

Zakrzepowa plamica małopłytkowa z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego – opis dwóch przypadków

Thrombotic thrombocytopenic purpura with myocardial ischaemia: two case reports

Miłosz Jankowski, Jan Sznajd, Wojciech Szczeklik, Paweł Maga, Wojciech Węgrzyn, Wiesław Królikowski, Rafał Niżankowski, Andrzej Szczeklik

II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is mainly perceived by cardiologists as a rare complication of ticlopidine or clopidogrel treatment. However, this life-threatening disease is provoked not only by antiplatelet drugs and may lead to myocardial ischaemia and necrosis caused by microvascular thrombosis and anaemia. We present two thienopiridine-naive patients who had acquired TTP and myocardial ischaemia, and were successfully treated by plasma exchanges.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, myocardial ischaemia, plasma exchange therapy

Kardiologia Pol 2008; 66: 966-968

Wstęp

Do podstawowych cech zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) należą: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna i zakrzepy w drobnych naczyniach tętniczych i naczyniach włosowatych [1, 2]. Najczęściej dostrzeganą konsekwencją zakrzepów są objawy neurologiczne, choć zmiany w mikrokrążeniu mogą również powodować niedokrwienie mięśnia sercowego [1–4]. Nabyta postać TTP jest zwykle spowodowana przeciwciałami hamującymi metaloproteinazę ADAMTS-13 trawiącą multimery czynnika von Willebranda (vWF), których nadmiar prowadzi do nasilenia adhezji i agregacji płytek krwi [1, 2]. Część przypadków ma związek z leczeniem tienopirydynami [5]. Poniżej opisujemy dwóch chorych na nabytą, lecz nie spowodowaną tymi lekami, TTP z towarzyszącą stenokardią, skutecznie leczonych plazmaferezami.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Kobietę 51-letnią hospitalizowano z powodu piekących bólów zamostkowych i duszności przy niewielkim wysiłku fizycznym. Dolegliwości pojawiły się po raz pierw-

szy w życiu i ustępowały po krótkim odpoczynku. Towarzyszył im szum w uszach i podwyższone ciśnienie tętnicze (180/100 mmHg). Wywiad w kierunku czynników ryzyka choroby wieńcowej był ujemny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono jedynie niewielką bledość skóry i liczne punkcikowe wybroczyny na podudziach. Elektrokardiogram, poza cechami niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa, był prawidłowy. Markery uszkodzenia mięśnia sercowego były nieobecne, natomiast zwracały uwagę niedokrwistość normocytarna (stężenie hemoglobiny 8,7 g/dl), małopłytkowość (26 000/mm³), niewielka hiperbilirubinemia (41 μmol/l) z obecnością wyłącznie bilirubiny niesprężonej, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (4842 j./l) i zwiększone stężenie dimerów D (4300 ng/ml). Po kilkunastu godzinach wystąpiła afazja mieszana, choć tomografia komputerowa głowy nie wykazała nieprawidłowości. Stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do 6,7 g/dl, a liczba płytek krwi do 18 000/mm³. Bezpośredni test antyglobulinowy (test Coombsa) wypadł ujemnie. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono schistocyty.

Rozpoznano TTP i zabezpieczono osocze do dalszych badań. Podano 100 mg metyloprednizolonu *i. v.*, przetoczono 1500 ml osocza świeżo mrożonego i 2 jednostki

Adres do korespondencji:

dr n. med. Miłosz Jankowski, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, tel.: +48 12 430 52 66, e-mail: mjankow@mp.pl

Praca wpłynęła: 25.02.2008. Zaakceptowana do druku: 05.03.2008.

koncentratu krwinek czerwonych. Uzyskano szybkie ustąpienie objawów neurologicznych. Następnego dnia rozpoczęto leczenie plazmaferezami i kontynuowano podawanie kortykosteroidów. Po 5 zabiegach liczba płytek krwi zwiększyła się do 255 000/mm³, ale po kolejnych 10 dniach spadła do 15 000/mm³, nawróciła też niedokrwistość. Kolejne 5 plazmaferez i podany jednorazowo cyklofosfamid (1200 mg i.v.) doprowadziły do trwałej normalizacji wyników badań laboratoryjnych. W trakcie następnych 12 miesięcy obserwowano dwa nawroty choroby – opanowane za pierwszym razem zwiększeniem dawki metyloprednizolonu, a za drugim plazmaferezami. Zalecono kontynuowanie kortykoterapii. W osoczu zabezpieczonym w trakcie pierwszego epizodu choroby stwierdzono znaczne zmniejszenie aktywności ADAMTS-13 (<5%) i obecność inhibitora tego enzymu (0,7 jednostek Bethesda/ml).

