

Małgorzata Dybowska, Paweł Kuca, Renata Gralec, Janusz Burakowski, Witold Z. Tomkowski

Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Witold Z. Tomkowski

Nieskuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorego z wrodzonym niedoborem antytrombiny (AT)

The insufficiency of low molecular weight heparin (LMWH) prophylaxis in patients with hereditary antithrombin (AT) deficiency

Abstract

A 39 year old man with normal, stable blood pressure was admitted to the Cardio-Pulmonary Intensive Care Unit due to diagnosed spiral CT pulmonary embolism (PE) and deep venous thrombosis (DVT). In 1999, a hereditary antithrombin (AT) deficiency was confirmed in the presented case. In 2006, because of a knee injury, the patient was provided with a plaster cast and primary antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) (80 mg of enoxaparin) was administered subcutaneously once a day (patient's weight was 80 kg). Despite prophylaxis PE and DVT occurred after 6 weeks of treatment. The patient was successfully treated with unfractionated heparin, repeated infusions of AT concentrate and oral anticoagulants (OA). Transient pulmonary hypertension documented by echocardiography and hemoptysis complicated course of PE. Secondary prophylaxis with OA, and INR maintenance between 2–3, was successfully continued.

Key words: inherited thrombophilia, antithrombin deficiency, antithrombotic prophylaxis, pulmonary embolism
Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 278–282

Streszczenie

39-letni mężczyzna został przyjęty na oddział intensywnej opieki pulmonologiczno-kardiologicznej ze zdiagnozowanym w angio-CT masywnym zatorze tętnicy płucnej w przebiegu zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej. W 1999 roku u pacjenta rozpoznano wrodzony niedobór antytrombiny (AT). W 2006 roku doznał on urazu kolana, który leczono zachowawczo opatrunkiem gipsowym. Ze względu na rozpoznany niedobór AT chory otrzymał heparynę drobnocząsteczkową — enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc./dobę. Mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej po 6 tygodniach unieruchomienia stan ogólny pogorszył się. Wdrożono leczenie przeciwzakrzepowe, stosując heparynę niefrakcjonowaną. Choremu przetaczano koncentraty AT i rozpoczęto nasycanie doustnym koagulantem (DA). Przebieg hospitalizacji był powikłany wystąpieniem masywnego krwiopłucia oraz przejściowego nasilenia cech nadciśnienia płucnego w kontrolnych badaniach echokardiograficznych. Skutecznie kontynuowano leczenie DA.

Słowa kluczowe: wrodzona nadkrzepliwość, niedobór antytrombiny, profilaktyka przeciwzakrzepowa, zator tętnicy płucnej
Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 278–282

Adres do korespondencji: Małgorzata Dybowska, Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.04.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Opis przypadku

Na Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie przyjęto 39-letniego mężczyznę (P.K.) z wywiadem rodzinnym w kierunku trombofilii. Ojciec chorego, któremu w 39. roku życia amputowano kończynę dolną, prawdopodobnie w przebiegu sinicznego, bolesnego obrzęku kończyny dolnej (*phlegmasia coerulea dolens*), zmarł w 49. roku życia z powodu powikłań po 2-krotnym udarze mózgu. Brat ojca również zmarł w młodym wieku (50 lat) z powodu zawału serca. Bliźniacza siostra chorego przeżyła w 1998 roku zator tętnicy płucnej w przebiegu masywnej zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej. Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u niej po urodzeniu martwego płodu w 34. tygodniu ciąży. Była leczona trombolitycznie megadawkami streptokinazy (9 mln jednostek w ciągu 6 godz.). Na podstawie wykonanych wówczas badań rozpoznano u niej wrodzony niedobór antytrombiny (AT, *antithrombin*) i przeprowadzono badania wśród innych członków rodziny. Niedobór AT stwierdzono także u jej brata bliźniaka — prezentowanego przez nas pacjenta (niedobór AT typ II — AT aktywność 53%, antygen 104%; badania — Zakład Hemostazy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii oraz u jego syna.

Od chwili rozpoznania wrodzonego niedoboru AT w 1999 roku pacjent czuł się dobrze, a defekt ten nie wpływał w żaden sposób na jakość jego życia. W 1999 roku w badaniu ultrasonograficznym (USG) żył głębokich kończyn dolnych nie stwierdzano zmian zakrzepowych.

