

Czy przyjmowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych ma związek z nawracającymi naczyniopochodnymi epizodami niedokrwiennymi mózgu u 31-letniej kobiety z hiperhomocysteinemią?

Oral contraceptive drugs, hyperhomocysteinaemia and cerebral ischaemic events in a 31-year-old woman – a case report

Małgorzata Kołodziej¹, Halina Brzykiewicz², Marianna Janion²

¹ Oddział Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Łukasza, Końskie

² Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce; Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Świętokrzyska, Kielce

Abstract

We present a case of a 31-year-old female who was admitted to the hospital due to recurrent syncope. Transoesophageal echocardiography revealed the presence of an interventricular septum defect with insignificant left-to-right shunt and excluded intracardiac thrombi. Magnetic resonance of brain showed several ischaemic areas of vascular origin. Tests for arrhythmias or vaso-vagal reflex as the causes of syncope were negative. Further examinations revealed hyperhomocysteinaemia which, together with prolonged oral contraceptive treatment, might have caused cerebral arterial thrombosis.

Key words: hyperhomocysteinaemia, oral contraceptive drugs, cerebral arterial thrombosis

Kardiologia Polska 2007; 65: 1225–1227

Wstęp

Problem udarów i przejściowych epizodów niedokrwiennych mózgu (TIA) u młodych kobiet stanowi dla lekarzy ogromne wyzwanie. Musi być rozpatrywany w kilku aspektach: poszukiwania przyczyn (co w wypadku osób młodych, nieobciążonych – nie tylko wiekiem, ale też żadnymi innymi klasycznymi czynnikami ryzyka, wymagają znaczne rozszerzenie diagnostyki i poszukiwanie nowych czynników ryzyka), leczenia i rehabilitacji oraz prewencji wtórnej.

Opis przypadku

Chora 31-letnia, niepaląca, z rozpoznaną w dzieciństwie wrodzoną wadą serca w postaci ubytku w części błoniastej przegrody międzykomorowej, została przyjęta na oddział kardiologii po kilkakrotnych w ciągu ostatnich 3 mies. epizodach utraty przytomności. W wywiadzie

chora przez ostatnie 2 lata przyjmowała doustne tabletki antykoncepcyjne (początkowo preparat złożony z 0,02 mg etinyloestradiolu i 0,075 mg gestodenu, potem przez 3 mies. preparat złożony z 0,035 mg etinyloestradiolu i 0,25 mg norgestimatu). W badaniu echokardiograficznym przezprętkowym uwidoczono w części błoniastej przegrody międzykomorowej tętniak z przeciekiem lewo-prawym, nieistotny hemodynamicznie, bez widocznej skrzepliny zarówno w obrębie tętniaka, jak i w jamach serca. Zapis EEG w granicach normy. W badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) mózgu stwierdzono pojedyncze zmiany hiperintensywne (największa wielkości 8 mm) odpowiadające przebyłym zmianom naczyniopochodnym.

Dopplerowskie badanie USG tętnic szyjnych oraz żył miednicy małej i kończyn dolnych dało wynik prawidłowy. Badanie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (kompleks *intima-media*, IMT) tętnic szyjnych wspólnych i wewnętrznych wykazało prawidłowe wartości (0,4 mm).

Adres do korespondencji:

lek. med. Małgorzata Kołodziej, Oddział Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Łukasza, ul. Gimnazjalna 41b, 26-200 Końskie, tel.: +48 603 061 731, e-mail: malkol@esculap.pl

Praca wpłynęła: 11.04.2007. Zaakceptowana do druku: 18.04.2007.

