

Zawał mięśnia sercowego u młodej kobiety w przebiegu pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego i niedoboru białka S

Acute myocardial infarction in a young patient with a primary antiphospholipid syndrome – a case report

Natalia Kilian¹, Ryszard Wlazłowski¹, Włodzimierz Grabowicz²

¹Oddział Kardiologii, Szpital Zakonu Bonifratrów Św. Jana Bożego, Łódź

²Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Szpital Kliniczny WAM, Łódź

Abstract

A case of a 34 year old woman with antiphospholipid syndrome, admitted to our hospital due to acute myocardial infarction, is presented. She had a history of deep vein thrombosis, two miscarriages and ischaemic stroke. The patient underwent successful primary coronary angioplasty and was discharged home. Factors predisposing to arterial thrombosis and treatment options are discussed.

Key words: antiphospholipid syndrome, acute myocardial infarction

Kardiologia Polska 2006; 64: 72-75

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS) należy do rzadkich schorzeń, w przebiegu których może dojść do zmian zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i w konsekwencji do zawału mięśnia sercowego (MI). Do klasycznych objawów tego schorzenia należą żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza (ze skłonnością do umiejscowienia w tętnicach mózgowych), umiarkowana małopłytkowość oraz powikłania położnicze, głównie poronienia nawykowe. Zakrzepica tętnicza stanowi około 30% wszystkich epizodów zakrzepowych obserwowanych w APS. U jej podłoża może tkwić m.in. nadmierna aktywacja płytek krwi.

Innym badaniem zjawiskiem jest udział białka S w rozwoju zakrzepicy tętnic. Białko to jest kofaktorem reakcji aktywacji białka C, które inaktywuje czynniki

krzepnięcia V i VIII. Niedobór tej substancji może odgrywać rolę w rozwoju zakrzepicy naczyń wieńcowych.

APS występuje najczęściej u chorych na toczeń układowy lub jego odmianę *lupus like disease* – chorobę toczniopodobną. W opisywanym przez nas przypadku występuje tzw. pierwotny APS, w którym objawy kliniczne i serologiczne nie współistnieją z chorobą tkanki łącznej, chorobą nowotworową lub infekcją.

