

# Nawracający zawał serca u młodego piłkarza z niedoborem antytrombiny III

Irena Peovska, Jelena Maksimovic, Oliver Kalpak, Hristo Pejkov i Marijan Bosevski

St. Cyril and Methodius University, Medical Faculty, Cardiology Clinic, Skopje, Macedonia

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15, 5: 463–466

## Streszczenie

Ostry zawał serca jest stosunkowo rzadko obserwowanym schorzeniem u młodych sportowców. Jedną z przyczyn rozwoju zawału serca w tej grupie chorych może być stan nadmiernej krzepliwości krwi wtórny do wrodzonego niedoboru antytrombiny III w połączeniu ze stanem prozakrzepowym, który pojawia się wkrótce po dużym wysiłku fizycznym. W niniejszej pracy opisano przypadek kliniczny kolejnego zawału serca u młodego piłkarza z niedoborem antytrombiny III, leczonego za pomocą pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej połączonej z implantacją stentu uwalniającego lek oraz następczym funkcjonalnym ograniczeniem intensywności wysiłku fizycznego. (*Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4, 1: 41–45)

**Słowa kluczowe:** ostry zawał serca, niedobór antytrombiny III

## Opis przypadku

Pacjenta w wieku 24 lat (aktywnego zawodowo piłkarza) przyjęto na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego z powodu silnego bólu w klatce piersiowej, który pojawił się godzinę po intensywnym treningu fizycznym i zarazem 2 godziny przed przyjęciem na oddział. Zawał serca rozpoznano na podstawie badania elektrokardiograficznego, które ujawniło uniesienie odcinka ST o około 4 mm w odprowadzeniach V1–V4 oraz lustrzane obniżenia odcinka ST o około 2 mm w odprowadzeniach II, III i aVF, bez widocznego załamka Q. Stężenia kinazy kreatynowej MB (CK-MB, *creatinine kinase MB*) oraz troponiny T wynosiły odpowiednio: 25,0 i 0,117 ng/ml. U pacjenta nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka, nie ma obciążeń w wywiadzie

rodzinnym oraz wcześniejszego wywiadu w kierunku choroby niedokrwiennej serca. Chory neguje stosowanie jakichkolwiek środków steroidowych lub suplementów białkowych. Podczas badania fizykalnego nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Ciśnienie tętnicze przy przyjęciu wynosiło 130/80 mm Hg. Wyniki badań laboratoryjnych obejmowały:

- krwinki białe —  $9,5 \times 10^9/l$ ;
- fibrynogen — 2,37 g/l (2–4);
- białko C-reaktywne — 1,1 mg/l (0–6).

Inne parametry hematologiczne były w zakresie normy. Chory otrzymał dawkę 10 000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej w bolusie dożylnym. W dalszej kolejności wykonano pilną przezskórną angiografię naczyń wieńcowych, która ujawniła całkowite zamknięcie z widoczną skrzepliną i przepływem

**Adres do korespondencji:** Dr. Irena Peovska, Cardiology Clinic, St. Cyril and Methodius University, Medical Faculty, Vodnjanska 17, 1000 Skopje, Republic of Macedonia, tel. ++389 2 3225 895; faks ++389 2 3110 159, e-mail: irena\_peovska@yahoo.com

Tłumaczenie: Lek. Łukasz Gawiński

dystalnym TIMI 0 w obrębie proksymalnej części przedniej tętnicy zstępującej (LAD, *left anterior descending*). Zmianę zaopatrzone, implantując w miejsce zwężenia stent Taxus. Po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) pacjent pozostawał w stanie stabilnym, bez dolegliwości stenokardialnych. Chorożo wypisano do domu po 5 dniach hospitalizacji.

Badania laboratoryjne wykonane 2 tygodnie po ostrej fazie zawału serca przedstawiały się następująco:

- aktywatory fibrynolizy — 62% (60–120);
- inhibitory fibrynolizy — 55% (60–120);
- D-dimery — 133  $\mu\text{g/ml}$  ( $< 250$ );
- przeciwciała antyfosfolipidowe — 8 SAU (0–20);
- antytrombina III (AT III) — 0,13 g/l (0,17–0,3).

