

Zatorowość płucna dużego ryzyka zgonu u chorego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

High risk mortality pulmonary embolism in a patient with colitis ulcerosa

Marta Kubaszewska, Maria Szybińska, Mateusz Kacprzak, Rafał Sokołowski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n med. Karina Jahnz-Różyk

Streszczenie. Opisano przypadek 44-letniego pacjenta przyjętego do szpitala z objawami wstrząsu kardiogenego. Chory leczony przewlekłe z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W wywiadzie przebyta zatorowość płucna małego ryzyka zgonu w przebiegu zakrzepicy żył podudzia oraz trombofilii wrodzonej. Przebieg leczenia przeciwkrzepliwego powikłany małopłytkowością indukowaną heparyną. Przedstawiono implikacje kliniczne współistniejących chorób i decyzje terapeutyczne z nich wynikające.

Słowa kluczowe: wstrząs kardiogeny, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zatorowość płucna, mutacja czynnika V Leiden, małopłytkowość indukowana heparyną

Abstract. A case report of a 44-year old patient admitted to the hospital with symptoms of cardiogenic shock. The patient was suffering from colitis ulcerosa and had an episode of low risk mortality pulmonary embolism in the course of deep vein thrombosis and innate thrombophilia. As a result of anticoagulation treatment the patient developed heparin-induced thrombocytopenia. Considering the patient's comorbid diseases, our article presents connections between them as well as the possibility of their overlapping and mutual intensification and related therapeutic decisions.

Key words: cardiogenic shock, colitis ulcerosa, pulmonary embolism, factor V Leiden mutation, heparin-induced thrombocytopenia

Nadesłano: 30.12.2016. Przyjęto do druku: 22.05.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 284–286
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
lek. Marta Kubaszewska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii
i Immunologii Klinicznej CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 262 816 581
e-mail: rsokolowski@wim.mil.pl

Wprowadzenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest częstą chorobą współistniejącą z innymi chorobami, zwłaszcza z zatorowością płucną, która może prowadzić do ostrej, zagrażającej życiu niewydolności prawej komory serca.

Opis przypadku

44-letni chory trafił do kliniki w bardzo ciężkim stanie z objawami wstrząsu kardiogenego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bladą skórę, pokrytą potem, osłabiony szmer pęcherzykowy nad polami płucnymi,

RR 70/50 mm Hg, HR 45/min, sO₂ 92%. Chory zgłaszał również nasilenie luźnych stolców o krwistej treści.

Chory leczony przewlekłe z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dodatkowo w wywiadach zatorowość płucna poprzedzona zakrzepicą żył podudzia oraz heterozygotyczność w zakresie czynnika V Leiden. Na podstawie badania podmiotowego oraz przedmiotowego wysunięto podejrzenie zatorowości płucnej. W ramach wstępnej diagnostyki na SOR wykonano badanie angio-CT klatki piersiowej. Uwidoczniono obustronną zatorowość płucną: zator typu jeździec w podziale pnia płucnego oraz w podziale obu tętnic płucnych, materiał zatorowy we wszystkich tętnicach płatowych i w większości tętnic segmentalnych obustronnie.

Badanie echokardiograficzne wykazało cechy przeciężenia oraz upośledzoną kurczliwość prawej komory serca. Nie uwidoczniiono skrzeplin w jamach prawego serca.

Badanie USG żył podudzia nie wykazało zakrzepicy żył głębokich.

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego odstąpiono od leczenia fibrynolitycznego. Chory otrzymał stały wlew z heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH). Ze względu na utrzymującą się hipotensję konieczne było podanie amin presyjnych (noradrenalina). W kolejnych dniach hospitalizacji stan chorego się ustabilizował.

Zamieniono UFH na heparynę drobnocząsteczkową (*low molecular weight heparin* – LMWH). Ponownie doszło do pogorszenia stanu ogólnego. Wystąpił spadek ciśnienia, tachykardia oraz zmniejszenie saturacji do 86%. Ponadto chory skarżył się na ból w klatce piersiowej.