W kontrolnym badaniu USG żył kończyn dolnych wykonanym w maju 2006 roku uwidoczniło się nieznaczne zwężenie światła żyły podkolanowej prawej, zakrzepica ta powodowała nieznaczne zwężenie światła żyły podkolanowej. Pacjenta nie poddano wówczas leczeniu przeciwzakrzepowemu, zalecono natomiast intensywne ćwiczenia fizyczne. Mężczyzna rozpoczął treningi na rowerze. Niestety, we wrześniu 2006 roku w trakcie jazdy rowerem doznał urazu, w wyniku którego doszło do wieloodłamowego złamania rzepki prawej. Chorego leczono zachowawczo opatrunkiem gipsowym. Ze względu na wcześniej zdiagnozowaną, bezobjawową zakrzepicę oraz rozpoznany niedobór AT pacjent otrzymał heparynę drobnocząsteczkową — enoksaparynę, w dawce 1 mg/kg mc./dobę, co przy masie ciała chorego wynoszącej 80 kg stanowiło 80 mg/dobę. Dawka ta znacznie, bo 2-krotnie przekraczała

dawki heparyn drobnocząsteczkowych zalecane przez wytyczne w tego typu sytuacjach [1, 2]. W 6. tygodniu unieruchomienia kończyny w opatrunku gipsowym i stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej doszło do pogorszenia stanu ogólnego [3].

Chory skarżył się na uczucie duszności pojawiające się podczas wykonywania niewielkiego wysiłku oraz bóle o charakterze kłucia w lewej połowie klatki piersiowej, nasilające się podczas głębokiego oddychania. Objawom tym towarzyszyły gorączka do 38,5°C oraz dreszcze.

Chory kilkakrotnie wzywał pogotowie ratunkowe. Za każdym razem informował zmieniające się zespoły karettek pogotowia o istotnie obciążonym wywiadzie rodzinnym, o rozpoznanej trombofilii i przebytym przez siostrę bliźniaczkę zatorze tętnicy płucnej. Kolejni lekarze zespołów pomocy doraźnej rozpoznawali neuralgię międzyżebrową lub infekcję dróg oddechowych. Zaniepokojona stanem zdrowia brata siostra bliźniaczka odwiedziła go i stwierdziła, że ma on takie same objawy, jakie sama odczuwała przed 8 laty, gdy przeżyła zator tętnicy płucnej, i to właśnie ona, wysuwając takie podejrzenie, zawiozła brata na izbę przyjęć pobliskiego szpitala. W badaniu angio-CT klatki piersiowej potwierdzono rozpoznanie, uwidoczniło się anatomicznie masywny zator tętnicy płucnej z obecnością dużych skrzeplin obustronnie w głównych tętnicach płucnych, wchodzących do wszystkich gałęzi płatowych oraz w licznych naczyniach segmentarnych [4].

W celu dalszej diagnostyki i leczenia pacjenta przeniesiono na Oddział Intensywnej Terapii Kardiologiczno-Pulmonologicznej — do sali „R” Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Przy przyjęciu do sali „R” pacjent był w stanie średnio ciężkim. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę nasiloną duszność spoczynkowa z *tachypnoe* około 20/min, tachykardia około 130/min. Ciśnienie tętnicze pozostawało stabilne — około 120/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżoną aktywność AT — 59% (N: 80–120%), w gazometrii pH — 7,49, PaCO₂ — 31 mm Hg, PaO₂ — 89,8 mm Hg, saturacja — 97,5%, stężenie D-dimerów — oznaczone metodą testu immunoenzymatycznego (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) — wynosiło 8691 (N: < 500 µg/l). Podwyższone były również stężenia bioznaczników sercowych troponiny — 0,48 µg/l (N: < 0,01 µg/l) i pro-BNP (*pro brain natriuretic peptide*) — 2288 pg/ml (N: < 200 pg/ml). W zapisie EKG zarejestrowano: prawidłową oś serca, tachykardię zatokową 136/min, zespół S1-Q3 i niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. W badaniu ECHO serca uwidoczniło się powiększenie prawej komory do