W związku z niedoborem antytrombiny III u pacjenta wdrożono terapię przeciwkrzepliwą. Profil lipidowy chorego przed przyjęciem wyglądał następująco:

- cholesterol całkowity — 9,5 mmol/l;
- cholesterol frakcji LDL — 3,8 mmol/l;
- cholesterol frakcji HDL — 1,2 mmol/l;
- triglicerydy — 0,9 mmol/l.

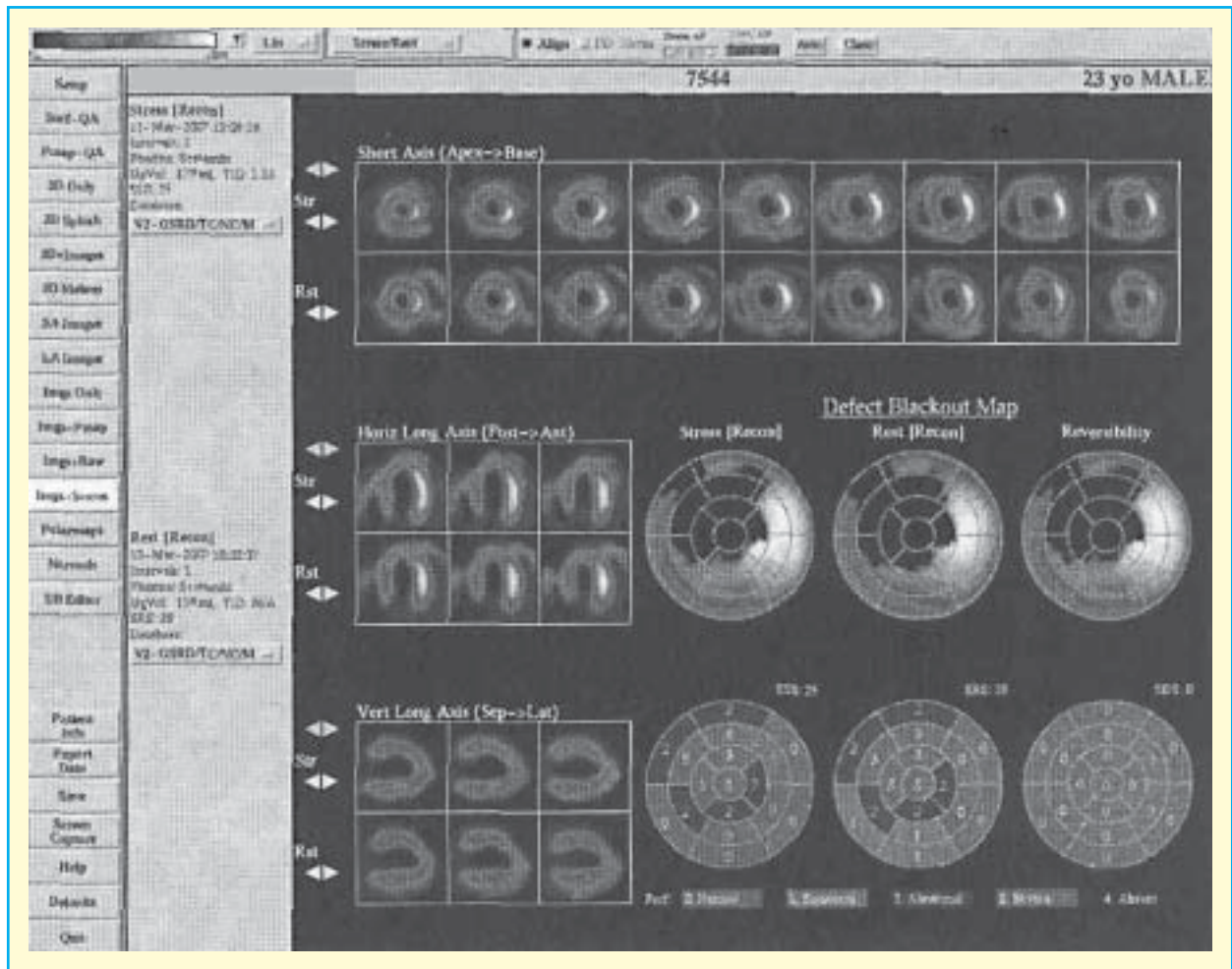
Wynik badania echokardiograficznego wykonanego przed wypisem ze szpitala ujawnił hipokinezę koniuszka z frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) wynoszącą 62% oraz przerost przegrody międzykomorowej (16 mm). Wymiar późnorozkurczowy lewej komory wynosił 62 mm. Pacjent otrzymał beta-adrenolityk (bisoprolol) w dawce 5 mg/d., acenokumarol w dawce dostosowanej do znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (INR, *international normalized ratio*), kłopidogrel w dawce 75 mg/d. przez rok oraz simwastatynę w dawce 20 mg/d.