Przypadek 2

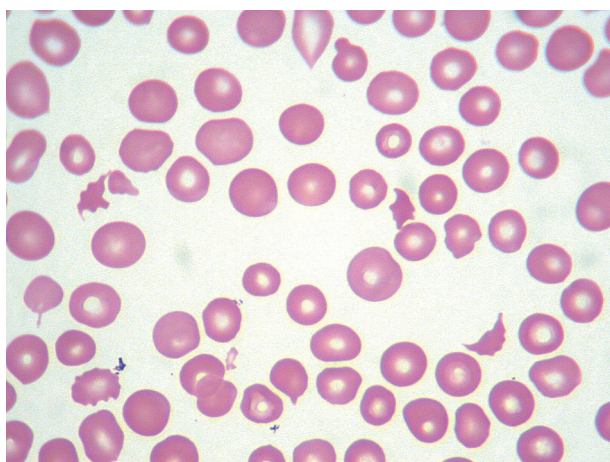
Otyły, 39-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym został przeniesiony z oddziału chirurgicznego, gdzie przyjęto go z powodu silnych bólów nadbrzusza, biegunek, znacznego osłabienia i stanów podgorączkowych. W czasie pobytu na chirurgii wystąpiły wybroczyny na skórze i śluzówkach, krwimocz i małopłytkowość (7000/mm³), a także niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 8,3 g/dl) ze zwiększonym stężeniem wolnej bilirubiny (30 μmol/l) i zwiększoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz ujemnym testem Coombsa. Chorego przekazano do naszej Kliniki po przetoczeniach koncentratu krwinek płytkowych i świeżo mrożonego osocza oraz wdrożeniu kortykoterapii (metyloprednizolon 2 mg/kg m.c./dobę i.v.). Przy przyjęciu wystąpił ból zamostkowy z podwyższeniem ciśnienia tętniczego do 200/110 mmHg oraz bradykardią zatokową do 35/min, którą opanowano atropiną. W powtarzanych EKG stwierdzono zespoły rS/QS w odprowadzeniu III oraz nieznaczne uniesienia odcinka ST w aVF. Stężenie troponiny I w surowicy było na górnej granicy normy (0,3 μg/l). Aktywność CK była zwiększona (443 j./l), przy prawidłowej frakcji MB. Stenokardia ustąpiła po podaniu fentanylu.

Zabezpieczono osocze do oznaczenia ADAMTS-13 i rozpoczęto leczenie plazmaferezami. Już po 2 zabiegach liczba płytek wzrosła do 122 000/mm³, a po 5 – do 160 000/mm³. Kontrolne EKG i oznaczenia markerów martwicy kardiomiocytów nie wykazały nieprawidłowości. Zdecydowano o zakończeniu wymian osocza, jednak po 4 dniach liczba płytek spadła do 100 000/mm³. Wykonano kolejne 5 plazmaferez i kontynuowano steroidoterapię. Liczba płytek wzrosła trwale do 155 000/mm³. W ciągu 2 miesięcy stopniowo zmniejszono dawkę metyloprednizolonu do 8 mg dziennie. Otrzymano wynik oznaczenia ADAMTS-13 – aktywność przed wdrożeniem plazmaferez wynosiła 17%, nie stwierdzono obecności jej inhibitora.

Dyskusja

Rozpoznanie i leczenie niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowanego zmianami zakrzepowo-zatorowymi w drobnych naczyniach wieńcowych jest trudne. Małopłytkowość współwystępująca ze stenokardią skłania do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym zespołu krzepnięcia wewnątrznacyniowego, w którym skaza krwotoczna współistnieje z zakrzepami w mikrokrążeniu różnych narządów [1, 2], a także zespołu antyfosfolipidowego, prowadzącego niekiedy do zakrzepicy tętnic wieńcowych [6]. Rzadko natomiast bierze się pod uwagę TTP, chociaż niedokrwienie mięśnia sercowego może towarzyszyć nawet 30% przypadków tej choroby [3]. Zakrzepy płytkowe w mikrokrążeniu u chorych na TTP najczęściej prowadzą do objawów neurologicznych, takich jak afazja, która wystąpiła u opisywanej chorej. Niewydolność nerek spowodowana mikrozakrzepami jest natomiast bardziej typowa dla zespołu hemolityczno-mocznicowego, który rozwija się zwykle wskutek działania toksyn wydzielanych przez drobnoustroje powodujące biegunki i występuje częściej u dzieci [1, 2].

