóp uległy niemal całkowitemu wygojeniu. Badania laboratoryjne wykonane po zakończeniu leczenia hamującego krzepnięcie krwi wykluczyły obecność niedoboru białka C, S i antytrombiny, występowanie czynnika V Leiden, mutacji genu protrombiny G20210A, hiperhomocysteinemii i przeciwciał antyfosfolipidowych.

### Omówienie

Incydenty zakrzepowo-zatorowe są rzadkim, lecz jednym z najcięższych powikłań nieswoistych zapalnych chorób jelit (IBD), charakteryzującym się wysokim wskaźnikiem chorobowości i śmiertelności [5, 6].

without the presence of other coexisting risk factors, is extremely uncommon. Until now, very few cases of such a condition have been described [2, 4, 7–19], and predominantly in patients suffering from severe flare-ups of the disease [7–9, 11, 13, 14, 16, 19]. The vessels noted to be involved were different sized — from the aorta and the brachiocephalic trunk to small visceral, cerebral, and peripheral arteries [2, 4, 7–19].

An arterial thromboembolic event in a patient with UC is usually associated with pancolonic disease, has a poor long-term prognosis, not infrequently resulting in organ infarctions and/or limb or digital amputations [7, 10, 14, 16], and relatively often represents an indication for proctocolectomy, which may appear to be the only effective method of treatment [7, 19]. Thrombosis located at multiple sites is an exceptionally rare feature in UC. In the study by Jackson and associates [15] it constituted less than 10% of all thromboembolic episodes occurring among these patients. Prior to this case, there had been just 1 reported instance of acute bilateral lower limb ischaemia caused by peripheral arterial thrombosis in the course of UC [12].

The pathomechanism of thromboembolic complications in the course of IBD is not well understood; however, it seems reasonable to assume it is a consequence of a hypercoagulable state of complex etiology [4, 20–24]; some proposed predisposing factors are listed in Table 1. Identification of a single consistent abnormality of the coagulation cascade has failed, despite many attempts so far [25]. In one study the major inherited risk factors for thrombosis (factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation) were found to be less frequent in thrombotic IBD patients than in thrombotic non-IBD subjects, suggesting that acquired risk factors may play a more relevant role in promoting thromboembolic events in IBD [26]. From among many other hypotheses only the presence of antithrombin deficiency (most probably as a result of consumption) has been undoubtedly proven [8, 12]. Although in some studies increased titre of antiphospholipid antibodies was reported [27, 28], the others did not confirm this observation [29]. Enhanced expression of tissue factor (TF) in monocytes and thrombosis triggering in the bowel capillaries by bacterial endotoxin may also play a pathogenic role [30, 31]. Subsequent endothelial dysfunction, increased expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor as well as augmented synthesis of TF could constitute milieu promoting systemic activation of coagulation cascade in the course of IBD exacerbations [20, 31–33].

Traditional risk factors for venous thrombosis, which mainly occurs during severe flare-ups of the disease, are

**Table 1.** The possible factors determining increased risk of thrombosis in patients with inflammatory bowel diseases

**Tabela 1.** Możliwe czynniki odpowiedzialne za podwyższone ryzyko zakrzepicy w przebiegu niespecyficznego zapalnego choroby jelit

Possible factor Możliwy czynnik	References Piśmiennictwo
<b>Increased procoagulable activity Zwiększona aktywność prozakrzepowa</b>	
Increased platelet number and activity Wzrost liczby i aktywności płytek krwi	21, 24, 34
Increased level of clotting factors V, VIII, and fibrinogen Zwiększone stężenie czynnika V, VIII i fibrynogeny	22, 23
Increased homocysteine level Hiperhomocysteinemia	35–37
Increased expression of tissue factor in monocytes Wzrost ekspresji czynnika tkankowego w monocytach	30
Promoting bowel capillary thrombosis by bacterial endotoxin Promowanie zakrzepicy kapilar jelitowych przez endotoksynę bakteryjną	31
<b>Decreased activity of clotting inhibitors and fibrinolytic pathway Zmniejszona aktywność inhibitorów krzepnięcia i czynników fibrynolitycznych</b>	
Decreased activity of antithrombin, protein C and S Zmniejszona aktywność antytrombiny, białka C i białka S	4, 20, 38–41
Decreased level of t-PA and increased activity of PAI Zmniejszone stężenie t-PA i zwiększona aktywność PAI	42, 43
<b>Antiphospholipid antibodies Przeciwciała antyfosfolipidowe</b>	
Increased titre of serum anticardiolipin and anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies Podwyższone miano przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko $\beta_2$ -glikoproteinie I w surowicy	27, 28

t-PA — tissue plasminogen activator (tkankowy aktywator plazminogenu); PAI — plasminogen activator inhibitor (inhibitor aktywatora plazminogenu)