W okresie, który nastąpił po opisanym powyżej incydencie wieńcowym, chory nie odczuwał dolegliwości stenokardialnych. Po 6 miesiącach pacjent przerwał leczenie przeciwkrzepliwie i nie zważając na zalecenia lekarskie, ponownie rozpoczął aktywne treningi piłkarskie i fizyczne. Po 7 miesiącach od incydentu niedokrwienego powtórzono oznaczenia laboratoryjne:

- aktywatory fibrynolizy — 65% (60–120);
- inhibitory fibrynolizy — 58% (60–120);
- D-dimery — 137  $\mu\text{g/ml}$  ( $< 250$ );
- przeciwciała antyfosfolipidowe — 8 SAU (0–20);
- antytrombina III (AT III) — 0,12 g/l (0,17–0,3).

Miesiąc po tym, jak chory przerwał przyjmowanie kłopidogrelu (13 miesięcy po incydencie wieńcowym), godzinę po zakończeniu intensywnego treningu fizycznego poczuł on silny ból w klatce piersiowej, podobnie jak to miało miejsce podczas pierwszego zawału. Chory został w trybie pilnym

przyjęty na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego. W badaniu elektrokardiograficznym rozpoznano ponowny zawał okolicy przednio-przegrodowej mięśnia sercowego z typowym uniesieniem odcinka ST oraz załamkiem Q w odprowadzeniach V1–V3, a także obniżeniem odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF, V5, V6 (ryc. 1). Stężenia CK-MB i troponiny T wynosiły odpowiednio 22,0 i 0,113 ng/ml. W angiografii naczyń wieńcowych wykonanej w trybie pilnym wykazano całkowitą restenozę w stencie Taxus z widoczną skrzepliną i przepływem dystalnym TIMI 0 w obrębie proksymalnej części przedniej tętnicy zstępującej. Zmianę zaopatrzone, dokonując inflacji balona naczyniowego w obrębie stentu (ryc. 2). Po interwencji wieńcowej pacjent był stabilny, nie stwierdzono nawrotu dolegliwości stenokardialnych. Po 6-dniowej hospitalizacji chorego wypisano do domu. Mimo zaleceń lekarskich dotyczących ograniczenia aktywności fizycznej i treningów piłkarskich pacjent w dalszym ciągu je kontynuował. W badaniu echokardiograficznym wykonanym 6 miesięcy później wykazano EF wynoszącą około 50%, przegrodę międzykomorową o wielkości 10 mm oraz hipokinezę dystalnej części przegrody i segmentów koniuszkowych. Po 10 miesiącach od kolejnego zawału serca wykonano jednodniowe, spoczynkowo-obciążeniowe scyntygraficzne badanie perfuzyjne mięśnia sercowego z zastosowaniem Tc-99m sestamibi [bramkowany SPECT (G-SPECT, *gated single photon emission-computed tomography*)]. Wykonano próbę wysiłkową na bieżni z wynikiem ujemnym, ze 100-procentową wydolnością krążeniowo-oddechową. Uzyskano obciążenie 11 MET i 70% maksymalnej częstości akcji serca. Podczas badania nie zaobserwowano dolegliwości bólowych w klatce piersiowej ani duszności. W scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego wykazano nasiloną, trwałą defekt perfuzji w obrębie ściany przedniej, przednio-przegrodowej oraz segmentów koniuszkowych (region ukrwiony z zakresu LAD, który zajmował około 42% mięśniówki lewej komory, z 10-procentowym odsetkiem okołozawałowej, hibernowanej tkanki mięśnia sercowego. Funkcja lewej komory była istotnie zredukowana, co skutkowało spadkiem EF do 35%. Zaobserwowano również nasilone procesy remodelingu lewej komory oraz wzrost jej objętości. W badaniu koronarograficznym wykazano drożny stent Taxus (bez cech restenozy w stencie oraz zmian w innych naczyniach wieńcowych). U pacjenta zmodyfikowano terapię pod kątem niewydolności serca (włączono inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę — enalapryl 20 mg/d., beta-adrenolityk — karwedilol 2,5 mg 2 razy dziennie,



