

# Korzystny efekt rt-PA w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu w przebiegu nadpłytkowości samoistnej

Favourable outcome the ischaemic stroke due to essential thrombocythemia after thrombolysis with alteplase

Małgorzata Wiszniewska<sup>1</sup>, Andżelika Domagalska<sup>1</sup>, Paweł Wiszniewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego w Pile

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego w Pile

## Streszczenie

Nadpłytkowość samoistna jest przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną, która charakteryzuje się zwiększoną liczbą krwinek płytkowych, nawracającą zakrzepicą żylną i tętniczą, a niekiedy także krwawieniami. W przebiegu choroby może wystąpić udar niedokrwienny mózgu. Autorzy przedstawili przypadek 67-letniej chorej z nadpłytkowością samoistną, u której wystąpił udar niedokrwienny mózgu. W dostępnej literaturze autorzy nie znaleźli opisu zastosowania rekombinowanego aktywatora plazminogenu (rt-PA) w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Chorą poddano leczeniu trombolitycznemu za pomocą rt-PA z dobrym efektem. Objawy niedowładu ustąpiły całkowicie. Pojawiły się jednak objawy skazy krwotocznej oraz zakrzepica żył obwodowych. Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, kwasu acetylosalicylowego i hydroksykarbamidu okazało się skuteczne.

Celem autorów było przedstawienie problemów, z jakimi można się spotkać w trakcie terapii za pomocą rt-PA w nadpłytkowości.

*Udar Mózgu 2009; 11 (1): 31–33*

**Słowa kluczowe:** nadpłytkowość samoistna, udar niedokrwienny, tromboliza

## Abstract

Essential thrombocythemia is a chronic myeloproliferative disorder which characterizes of increasing platelets, recurrent veno- and arterial thrombosis and occasionally bleeding. Cerebral ischaemic stroke can occur during the disease. The authors describe a case of 67-year old woman with essential thrombocythemia with ischaemic stroke treated recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) with success. The hemiparesis resolved, but hemorrhagic diathesis as well as thrombophlebitis in lower limb occurred after treatment. Application of heparin and aspirin with hydroxycarbamide chronically proved to be effective. The authors did not find any case report of essential thrombocythemia with stroke treated with rt-PA in the literature. Authors also would like to present problems which can appear during thrombolysis in patient with thrombocythemia.

*Interdisciplinary Problems of Stroke 2009; 11 (1): 31–33*

**Key words:** essential thrombocythemia, ischaemic stroke, thrombolysis

## Wprowadzenie

Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) jest przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną, która cechuje się zwiększoną liczbą krwinek płytkowych, wywołaną klonalnym wzrostem megakariocytów. Głównym objawem ET są zakrzepy żyłne i tętnicze o różnej lokalizacji. Może

też dochodzić do nawracających krwawień [1–4]. Najczęstszymi objawami neurologicznymi są: niedokrwiennie incydenty mózgowo-naczyniowe, bóle głowy, napady padaczkowe [1–3, 5–9]. Udar mózgu może być pierwszym objawem choroby [10]. U 10–12% chorych współistnieją powikłania zakrzepowo-zatorowe i krwotoczne [1–4, 11]. W rozmazie krwi obwodowej występuje zwiększona liczba płytek krwi przekraczająca  $600 \times 10^9/l$ , a w szpiku kostnym — hiperplazja komórek hematopoetycznych z wybitnym zwiększeniem liczby megakariocytów [1–4]. Rozpoznanie ET można dokonać po wykluczeniu nadpłytkowości wtórnej (w stanach zapalnych, niedoborze żelaza, chorobach nowotworowych). W terapii stosuje się leki antyagregacyjne, a chorzy z objawami skazy krwotocznej lub powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Wiszniewska  
Oddział Neurologii  
Szpital Specjalistyczny  
ul. Rydygiera 1, 64–920 Pila  
e-mail: mpwisz@pi.onet.pl  
Praca wpłynęła do Redakcji: 14 kwietnia 2009 r.  
Zaakceptowano do druku: 16 lipca 2009 r.

przyjmują również leki mielosupresyjne (np. hydroksykarbamid) [1–4].

Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki z udarem niedokrwiennym z powodu ET, która była leczona rekombinowanym aktywatorem plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) z dobrym efektem, mimo jednoczesowego wystąpienia objawów skazy krwotocznej i zakrzepicy głębokiej w kończynie dolnej. Przypadek ten zasługuje na uwagę, ponieważ autorzy nie znaleźli w piśmiennictwie opisu zastosowania rt-PA w ET.

