

Mladý pacient s recidivující hlubokou žilní trombózou – příčiny a následky

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Kazuistika popisuje komplikovaný průběh žilní tromboembolické nemoci. Mladý muž byl hospitalizován na našem pracovišti v roce 2003 se suspektní recidivou hluboké žilní trombózy. Sonograficky byly popsány trombotické změny různého stáří v hlubokém žilním systému obou dolních končetin a na doplněné flebografii i starší uzávěry žil v pánvi. Zahájili jsme léčbu nízkomolekulárním heparinem s převodem na warfarin, po warfarinu však došlo k vývoji polékové hepatopatie. Navíc byl prokázán závažný kombinovaný trombofilní stav. Zvolili jsme dlouhodobou antikoagulační léčbu nízkomolekulárním heparinem. Během dalšího sledování byl nemocný několikrát ambulantně léčen pro bérce vřed, vzniklý v souvislosti s pokročilým potrombotickým syndromem. Od roku 2012 je pacient na dlouhodobé orální antikoagulační léčbě rivaroxabanem.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, trombofilní stav, antikoagulační léčba, potrombotický syndrom.

Young patient with recurrent deep vein thrombosis – causes and consequences

The article describes a case report of a complicated course of venous thromboembolic disease. A young man was hospitalized in our department in 2003 with suspected recurrence of deep vein thrombosis. Ultrasonography found multiple thrombotic changes in the deep veins of both legs, probably of various duration. X-ray venography revealed chronic venous occlusion in pelvic veins bilaterally. We started administration of low-molecular-weight heparin with transition to warfarin. However, drug-induced liver damage occurred as a consequence of warfarin use. Moreover, we confirmed a strong combined hypercoagulable state. We recommended a long-term anticoagulation with low-molecular-weight heparin. During follow-up, the patient has been several times treated for leg ulcer, associated with advanced postthrombotic syndrome. Since 2012, he has been on long-term oral anticoagulation with rivaroxaban.

Key words: deep vein thrombosis, hypercoagulable state, anticoagulation, postthrombotic syndrome.

Interní Med. 2014; 16(1): 31–34

Úvod

Ačkoli máme k dispozici účinné postupy v prevenci a léčbě žilní tromboembolické nemoci (TEN), stále ještě se setkáváme s případy závažných komplikací a následků této choroby. TEN se vyznačuje výraznou tendencí k recidivám – k té dojde do 10 let až u 30–40 % pacientů (1). Riziko recidivy je spojeno s určitými specifickými faktory, např. s některými závažnějšími trombofilními stavy (2).

Dosti častou a přitom neprávem poněkud opomíjenou následnou komplikací je potrombotický syndrom (PTS). Jeho incidence je také vysoká, po 8 letech po hluboké žilní trombóze (HŽT) se vyskytne u 29 % nemocných (3). V nejzávažnější formě je PTS spojen s projevy pokročilé žilní insuficience, žilními kladivkami a torpidními bérce vředy. Udává se, že v „preheparinové éře“, tedy před zavedením antikoagulační léčby HŽT trpělo 80 % pacientů po prodělání HŽT bérce vředy (4).

Popis případu

První hospitalizace – 2002

Anamnéza: Nemocný (nar. 1978) byl odeslán na naše pracoviště praktickým lékařem (PL) pro otok pravé dolní končetiny, postupně progredující v posledních 3 týdnech, bez doprovodné dušnosti či bolesti na hrudi. Potíží ne-

předcházela žádný zřejmý vyvolávající faktor (jako např. operace, úraz, dlouhá cesta apod.). Rodinná anamnéza byla negativní ve smyslu výskytu TEN. V osobní anamnéze byly důležité údaje o dvou větších úrazech v předchozích letech – jednak komplikované fraktuře pravé dolní končetiny v roce 1998, jednak kontuzi mozku po těžké autohavárii v roce 2000 s protražovaným pobytem na lůžku a řadou komplikací (bronchopneumonie, tracheostomie, řízená ventilace, subdurální hygrom s nutností opakované evakuace). Další pozoruhodností byl bérce vřed vpravo, vzniklý již údajně rok před přijetím, léčený ambulantně a dosud nezhojený.