Ponad 66% tych incydentów stanowi żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [4, 7], niekiedy o nietypowej lokalizacji, obejmującej najczęściej: żyły krezkowe, żyłę wrotną i zatoki żylnie mózgu. Talbot i wsp. [4] informowali o 7 przypadkach zakrzepicy tętnic obwodowych spośród 92 incydentów zakrzepowo-zatorowych, obserwowanych u 7199 pacjentów z IBD. U osób tych ustalono rozpoznanie choroby Leśniowskiego i Crohna, a u 6 z nich zakrzepica wystąpiła jako powikłanie po zabiegu operacyjnym w obrębie przewodu pokarmowego.

dehydration, anaemia, immobilization, and decreased cardiac output. Whether coagulation cascade activation is secondary to the inflammatory process or represents the primary feature of IBD, independent of disease activity, still remains a matter of debate.

Because of the scarcity of appropriate clinical studies, recommendations regarding both management and treatment of patients with thromboembolic complications in UC have not been formulated. A few reports on the beneficial influence of heparin on the course of UC have been published [44–49]. These findings may result from both heparin anticoagulable activity in bowel capillaries as well as anti-inflammatory properties of glycosaminoglycans and their ability to stimulate growth factors indispensable for repair of intestinal mucosal damage, since warfarin does not exert similar therapeutic effects [44]. However, a randomized clinical trial published in 2000, comparing unfractionated heparin versus corticosteroids in the treatment of moderate or severe UC, failed to demonstrate the efficacy of heparin monotherapy, which was simultaneously associated with significant bleeding complications [50]. In the presented case an absolute indication for heparin treatment was a threat of thrombosis progression, and the medication was administered despite relative contraindications (recent abdominal bleeding).

The majority of cases of arterial thrombosis in UC described in the literature have been treated using surgical thrombectomy [8, 16]; nevertheless, in our patient the localization and extent of thrombotic lesions precluded this method of treatment. The effectiveness of urokinase and streptokinase therapy in two patients with UC complicated by lower extremity thrombosis (with coexistence of abdominal bleeding in one case) has been reported [12, 51]; however, using fibrinolytic agents in such cases is related to a very high risk of major bleeding. As factors determining the risk of thrombosis recurrence (particularly arterial) are unknown, there are no recommendations on preventive measures. Due to the fact that the patient underwent radical surgical treatment of the primary illness, we considered the secondary anticoagulant prophylaxis terminated after 12 months.

## Conclusions

We report the case of arterial thrombosis in the course of UC exacerbation because of the uniqueness of its multi-site localization and difficulties in finding appropriate therapeutic options. The data presented in this article also emphasize the necessity of early diagnosis and introduction of the proper treatment of thrombotic

Zakrzepica tętnicza w przebiegu UC, bez współistnienia innych czynników ryzyka, jest zjawiskiem kazuistycznym. Może ona dotyczyć naczyń różnego kalibru — od aorty i pnia ramiennie-głowego do małych tętnic trzewnych, mózgowych i obwodowych [2, 4, 7–19]. Dotychczas opisano zaledwie kilkanaście takich przypadków [2, 4, 7–19], w większości u pacjentów z ciężkim rzutem choroby [7–9, 11, 13, 14, 16, 19]. Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy u pacjenta z UC zwykle wiąże się ze zmianami typu *pancolitis*, charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem (niejednokrotnie prowadząc do zawałów narządowych i/lub amputacji kończyn lub palców) [7, 10, 14, 16] oraz stosunkowo często stanowi wskazanie do proktokolektomii, która może okazać się jedyną skuteczną metodą leczenia [7, 19].

Zakrzepica kilku obszarów naczyniowych jako powikłanie UC występuje skrajnie rzadko. W przeglądzie dokonany przez Jacksona i wsp. [15] stanowiła ona mniej niż 10% wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych. Poza przedstawianym przypadkiem uprzednio opisano zaledwie jeden przykład ostrego niedokrwienia obu kończyn dolnych na podłożu obwodowej zakrzepicy tętniczej w przebiegu UC [12].