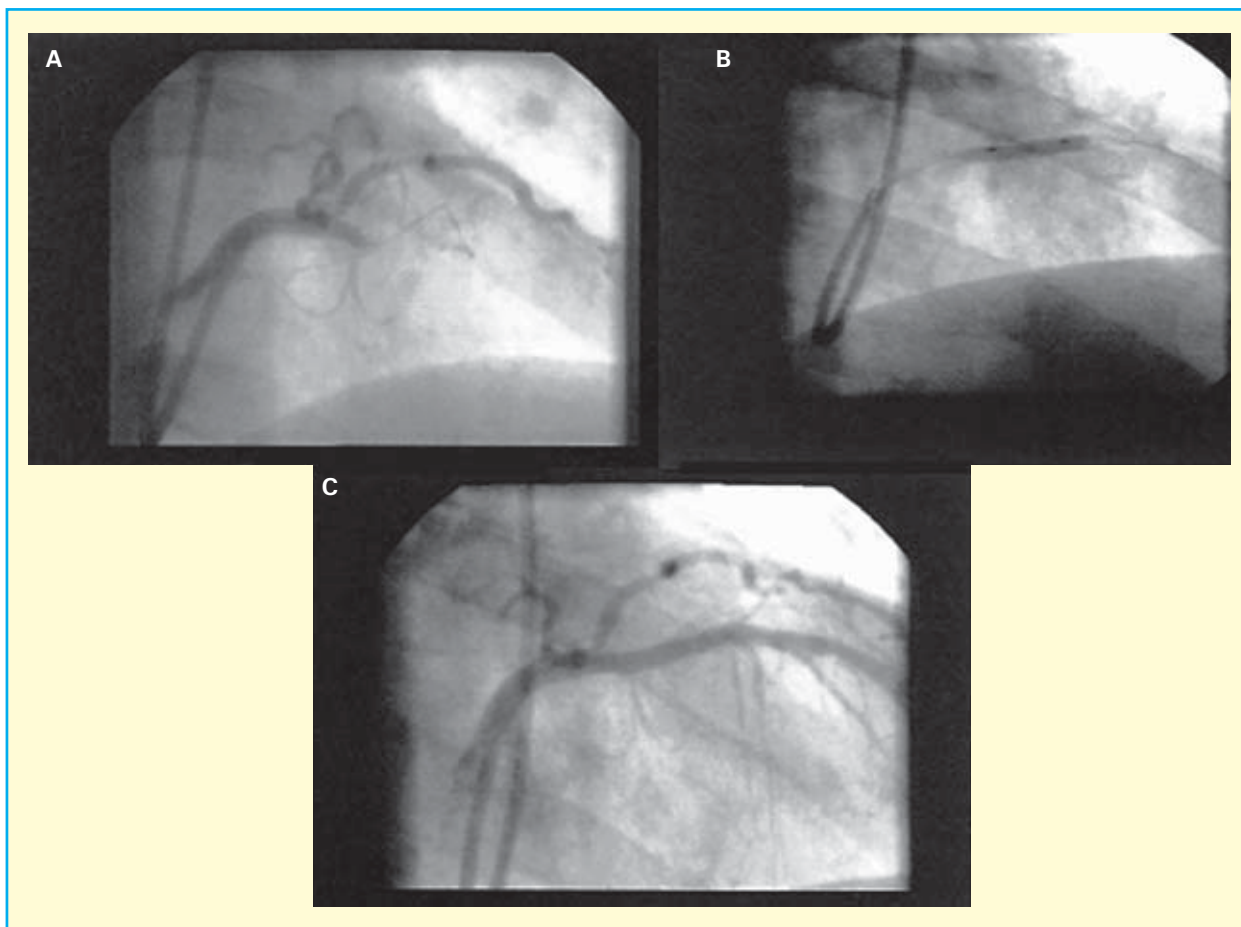
**Rycina 1.** W scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego wykazano nasilony, trwały defekt perfuzji w obrębie ściany przedniej, przednio-przegrodowej oraz segmentów koniuszkowych (region ukrwiony z zakresu przedniej tętnicy zstępującej), które zajmowały około 42% mięśniówki lewej komory z 10-procentowym odsetkiem okołozawałowej, hibernowanej tkanki mięśnia sercowego. Funkcja lewej komory była istotnie zredukowana, co skutkowało spadkiem frakcji wyrzutowej do 35%. Zaobserwowano również nasilone procesy remodelingu lewej komory ze wzrostem jej objętości