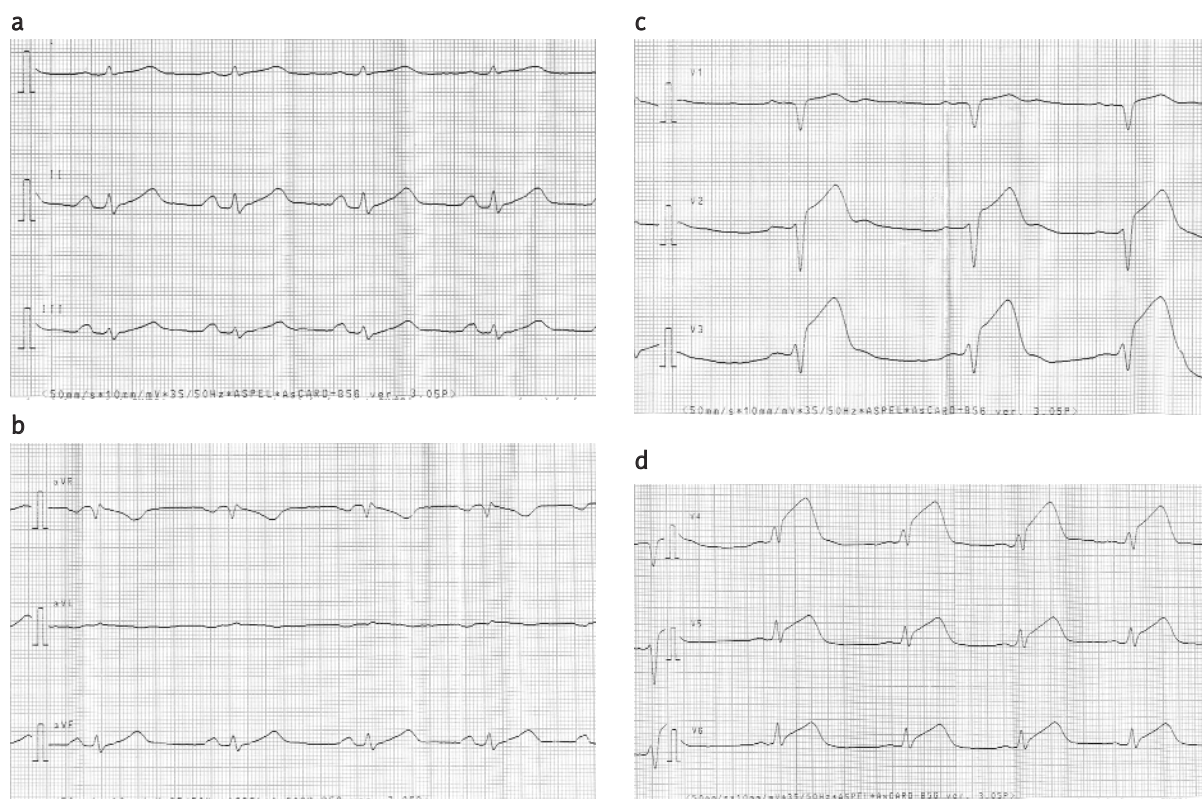
Opis przypadku

Kobieta w wieku 34 lat została przyjęta do szpitala z powodu występującego od 2 tygodni bólu w klatce piersiowej o charakterze rozpierającym z promieniowaniem do lewej ręki, niezależnego od wysiłków fizycznych. W wywiadzie palenie papierosów od 20. roku życia, bez innych typowych czynników ryzyka choroby wieńcowej.

Adres do korespondencji:

lek. med. Natalia Kilian, Oddział Kardiologiczny, Szpital św. Jana Bożego, ul. Kosynierów Gdyńskich 61, 93-357 Łódź, tel.: +48 42 646 98 77 w. 153, faks: +48 42 640 94 81, e-mail: natkil@wp.pl

Praca wpłynęła: 06.06.2005. Zaakceptowana do druku: 17.08.2005



Rycina 1. Zapis spoczynkowego EKG przy przyjęciu

W zapisie spoczynkowym EKG wykonanym przy przyjęciu stwierdzono normogram, rytm zatokowy miarowy 64/min i uniesienie odcinka ST o typie fali Pardee w odprzewodzeniach V2–V6 (Rycina 1.). W badaniach laboratoryjnych z odchył od normy stwierdzono podwyższoną aktywność CK-MB (41 IU/L oraz 60 IU/L; norma 0–25 IU/L), zwiększone stężenie troponiny I (7,88 ng/ml oraz 10,18 ng/ml; norma 0–0,4 ng/ml – następnego dnia CK-MB 36 IU/L, troponina I 17,91 ng/ml), podwyższone D-dimery: 1,1 µg/ml (norma do 0,5), wydłużony czas częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT) do 203 s (norma do 34,7 s), wydłużony czas protrombinowy, wyrażony za pomocą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) – 1,34 (norma 0,8–1,2), wysokie stężenie fibrynogenu – 590 mg/dl (norma do 383 mg/dl) i liczbę płytek krwi 111 tys./µl.