Průběh: Pacient byl normostenický, s otokem a palpační citlivostí pravého bérce a defektem na jeho přední straně o průměru asi 3 cm. Byla provedena sonografie žil pravé dolní končetiny s nálezem nejspíše starších potrombotických změn v oblasti femorální žíly a akutní trombózy popliteální žíly. Nemocný byl léčen klasickou antikoagulační léčbou – nízkomolekulárním heparinem (LMWH) s přechodem na warfarin, propuštěn s doporučením dalších kontrol INR v místě bydliště a nošení kompresní punčochy. Warfarin po dimisi podle rozhodnutí PL užíval po dobu 3 měsíců. Po propuštění docházelo postupně k hojení bérce vředu.

Druhá hospitalizace – 2003

Anamnéza: Přibližně rok poté byl pacient opět odeslán na naši kliniku, tentokrát pro bolest v lýtku levém. Dle zprávy PL byl sice již v předchozích dnech vyšetřen v místě bydliště, včetně duplexní sonografie s nálezem flebotrombózy (přesněji ve zprávě nespecifikováno) a PL ambulantně zahájil antikoagulační léčbu, ta však probíhala nestandardně – byla obnovena warfarinizace se současným užitím heparinu, ten však byl podán pouze v profylaktické dávce a jen během prvního dne léčby.

Nález při přijetí: Nemocný měl mírné primaleolární otoky, na obou bérkách byly známky chronické žilní insuficience, na pravém jizva po zhojení defektu (obrázek 1). Při přijetí byla zjištěna neúčinná hodnota INR – 1,5. Sonografické vyšetření, tentokrát provedené na obou dolních končetinách, popsalo trombotické uzávěry žil oboustranně, zasahující až do pánve. Z dostupného popisu tehdejší sonografie lze soudit, že z větší části se jednalo o reziduální trombotickou obstrukci po trombózách v minulosti, jen v popliteální žíle vlevo měl nález charakter spíše akutní trombotické obstrukce. K upřesnění byla doplněna flebografie s nálezem starších uzávěrů zevních pánevních žil oboustranně, přemostěných kolaterálami. I přes

Obrázek 1. Potrombotický syndrom oboustranně, vpravo stav po zhojením bérčevém vředu**Obrázek 2.** Infikovaný bérčevý vřed, zhojený s použitím larvové terapie

absenci symptomů ev. plicní embolie byla ještě doplněna perfuzní plicní scintigrafie – s negativním nálezem.

Léčba: Byla podávána antikoagulační léčba – v prvních dnech ve formě monoterapie LMWH, s odstupem byla obnovena warfarinizace s cílem dosáhnout účinného a stabilního INR a poté LMWH vynechat.

Další průběh: Po znovuzahájení warfarinu však došlo k další komplikaci – poměrně výraznému vzestupu aminotransferáz, a to na více než desetinásobek normy, současně i k mírnému vzestupu bilirubinu. Vzhledem k podezření na toxický účinek warfarinu byl tento vynechán a byly provedeny další testy k vyloučení jiné etiologie jaterního poškození. Laboratorními ani zobrazovacími metodami nebylo prokázáno

virové, metabolické či autoimunní onemocnění jater. Byla provedena i necílená jaterní biopsie a histologicky popsány disperzní monocelulární nekrózy hepatocytů a ložisková malokapénková steatóza jaterní tkáně. Nález byl hodnocen jako mírné parenchymové poškození jater, pravděpodobně toxického původu. Po vynechání warfarinu a hepatoprotektivní léčbě došlo postupně k normalizaci jaterních testů.