acenokumarol zgodnie z wskaźnikiem INR, atorwastatynę 20 mg/d.). Pacjentowi zalecono zaprzestanie uprawiania piłki nożnej oraz podejmowania intensywnego wysiłku fizycznego.

## Dyskusja

Według wiedzy autorów niniejsza publikacja stanowi pierwsze doniesienie dotyczące ponownego zawału serca u młodego sportowca cierpiącego na niedobór antytrombiny III, którego pierwotnie leczono implantacją stentu Taxus. Opisany w niniejszej pracy pacjent nie charakteryzował się tradycyjnymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, a jego stężenie białka C-reaktywnego oraz fibrynogenu mieściło się w granicach normy. Ostry

zawał serca jest rzadko występującą jednostką chorobową u nastolatków i młodych dorosłych. Zawały serca u osób młodych można dość szeroko podzielić na dwie grupy: przebiegające z prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń wieńcowych oraz te, w których stwierdza się chorobę wieńcową o różnej etiologii [1]. Patofizjologia zawału serca w przypadku niezmiennych naczyń wieńcowych pozostaje niejasna, jednak można ją częściowo wytłumaczyć, wskazując na poniższe zjawiska: zakrzepica w naczyniu wieńcowym, zmiany zatorowe w naczyniach, kurcz naczyń lub współwystępowanie powyższych zjawisk. Zakrzepicę w obrębie naczyń wieńcowych można zaobserwować w stanach nadkrzepliwości, takich jak zespół nerczycowy, zespół antyfosfolipidowy, niedobory białka S



**Rycina 2.** A. Angiograficzna prezentacja zakrzepicy w obrębie proksymalnej części przedniej gałęzi zstępującej podczas pierwszego zawału serca; B. Proces implantacji stentu (rozprężanie); C. Końcowy wygląd gałęzi przedniej zstępującej oraz gałęzi diagonalnej po zabiegu rozprężenia stentu

i czynnika XII [1–4]. Zmniejszenie stężenia antytrypsyny III u większości pacjentów predysponuje do wystąpienia nadkrzepliwości. Mutacja czynnika V Leiden wiąże się ze stanem prozakrzepowym i była opisywana jako przyczyna zawału serca u osób młodych [1].

W przypadku zawału serca związanego zarówno z terapeutycznym, jak i z pozaterapeutycznym stosowaniem kokainy, alkoholu i amfetaminy za czynnik odpowiedzialny za powstanie zawału uważano skurcz naczyń wieńcowych. Systemowe choroby tkanki łącznej, takie jak systemowy toczeń rumieniowaty rozważa się jako jedną z rzadkich przyczyn zawału serca u osób młodych, wywołanego przez zwiększoną odpowiedź zapalną.