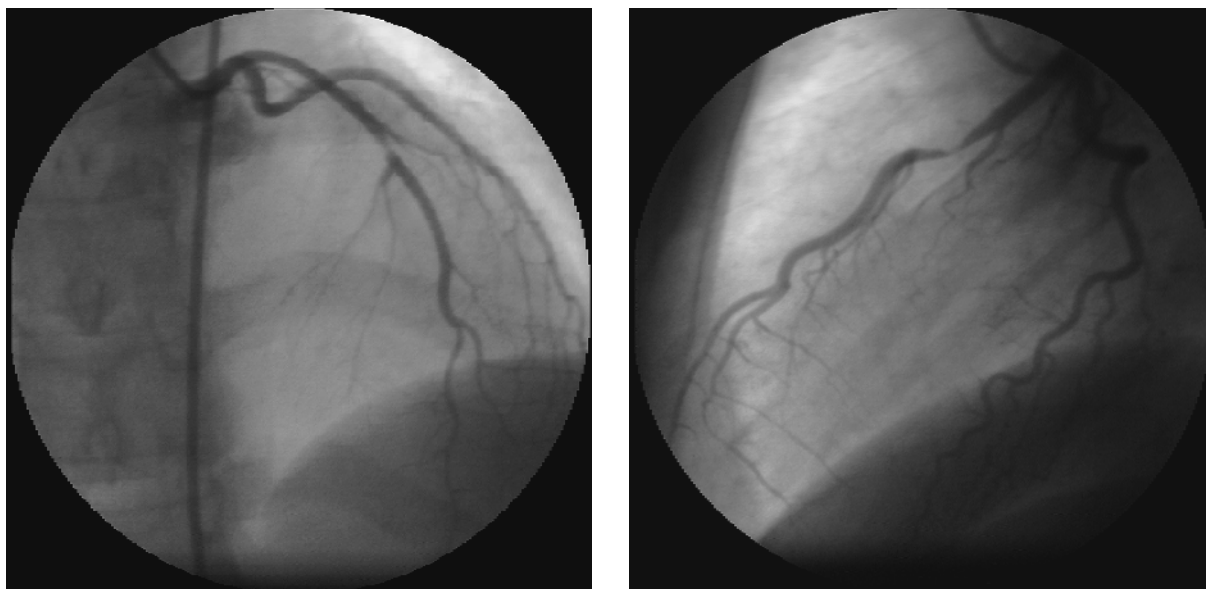
W badaniu echokardiograficznym wykonanym w dniu przyjęcia stwierdzono śladową niedomykalność zastawki mitralnej, akinezę segmentu koniuszkowego ściany przedniej oraz przegrody międzykomorowej z frakcją wyrzutową 60%, prawidłową grubością mięśnia sercowego i wymiarami jam serca.

W USG żył kończyn dolnych stwierdzono zmiany pozakrzepowe w lewej żyłce udowej i w lewej żyłce pod-

kolanowej pod postacią pogrubiałej ściany oraz niewielkiej fali zwrotnej. W trakcie pobytu chora otrzymała aspirynę 150 mg, statynę, inhibitor konwertazy angiotensyny, β-bloker oraz klopidogrel.

Pacjentkę przekazano na oddział kardiologii interwencyjnej, gdzie wykonano pilną koronarografię, w której stwierdzono 99% zwężenie w odcinku środkowym tętnicy przedniej zstępującej (Rycina 2.). Jednocześnie wykonano poszerzenie tej tętnicy z implantacją stentu S670 Medtronic (3,0 x 15) (Rycina 3.). Przebieg zabiegu był niepowikłany, a w trakcie hospitalizacji nie było dolegliwości stenokardialnych. Chorą w stanie stabilnym wypisano z zaleceniami stosowania kwasu acetylosaliicylowego w dawce 150 mg, klopidogrelu 1 tabl. /dzień przez 30 dni, acenokumarolu wg INR, metoprololu, inhibitora konwertazy angiotensyny oraz statyny. Obecnie, po 2 mies. od wypisu ze szpitala, stan chorej jest stabilny, nie ma dolegliwości stenokardialnych.