Výsledek panelu trombofilních stavů:

Molekulární genetické vyšetření prokázalo leidskou mutaci v genu pro FV v heterozygotním stavu (stejný nález později zjištěn u otce a bratra nemocného). Po odeznění vlivu warfarinu jsme doplnili i koagulační testy, resp. trombotický panel. Byl zjištěn deficit proteinu C – ten pak s delším časovým odstupem potvrzen

opakovaným vyšetřením a diagnostikován též u matky pacienta (aktivita proteinu C při opakovaném testování u pacienta dosahovala 42 % a 39 %, u jeho matky byly zjištěny hodnoty 50 % a při opakování testu 51 %; norma 70–149 %).

Doporučení při dimisi: Recidivující trombózy a kombinovaný trombofilní stav nás vedly k doporučení trvalé antikoagulační léčby, opakované vystavení warfarinu však mohlo způsobit ještě závažnější poškození jater, až s rizikem fatálního jaterního selhání (5). Proto byla zvolena dlouhodobá léčba LMWH.

Další sledování

Pacient byl (a dosud je) v péči cévní ambulance. Během léčby LMWH nedošlo k recidivě HŽT, avšak progredovaly projevy PTS s výskytem oboustranných bérčevých defektů, velmi svízelně se hojících i přes komplexní léčbu. V roce 2007 byl pacient opět krátce hospitalizován pro nehojící se infikovaný bérčevý vřed, tehdy byla úspěšně použita larvová terapie – viz obrázek 2.

Po téměř 10 letech užívání injekční léčby mohl pacient, díky zavedení nových antikoagulancií do praxe, přejít na orální formu dlouhodobé antikoagulační terapie. V říjnu 2012 byl převeden na rivaroxaban v dávce 20 mg denně, ten toleruje bez komplikací. Kromě toho je prováděna kompresní léčba, terapie venofarmaky. K recidivám bérčevých vředů dochází však u pacienta bohužel každý rok, obvykle spíše v letních měsících.

Diskuze

Uvedený případ dokumentuje nepříznivé následky HŽT u mladého pacienta, a to vlivem nešťastné kombinace několika faktorů:

- Pacient má závažný vrozený trombofilní stav – kombinaci leidské mutace (ta způsobuje rezistenci na aktivovaný protein C) a zároveň deficitu proteinu C. Vzhledem k negativní rodinné anamnéze nebylo podezření na trombofilní stav zprvu příliš silné a pacient byl vyšetřen až po druhé (resp. druhé diagnostikované) HŽT.
- V letech 1998 a 2000, kdy pacient prodělal závažné úrazy, bylo riziko tromboembolické komplikace výrazně zvýšeno. Nejsou však k dispozici záznamy o délce a intenzitě profylaktických opatření jak během léčby komplikované fraktury pravé dolní končetiny v r. 1998, tak během protrahované hospitalizace po těžké autonehodě v r. 2000. U nemocného mohla v jednom či v obou z těchto případů vzniknout HŽT, nebyla však diagnostikována a antikoagulačně léčena a vedla k vývoji

rozsáhlé reziduální obstrukce hlubokých žil až s postižením pánevního řečiště, s rizikem jednak následných recidiv trombozy v tomto terénu, jednak těžkého PTS.

