

Riziko venózneho tromboembolizmu u pacientov s obrovskobunkovou arteritídou

MUDr. Denisa Čelovská, PhD., MUDr. Janka Krahulcová, prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Úvod do problematiky: Obrovskobunková arteritída (OBA) je charakterizovaná imunitne sprostredkovaným systémovým granulomatóznym zápalom veľkých a stredne veľkých ciev hlavne starších ľudí. Asociácia s aterotrombotickými príhodami je dobre známa, ale riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) je u týchto pacientov stále podceňované. Cieľom prezentovanej práce bolo určiť rizikový profil pacientov s OBA pre VTE a posúdiť trombopropylaktickú liečbu.

Súbor pacientov: V štúdiu sme vyšetrili 27 pacientov s OBA s priemerným vekom $71 \pm 9,7$ rokov, 21 žien a 6 mužov, bez anamnézy VTE. 77,7 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu alebo poruchu glukózovej tolerancie, 92,6 % artériovú hypertenziu, 14,8 % bolo aktívnych fajčiarov. Kontrolnú skupinu tvorilo 30 pacientov bez anamnézy kardiovaskulárnych chorôb s porovnateľným zastúpením pohlavia a veku.

Výsledky: Počas dvojiročného sledovania sa vyskytla hĺbková žilová trombóza dolných končatín u 1 pacienta a superficiálna venózna trombóza u 3 pacientov s OBA. 21 pacientov užívalo kyselinu acetylsalicylovú a 3 pacienti sulodexid. Varixy boli prítomné u 29,6 % pacientov s OBA a u 33,3 % probandov v kontrolnej skupine. Všetci pacienti s OBA užívali dlhodobo kortikosteroidy, 25,9 % chorých malo COX2-inhibítory v liečbe. V kontrolnej skupine sa počas sledovaného obdobia nevyskytla žiadna VTE udalosť.

Záver: Pacienti s OBA majú zvýšené riziko VTE, hlavne v úvodnej fáze ochorenia. Vek s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, znížená mobilita, trombocytóza aj liečba kortikosteroidmi zvyšujú riziko žilovej trombózy. Liečba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej je bežná v prevencii aterotrombotických príhod. Optimálna trombopropylaxia u chorých s OBA je stále diskutabilná. Prístup k trombopropylaxii však u pacientov s vaskulitídou v klinickej praxi vyžaduje väčšiu pozornosť.

Kľúčové slová: obrovskobunková arteritída, venózny tromboembolizmus, trombopropylaxia

The risk of venous thromboembolism in giant cell arteritis

Introduction: Giant cell arteritis (GCA) is quite frequent form of vasculitis in adults characterized by systemic immune mediated granulomatous inflammation of the large and medium-sized arteries. Association with atherothrombotic events is well known, while risk of venous thromboembolism (VTE) is being underestimated. The aim of the present study was to determine risk factor profile, to evaluate the risk of VTE in patients with GCA and describe vascular treatment.

Methods: A total of 27 GCA patients aged 71 ± 9.7 , 21 female and 6 male, without history of VTE were studied. GCA patients suffered from type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance in 77.7%, arterial hypertension in 92.6%, 14.8 % were active smokers. These were compared to 30 control patients without history of any cardiovascular event, being of similar age and sex.

Results: Among 27 patients with GCA, 1 developed proximal deep vein thrombosis and 3 superficial vein thrombosis during 2 years of retrospective study. 21 patients were treated with low dose aspirin, 3 had sulodexid. Varicose veins were present in 29.6 % GCA patients and 33.3% non-GCA patients. All of the GCA patients were treated with low dose corticosteroids, 25.9 % had COX-2 inhibitors. In control group there was no VTE event. **Conclusion:** Patients with GCA have an increased risk of VTE, especially within short period after GCA diagnosis. The advanced age of these patients together with the concomitant cardiovascular risk factors, decreased mobility, trombocytosis and treatment with corticosteroids contribute to increased thrombotic risk. Treatment with low dose aspirin is already routine practice to prevent ischaemic events. The role of thromboprophylaxis is still debatable. It is evident that the optimal thromboprophylaxis needs more vigilance in GCA patients.