Dotychczas nie wyjaśniono w pełni patomechanizmu powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu IBD, jednak wydaje się, że incydenty te są następstwem stanu nadkrzepliwości o złożonej etiologii [4, 20–24]. Czynniki potencjalnie odpowiedzialne za podwyższone ryzyko zakrzepicy w przebiegu IBD wymieniono w tabeli 1.

Jak dotąd nie udało się zidentyfikować pojedynczej, charakterystycznej dla tej grupy chorób anomalii układu krzepnięcia [25]. W jednym z badań stwierdzono, że najczęstsze wrodzone czynniki ryzyka zakrzepicy (obecność czynnika V Leiden i mutacja G20210A genu protrombiny) występują znacząco rzadziej u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi w przebiegu IBD niż u pacjentów z zakrzepicą niechorujących na IBD, co sugeruje, że kluczową rolę w inicjowaniu epizodów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu IBD mogą odgrywać nabyte czynniki ryzyka [26]. Spośród wszystkich wysuwanych hipotez udowodniono jedynie teorię niedoboru antytrombiny, wynikającego najpewniej z jej zużycia [8, 12]. Jakkolwiek w części badań donoszono o podwyższonym mianie przeciwciał antyfosfolipidowych w tej grupie chorych [27, 28], w innych nie potwierdzono tej obserwacji [29]. Znaczenie patogenetyczne może mieć również zwiększona ekspresja czynnika tkankowego (TF) w monocytach oraz promowanie zakrzepicy w naczyniach włosowatych jelit przez endotoksynę bakteryjną [30, 31]. Zmiany zapalno-zakrzepowe kapilar śluzówki jelitowej mogą być

complications of IBD, since in many patients it constitutes a life-saving intervention.

### References

1. Danzi JT (1988) Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med*, 148: 297–302.
2. Barger JA, Barker NW (1936) Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic colitis. *Arch Intern Med*, 58: 17–31.
3. Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG, Spittel JA (1966) Venous thrombosis occurring in nonspecific ulcerative colitis. *Arch Intern Med*, 117: 377–382.
4. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW (1968) Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*, 61: 140–145.
5. Suárez Crespo JF, Nogueras López F, de Teresa Galván FJ et al (1997) Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 20: 180–183.
6. Schapira M, Henrion J, Ravoet C et al (1999) Thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg*, 62: 182–186.
7. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, Porter JA (1992) Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*, 35: 193–196.
8. Szychta P, Reix T, Sevestre MA, Brazier F, Pietri J (2001) Aortic thrombosis and ulcerative colitis. *Ann Vasc Surg*, 15: 402–404.
9. Haumer M, Teml A, Dirisamer A, Vogelsang H, Koppensteiner R, Novacek G (2007) Severe ulcerative colitis complicated by an arterial thrombus in the brachiocephalic trunk. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 937–938.
10. Oda K, Seo M, Okada M et al (1994) Ulcerative colitis with arterial thrombosis resulting in lower limb amputation, a report of case. *Jap J Gastroenterol* 91: 1234–1240.
11. Noda Y, Watanabe F, Maruyama Y et al (2006) Superior mesenteric arterial thrombosis complicating ulcerative colitis: A case report. *J Jap Soc Gastroenterol*, 103: 174–179.
12. Lengle SJ, Nadler P, Jordan GW (1995) Arterial thrombosis in ulcerative colitis: transcatheter thrombolytic therapy. *World J Med*, 162: 543–547.
13. Jain S, Bhatt P, Muralikrishna GK, Malhotra P, Kumari S, Varma S (2005) Extensive arterial and venous thrombosis in a patient with ulcerative colitis — a case report. *Med Gen Med*, 7: 10–13.
14. Constans J, Bakach S, Priou F et al (1993) Arterial thrombosis of the arm and hemorrhagic rectocolitis. Report of a case. *J Mal Vasc*, 18: 144–145.
15. Jackson LM, O’Gorman PJ, O’Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F (1997) Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *Q J Med*, 90: 183–188.
16. Novacek G, Haumer M, Schima W et al (2006) Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease. Report of two cases and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*, 10: 430–435.
17. Jorens PG, Delvigne CR, Hermans CR, Haber I, Holvoet J, De Deyn PP (1991) Cerebral arterial thrombosis preceding ulcerative colitis. *Stroke*, 22: 1212.
18. Braverman D, Bogoch A (1978) Arterial thrombosis in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 23: 1148–1150.

decydującym czynnikiem w patogenezie IBD, a będąca ich skutkiem dysfunkcja śródbłonka (przejawiająca się m.in. zmniejszoną ekspresją trombomoduliny i śródbłonkowego receptora białka C oraz zwiększoną syntezą TF) podstawowym zjawiskiem inicjującym układową aktywację krzepnięcia u pacjentów z zaostrzeniem przebiegu choroby [20, 31–33].

