

Zatorowość płucna u młodego mężczyzny jako kolejna manifestacja żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

A young man with pulmonary embolism as consecutive manifestation of venous thromboembolism

Piotr Karolak¹, Katarzyna Starzyk¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

²Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Kochanowskiego, Kielce

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 31-letniego mężczyzny z kolejnym epizodem choroby zakrzepowo-zatorowej, zatorowością płucną pośredniego ryzyka. Po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej, a następnie riwaroksabanu uzyskano poprawę stanu chorego, zalecając bezterminowe kontynuowanie terapii. Ze względu na nieprawidłowości we wstępnej ocenie koagulogramu, pacjenta skierowano do leczenia w Poradni Zaburzeń Krzepnięcia.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna u młodych dorosłych, trombofilia, leczenie przeciwkrzepliwie

Abstract

We present the case of 31-year-old man, with the intermediate-risk pulmonary embolism, as a consecutive episode of venous thromboembolism. After using unfractionated heparin and rivaroxaban in a follow-up therapy we achieved the improvement of the patient's condition, recommending long-term anticoagulation. Due to abnormalities in the screening hypercoagulation workup, the patient was referred for consultation in outpatient clinic for coagulation disorders.

Key words: pulmonary embolism in young adults, thrombophilia, anticoagulation therapy

Kardiol Pol 2016; 74, supl. III: 48–51

WSTĘP

Zatorowość płucna stanowi najpoważniejszą manifestację żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i trzecie co do częstości występowania schorzenie układu sercowo-naczyniowego (100–200 przypadków na 100 000/rocznie). Częstość jej występowania zwiększa się wykładniczo z wiekiem po 40. rż., a w młodszych grupach wiekowych jest diagnozowana sporadycznie i częściej u kobiet (u dzieci 1,4–4,9 na 100 000 osób populacji ogólnej). Czynnikiem ryzyka ŻChZZ u młodych mężczyzn są najczęściej: urazy, unieruchomienie, toksyczne działanie używek, nieswoiste zapalenia jelit. Materiał zatorowy powodujący zamknięcie lub zwężenie światła tętnic płucnych stanowią najczęściej skrzepliny pochodzące z układu żylnego [1–4].

OPIS PRZYPADKU

Poniżej przedstawiono przypadek 31-letniego pacjenta hospitalizowanego w Klinice Kardiologii z powodu niespecyficznych, występujących od kilku dni, objawów w postaci osłabienia, duszności, gorączki (38,7°C) i suchego kaszlu. Pacjent w przeszłości przeżył dwa epizody zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, jednak od roku nie stosował leczenia przeciwzakrzepowego. Z czynników ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych stwierdzono nikotynizm i dodatni wywiad rodzinny w kierunku ŻChZZ. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu zaobserwowano: ciśnienie tętnicze wynoszące 100/70 mm Hg, tachykardię zatokową o częstości 120/min, kliniczne cechy zapalenia żył głębokich prawego podudzia (zaczerwienienie, wzmożone ucieplenie,

Adres do korespondencji:

lek. Piotr Karolak, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: piotr.karolak.89@gmail.com

Supplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016



Rycina 1. Masywna zatorowość tętnic płucnych w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej

bolesność dotykową). Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oceniono prawdopodobieństwo kliniczne wystąpienia zatorowości płucnej jako pośrednie (6 punktów w skali Wellsa, 4 punkty w zmodyfikowanej skali genewskiej). W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższone stężenia: D-dimerów (2684,3 mg/l), fibrynogenu (6,8 g/l), troponiny T (99,1 ng/l), kwasu moczowego (15,5 mg/dl), a także przyspieszony odczyn Biernackiego (44 mm/h) i leukocytozę (do 13,7 tys/ml). W zapisie spoczynkowego elektrokardiogramu oś serca była odchylona w prawo, w odprowadzeniach III, aVF, V1–V5 stwierdzano ujemne załamki T. W wykonanym w trybie pilnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej z użyciem kontrastu stwierdzono masywną zatorowość płucną (ryc. 1). Materiał zatorowy znajdował się w końcowych odcinkach tętnic płucnych prawej i lewej oraz w ich rozgałęzieniach (po stronie prawej: tętnicy górnopłatowej, tętnicy pośredniej i po stronie lewej: tętnicy górnopłatowej, tętnicy dolnopłatowej). W wyniku przeprowadzonej diagnostyki u chorego rozpoznano ostrą zatorowość płucną pośredniego ryzyka. Zastosowano leczenie przeciwzakrzepowe heparyną niefrakcjonowaną (pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), uzyskując stopniową poprawę stanu pacjenta. W czasie hospitalizacji we wstępnym badaniu echokardiograficznym zarejestrowano cechy przeciążenia prawej komory: powiększenie jamy prawej komory (38 mm), przesunięcie przegrody międzykomorowej w stronę lewą, z jej paradoksalnym ruchem i nieznacznie poszerzony pień płucny (30 mm). Ciśnienie w tętnicy płucnej, oceniane na podstawie prędkości strumienia niedomykalności trójdzielnej, oszacowano na 100 mm Hg. W trakcie leczenia zaobserwowano stopniową poprawę parametrów echokardiograficznych, w tym zmniejszanie oszacowanego ciśnienia w tętnicy płucnej do 38 mm Hg. Ponadto wykonano ultrasonograficzną ocenę układu żylnego kończyn dolnych, w której nie stwierdzono cech zakrzepicy. W 7. dobie hospitalizacji, w kontynuacji leczenia, zastosowano doustną terapię riwaroksabanem w dawce 15 mg 2 razy dziennie. W trakcie hospitalizacji prze-

prowadzono wstępną diagnostykę zaburzeń układu krzepnięcia. W koagulologicznych badaniach laboratoryjnych odnotowano liczne nieprawidłowości, w tym: obniżoną aktywność antytrombiny III (AT 70,2%; norma: 80–120%; większość heterozygotycznych pacjentów z wrodzonym niedoborem AT charakteryzuje się aktywnością AT w przedziale 40–60%; u chorego stosowano heparynę, która dodatkowo powinna zredukować aktywność AT), obniżoną wartość oporności na aktywne białko C (APC_r 1,9; norma: > 2,1; wynik poniżej normy występuje u 95% przypadków nosicieli czynnika V Leiden; wyniki są niemiarodajne u osób przyjmujących nowe doustne antykoagulanty), podwyższone stężenie białka S oraz niskie stężenie przeciwciał antykoagulantu toczniowego (LA). Pacjenta wypisano w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem bezterminowego przyjmowania doustnych antykoagulantów (riwaroksaban w dawce 20 mg raz dziennie). Chorego skierowano do Poradni Zaburzeń Krzepnięcia w celu pełnej oceny zaburzeń hemostazy.

DYSKUSJA

Zatorowość płucna jest chorobą o wysokim wskaźniku śmiertelności, który wynosi w przypadku jej nieleczenia nawet 30%. Schorzenie należy podejrzewać przy wystąpieniu wstrząsu kardiogenego lub duszności, bólu w klatce piersiowej, omdlenia lub stanu przedomdleniowego, krwioplucia, tachykardii, suchego kaszlu (niestety objawy zatorowości płucnej są mało swoiste, dlatego nawet połowa przypadków pozostaje nierozpoznana i nieleczona). Jej kliniczne prawdopodobieństwo zwiększa obecność czynników ryzyka, które dzieli się na pierwotne i nabyte. Do pierwotnych czynników ryzyka należą: mutacje czynnika V Leiden, mutacje genu protrombiny, niedobór białek C i S, niedobór antytrombiny, homozygotyczna postać homocystynurii, niedobór plazminogenu, zwiększona aktywność czynnika VIII (> 150%). Wśród nabytych czynników ryzyka znajdują się: duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej), urazy wielonarządowe, niedowład

kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie, przewlekła niewydolność serca (w III–IV klasie wg NYHA), nowotwory złośliwe, zespół nerczycowy, nocna napadowa hemoglobinuria, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy), ostre infekcje, ciąża i połóg, wiek > 40 lat, otyłość, żyłaki kończyn dolnych (istotne u osób > 60. rż.), leki (przeciwnowotworowe, stymulujące erytropoezę, hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja), długotrwałe cewnikowanie dużych żył, długotrwały lot samolotem (> 6–8 h), aktywny nikotynizm, ŻChZZ w wywiadzie, dodatni wywiad rodzinny [2].

U pacjentów z pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym zatorowości płucnej potwierdzeniem obecności schorzenia jest podwyższone stężenie D-dimerów i uwidocznienie materiału zatorowego w tętnicach płucnych za pomocą tomografii komputerowej. Dodatkowo wyniki badań są uzasadnieniem do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego. W dalszej diagnostyce poszukuje się ewentualnego źródła materiału zatorowego. Mogą nim być skrzepiny pochodzące z: dorzecza żyły głównej dolnej (zakrzepy żył miednicy małej 2-krotnie częściej niż żył udowych), dorzecza żyły głównej górnej (głównie na skutek założenia cewników naczyniowych na stałe) i prawego przedsionka (powstające w wyniku migotania przedsionków). Diagnostykę układu żylnego wykonuje się przede wszystkim z zastosowaniem technik ultrasonograficznych, za pomocą których u 30–50% pacjentów z zatorowością płucną można wykazać zakrzepicę żył głębokich. Ponadto uwidocznienie proksymalnej zakrzepicy żył głębokich uzasadnia rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego bez konieczności przeprowadzenia dalszych testów. U chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe ryzyko nawrotu ocenia się na mniejsze niż u osób niestosujących leczenia i wynosi poniżej 4% w ciągu 6 miesięcy. Dlatego też oprócz leczenia w ostrym okresie choroby, należy kontynuować terapię przeciwzakrzepową w ramach prewencji wtórnej kolejnych epizodów. U chorych z drugim epizodem idiopatycznej zatorowości płucnej leczenie powinno być kontynuowane bezterminowo. Należy regularnie oceniać stosunek ryzyka do korzyści płynących z kontynuowania terapii [1].

Przebieg incydentu ŻChZZ, bez uchwytnej przyczyny, w wieku poniżej 50 lat i dodatni wywiad rodzinny stanowią wskazania do diagnostyki w kierunku zaburzeń krzepliwości krwi pod postacią trombofilii [5]. Trombofilia to genetycznie uwarunkowana lub nabyta skłonność do zakrzepicy żyłnej lub, rzadko, tętniczej. Jest stałą cechą danej osoby, tym samym przez całe życie występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Nie każdy rodzaj trombofilii identycznie koreluje z ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, dlatego dzieli się je na trombofilie małego i dużego ryzyka wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego. Do trombofilii małego ryzyka należą: heterozygotyczne postacie mutacji Leiden, czynnika V i polimorfizmu G20210A genu protrombiny oraz niedobór białek C i S. Natomiast w skład trombofilii dużego ryzyka wchodzi: homozygotyczne postacie mutacji

Leiden G1691A genu czynnika V i polimorfizmu G20210A genu protrombiny, skojarzenie dwóch różnych mutacji w formie heterozygotycznej, niedobór antytrombiny, zespół antyfosfolipidowy oraz hiperhomocysteinemia. Ponadto istnieje wiele rzadkich trombofilii, które ze względu na swoją epidemiologię trudno zakwalifikować do powyższych grup (np. dysfibrynogenemia, hipofibrynogenemia, zwiększona aktywność czynnika VIII, niedobór plazminogenu) [6].