W 2-krotnie wykonanym badaniu metodą Holtera nie stwierdzono istotnych zaburzeń rytmu ani przewodzenia. Test pochyleńowy ujemny. W badaniach układu krzepnięcia: poziom białka C, białka S, poziom antytrombiny III (AT III), INR, APTT, fibrynogenu, IT – wartości prawidłowe. Wykazano brak oporności na białko C. Stwierdzono podwyższone wartości FDP do 20 µg/ml. Nie stwierdzono obecności antykoagulantu toczniowego. Miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG i IgM mieściły się w granicach normy. Wykazano natomiast łagodnie podwyższony poziom homocysteiny – 27,4 µmol/l (przy normie 5–12 µmol/l).

Dyskusja

Opisany przypadek młodej kobiety po utracach przytomności z ogniskami naczyniopochodnymi w mózgu stanowił wyzwanie do poszukiwań przyczyny zakrzepicy tętnic mózgowych. Przyczyny zakrzepicy tętniczej w dość znacznej części pokrywają się z przyczynami zakrzepicy żyłnej. Spośród czynników mocno udokumentowanych należy wymienić wiek, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zaburzenia gospodarki lipidowej i otyłość [1, 2]. Żadnego z tych czynników ryzyka nie stwierdzono u naszej chorej. Obciążeniem kardiologicznym była wada serca (nieistotna jednak hemodynamicznie) – ubytek w części błonistej przegrody międzykomorowej ze współistniejącym tętniakiem o dynamicznie ruchomej ścianie, bez skrzeplin w jamach serca, z nieistotnym przeciekiem lewo-prawym. Nie uwidoczono też drożnego otworu owalnego, który mógłby być przyczyną zatorów skrzyżowanych. Nie stwierdzono źródeł materiału zakrzepowego w innych naczyniach.

Innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy tętniczej są mutacje i polimorfizmy genowe dotyczące czynników krzepnięcia. Powodują one wzrost stężenia i/lub aktywności fibrynogenu, czynnika VII, czynnika VIII, tkankowego inhibitora fibrynolizy (PAI-1), a także niedobór białka C, białka S, AT III, oporność na aktywne białko C, obecność antykoagulantu toczniowego i przeciwciał antykardiolipinowych oraz polimorfizm glikoproteiny płytkowej III A1/A2 warunkujący zaburzenia funkcji płytek. Zwiększone ryzyko zakrzepicy tętniczej może również być związane z hiperhomocysteinemią i wzrostem poziomu lipoproteiny A (Lp A) [1–3]. Wykonane badania nie potwierdziły wrodzonych zaburzeń hemostazy; nie stwierdzono też ani wrodzonego, ani nabytego zespołu antyfosfolipidowego, ale wykazano łagodnie podwyższony poziom homocysteiny.

Podwyższony poziom homocysteiny może być wynikiem zaburzenia jej procesów metabolicznych, które występują w wypadku wrodzonych defektów enzymatycznych, takich jak mutacja genu *C677T* reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) czy mutacja genu *T8833C* i *G919A* syntetazy beta-cystationiny [2–4]. Hiperhomocysteinemia występuje także w nabytych niedoborach kwasu foliowego i witamin B₆ i B₁₂, wywołanych

upośledzeniem katabolizmu aminokwasów siarkowych w wyniku niewydolności nerek, w zaawansowanym wieku, w stanach niedożywienia (odchudzanie, diety eliminacyjne, alkoholizm, nikotynizm). Zwiększony poziom homocysteiny obserwuje się także w nowotworach, tarczycy, niedoczynności tarczycy i cukrzycy. Ponadto hiperhomocysteinemię mogą powodować leki, takie jak tiazidy, metotreksat, karbamazepina, fenytoina [4, 5].

U chorej nie wykonywano badań genetycznych, ale jeśli rozpatrywać możliwe wrodzone przyczyny wymienionych powyżej defektów enzymatycznych, to można wziąć pod uwagę jedynie heterozygotyczne postaci, bowiem w homozygotycznych występują znacznie cięższe formy hiperhomocysteinemii, z wartościami >100 µmol/l [4, 5]. Inne przyczyny hiperhomocysteinemii zostały u chorej wykluczone. Wysoki poziom homocysteiny jest silnym czynnikiem zwiększającym grubość IMT. Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy IMT a wystąpieniem w przyszłości udaru mózgu lub zawału serca [6]. U chorej wartość IMT mieściła się w granicach normy.