Wykonano ponownie angio-CT; nie uwidoczniiono skrzeplin w lewej tętnicy płucnej. W proksymalnych odcinkach płatowych prawej tętnicy płucnej obecna była jednak duża ilość materiału zatorowego z upośledzonym przepływem obwodowym w tętnicach płatowych środkowej i dolnej. Chory został zakwalifikowany do cewnikowania tętnicy płucnej. Wykonano miejscowy zabieg udrażniający (rotacja cewnikami *pig tail* i MP oraz trombektomia aspiracyjna), uzyskując niewielką poprawę angiograficzną, zwłaszcza w zakresie tętnicy płatowej górnej. Uzyskano również poprawę kliniczną. Ze względu na efekt zabiegu i zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych odstąpiono od podania miejscowo leków trombolitycznych. Skorygowano leczenie przeciwkrzepliwe (LMWH zamieniono na UFH), podano aminy presyjne, tlen oraz kontynuowano płynoterapię. Ze względu na istotne (>50%) zmniejszenie liczby płytek krwi w kolejnych dniach hospitalizacji 15. dnia rozpoznano małopłytkowość wywołaną przez heparynę. Skorygowano leczenie przeciwkrzepliwe. Ostawiono UFH i podano fondaparynuks. Oznaczono miano przeciwciał przeciw czynnikowi płytkowemu 4 (*platelet factor 4* – PF4). Osiemnastego dnia hospitalizacji w godzinach porannych u chorego doszło do nagłej utraty przytomności. Zaobserwowano obustronne poszerzenie źrenic, brak reakcji źrenic na światło, niedowład wiotki prawostronny oraz obustronny objaw Babińskiego. Dolegliwości ustąpiły w ciągu godziny.

Wykonano tomografię komputerową OUN, w której nie stwierdzono cech krwawienia. W badaniu angio-TK naczyń mózgowych uwidoczniiono skrzeplinę w końcowym odcinku tętnicy podstawnej, zamykającą światło lewej tętnicy tylnej mózgu i lewej tętnicy górnej mózdzku. Po konsultacji z lekarzem radiologiem interwencyjnym oraz neurologiem odstąpiono od wykonania zabiegu ze względu na duże ryzyko udaru mózgu związane z zabiegiem. Podjęto decyzję o kontynuacji leczenia zachowawczego.

W kolejnej dobie w godzinach wieczornych wystąpiło ograniczenie pola widzenia po stronie prawej. Wykonano tomografię mózgu, w której uwidoczniiono świeże ognisko udarowe w lewym płacie potylicznym. Po konsultacji z neurologiem utrzymano leczenie zachowawcze.

Wykonano ECHO przezprzełykowe; uwidoczniiono zaklinowaną w otworze owalnym skrzeplinę oraz przeciek przez przegrodę międzyprzedsionkową na poziomie otworu owalnego. Wstępnie zakwalifikowano chorego do operacji kardiochirurgicznej. Termin odroczonego do leczenia dotętnienia świeżego ogniska udarowego w mózgu. Chory nadal był leczony zachowawczo. Do leczenia dołączono doustne antykoagulanty. W kolejnym badaniu ECHO nie uwidoczniiono już skrzepliny w przedsionkach. Wdrożono zabiegi usprawniające.

Po 37 dniach pacjent został wypisany ze szpitala w stanie ogólnym dobrym. Trzy miesiące po opisywanym incydencie zakrzepowo-zatorowym został poddany zabiegowi wewnątrznaczyniowemu – zamknięcia otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej.

Dyskusja

Nałożenie procesów chorobowych, zaskakujący przebieg oraz powikłania w trakcie leczenia są ciekawym tematem do analizy.

Mutacja czynnika V Leiden (*factor V Leiden mutation* – FVL), występująca u niemal 5% populacji kaukaskiej, jest mutacją pojedynczego genu. Następstwem tej wady jest inaktywacja zarówno formy nieaktywnej, jak i aktywnej V czynnika krzepnięcia na działanie aktywnego białka C (*active C protein* – aPC), określanego mianem naturalnego antykoagulantu. W tym przypadku naturalny proces hemostazy zostaje zaburzony i szlak krzepnięcia promuje koagulację. Z tego względu osoby z mutacją FVL znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Przyjmuje się, że mutacja ta wykrywana jest u 20–60% pacjentów z zakrzepicą żył głębokich (ZŻG) [1]. Warto jednak zaznaczyć, że nie u wszystkich osób z mutacją FVL dojdzie do wystąpienia ŻChZZ, niemniej jednak po zdiagnozowaniu mutacji warto dbać o zmniejszenie ryzyka wystąpienia ŻChZZ, stosując profilaktykę pierwotną (ale także zapobiegając nawrotom, jeśli choroba wystąpiła kiedykolwiek wcześniej).

Małopłytkowość indukowana heparyną (*heparin induced thrombocytopenia* – HIT) typu II, zdiagnozowana u opisywanego pacjenta, jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Prawidłowo heparyna łączy się z PF4 trombocytów, blokując proces krzepnięcia. Produkowane autoprzeciwciała skierowane są przeciwko kompleksom obejmującym PF4 oraz heparynę [2-4]. Następstwem tego są zmiany prowadzące do małopłytkowości w dwojaki sposób. Po pierwsze, trombocyty

z autoprzeciwiałem w klasie IgG niszczone są przez makrofagi w śledzionie, po drugie zaś – i najważniejsze – dochodzi do wcześniejszej niekontrolowanej aktywacji płytek i ich wykrzepiania. Powyższy stan również może się więc przyczynić do zwiększenia ryzyka ŻChZZ [3].

