

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE VYVOLANÁ VIROVOU INFEKČÍ

¹MUDr. Petra Hufová, ¹prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.,

²MUDr. Michaela Jančíková, ³MUDr. Petr Kolembus

¹I. interní klinika FN Olomouc

²HOK FN Olomouc, ³Ústav soudního lékařství FN Olomouc

Kazuistika vypovídá o případě rychle probíhajícího těžkého virového onemocnění, které bylo příčinou diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Tento patologický stav se vyskytl u nemocného středního věku, a i přes veškerou mezioborovou péči, vzhledem k rychlosti onemocnění, skončil fatálně. V práci jsou analyzovány patofyziologické mechanismy a diferenciální diagnostika DIC, jejichž znalosti jsou nezbytným předpokladem včasné diagnostiky a léčby.

Na ambulanci I. interní kliniky byl RZP přivezen 51letý muž. Nemocný, dle parere, ráno nastoupil do práce (řidič z povolání), protože se necítil dobře a měl nevolnost a průjem, po několika hodinách vyhledal lékaře na LSPP. Tam v čekárně náhle došlo k synkopě s hypotenzí a akrální cyanózou, pro které byl odeslán k přijetí na interní kliniku.

Po příjezdu na ambulanci byl již velice špatně vyšetřitelný pro celkový neklid, agitovanost a nesouvislé vyjadřování. Udával křečovitě bolesti pod mečíkem a zvracení. Z anamnézy se nám podařilo zjistit, že se léčí s vředovou chorobou a medikuje Losec. Další onemocnění pacient negoval.

V objektivním nálezu dominovala akrální cyanóza, palpační citlivost pod mečíkem.

TK 100/60, kompenzatorní tachykardie 110/min, ostatní fyzikální nálezy bez pozoruhodností.

Byla vyslovena domněnka, že se může jednat o perforaci vředu s krvácením do dutiny břišní a pacient byl odeslán na chirurgii.

Po dvou hodinách byl přivezen zpět na internu, po vyložení náhle příhody břišní.

V tuto dobu byl nemocný stále hypotenzní, došlo k progresi psychomotorického neklidu, nebyl schopen komunikace, měl febrilie 38,7–40 °C, proto jsme provedli níže uvedená vyšetření.

Laboratorní a pomocná vyšetření

KO: hodnoty červené i bílé řady v normě, pouze nápadná trombopenie $21 \times 10^9/l$.

Koagulační parametry: Antitrombin III (AT III) v normě, Quickův test 25 %, INR 3,68, aPTT 94,3 s fibrinogen 0,47 g/l, D-dimery pozitivní, fibrinové štěpy pozitivní.

Biochemie: Urea 15 mmol/l, Kreatinin 283 $\mu\text{mol/l}$, kreatininkináza 6,2 $\mu\text{kat/l}$, Index CK-MB/CK 16,9 %, Ca 1,66 mmol/l, Mg 0,67 mmol/l, fosfor 3,74 mmol/l. Ostatní ionty v normě.

EKG: sinusový rytmus, frekvence 135/min, osa 40, převodní časy v normě, bez patologie.

RTG srdce a plic: zánětlivá infiltrace neprokázána, rozdílná transparence plic, cévní struktury centrálně vlevo relativně výraznější ve srovnání se stranou pravou – vleže, hrudník bez známek pneumofaraxu.

Sonografie břicha: patologické změny nezjištěny.

Neurologické konzilium: kolapsový stav s hypotenzí, psychomotorický neklid a desorientace. V neurotopickém nálezu bez anizokorie či lateralizované spasticity.

Echokardiografie: hraniční velikost levé komory, která má naprosto minimální ejekční frakci a difúzní hypokontaktilitu, není podstatná chlopenní vada, není tamponáda.

V průběhu hospitalizace se stav pacienta neodvratitelně zhoršoval. Provedená základní laboratorní vyšetření (viz výše) ukazovala na poškození parenchymatózních orgánů. Klinický obraz, několikahodinová anamnéza febrilií až 40 °C, bez nálezu leukocytózy, nás vedly ke stanovení pracovní diagnózy virového onemocnění. Sugestivní nálezy v krevním obraze a především koagulační vyšetření nás vedly k podezření na DIC, kterou hematolog potvrdil.