Podwyższony poziom homocysteiny zwiększa ryzyko wystąpienia chorób mózgowych (udarów, TIA, demencji i choroby Alzheimera) aż o 80%. Mimo licznych hipotez dotyczących mechanizmów patogenicznego działania homocysteiny nie ma pewności, czy bierze ona udział w aterogenezie, czy jest tylko markerem ryzyka. Tym niemniej związek homocysteiny ze zwiększoną częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością wykazało duże prospektywne badanie populacyjne [7]. Wykazano w nim także związek hiperhomocysteinemii z występowaniem zakrzepów w obrębie dużych tętnic i zatorowością płucną.

Homocysteina nasila proces miażdżycy poprzez uszkodzenie śródbłonka i wzmacnia trombogenezę, działając na płytki krwi i czynniki krzepnięcia. Powoduje zwiększenie stężenia tromboksanu B₂ i A₂ oraz wzrost adhezji i agregacji płytek. Homocysteina nasila aktywność czynnika V i VII, powoduje zmniejszenie aktywności białka C, stężenia AT III, indukuje ekspresję czynnika tkankowego, inaktywuje trombomodulinę oraz blokuje wiązanie tkankowego aktywatora plazminogenu [5, 8].

Hiperhomocysteinemia mogła więc być przyczyną zakrzepicy tętniczej naczyń mózgowych u naszej chorej.

Nie można jednak pominąć ścisłego związku zakrzepicy ze stosowaniem hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych. Chociaż wpływ antykoncepcji doustnej na ryzyko udarów mózgu nadal pozostaje kontrowersyjny, to istnieją badania z randomizacją wykazujące taki związek [9, 10]. Badanie populacyjne RATIO wykazało, że ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet stosujących jakąkolwiek generację leków antykoncepcyjnych (bez względu na dawki estrogenu) było 2-krotnie wyższe i zależne od wieku oraz współistnienia sercowo-naczyniowych czynników ryzyka. U kobiet >30. roku życia (chora miała ukończone 31 lat) ryzyko wzrasta 2–3-krotnie [9]. W innych

badaniach, w których 5-letniej obserwacji poddano 600 kobiet po przebytych atakach niedokrwiennych mózgu i 4000 kobiet zdrowych w wieku 15–44 lat, wykazano, że ryzyko epizodów niedokrwiennych mózgu zależy głównie od dawki estrogenu. Ryzyko to wzrasta 2,5-krotnie u kobiet zażywających leki antykoncepcyjne w dawkach wzrastających od 20 do 50 µg, niezależnie od generacji progestagenów. Redukcja dawek estrogenów wyraźnie zmniejszała częstość TIA [10].

Nasza chora przyjmowała początkowo preparat złożony zawierający 0,02 mg etinylestradiolu, a następnie przez 3 mies. inny lek złożony zawierający 0,035 mg etinylestradiolu, po czym pojawiły się utraty przytomności, które – jak wynika z przeprowadzonej diagnostyki – były objawami epizodów niedokrwiennych mózgu. Podczas stosowania doustnej antykoncepcji dochodzi zazwyczaj do spadku poziomu AT III, białka S, inhibitora czynnika tkankowego (TFPI), powstania nabytej oporności na aktywowane białko C (defekt APC-R), wzrostu poziomu czynnika VIII, IX, X, fibrynogenu, inhibitora fibrynolizy aktywowanego trombiną (TAFI) [11]. Ponadto udowodniono, że estrogeny stosowane przez naszą chorą znacząco nasilają trombogenne działanie homocysteiny [2].