W 26. roku życia u chorej rozpoznano zakrzepowe zapalenie żył głębokich lewej kończyny dolnej. Następnie w wieku 29 i 30 lat wystąpiły dwa poronienia: w 6. i 10. tygodniu ciąży. W sierpniu 2004 r. chorą hospitalizowano na oddziale neurologicznym z objawami afazji sensomotorycznej oraz niewielkiego stopnia niedowładem prawo-



Rycina 2. Angiografia lewej tętnicy wieńcowej. Widoczne zwężenie w środkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej

stronnym. W wykonanej wówczas tomografii komputerowej ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono ogniska niedokrwienne w lewej półkuli mózgu. Ponadto w tej półkuli w strukturach głębokich wykryto lakunę poudarową, potwierdzając tym samym charakterystyczny dla APS nawrotowy charakter zmian zakrzepowych w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowano wydłużenie APTT do 82,3 s. Nie stwierdzono obecności przeciwciał antykardiolipidowych, mutacji genu czynnika V Leiden ani mutacji genu protrombiny. Poziom homocysteiny był w granicach normy i wynosił 12,37 $\mu\text{mol/l}$. Chorą wypisano z zaleceniami stosowania doustnego antykoagulantu.

W styczniu 2005 r. wykonano badania układu hemostazy, w których stwierdzono wydłużenie APTT (65,5 s), niedobór wolnego białka S, prawidłową aktywność czynników VIII, IX, antytrombiny i białka C. Obserwowano również obecność antykoagulantu toczeniowego.

Po 7 mies. od udaru, w trakcie terapii heparyną drobnocząsteczkową (odstawiono czasowo acenokumarol ze względu na konieczność wykonania testów krzepnięcia krwi) wystąpił opisany powyżej MI.

Wykonano również badania w kierunku innych uwarunkowań genetycznych mających prawdopodobny wpływ na ryzyko wystąpienia MI, wykrywając nosicielstwo allelu 4G w obrębie genu inhibitora aktywacji plazminogenu (PAI-1).

Dyskusja

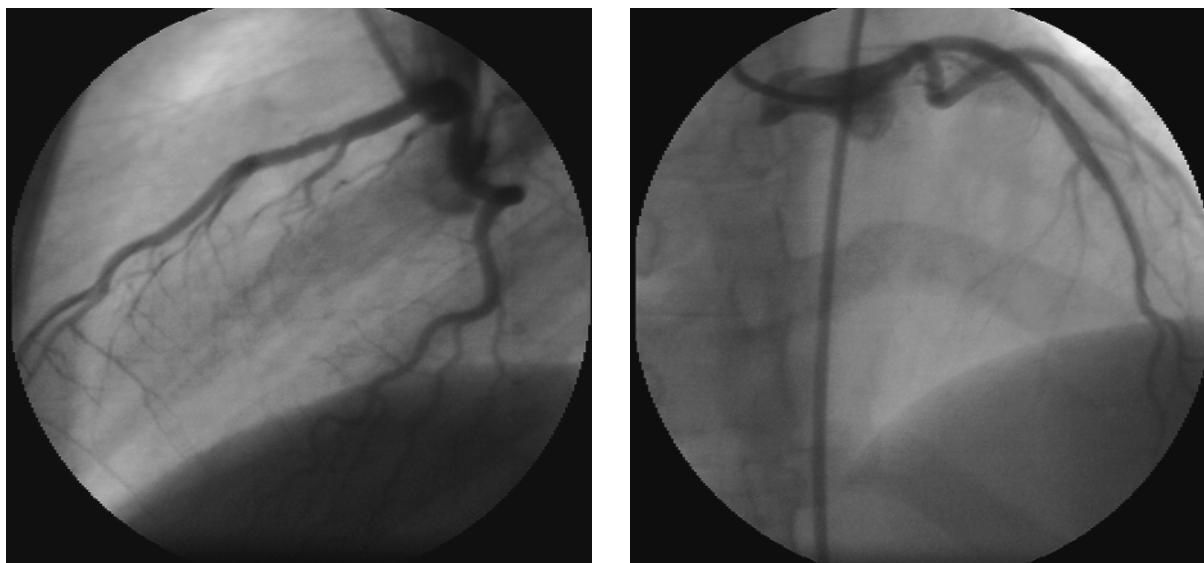
Opisany przypadek zakrzepicy w układzie tętniczym u tej pacjentki stanowił kolejny epizod trombofilii.