Dynamiku laboratoří nebylo možno vzhledem k fulminantnímu průběhu sledovat. Celkový stav si vyžádal spolupráci s oddělením ARO a převedení na úplnou plicní ventilaci. Přes maximální terapii vasopresory, Claforanem, nízkomolekulárním i klasickým heparinem, se však nepodařilo udržet hemodynamicky stabilní oběh a nemocný po 8 hodinách zemřel na multiorgánové selhání se zhroucením oběhu a zástavu srdeční. Resuscitace byla bez efektu.

Vzhledem k bleskovému průběhu choroby, DIC a multiorgánovému selhání jsme v diferenciální diagnostice pomýšleli i na možnost intoxikace, a proto byla provedena pitva na Ústavu soudního lékařství.

Diagnózy k sekci

Febrilní stav s multiorgánovým selháním, šok (intoxikace? viróza?).

Diseminovaná intravaskulární koagulace.

Vředová choroba gastroduodena.

Sekční nálezy

Intoxikace prokázána nebyla. Bezprostřední příčinou smrti byl (citace z pitevního protokolu) oboustranný splyvající vmezeřený zánět plic v souběhu s vmezeřeným zánětem myokardu. Mikroskopický nálezy prokázal diagnózu masivního virového postižení plic a myokardu. Pro malou výtěžnost odběru vzorků na virologii post mortem nebyl tento odběr proveden, kultivace na bakteriologii byla nega-

tivní. Mezi další nálezy patřily četné subpleurální ekchymózy na obou plicích, mnohočetná krvácení do kůry i dřene nadledvin, což potvrdilo diagnózu DIC, akutní venostáza a těžký edém mozku.

Naše pracovní diagnóza byla sekci potvrzena.

Diskuze

Na etiologii DIC se může podílet mnoho faktorů: nejčastější z nich jsou uvedeny v tabulce 1.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC event. DIK) je získaná koagulační porucha. Incidence je přibližně 1 pacient z 1000 hospitalizovaných (2).

DIC je způsobena nepřiměřenou a excesivní aktivací hemostatického systému (1), event. se současnými zánětlivými změnami a uvolněním cytokinů (3, 6). Dochází k systémové intravaskulární koagulaci aktivované hlavně přes zevní systém s depozicí fibrinu v cirkulaci, ischemií orgánů a následným multiorgánovým selháním. Konsumpce koagulačních faktorů a trombocytů vede ke krvácivým projevům, které mohou být také způsobeny sekundární hyperfibrinolýzou, s cílem rozpustit depozita fibrinu. Současně dochází k depresi inhibičních systémů díky cytokinům uvolněným při zánětu, k inhibici fibrinolýzy, snížení clearance aktivovaných koagulačních faktorů a degračních produktů retikuloendotelovým systémem jater, sleziny a kostní dřeně např. při šoku, endoxémii. Dojde-li k poruše kompenzačních procesů bludný kruh se uzavře (obrázek 1).

Klinický obraz

Pestrý a měnlivý, liší se podle průběhu, spolu s laboratorními nálezy je výsledkem kombinovaného působení trombinu a plazminu. Při akutní DIC jsou různé intenzivní krvácivé projevy (mírné až závažné), které způsobuje spíše hyperfibrinolýza než spotřeba koagulačních faktorů a trombocytů, která se uplatňuje později. Současná přítomnost mikrotrombů vede k poškození orgánů. Subakutní

Tabulka 1. Etiologické faktory podílející se na vzniku DIC

Infekce:

bakteriální (především gramnegativní, např. meningococcus...)
virové (např. herpes, CMV, hepatitis, rubeola...)
mykotické (např. asperigilus...)
ricketsie (např. Rocky Mountain spotted fever)

Gynekologické příčiny:

septický abortus
embolizace plodové vody
retence mrtvého plodu
abruptce placenty
eklampsie, preeklampsie

Zhoubná onemocnění:

karcinomy (pankreatu, žaludku, prostaty, prsu, plic...)
leukémie (především promyelocytární leukémie)

Chirurgické příčiny:

rozsáhlá poranění
popáleniny
velké operační výkony
použití mimotělního oběhu

Imunopatologické stavy:

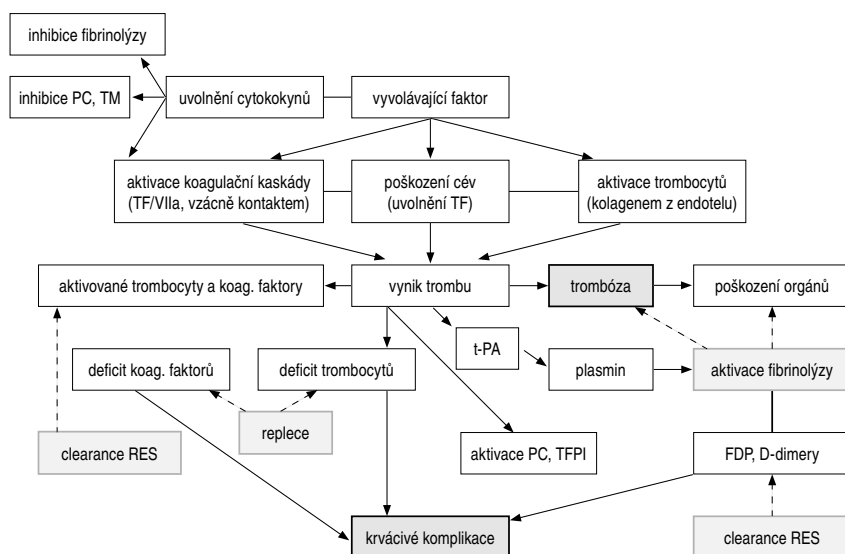
anafylaktické reakce (léky...)
hemolytické potransfuzní reakce
vaskulitidy
transplantace (reakce štěpu)

Další:

pankreatitida
jaterní nekróza
vaskulární abnormality (malformace, aneurysmata)
uškutnutí hadem
cévní mozková příhoda
infarkt myokardu, embolizace plicní

DIC vzniká při pomalé aktivaci hemostatického systému u déle působícího vyvolávajícího faktoru, krvácivé projevy jsou zde spíše dány konsumpcí koagulačních faktorů a trombocytů. U chronické DIC je kompenzovaná aktivace hemostatického systému. Rizikové faktory zhoršující DIC jsou šok, hypoxémie, acidóza, renální a jaterní insuficience, malnutrice, atd. (1,2).

Obrázek 1.



Legenda

Mechanismus DIC. Primární vyvolávající faktor vede především k uvolnění tkáňového faktoru do krevního oběhu či k jeho zvýšené expresi po stimulaci (např. endotoxiny), vzácněji k abnormální aktivaci koagulace (např. hadím jedem), k aktivaci trombocytů (např. sepse, virémie) a velmi zřídka k aktivaci koagulace kontaktem přes FXII (např. endotoxiny). Působením vyvolávajícího faktoru dochází k tvorbě trombu a současně je aktivována fibrinolýza. Není-li odstraněna vyvolávající příčina, postupně dojde k poruše kompenzačních procesů a bludný kruh se uzavře. Kompenzační mechanismy v elipsách, jejich účinek čárkovaně.

TF – tkáňový faktor
RES – retikuloendotelový systém
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu
FDP – fibrin degrační poruchy

Laboratorní nálezy

Laboratorně můžeme zjistit zvýšenou aktivaci a konsumpci trombocytů, koagulačních faktorů, fibrinolytických faktorů, zvýšenou konsumpci inhibičních faktorů a zvýšenou sekvestraci erytrocytů.

Stadia DIC (4, 7)**Fáze kompenzované aktivace koagulace:**

- laboratorně téměř nezachytitelná
- zkrácení aPTT
- lehce nižší AT III nebo snížení výchozí hodnoty AT III
- pozitivní etanol gelizační a protamin sulfátový test svědčící o přítomnosti solubilního fibrinu
- normální Quick, trombinový test (TT), fibrinogen
- lze vyšetřit přítomnost F1+2 (štěpné fragmenty 1 a 2 vzniklé při přeměně protrombinu na trombin), FPA (fibrinopeptid A), TAT (trombin antitrombinové komplexu) či solubilní fibrin, což se standardně neprovádí)
- klinicky: bez krvácivých projevů

Fáze dekompenzace aktivace koagulace:

- pozitivní D-dimery, fibrin degradační produkty (FDP), pozitivní etanol gelizační a protamin sulfátový test
- (F1+2, FPA, TAT, solubilní fibrin)
- prodloužení Quick, aPTT, později TT, snížení AT III, fibrinogen nejprve normální, poté snížen
- v krevním obraze snížení počtu trombocytů, můžeme najít tzv. schistocyty
- klinicky: krvácivé projevy po traumatu, porucha funkce orgánů