### Opis przypadku

Kobieta w wieku 67 lat została przyjęta na Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego w Pile z powodu lewostronnego niedowładu połowicznego i zaburzeń równowagi, które wystąpiły 40 minut przed przyjęciem do szpitala. W wywiadzie stwierdzono ET z nawracającymi zakrzepami w kończynach dolnych (ostatnio nieleczoną), nadciśnienie tętnicze i chorobę wieńcową. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: lewostronny niedowład połowiczny z niezbornością, zaburzoną orientację oraz senność, 10 punktów w skali *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), RR 135/100 mm Hg, tętno 60/min. W badaniach laboratoryjnych spośród odchyleń od normy występowała nadpłytkowość (liczba płytek  $822 \times 10^9/l$ ). Morfologia, stężenie białka C-reaktywnego, koagulogram, próby wątrobowe i nerkowe oraz stężenia glukozy i elektrolitów były prawidłowe. Badanie głowy metodą tomografii komputerowej (TK) nie wykazało istotnych zmian. Dwie godziny i 45 minut od zachorowania wdrożono alteplazę w dawce 0,9 mg/kg mc., podając 10% dawki w bolusie, a pozostałą część we wlewie dożylnym w ciągu godziny, zgodnie z zaleceniem *European Stroke Initiative* (EUSI) [12]. Ze względu na senność w czasie wlewu rt-PA kilka razy sprawdzano reakcję pacjentki na ból przez ucisk mostka (objaw Baniewicza). Po zakończeniu infuzji na skórze mostka i sutków pojawił się rozległy krwiak. W 2. dobie na kończynach i tułowiu wystąpiły liczne samoistne sińce, a w lewej kończynie dolnej — objawy zakrzepowego zapalenia żył oraz stan podgorączkowy (37,3 °C), który utrzymywał się 8 dni. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenie D-dimerów (1014 ng/ml przy normie do 255 ng/ml). Wdrożono podawanie nadroparyny w dawce 5700 jm. 2 razy dziennie s.c. oraz cefotaksym 3 razy 1,0 g i.v. Zastosowano elewację kończyny. Jednocześnie rozpoczęto rehabilitację. Po 5 dniach stosowania nadroparyny wokół lewego stawu skokowego wystąpił duży krwiak, który ewakuowano, a kończy-

nę unieruchomiono. Po usunięciu łuski gipsowej rozpoczęto naukę chodzenia. Kontrolna TK nie wykazała zmian. W badaniu *duplex-Doppler* tętnic dogłównych uwidoczono pogrubiały kompleks *intima-media* w obu tętnicach szyjnych oraz blaszki miażdżycowe w początkowym odcinku lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej nieupośledzające przepływu. Przez cały okres pobytu na oddziale neurologii kontynuowano leczenie heparyną drobnocząsteczkową. Z powodu nadciśnienia tętniczego stosowano również enalapril w dawce dobowej 10 mg. Badanie USG żył kończyn dolnych metodą Dopplera uwidocznilo spowolnienie przepływu krwi w naczyniach żylnych, a także uszkodzenie pojedynczych perforatorów. Krwiaki na klatce piersiowej i wokół stawu skokowego wchłaniały się bardzo wolno. Podczas pobytu pacjentka była konsultowana przez hematologa, który po przeanalizowaniu całości obrazu klinicznego potwierdził rozpoznanie ET. W 33. dobie pacjentkę wypisano ze szpitala bez niedowładu, chodzącą, z niepełnym obciążaniem lewej stopy. Rozpoznano u niej udar niedokrwienny mózgu w przebiegu nadpłytkowości samoistnej oraz nadciśnienie tętnicze. Zlecono długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego (150 mg/d.) i lek mielosupresyjny — hydroksykarbamid. Stan pacjentki rok po udarze bardzo dobry (0 pkt. w Skali mRankin). Do dziś pozostaje pod opieką poradni hematologicznej i neurologicznej. Przyjmuje hydroksykarbamid, kwas acetylosalicylowy oraz enalapril. Po 4 latach od udaru pozostaje w dobrym stanie, bez deficytu neurologicznego.

### Omówienie

Nadpłytkowość samoistna jest mieloproliferycyjną chorobą charakteryzującą się zwiększeniem liczby płytek krwi, nawrotowymi zakrzepami żylnymi i tętniczymi, a także krwawieniami [1–3]. Udar mózgu należy do najpoważniejszych objawów choroby [3–8]. Autorzy nie znaleźli w dostępnej literaturze przypadku zastosowania rt-PA w ET. U przedstawionej pacjentki występowała uprzednio rozpoznana ET, ale chora nie stosowała leków i nie kontrolowała liczby płytek krwi. Benassi i wsp. [10] opisali pacjenta, u którego udar mózgu był pierwszym objawem ET. U przedstawionej chorej pierwszym objawem ET były nawracające zakrzepy żyłne w kończynach dolnych, natomiast udar mózgu był kolejnym, najpoważniejszym powikłaniem. Po wykluczeniu nadpłytkowości wtórnej hematolog potwierdził ET. Chorobę tę charakteryzuje zarówno skłonność do zakrzepów, jak i krwawień [1–4, 11]. Podanie rt-PA w takim przypadku może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem

krwawień. U opisywanej pacjentki po podaniu alteplazy wystąpiła skaza krwotoczna; na klatce piersiowej po ucisku mostka powstał olbrzymi krwiak. Nauczyło to autorów, że podczas leczenia alteplazą należy unikać wszelkich niepotrzebnych ucisków, zwłaszcza kiedy płytki krwi są niepełnowartościowe. U pacjentki pojawił się także drugi poważny objaw niepożądany — zakrzepica w kończynie dolnej. Konieczne było leczenie heparyną drobnocząsteczkową, które można było wdrożyć dopiero po 24 godzinach od zakończenia wlewu alteplazy [12, 13]. Przedstawiona chora spełniała kryteria do leczenia trombolitycznego [12, 13] — przy przyjęciu do szpitala nie miała skazy krwotocznej, a w wywiadzie nigdy nie występowały krwawienia; czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny (PTT, *partial thromboplastin time*) były prawidłowe, a badanie TK nie wykazało oznak krwotoku, obrzęku mózgu ani zawału mózgu. Lek wdrożono w wymaganym oknie terapeutycznym do 3 godzin od początku udaru. Terapia alteplazą okazała się skuteczna: niedowład ustąpił, nie utworzyło się ognisko zawałowe. Doświadczenie autorów wskazuje, że pacjent z ET i udarem niedokrwinnym mózgu leczony alteplazą wymaga szczególnej uwagi i — ze względu na zwiększoną skłonność do krwawień — należy u niego unikać wszelkich niepotrzebnych ucisków. Oprócz prewencji wtórnej udaru należy wdrożyć leczenie nadpłytkowości pod kontrolą hematologa. Bardzo ważna w takim przypadku jest długofalowa współpraca neurologa i hematologa. Opisana pacjentka, obecnie już 4 lata po udarze mózgu, pozostaje pod

kontrolą neurologiczną i hematologiczną. Oprócz leczenia ET ma kontrolowane i leczone nadciśnienie tętnicze.

## Piśmiennictwo

1. Janicki K.: Stany hipermegakariocytopoetyczne (nadpłytkowości). W: Janicki K.: Hematologia. PZWL, Warszawa 2001, 379–384.
2. Moszyńska A.: Inne przewlekłe choroby mieloproliferacyjne. W: Moszyńska A., Robak T. red.: Podstawy hematologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003, 337–348.
3. Provan D., Singer C.R.J., Baglin T., Lileyman J.: Choroby mieloproliferacyjne. W: Provan D., Singer C.R.J., Baglin T., Lileyman J. red.: Hematologia kliniczna. PZWL, Warszawa 2006, 259–284.
4. Hoffbrand A.V., Pettit J.E.: Niebiałaczkowe zaburzenia mieloproliferacyjne. W: Hoffbrand A.V., Pettit J.E. red.: Atlas hematologii klinicznej. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003, 247–258.
5. Hachulla E., Rose C., Trillot N., Caulier-Leleu M.T., Pasturel-Michon U.: What vascular events suggest a myeloproliferative disorder. *J. Mal. Vasc.* 2000, 25, 382–387.
6. Ogata J., Yonemura K., Kiura K., Yutani C., Minematsu K.: Cerebral infarction associated with essential thrombocythemia: an autopsy case study. *Cerebrovasc. Dis.* 2005, 19, 201–205.
7. Alecu C., Abraham P., Ternisien C., Enon B., Saumem J.L.: Essential thrombocythemia and cerebral ischemic accident: discussion of two casus. *J. Mal. Vasc.* 1999, 24, 300–302.
8. Oliveira A.S., Miranda M.P., Duarte P.C., Sarmiento J.N.: Essential thrombocythemia apropos a case of cerebrovascular stroke. *Acta Med. Port.* 1993, 6, 461–465.
9. Arboix A., Martí-Vilalta J.L.: New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arteria disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 17 (supl. 1), 58–62.
10. Benassi G., Ricci P., Calbucci F., Cacciatore F.M., D'Alessandro R.: Slowly progressive ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. *Stroke* 1989, 20, 1271–1272.
11. Sagripanti A., Ferretti A., Nicolini A., Carpi A.: Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed. Pharmacother.* 1996, 50, 376–382.
12. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management — update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16, 311–337.
13. Wytuczne grupy ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo Naczyniowego POLKARD. Postępowanie w udarze mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008, 42, 201–287.