Wyróżniamy kliniczne i laboratoryjne kryteria rozpoznania APS. Pierwsze z nich to zakrzepica naczyniowa i straty ciąży, te drugie to obecność przeciwciał antyfosfolipidowych we krwi i/lub antykoagulantu toczeniowego w surowicy. Schorzenie to można rozpoznać na podstawie co najmniej jednego objawu klinicznego i jednego objawu laboratoryjnego. Nasilenie zaburzeń immunologicznych w przebiegu APS ulega znacznym wahaniom, dlatego jednorazowy ujemny wynik na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych nie wyklucza rozpoznania tego zespołu [9]. Szacuje się, że u 70% osób w młodym wieku, u których występują zmiany zakrzepowe w naczyniach wieńcowych, obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe [7]. Ich obecność jest czynnikiem ryzyka zakrzepicy w układzie tętniczym (w tym MI), lecz nie subklinicznie przebiegającej miażdżycy [5].

Liczne prace wskazują na to, że izolowany niedobór białka S może być niezależnym czynnikiem zmian zakrzepowych w obrębie tętnic [2–4]. Opisywane są przypadki MI u młodych osób z jego niedoborem bez typowych czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, z angiograficznie prawidłowym krążeniem wieńcowym oraz bez innych anomalii w układach krzepnięcia i fibrynolizy [1].

Nosicielstwo allelu 4G w obrębie genu inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) jest odpowiedzialne za zwiększenie stężenia PAI-1 w osoczu i tym samym redukcję fibrynolitycznej aktywności osocza ze wzrostem wydarzeń sercowo-naczyniowych [10].

Terapia ostrych zakrzepów tętniczych oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu trombofilii jest



Rycina 3. Obraz angiograficzny lewej tętnicy wieńcowej po implantacji stentu

podobna (z wyjątkiem katastroficznego APS) i bazuje na stosowaniu heparyny, doustnych antykoagulantów oraz aspiryny [6]. Opisywane w literaturze przypadki chorych (w tym naszej pacjentki) pokazują, że terapia preparatami przeciwkrzepliwymi nie zabezpiecza w pełni przed kolejnymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi [11].

Zalecenia dotyczące terapii osób z APS po MI obejmują (oprócz stosowania doustnych antykoagulantów) agresywną terapię wszystkich czynników ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic (nadciśnienie, hipercholesterolemia, palenie), stosowanie kwasu foliowego, witamin z grupy B oraz statyn [8]. Wiele pytań związanych z problemami klinicznymi, testami laboratoryjnymi oraz terapią powikłań klinicznych trombofilii pozostaje bez odpowiedzi i wymaga szerokich prospektywnych badań.

Piśmiennictwo

1. Carrie D, Beard T, Sie P, et al. Simultaneous thrombosis of the left anterior interventricular and right coronary arteries in a 27 year old patient with protein S deficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 921-4.
2. Beattie S, Norton M, Doll D. Coronary thrombosis associated with inherit protein S deficiency: a case report. *Heart Lung* 1997; 26: 76-9.
3. Allaart CF, Aronson DC, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990; 64: 206-10.
4. Callas PW, Tracy RP, et al. The Association of Anticoagulant Protein Concentrations with Acute Myocardial Infarction. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 53-60.
5. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res* 2004; 114: 593-5.
6. Wisłowska M. Zespół antyfosfolipidowy. *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 04.
7. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 115-47.
8. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12: 518-23.
9. Łopaciuk S. (ed.). Zakrzepy i zatory. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa* 2004.
10. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1851-5.
11. Prokop J, Witkowski M, Musiał W, et al. Zawał serca u 24-letniej chorej z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Kardiologia Polska* 2004; 61: 367.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz J. Musiał, dr n. med. Jolanta Prokop

Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Białystok



Zespół antyfosfolipidowy, najczęściej o wtórnym charakterze (w przebiegu chorób tkanki łącznej), rzadziej pierwotny, cechuje żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, umiarkowana małopłytkowość oraz nawykowe poronienia. W ok. 1/3 przypadków dochodzi do zakrzepicy tętniczej (najczęściej w obrębie naczyń mózgowych). Zakrzepy tętnic wieńcowych występują rzadko. Mechanizm powikłań zakrzepowych jest wieloczynnikowy i nie w pełni wyjaśniony. Bierze się pod uwagę uszkodzenie śródbłonna, nadmierną aktywację płytek krwi oraz zaburzenia równowagi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy.