Z klasycznych czynników ryzyka zakrzepicy, stwierdzanych w głównej mierze u pacjentów z ciężkim rzutem choroby, należy wymienić przede wszystkim odwodnienie, niedokrwistość, unieruchomienie oraz niską pojemność minutowa serca. Nadal nie rozstrzygnięto, czy aktywacja układu krzepnięcia ma charakter wtórny względem toczącego się zapalenia, czy stanowi pierwotną cechę IBD, niezależną od aktywności procesu zapalnego.

Postępowania w przypadku powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z UC nie ujęto w standardach, czego przyczyną jest brak dostatecznej liczby badań klinicznych w tym zakresie. Opublikowano kilka doniesień o korzystnym wpływie heparyny na przebieg UC [44–49], co tłumaczono m.in. jej działaniem przeciwzakrzepowym na poziomie kapilar jelitowych oraz przeciwzapalnymi właściwościami glikozaminoglikanów i ich zdolnością do stymulacji czynników wzrostowych, niezbędnych do regeneracji uszkodzonej błony śluzowej jelita. Doustne antykoagulanty (warfaryna) nie wywierały podobnego efektu terapeutycznego [44].

W przeprowadzonym w 2000 r. randomizowanym badaniu, porównującym skuteczność heparyny niefrakcjonowanej z glikokortykosteroidami w leczeniu zaostrzenia UC, nie potwierdzono jednak skuteczności monoterapii heparyną, wykazano natomiast, iż postępowanie takie znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia [50]. W prezentowanym przypadku bezwzględnym wskazaniem do stosowania heparyny była ostra zakrzepica tętnicza i ryzyko jej progresji. Lek włączono pomimo względnych przeciwwskazań, takich jak niedawno przebyte, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego.

Większość znanych przypadków zakrzepicy tętniczej w przebiegu UC leczono za pomocą chirurgicznej trombektomii [8, 16], niemniej jednak trudna do przewidzenia rozległość zmian zakrzepowych oraz możliwość wczesnej reokluzji naczynia mogą wymagać licznych arteriotomii. W omawianym przypadku lokalizacja i rozległość zakrzepicy wykluczała tę metodę leczenia. Donoszono również o skutecznym zastosowaniu urokinazy i streptokinazy u dwóch chorych na UC powikłanych zakrzepicą tętniczo-żylną w zakresie kończyn, w tym u pacjenta z aktywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego [12, 51], jednak należy pamiętać, że terapia