Wyniki badania koagulologicznego w ostrej fazie ŻChZZ nie są w pełni miarodajne. Dochodzi bowiem do wielu fizjologicznych zmian w składzie układu krzepnięcia (w wyniku organizacji, przebudowy i rozpadu skrzepiny), przejściowo rośnie aktywność czynnika VIII i zmniejsza się stężenie antytrombiny III. Potwierdzenie trombofilii nie wpływa na przebieg leczenia w ostrym okresie ŻChZZ, dlatego też wykonanie badań nie wymaga trybu pilnego. Najbardziej optymalny okres do przeprowadzenia diagnostyki stanów nadkrzepliwości to minimum 3–6 miesięcy od wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego. Należy jednak pamiętać, że w trakcie stosowania antagonistów witaminy K nie można prawidłowo ocenić aktywności białka C i stężenia wolnego białka S, ponieważ ich wartości są zmniejszone. Dlatego przed planowymi oznaczeniami badań laboratoryjnych doustne antykoagulanty powinno się zastąpić heparyną. Podobny problem dotyczy nowych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K, ponieważ wpływają one na wartość oznaczeń antykoagulantu toczniowego i oporności na aktywowane białko C [6–10].

Chociaż rozpoznanie trombofilii nie zmienia postępowania w ostrym okresie incydentu zakrzepowo-zatorowego, to może wpłynąć na czas trwania profilaktyki wtórnej. U osób po pierwszym epizodzie zakrzepicy, z jednym rodzajem trombofilii, antykoagulacja powinna być stosowana przez 3–12 miesięcy. W przypadku więcej niż jednego rodzaju trombofilii czas profilaktyki wtórnej powinien trwać minimum 12 miesięcy (szczególnie u osób po zatorze tętnicy płucnej lub zakrzepicy proksymalnej). Po przebyciu co najmniej dwóch incydentów zakrzepowych zalecane jest leczenie przewlekłe. Natomiast terapię przeciwzakrzepową do końca życia należy kontynuować u osób z: niedoborem białka C, niedoborem białka S, niedoborem antytrombiny III oraz u osób z homozygotyczną postacią czynnika V Leiden lub wariantem 20210A genu protrombiny [5].

WNIOSKI

Celem przedstawienia przypadku młodego chorego, niekonsekwentnie leczonego przeciwkrzepliwie po dwóch epizodach zakrzepicy żył kończyn dolnych skutkującym zatorom tętnicy płucnej, było zwrócenie uwagi na możliwość występowania ŻChZZ także u młodych osób, bez uchwytanych czynników ryzyka. U takich pacjentów należy poza wdrożeniem bezterminowego leczenia przeciwzakrzepowego przeprowadzić diagnostykę w kierunku trombofilii.

Konflikt interesów: B. Woźniakowska-Kapłon — udział w grupach doradczych, honoraria za wykłady firmy Bayer.

Piśmiennictwo

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. *Kardiol Pol*, 2014; 72: 997–1053.
2. Niżankowski R. Zakrzepica żył głębokich. In: Gajewski P ed. *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 468–476.
3. Pruszczyk P. Zatorowość płucna. In: Gajewski P ed. *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 477–488.
4. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C et al. Pulmonary embolism in young people. Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hemostaseologie*, 2014; 34: 88–92.
5. Undass A. Stany nadkrzepliwości. In: Gajewski P ed. *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 1669–1672.
6. Szymańska M, Wypasek E, Undas A. Antithrombin deficiency: diagnostic difficulties. *Diagn Lab*, 2013; 49: 145–152.
7. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*, 2010; 149: 209–220.
8. Burchardt P, Wendland M. Trombofilia wrodzona. Przypadek kliniczny młodego pacjenta z zatorowością płucną. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 706–707.
9. Zawilska K, Bała M, Błędowski P et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2012: 1–87.
10. Undas A, Iwaniec T, Zawilska K. Problems in diagnosing congenital dysfibrinogenemia and hypofibrinogenemia: the genetic characteristics of the first “Polish” fibrinogens. *Acta Haematol Pol*, 2011; 42: 31–41.