Ze względu na różnorodną etiologię obu jednostek chorobowych (mutacja genu w przypadku *FVL* oraz podłoże autoimmunologiczne w HIT typu II) można przypuszczać, że mutacja *FVL* przyczyniła się do zwiększenia ryzyka zakrzepowego w HIT oraz do zwiększenia tempa rozwoju małopłytkowości i zakrzepicy. Dane wskazują natomiast, że heterozygotyczność *FVL* nie jest dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy u pacjentów z HIT. Oznacza to, że w obu przypadkach dochodzi do zakrzepicy na innej drodze, ale mimo to nie wykazano współzależności ani wzajemnego nasilania się tych procesów [5].

Zatorowość płucna (ZP) jest najgroźniejszą postacią ŻChZZ. U osób, u których zdiagnozowano HIT, zwiększa się ryzyko wystąpienia ŻG. Dlatego też przyjmuje się, że ZP może być powikłaniem HIT i występować nawet w 40% przypadków [6,7].

Choroby jelita grubego predysponują do wystąpienia ŻG jako powikłania pooperacyjnego. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest u tych pacjentów częstą komplikacją i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [8].

Zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z chorobami zapalnymi jelita grubego wynika z tego, że choroby te predysponują do zwiększonego ryzyka występowania nowotworów. Iversen i wsp., badając pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego, stwierdzili ŻG aż u 20% [9].

Przedoperacyjny screening, polegający na wykonaniu ultrasonograficznej próby uciskowej u pacjentów z nowo zdiagnozowanym nowotworem, wykazał występowanie zakrzepicy u 7,5% [10].

Podsumowując, uważa się, że choroby zapalne jelit wiążą się z nawet czterokrotnie większym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żyłnej [11], które w dodatku może korelować z rozległością procesu zapalnego [12].

Leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej u osób z zapalnymi chorobami jelita grubego sprawia trudności. Z jednej strony zwiększone ryzyko krwawienia z uszkodzonego zapaleniem jelita, z drugiej interakcja leków stosowanych w leczeniu obu chorób. Interakcja, jaka zachodzi między azatiopryną a warfaryną, osłabia działanie warfaryny. Zmusza to do 3–4-krotnego zwiększenia jej dawki [13], co może utrudnić skuteczną kontrolę wskaźnika INR.

Skutkuje to częstszym stosowaniem u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit heparyny drobnocząsteczkowej zamiast doustnych koagulantów. Stosowanie heparyny związane jest natomiast z ryzykiem wystąpienia HIT. U tych pacjentów stosuje się chętniej heparynę niefrakcjonowaną, ponieważ ma ona krótszy $T_{1/2}$. Ułatwia to kontrolę dawek, a u pacjentów z ryzykiem krwawienia

jest to zaleta bardzo pożądana. HIT natomiast częściej występuje jako skutek zastosowania heparyny niefrakcjonowanej niż drobnocząsteczkowej [14].

Piśmiennictwo

1. Lee D, Warkentin E, Denomme G, et al. Factor V Leiden and Thrombotic Complications in Heparin-induced Thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 1998; 79: 50–53
2. Apostolova M, Weng B, Pote H, et al. Deep vein thrombosis, ecythema gangrenosum and heparin-induced thrombocytopenia occurring in a man with a heterozygous Factor V Leiden mutation. *Hematology Reports*, 2012; 4: 20
3. Pollak E, Abrams C. Clinical presentation and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 17: 80–84
4. Menajovsky L. Heparin-induced thrombocytopenia: Clinical manifestations and management strategies. *Am J Med*, 2005; 118: 21–30
5. Chaubey S, Davidson S, Desouza A. Heparin induced thrombocytopenia in a patient with factor V Leiden following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009; 9: 1023–1025
6. Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemat*, 2005; 94: 132–135
7. Bircan H, Alanoglu E. Massive pulmonary embolism in a patient with heparin induced thrombocytopenia: successful treatment with dabigatran. *Eurasian J Med*, 2016; 48: 65–68
8. McNally M, Burns C, et al. Venous thromboembolic disease in colorectal patients. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009; 22: 34–40
9. Iversen L, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost*, 2002; 87: 402–408
10. Stender M, Nielsen T, Frøkjaer J, et al. High preoperative prevalence of deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*, 2007; 94: 1100–1103
11. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, et al. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*, 2005; 1051: 166–173
12. Solem C, Loftus E, Tremaine W, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99: 97–101
13. Havrda D, Rathbun S, Scheid D. A case report of warfarin resistance due to azathioprine and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2001; 21: 355–357
14. Thorsteinsson G, Magnusson M, Hallberg L, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2008; 28: 4576–4579