33 mm (N: < 27 mm) z cechami jej przecięcia pod postacią spłaszczenia i paradoksalnego ruchu przegrody międzykomorowej. Podwyższony do 45 mm Hg gradient wsteczny przez zastawkę trójdzielną (TVPG, *tricuspid valve peak systolic gradient*) (N: < 25 mm Hg), niedomykalność zastawki trójdzielnej (TVI; *tricuspid valve incompetence*) oceniono na 2++, czas wyrzutu do tętnicy płucnej (AcT, *acceleration time*) był skrócony do 67 ms (N: > 90 ms). W kompresyjnym badaniu USG żył głębokich kończyn dolnych potwierdzono obecność masywnej zakrzepicy po stronie prawej, w odcinku proksymalnym (w żyłę udowej wspólnej i udowej głębokiej skrzeplina wypełniająca prawie całe światło naczynia). Z powodu opatrunku gipsowego nie oceniono przepływu w żyłę podkolanową. Po stronie lewej nie stwierdzono obecności skrzeplin. Wdrożono leczenie przeciwkrzepliwie, stosując heparynę niefrakcjonowaną (bolus 80 j./kg mc., a następnie wlew dożylny w dawce 18 j./kg mc./dobę). Obserwowano nieadekwatne wydłużanie czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT, *activated partial prothrombin time*), w związku z czym — biorąc pod uwagę również potwierdzony wrodzony niedobór AT u pacjenta w ciężkim stanie ogólnym — zdecydowano o przetoczeniu choremu koncentratu antytrombiny (łącznie chory otrzymał 2000 j. AT), po czym uzyskano stopniowe wydłużanie aPTT do wartości terapeutycznych. Rozpoczęto również nasycanie chorego dostnym antykoagulantem. Początkowy okres leczenia przeciwkrzepliwego przebiegał bez powikłań. Po uzyskaniu terapeutycznych wartości międzynarodowego czynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) zakończono wlew z heparyny niefrakcjonowanej (po 6 dniach jej stosowania). Stan chorego uległ poprawie. Zmniejszyła się poczucie duszności, ale utrzymywała się tachykardia, która wynosiła około 110/min.

W kolejnej dobie leczenia doustnym koagulantem (DA) wystąpiło masywne krwioplucie poprzedzone napadem kaszlu, które nawracało jeszcze w kolejnych dobach hospitalizacji. W badaniach koagulologicznych stwierdzano podwyższenie INR do 3,48.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono nasilenie cech nadciśnienia płucnego — powiększyła się prawa komora, zwiększeniu uległ także TVPG — z 45 mm Hg do 71 mm Hg, zwiększyła się TVI (3+++), a AcT uległ dalszemu skróceniu — do 50 ms.

W badaniu przedmiotowym nadal nie obserwowano hipotonii (ciśnienie tętnicze stabilne, około 110/70–135/80 mm Hg) ani zaburzeń perfuzji obwodowej.

Jednocześnie w badaniach radiologicznych obserwowano niepokojącą ewolucję zmian miąższowych w płucu lewym, polegającą na narastaniu zagęszczeń miąższowych i pojawieniu się płynu w prawej jamie opłucnowej. U chorego wystąpiły stany gorączkowe. Obserwowane zaburzenia traktowano jako możliwe zakażenie zmian zawałowych w płucach lub też jako szpitalne zapalenie płuc.

W różnicowaniu przyczyn pogorszenia stanu klinicznego pacjenta brano pod uwagę kilka możliwości:

- krwioplucie u chorego w ostrym okresie zatorowości płucnej powikłanej zawałami płuca, związane z przedawkowaniem acenokumarułu i nadciśnieniem płucnym;
- nawrót zatorowości płucnej objawiający się krwiopluciem i nadciśnieniem płucnym u chorego z ciężką trombofilią i trudnościami leczenia przeciwkrzepliwego;
- szpitalne zapalenie płuc [5].

Rozważano wdrożenie leczenia trombolitycznego, ale w związku z nieobecnością zaburzeń hemodynamicznych w postaci hipotonii i jednocześnie dużym ryzykiem powikłań krwotocznych u chorego z wywiadem masywnego krwioplucia odstąpiono od zastosowania takiego leczenia [6]. Uznano, że na opisywanym etapie nie istniały wskazania do embolektomii. Nie zdecydowano również o implantacji filtra do żyły głównej dolnej, choć istniały pewne przesłanki do takiego postępowania.