Fáze manifestní DIC

- pozitivní D-dimery, FDP, pozitivní etanol gelizační a protamin sulfátový test
- (F1+2, FPA, TAT, solubilní fibrin)
- značné prodloužení až nesrážlivost v Quickově testu, aPTT, TT, snížení AT III, fibrinogenu
- snížení plazminogenu, zvýšená hladina plazminu,
- (lze vyšetřit přítomnost PAP (plasmin-alfa-2-antiplasmin komplex), zvýšenou hladinu t-PA (tkáňový aktivátor plasminogenu) a PAI (inhibitor aktivátoru plasminogenu), což se také standardně nevyšetřuje)
- v KO trombopenie, event. schistocyty
- klinicky: krvácení, multiorgánové selhání

Diagnóza a diferenciální diagnóza (1, 2)

Ke stanovení diagnózy DIC, které je často obtížné, dospějeme na základě klinického obrazu a laboratorního vy-

šetření. V diferenciální diagnóze je třeba odlišit podobné onemocnění jako trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anémie či haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts (HELLP). Dále je třeba odlišit těžká jaterní onemocnění, fulminantní systémové onemocnění event. heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Zvýšené D dimery nejsou typické jen pro diagnózu DIC, ale mohou být také u trombózy či embolie, po traumatech, u tumorů, atd.

Prognóza

Závisí na mnoha faktorech, především na vyvolávající příčině a rychlosti rozpoznání. Podle klinických studií špatnou prognózu napovídá AT III pod 50% či vysoká koncentrace inhibitoru aktivátoru plazminogenu.

Terapie

Musí být velmi intenzivní a globální. Zahrnuje eliminaci vyvolávajícího faktoru, terapii infekcí, ošetření traumat, léčbu šoku a hypoxémie. Dále jsou nezbytné transfuze erytrocytů u anémie, transfuze separátoru u trombopenie pod $50 \times 10^9/l$ s krvácivými projevy či s rizikem krvácení nebo u trombopenie pod $30 \times 10^9/l$. Mraženou plazmu podáváme při krvácivých komplikacích nebo jejich riziku, jelikož snížená hladina koagulačních faktorů i trombocytů v podstatě přispívá k zpomalení trombotického procesu. Substituujeme fibrinogen při hladině pod 0,7 až 1,0 g/l a antitrombin III u hladiny pod 80 %. Současně podáváme antikoagulační terapii heparinem nebo LMWH (nizkomolekulárním heparinem) jako prevenci mikrotrombotizace, u sepse jsou však na její aplikaci v posledních letech kontroverzní názory. Ve studiích jsou zkoušeny i další inhibitory trombinu, např. hirudin. Při vystupňované fibrinolýze v akutní fázi s krvácením jsou indikovány antifibrinolytika. V budoucnu se možná uplatní monoklonální protilátky proti TNF (tumor necrosis factor), rekombinantní antagonisté IL-1 receptoru, protilátky proti tkáňovému faktoru nebo proti aktivovanému faktoru VII, inhibitor komplexu TF (FIIa) FXa (rNAPc2 – patřící ke skupině Nematode Anticoagulant Proteins), terapie rekombinantním inhibitorem tkáňového faktoru (r-TFPI) či rekombinantním trombomodulinem (r-TM), dále terapie aktivovaným proteinem C (APC) nebo prostacykliny (1, 2, 3, 5, 6, 7).

Závěr

Všeobecně platí, že DIC je život ohrožující stav a v mnoha případech se nepodaří i přes veškerou péči zvrátit nepříznivou prognózu. Stejně to bylo i v našem případě, kdy viróza, mnohdy podceňovaná širokou veřejností, byla příčinou nezvladatelného multiorgánového selhání.

Literatura

1. A.V.Hoffbrand, S.M.Lewis, E.G.D.Tuddenham, Postgraduate Haematology, 4th Edition, 1999, pp. 640–644.
2. G.R.Lee, J.Foerster, J.Lukens, F.Paraskevas, J.P.Greer, G.M.Rodgers, Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Edition, 1999, pp. 1739–1753.
3. M.Levi, E.Jonge, T.Poll, H.Cate, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 82, No 2, 1999, DIC, pp 695–705.
4. G.Muller-Berghans, H.Cate, M.Levi, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 82, No 2, 1999, DIC, pp 706–712.

5. I.Maruyama, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 82, No 2, 1999, r-TM and APC in the treatment of DIC, pp. 718–721.

6. M.Levi, E.Jonge, T.Poll, H.Cate, State of Art, 16th International Congress on Thrombosis, Porto, 2000, New Insight in the Pathogenesis of DIC, pp. 49–51.

7. G.Muller-Berghans, State of Art, 16th International Congress on Thrombosis, Porto, 2000, Current and Future Options in Clinical Management of DIC, pp. 52–53.