Rozpoznanie APS opiera się na kryteriach klinicznych oraz danych laboratoryjnych: obecności przeciwciał antyfosfolipidowych lub koagulantu toczniowego.

Przedstawiony przez autorów przypadek dotyczył młodej kobiety, u której w przebiegu pierwotnego APS na przestrzeni lat doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych w obrębie żył głębokich kończyn dolnych oraz zakrzepicy tętniczej naczyń mózgowych. Kolejne powikłanie stanowił zawał serca. Przebieg zawału był klasyczny. Rozpoznanie postawiono na podstawie typowych objawów klinicznych, obrazu EKG oraz markerów martwicy (głównie troponiny I). Dodatkowo stwierdzono nieprawidłowości układu hemostazy. Podjęto standardowe leczenie farmakologiczne. W ostrym okresie zawału wykonano też skuteczną angioplastykę tętnicy dozawałowej z założeniem stentu. Kontynuowano intensywne leczenie przeciwplatek w połączeniu z doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. Dalszy przebieg zawału był pomyślny.

Przedstawiony przez N. Kilian i wsp. opis pozornie klasycznego, niepowikłanego zawału u chorej z APS, skutecznie leczonej zgodnie z aktualnymi standardami, skłania do kilku uwag:

1. Wydaje się, że wystąpienie OZW można wiązać ze zmianą leczenia przeciwkrzepliwego: czasowym przejściem z doustnych antykoagulantów na heparynę. Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (autorzy nie podali preparatu i dawki) nie zapobiegło zawałowi.

2. Biorąc pod uwagę pogotowie zakrzepowe, jak długo po implantacji stentu pacjentka powinna przyjmować klopidogrel? Czy miesiąc jest wystarczającym okresem?
3. Czy zwiększone prawdopodobieństwo restenozy u chorych z APS nie powinno być jednym ze wskazań do wszczepienia stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny (DES)?
4. Równie ważne jest, aby w zaleceniach dotyczących terapii po zawałach, szczególnie w grupie osób wysokiego ryzyka, obok przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego bezwzględnie zalecić agresywną prewencję wtórną. Mamy nadzieję, że chora nie pali już papierosów.

Komentując ciekawe doniesienie kolegów z Łodzi, pragniemy nawiązać do przypadku obserwowanego przez nas i opisanego na łamach *Kardiologii Polskiej* [1]. Dotyczył on także młodej kobiety z wtórnym APS, u której MI miał całkowicie nietypowy przebieg. Charakteryzował się jednoczesnym wystąpieniem zakrzepicy w układzie tętniczym (MI) z zakrzepicą łożyska naczyń płucnych. Ponadto obwodowa lokalizacja i charakter zmian w naczyniach wieńcowych sprawiła, że próba udrożnienia tętnicy dozawałowej nie powiodła się. Rozsiana zakrzepica w zakresie dystalnych części naczyń wieńcowych i drobnych naczyń płucnych, z dramatycznym obrazem klinicznym skłoniła do zastosowania leczenia fibrynolitycznego *na ratunek*. Terapia ta przyniosła korzystny efekt.

Tacy chorzy nie zdarzają się często. Stąd pytanie, jakie przesłanki dla kardiologa praktyka niosą opisane przypadki? Przede wszystkim takie, że w przypadku MI u młodych osób (<30. roku życia) należy pamiętać o innych jego przyczynach, w tym o APS.

Piśmiennictwo

1. Prokop J, Witkowski M, Musiał WJ, et al. Zawał serca u 24-letniej chorej z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Kardiolog Pol* 2004; 61: 367.