Przyczyną TTP jest najczęściej niedobór enzymu o nazwie „dezintegryna i metaloproteinaza zawierająca domeny podobne do trombospondyny-1” (ang. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*, ADAMTS-13). Ciężki niedobór ADAMTS-13 zwykle jest związany z obecnością skierowanych przeciwko temu enzymowi autoprzeciwciał klasy IgG [1, 2], w części przypadków towarzyszy układowym chorobom tkanki łącznej [7], których objawy nie występowały u przedstawionych chorych. Opisano również wrodzony niedobór ADAMTS-13 (zespół Upshawa i Schulmana) [1, 2]. U chorej aktywność ADAMTS-13 oznaczona metodą oceniającą trawienie vWF wyniosła <5% w porównaniu z osoczem osób zdrowych. Zahamowanie ADAMTS-13 w osoczu osób zdrowych po dodaniu osocza chorej potwierdziło obecność inhibitora tego enzymu (autoprzeciwciała) we krwi. U opisywanego mężczyzny aktywność ADAMTS-13 była nieco większa – wynosiła 17% – i nie stwierdzono inhibitora tego enzymu, co może mieć związek z przetoczeniami osocza przed przyjęciem do naszej Kliniki i mniejszym stężeniem przeciwciała hamującego aktywność ADAMTS-13. Do nabytej TTP mogą też doprowadzić przeciwciała, które nie hamują aktywności enzymatycznej ADAMTS-13, lecz sprzyjają usuwaniu tego białka z krwi, zatem nie można ich wykryć w teście mieszania osocza [8]. ADAMTS-13 oznacza się w nielicznych ośrodkach referencyjnych i wynik jest dostępny po dłuższym czasie, dlatego – ze względu na zagrożenie życia – rozpoznanie TTP należy ustalić wcześniej, wykluczając inne przyczyny małopłytkowości współistniejącej z niedokrwistością hemolityczną. Ujemny wynik testu Coombsa odróżnia TTP od zespołu Evansa (małopłytkowość i niedokrwistość autoimmunohemolityczna), a na TTP wskazuje obecność w rozmazie krwi obwodowej charakterystycznie zniekształconych krwinek czerwonych



Rycina 1. Schistocyty w rozmazie krwi obwodowej chorej na TTP

(Rycina 1.) – schistocytów [2]. Warto jednak zabezpieczyć osocze do badań potwierdzających, ponieważ choroba ma tendencję do nawrotów (11–36% przypadków) i wynik może wpłynąć na postępowanie długoterminowe.

Metodą leczenia o udowodnionej skuteczności jest wymiana osocza – plazmafereza, która pozwoliła zmniejszyć śmiertelność z >90 do <20% [9]. Do czasu jej podjęcia można przetaczać świeżo mrożone osocze. Równolegle podaje się kortykosteroidy [2]. W razie nieskuteczności plazmaferez i steroidoterapii stosuje się leczenie immunosupresyjne [2]; nasza pacjentka otrzymała cyklofosfamid.

Niedokrwienie mięśnia sercowego u opisywanej chorej było krótkotrwałe i spowodowało bóle zamostkowe bez cech martwicy mięśnia sercowego. U mężczyzny z TTP wystąpiły przemijające zmiany EKG, które trudno zaliczyć do typowych cech niedokrwienia, choć mogły być nim spowodowane, a oznaczenia markerów martwicy kardiomiocytów dały graniczne wyniki, wskazujące co najwyżej na minimalne uszkodzenie mięśnia sercowego. Zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym w przebiegu TTP i współwystępująca z nimi niedokrwistość mogą jednak prowadzić nawet do zawału serca, wstrząsu kardiogennego i zgonu [3, 4].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa budzi zainteresowanie kardiologów głównie jako powikłanie leczenia tikiplodyną i kłopidogrelem. Warto jednak pamiętać, że tienopirydyny nie są jedyną przyczyną tej zagrażającej życiu choroby, w przebiegu której może dojść do niedokrwienia mięśnia sercowego z powodu zmian zakrzepo-

wych w mikrokrążeniu i niedokrwistości. Cechom hemolizy i schistocytom w rozmazie krwi obwodowej towarzyszy małopłytkowość. W razie stwierdzenia tych objawów postępowanie jest całkowicie odmienne niż w typowych ostrych zespołach wieńcowych. Plazmaferezy znacznie zwiększają szansę na uratowanie chorego i nie można odwlekać podjęcia decyzji o ich wdrożeniu do czasu molekularnego potwierdzenia rozpoznania.

Podziękowania

Autorzy dziękują dr J. Kremer Hovindze i prof. B. Lämmle za nieodpłatne oznaczenia ADAMTS-13 i jej inhibitora w laboratorium Inselspital, Universitätsspital Bern, Szwajcaria, a także personelowi Oddziału Intensywnej Terapii II Katedry Chorób Wewnętrznych CM UJ, w tym w szczególności paniom Bożenie Seczyńskiej i Małgorzacie Treli oraz panu Ryszardowi Ślęzakowi za pomoc przy przeprowadzeniu plazmaferez.

Piśmiennictwo

1. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2420-7.
2. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1928-35.
3. McCarthy LJ, Danielson CF, Skipworth EM, et al. Myocardial infarction/injury is relatively common at presentation of acute thrombotic thrombocytopenic purpura: the Indiana University experience. *Ther Apher* 2002; 6: 2-4.
4. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1549-54.
5. Szutrdrzyński K, Dropiński J, Szczeklik W. Zakrzepowa plamica małopłytkowa – rzadkie powikłanie leczenia kłopidogrelem. Opis przypadku. *Kardiolog Pol* 2005; 63: 411-3.
6. Jankowski M, Dudek D, Dubiel JS, et al. Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 753-6.
7. Wiśniewski P, Szarejko-Kaska M, Sworczak K, et al. Przypadek zakrzepowej plamicy małopłytkowej u chorej na toczeń rumieniowaty układowy skutecznie leczonej wymianą osocza i kortykosteroidami. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 375-8.
8. Scheifflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to vonWillebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 3241-3.
9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.