Ponieważ wartości INR były zadowalające w kolejnych dobach leczenia kontynuowano podawanie doustnego antykoagulantu. Wdrożono szerokospektralną antybiotykoterapię. Opisane postępowanie pozwoliło na stabilizację, a następnie na uzyskanie powolnej poprawy stanu chorego. Stany gorączkowe ustąpiły, uzyskano zadowalającą kontrolę leczenia przeciwkrzepliwego, natomiast w badaniu echokardiograficznym obserwowano stopniową redukcję cech nadciśnienia płucnego w postaci zmniejszenia do 29 mm wymiaru prawej komory, obniżenia do 36 mm Hg gradientu wstecznego przez zastawkę trójdzielną, zmniejszenia fali zwrotnej TVI (1+) oraz wydłużenia do 80 ms czasu wyrzutu do tętnicy płucnej. W badaniu USG żył stwierdzono cechy rekanalizacji skrzeplin w żyłę udowej wspólnej oraz podkolanowej, których objętość uległa zmniejszeniu z ponad 90% do 50% światła naczynia.

Po konsultacji ortopedycznej zastąpiono opatrunek gipsowy zewnętrznym stabilizatorem i zaczęto rehabilitację.

W stanie klinicznej poprawy, z zaleceniem częstego monitorowania INR oraz okresowej kontroli ambulatoryjnej, pacjenta wypisano do domu.

Podsumowanie

Wystąpienie zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej u pacjentów w wieku do 50. roku życia, bez uchwytnych czynników ryzyka zawsze powinno skłaniać do poszukiwania zaburzeń w układzie krzepnięcia.

Stwierdzenie wrodzonej trombofilii jest wskazaniem do wykonania panelu badań u innych członków rodziny i krewnych I stopnia. Szczególnie dotyczy to kobiet z rodzin obciążonych wrodzonymi niedoborami białka C, białka S lub antytrombiny, które są w okresie rozrodczym i planują zajście w ciążę lub stosują doustną antykoncepcję [7].

Antytrombina jest naturalnym inhibitorem krzepnięcia. Inaktywuje trombinę, czynnik Xa, a w mniejszym stopniu także czynniki XIIa, XIa i IXa, tworząc z nimi nieczynne kompleksy. Jednocześnie antytrombina jest kofaktorem niezbędnym do przeciwkrzepliwego działania heparynu, pentasacharydów krótko- i długodziałających.

Gen kontrolujący syntezę AT znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21–q24). Wyróżnia się 2 typy wrodzonego niedoboru AT:

- typ I — „klasyczny”, obejmuje większość (80–90%) przypadków i polega na zmniejszeniu syntezy prawidłowego białka, co prowadzi do spadku aktywności i zmniejszenia stężenia AT;
- typ II — rzadziej spotykany, stanowi 10–20% przypadków i polega na jakościowym defekcie cząsteczki AT [8].

Do wykrycia niedoboru AT i do różnicowania poszczególnych typów służą testy określające aktywność i stężenie AT [7].

Metody oznaczania aktywności AT opierają się na hamowaniu trombiny i czynnika Xa przez AT w próbce po dodaniu heparynu. Natomiast stężenie AT oznacza się za pomocą metod immunochemicznych z wykorzystaniem odpowiednich przeciwciał [9].

W praktyce klinicznej spotykamy się z heterozygotycznym niedoborem AT. Częstość tej wrodzonej anomalii w populacji europejskiej wynosi 0,02–0,1%. Jest jedną z rzadszych wrodzonych trombofilii. Warto w tym miejscu dodać, że spotykane częściej wrodzone trombofilie, do których należą mutacja czynnika V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A, występują w odpowiednio 3–5% populacji europejskiej.

Ważnym sygnałem alarmującym, który powinien skłonić zespół lekarski do rozważenia występowania niedoboru AT, jest brak adekwatnego wydłużania aPTT w trakcie leczenia heparyną niefrakcjonowaną, pomimo stosowania należnych jej dawek.

Stwierdzenie obniżonej aktywności AT nie musi oznaczać i najczęściej nie oznacza jej wrodzonego niedoboru. Zwykle jest efektem zużycia białka w przebiegu ostrej fazy incydentu zakrzepowego.

Niemniej jednak grupa pacjentów w wieku poniżej 50. roku życia, ze stwierdzoną obniżoną aktywnością AT wymaga szczególnej uwagi, a po okresie 6 miesięcy od epizodu zakrzepowo-zatorowego konieczna jest dalsza diagnostyka w kierunku wrodzonej trombofilii.