- Při hospitalizaci v roce 2002 byl sonograficky vyšetřen žilní systém jen tehdy symptomatické, tj. pravé dolní končetiny (velmi pravděpodobně již tehdy byly reziduální potrombotické změny i v žilách levé dolní končetiny). Navíc tehdy nebylo provedeno vyšetření na trombofilní stav. Anamnéza asi rok neúspěšně léčeného bércevého vředu u takto mladého pacienta měla pravděpodobně již dříve vzbudit podezření z možné obstrukce žilního systému a vést k podrobnějšímu vyšetření.
- Pacient byl po propuštění z první hospitalizace předán do péče PL a ten podával antikoagulační léčbu po dobu pouze 3 měsíců. Rok poté, při klinických příznacích na levé dolní končetině byl nemocný sonograficky vyšetřen v místě bydliště, prokázána flebotrombóza a zahájena ambulantní léčba warfarinem. Současné iniciální podávání parenterálního antikoagulancia však trvalo pouze 1 den, navíc byla zvolena jen profylaktická dávka heparinu. To mohlo celou situaci ještě zhoršit, neboť při zahájení léčby warfarinem zpočátku nastal hyperkoagulační stav s rizikem další progresse trombozy. Warfarin totiž ovlivňuje účinnost nejen koagulačních faktorů (II, VII, IX, X), ale i přirozených antikoagulačních proteinů syntetizovaných v játrech (protein C a S). Protein C má krátký poločas, po zahájení léčby warfarinem jeho hladina rychle klesá a zejména u pacientů s již preexistujícím deficitem proteinu C je pokles natolik výrazný, že může dojít k vážným trombotickým komplikacím. Doporučení ohledně „překrývání“ warfarinu s parenterálním antikoagulanciem v prvních

minimálně 5 dnech léčby platí pro všechny pacienty s akutní TEN, ale mimořádně důležité je pro pacienty s deficitem proteinu C (6).

- Vznik hepatopatie indukované warfarinem při následné hospitalizaci v roce 2003 byl u pacienta nešťastnou a nepředvídatelnou komplikací, zejména s ohledem na fakt, že předtím warfarin užíval bez problémů. Je teoreticky možné, že při prvním užívání warfarinu ke komplikaci nedošlo vzhledem k relativně krátkému trvání léčby (udává se, že polékové poškození jater se projevuje v intervalu 5–90 dní po první expozici), zatímco po reexpozici došlo k rychlému vývoji této komplikace. Diagnózu polékové hepatopatie nelze určit se stoprocentní jistotou, ale vzhledem k histologickému nálezu, vyloučení všech ostatních možných příčin a poklesu jaterních testů po vynechání příslušného léku je možné ji považovat za vysoce pravděpodobnou (5).
- Díky nástupu nových orálních antikoagulancií bylo možno převést nemocného na komfortnější léčbu perorální, s dobrou účinností i tolerancí. Léčba TEN rivaroxabanem je podložena důkazy z velkých randomizovaných klinických studií (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN EXTENSION). Byl prokázán jako srovnatelně účinný a bezpečný jako standardní antikoagulační léčba (resp. enoxaparin s přechodem na antagonisty vitamínu K) u pacientů s akutní či subakutní HŽT. V prodloužené antikoagulační léčbě v prevenci recidivy TEN byl rivaroxaban ve srovnání s placebem signifikantně účinnější (7–8).

Závěr

Na případu lze demonstrovat některé chyby v prevenci a léčbě žilní tromboembolie, ale i dokumentovat vzácný nežádoucí účinek léčby warfarinem a závažný kombinovaný trombofilní stav.

V současné době je pacient léčen moderním antikoagulanciem v rámci sekundární profylaxe TEN. Další progresse PTS však i přes komplexní léčbu bude nejspíše ovlivnitelná jen částečně.

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově (PRVOUK) Lékařské fakulty v Plzni (P36).

Poděkování patří sestře Miroslavě Jílkové za poskytnutí fotodokumentace.

Literatura

1. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92(2): 199–205.
2. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 729–736.
3. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125(1): 1–7.
4. Hojensgard IC. Sequelae of deep thrombosis in the lower limbs; follow-up study of patients initially treated by conservative measures. *Angiology* 1952; 3(1): 42–47.
5. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 474–485.
6. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11(2): 114–128.
7. The Einstein Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
8. Cohen AT, Dobromirski M. The Use of Rivaroxaban for Short- and Long-term Treatment of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1035–1043.

*Článek přijat redakcí: 29. 11. 2013
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2014*

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
hirmerova@fnplzen.cz