Wszystkie wymienione zmiany układu krzepnięcia powodują wzmoczoną gotowość zakrzepową i sprzyjają zakrzepicy żyłnej i tętniczej, dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną mogą mieć zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę zakrzepowo-zatorową i udary mózgu [11, 12].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie doustnej antykoncepcji powoduje również niewielki wzrost ciśnienia tętniczego, co w aspekcie udarów mózgu może mieć niebagatelne znaczenie [13, 14].

Mechanizm powodujący wzrost ciśnienia jest związany z układem renina-angiotensyna. U kobiet stosujących antykoncepcję z dużymi dawkami estrogenów stężenie osocznego angiotensynogenu może wzrosnąć aż 8-krotnie. Ponadto gestageny zawarte w pigułkach antykoncepcyjnych wpływają niekorzystnie na gospodarkę lipidową, nasilając proces miażdżycy naczyń i wtórnie zakrzepicy [13, 14]. Najczęściej stosowana postać progestagenu – lewonorgestrel – powoduje wzrost poziomu cholesterolu LDL oraz apoproteiny B, jednocześnie zmniejsza poziom cholesterolu HDL. Ponadto obserwuje się zmniejszenie migracji monocytów śród-błonka i wzrost procesów oksydacji LDL. Zaburzenia te sprzyjają rozwojowi zmian zakrzepowo-zatorowych. Ma to znaczenie głównie w wypadku preparatów jedno- i dwufazowych. Progestageny III generacji (dezogestrel) wydają się wywierać niewielki korzystny wpływ na poszczególne frakcje cholesterolu.

Uwzględniając powyższe fakty, można wnioskować, że podwyższony poziom homocysteiny oraz stosowanie doustnej antykoncepcji ze wzrastającą dawką estrogenów były przyczynami zakrzepicy tętniczej powodującej zmiany naczyniopochodne mózgu u opisanej chorej. Niestety, w wielu badaniach dotyczących klinicznych skutków obni-

żania poziomu homocysteiny wykazano, że spadek ten nie korelował ze zmniejszeniem liczby epizodów sercowo-naczyniowych [8, 15]. Wyniki jednego z takich badań – NORVIT – wykazały, że mimo obniżenia poziomu homocysteiny średnio o 27%, liczba ponownych zawałów, udarów mózgowych i zgonów sercowych nie zmalała w porównaniu z grupą kontrolną [15]. Jednak w badaniu HOPE-2 odnotowano redukcję częstości udarów mózgu o ok. 25% [16].

Chorej zalecono dietę bogatą w kwas foliowy, witaminę B₆ i B₁₂, włączono kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę oraz poinformowano ją o bezwzględnym przeciwwskazaniu do stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych.

Piśmiennictwo

1. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur Heart J* 2005; 26: 3-4.
2. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435-41.
3. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 216-29.
4. Łubińska M, Kazimierska E, Sworcak K. Hiperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 897-903.
5. Piechota W, Piechota W. Hiperhomocysteinemia – znaczenie w chorobach sercowo-naczyniowych. *Kardiologia po Dyplomie* 2007; 6: 106-13.
6. Małek G (ed.). Ultrasonografia dopplerowska. Zastosowanie kliniczne. T. 1. *Medipage*, Warszawa 2003: 128-9.
7. Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006; 136 (6 Suppl): 1731S-1740S.
8. Rechciński T. Hiperhomocysteinemia – patomechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Via Medica* 2001.
9. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1202-8.
10. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 197-205.
11. Jastrzębska M. Problemy chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet. *Terapia* 2004; 149: 41-8.
12. Janion M, Wojtacha P, Wożakowska-Kapton B, et al. Zawał serca u 29-letniej kobiety przyjmującej środki antykoncepcyjne. *Kardiologia Pol* 2002; 56: 75-82.
13. Ciccone A, Melis M. Ischemic stroke risk in oral contraceptive users. *Stroke* 2003; 34: e231.
14. Zagańska E. Leki antykoncepcyjne a udary mózgu. *Terapia* 2006; 174: 9-13.
15. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
16. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.