Jak już wspomniano, AT jest również kofaktorem działania innych leków przeciwkrzepliwych, a mianowicie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) i pentasacharydów. W ostatnich latach znacznie zwiększyło się stosowanie HDCz. Leczenie to nie wymaga rutynowej kontroli laboratoryjnej parametrów koagulologicznych [2]. Niedobór AT, zarówno wrodzony, jak i nabyty, zmniejsza efektywność takiego leczenia i może doprowadzić do niekorzystnych, a często nawet do dramatycznych skutków. Warto podkreślić, że u pacjenta zastosowano niestandardową dawkę HDCz, która rutynowo u pacjentów ortopedycznych w pierwotnej profilaktyce wynosi 40 mg enoksaparyny. Zwiększona do 80 mg dawka nie zabezpieczyła chorego przed wystąpieniem zakrzepicy żył głębokich z jej groźnym następstwem w postaci submaszynowego zatoru tętnicy płucnej.

Należy zauważyć, że opisany przez autorów pacjent wymagał wdrożenia długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego już w momencie rozpoznania przebytej zakrzepicy w kontrolnym badaniu USG, a intensywne treningi fizyczne, zwiększające ryzyko urazu w grupie pacjentów z zaburzeniami w układzie krzepnięcia, wymagają dużej rozwagi i z całą pewnością nie powinny być rekomendowane. Wreszcie warto zaznaczyć, że w przypadku pacjentów z wrodzonym niedoborem AT w pierwotnej profilaktyce bardziej zasadne byłoby zastosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, a w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego zaleca się podanie koncentratu AT zarówno bezpośrednio przed zabiegiem, jak i w ciągu pierwszych dni pooperacyjnych.

Opisany przypadek ilustruje rzadką sytuację kliniczną, w której zaleca się stosowanie HDCz. Zalecenie to nie jest jednak oparte na wiarygodnych badaniach klinicznych, gdyż takowe nie istnieją. Do dyspozycji lekarzy praktyków pozostają opisy przypadków. Z tego względu przedstawiona historia choroby pacjenta z niedoborem AT jest szczególnie cenna. Na jej podstawie autorzy raportu rekomendują stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych z wartościami INR w zakresie 2–3

u chorych ze znanym niedoborem AT (choć jest ich niewiele, to przypadki takie są stale diagnozowane), jeśli doszło u nich do sytuacji klinicznej wymagającej stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej: opatrunek gipsowy, unieruchomienie, zapalenie płuc, infekcje itd.

Piśmiennictwo

1. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. i wsp. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338–400.
2. Zawilska K., Brożek J., Jaeschke R. i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2005. *Med. Prakt.* 2005; 6 (supl.): 1–53.
3. Lewandowski K., Szturmowicz M., Fijałkowska A. i wsp. Pulmonary embolism in course of deep vein thrombosis of lower extremities in patient with bilateral femoral bone fracture after car accident injuries. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70 (3–4): 203–209.
4. Guidelines on diagnostics and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1301–1336.
5. Wiśniewska J., Kuca P., Burakowski J. i wsp. Differential diagnosis of pneumonia and pulmonary embolism, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70 (7–8): 409–412.
6. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. i wsp. Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 401S–428S.
7. Łopaciuk S. red. *Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa 1996; 55–76.
8. Van Boven H.H., Vandenbroucke J.P., Briet E., Rosendaal F.R. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94 (8): 2590–2594.
9. Blajchman M.A. An overview of the mechanism of action of antithrombin and its inherited deficiency states. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1994; 5 (supl. 1): S5–S11 (dyskusja S59–S64).

KOMENTARZ

Komentarz dotyczący postępowania kolejnych lekarzy pogotowia ratunkowego wizytujących opisywanego pacjenta musi być przygnębiający. Jest to jaskrawy przykład braku skuteczności pracy dydaktycznej medycznych uczelni i niedoskonałości szkolenia podyplomowego. Niezwykle smutne jest stwierdzenie, że życie chorego uratowała najprawdopodobniej siostra bliźniaczka — wykonująca zawód nauczycielki, a nie przedstawiciele naszego „szlachetnego” zawodu. Ze szlachetnością powinna iść jednak w parze podstawowa wiedza, której zabrakło lekarzom wizytującym opisywanego pacjenta.

prof. dr hab. med. Witold Tomkowski