Zawał serca u młodych dorosłych może być skutkiem przedwcześnie rozwijającej się miażdżycy, wynikającej z genetycznego polimorfizmu lipoproteiny L, hiperhomocysteinemii i innych chorób sprzyjających nadmiernej krzepliwości [5]. Mutacje

w obrębie genu kodującego receptor dla lipoprotein o małej gęstości powodują rodzinną hipercholesterolemię, klinicznie charakteryzującą się wysokim stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości w surowicy krwi, powstawaniem żółtaków oraz przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Do innych czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, oporność na insulinę, otyłość oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych w młodym wieku. Anomalie ujścia lewej lub też prawej tętnicy wieńcowej również wiążą się z możliwością rozwoju ostrego zawału serca, który jest związany z ostrym, kątowym zniekształceniem i kompresją naczyń wieńcowych w miejscu jego odejścia lub na jego przebiegu.

Antytrypsyna III jest potencjalnym inhibitorem kaskady krzepnięcia. Wrodzony niedobór antytrypsyny III jest schorzeniem dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący. Choroba ta

proceeds to an increase in the risk of venous and arterial thrombosis with a clinical manifestation beginning in childhood. The patient with antithrombin III deficiency, in whom symptoms of thrombosis appeared, requires from this point on a long-term therapy with anticoagulants. The prognosis depends on 3 factors: the degree of deficiency, the characteristics of observed thrombotic events and the number of thrombotic events [5, 6].

Myocardial infarction in young athletes can be caused by several mechanisms. Clinical observations suggest that a prolonged, intense physical exertion with a moderate intensity is related to an increase in interleukin 6 and other factors of the acute phase, systemic damage to tissues and significant changes in lipid levels in the blood. Intense or prolonged exertion leads to damage to muscles and other tissues, and this in turn triggers an inflammatory response, which is characterized by the secretion of cytokines, chemokines and other mediators of inflammation. Additionally, intense or prolonged exertion interferes with the intermediate phase of metabolism and leads to the occurrence of many changes in the level of metabolites, including lipids and lipoproteins, which are generally considered to be pro-atherogenic factors. In contrast to the changes observed during the correct use of intense physical exertion, HDL loses its protective enzyme — paraoxonase and the activating platelet factor — acetylcholinesterase, while at the same time the concentration of amyloid A and ceruloplasmin increases. All the mentioned above changes lead to a decrease in the atheroprotective properties of HDL cholesterol. In the case of the patient discussed in this paper, the number of white blood cells, the level of C-reactive protein, fibrino-

gen, as well as the level of cholesterol during the acute phase were within the normal range.

The authors of this paper believe that the relationship between antithrombin III deficiency and the use of clopidogrel and other antiplatelet drugs, the late development of thrombosis in the stent area, the effect of prothrombotic and proinflammatory factors on the physical exertion in relation to the occurrence of myocardial infarction. Further research guarantees the clarification of this phenomenon from an etiological and pathophysiological point of view, as well as the implementation of prophylactic and therapeutic measures in this specific population of patients.

### Oświadczenie

The authors of the article declare that there is no conflict of interest related to this paper.

### Piśmiennictwo

1. Egred M., Viswanathan G., Davis G.K. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad. Med. J.*, 2005; 81: 741–745.
2. Bosevski M., Kostoska S., Tosev S., Borozanov V. Prognostic importance of haemostatic parameters in polyarterial disease. *Prilozi*. 2005; 26: 81–92.
3. Andrassy K., Ritz E., Bommer J. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin. Wochenschr.* 1980; 58: 1029–1036.
4. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O., Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 25: 79–88.
5. Coller B.S., Owen J., Jesty J. i wsp. Deficiency of plasma protein C, protein S or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 456–462.
6. Khare A., Ghosh K., Shetty S., Kulkarni B., Mohanty D. Combination of thrombophilia markers in acute myocardial infarction of the young. *Ind. J. Med. Scien.* 2004; 58: 381–388.