19. Mikroulis DA, Antypas GD, Fournogerakis SD, Antoniadis PN, Rigas AM (1999) Arterial thrombosis in ulcerative colitis: case report. *Int J Angiol*, 8: 62–64.
20. Souto JC, Martinez E, Roca M et al (1995) Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 40: 1883–1889.
21. Danese S, de la Motte C, Fiocchi C (2004) Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathological and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*, 99: 938–945.
22. Lam A, Borda IT, Inwood MJ, Thomson S (1975) Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol*, 68: 245–251.
23. Lake AM, Stauffer JQ, Stuart MJ (1978) Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease: response to therapy. *Am J Dig Dis*, 23: 897–902.
24. Vrij AA, Rijken J, Van Wersch JW, Stockbrügger RW (2000) Platelet factor 4 and beta-thromboglobulin in inflammatory bowel disease and giant cell arteritis. *Eur J Clin Invest*, 30: 188–194.
25. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M (2006) Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol*, 102: 174–186.
26. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M (2005) Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*, 100: 2036–2041.
27. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML et al (1994) Prevalence and significance of anticardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 39: 1501–1504.
28. Koutroubakis IE, Petinaki E, Anagnostopoulou E et al (1998) Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 43: 2507–2512.
29. Aichbichler BW, Petritsch W, Reicht GA et al (1999) Anti-cardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 44: 852–856.
30. Edwards RL, Levine JB, Green R et al (1987) Activation of blood coagulation in Crohn's disease: increased plasma fibrinopeptide A levels and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterol*, 92: 329–337.
31. Deban L, Correale C, Vetrano S, Malesci A, Danese S (2008) Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: a jack of all trades. *Am J Pathol*, 172: 1457–1466.
32. Faioni EM, Ferrero S, Fontana G et al (2004) Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in the intestinal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Crit Care Med*, 32: S266–S270.
33. Scaldaferrri F, Sans M, Vetrano S et al (2007) Crucial role of the protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*, 117: 1951–1960.
34. Danese S, Katz JA, Saibeni S et al (2003) Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut*, 52: 1435–1441.
35. Bjerregaard LT, Nederby NJ, Fredholm L, Brandslund I, Munkholm P, Hey H (2002) Hyperhomocysteinaemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 37: 62–67.
36. Papa A, De SV, Danese S et al (2001) Hyperhomocysteinemia and prevalence of polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 96: 2677–2682.
37. Romagnuolo J, Fedorak RN, Dias VC, Bamforth F, Teltscher M (2001) Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*, 96: 2143–2149.
38. Heneghan MA, Cleary B, Murray M, O'Gorman TA, McCarthy CF (1998) Activated protein C resistance, thrombophilia, and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 43: 1356–1361.
39. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML et al (1995) Prothrombin fragment 1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7: 1183–1188.
40. Jorens PG, Hermans CR, Haber I, Kockx MM, Vermeylen J, Parizel GA (1990) Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis. *Blut*, 61: 307–310.
41. Aadland E, Odegaard OR, Røseth A, Try K (1994) Free protein S deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 29: 333–335.
42. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ (1996) Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 38: 733–737.

trombolityczna w podobnych przypadkach jest związana z bardzo wysokim ryzykiem zagrażającego życiu krwawienia.

Ze względu na to, że czynników determinujących ryzyko nawrotu zakrzepicy (zwłaszcza tętniczej) w przebiegu IBD do końca nie poznano, nie opracowano wytycznych odnośnie do zasad profilaktyki wtórnej. Za zakończeniem profilaktyki przeciwzakrzepowej po 12 miesiącach przemawiał fakt, że pacjentkę w niniejszym opisie przypadku poddano radykalnemu leczeniu chirurgicznemu choroby podstawowej.

## Wnioski

Powyższy przypadek przedstawiono ze względu na niezwykle rzadkość zajęcia procesem zakrzepowym tętnic w przebiegu zaostrzenia UC, wielomiejscową lokalizację zakrzepicy oraz niespotykane w innych przypadkach ostrego niedokrwienia kończyn trudności z zastosowaniem właściwego leczenia. Dane przedstawione w pracy ilustrują skłonność do incydentów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu IBD oraz podkreślają konieczność wczesnego rozpoznania i odpowiedniego leczenia tych powikłań, ponieważ u wielu chorych jest to postępowanie ratujące życie.



43. Vrij AA, Rijken J, van Wersch JW, Stockbrügger RW (2003) Coagulation and fibrinolysis in inflammatory bowel disease and in giant cell arteritis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 33: 75–83.
44. Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Hayes DP, Annis P (1995) Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 90: 220–223.
45. Folwaczny C, Fricke H, Endres S, Hartmann G, Jochum M, Loeschke K (1997) Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 92: 911–912.
46. Evans RC, Wong VS, Morris AI, Rhodes JM (1997) Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin — a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther*, 11: 1037–1040.
47. Folwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K (1999) Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 94: 1551–1555.
48. Torkvist L, Thorlacius H, Sjoqvist U et al (1999) Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 3: 1323–1328.
49. Vrij AA, Jansen JM, Schoon EJ, de Bruine A, Hemker HC, Stockbrügger RW (2001) Low molecular weight heparin treatment in steroid refractory ulcerative colitis: clinical outcome and influence on mucosal capillary thrombi. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 234: 41–47.
50. Panes J, Esteve M, Cabre E et al (2000) Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterol*, 119: 903–908.
51. Van Woert JH, Thompson RC, Cangemi JR, Metzger PP, Blackshear JL, Fleming CR (1990) Streptokinase therapy for extensive venous thromboses in a patient with severe ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*, 65: 1144–1149.