Key words: giant cell arteritis, venous thromboembolism, thromboprophylaxis

Vask. med., 2016, 8(3): 127–129

Úvod do problematiky

Obrovskobunková arteritída (OBA) je jedna z najčastejších vaskulitíd v dospelosti. V roku 1890 ju prvýkrát opísal Hutchinson ako arteritídu starších ľudí, neskôr ju v roku 1932 histopatologicky charakterizoval Horton. V literatúre je známa aj ako temporálna arteritída, lebo predominantne postihuje vetvu arteria carotis externa. Dnes sa ale preferuje názov obrovskobunková arteritída vzhľadom na to, že temporálna artéria nemusí byť vždy postihnutá a môže byť zasiahnutá aj inými vaskulitídami (1). OBA je charakterizovaná imunitne sprostredkovaným

systémovým granulomatóznym zápalom veľkých a stredne veľkých ciev ľudí nad 50 rokov.

Epidemiológia a etiopatogenéza

OBA sa vyskytuje častejšie v severných krajinách Európy a Ameriky, kde je ročná incidencia až 20 – 25/100 000 obyvateľov. V Nemecku sa ročná incidencia odhaduje na 3,5/100 000 (2). Ženy sú postihnuté 3 – 4-krát častejšie ako muži. OBA a polymyalgia rheumatica (PMR) predstavujú dve tváre jednej mince. Asi 40 – 50 % pacientov s OBA má príznaky PMR. V etiopatogenéze sa uplatňuje genetická predispozícia i vekom na-

vodená porušená imunitná tolerancia. Uvažuje sa aj o vplyve vírusových, mykoplazmových, chlamýdiových infekcií, ktoré môžu spúšťať celú imunitnú kaskádu. Ide o aktiváciu Th1 bunkami sprostredkovanej imunity i humorálnej imunity. Môžu byť prítomné cirkulujúce antifosfolipidové protilátky, ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom trombózy. Plne vyjadrený klinický a laboratórny obraz antifosfolipidového syndrómu však nie je prítomný. OBA sa častejšie vyskytuje aj u pacientok s hypotyreózou na autoimunitnej báze. Aktiváciou CD4 buniek a makrofágov dochádza k uvoľneniu prozápalových cytokínov

Tabuľka 1. Charakteristika súboru pacientov s obrovskobunkovou arteritídou a kontrolnej skupiny pacientov

	OBA	Non OBA
Pacienti počet N	27	30
Vek (roky)	71 ± 9,7	65 ± 10
ženy/muži N (N %)	21/6 (77,7/22,2)	20/10 (66,6/33,3)
Artériová hypertenzia N (N %)	25 (92,6)	27 (90,0)
Diabetes mellitus, PGT N (N %)	21 (77,7)	15 (50,0)
Fajčenie N (N %)	4 (14,8)	5 (16,6)
Dyslipidémia N (N %)	16 (59,2)	16 (53,3)
BMI kg/m ²	32,0 ± 3,5	28,5 ± 3,2
Polymyalgia reumatica N (N %)	15 (55,5)	0
Varixy N (N %)	8 (29,6)	10 (33,3)

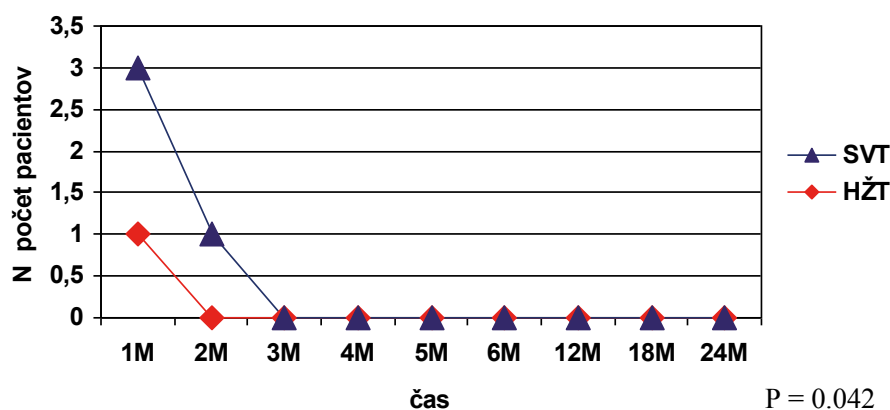
Vysvetlivky: OBA – obrovskobunková arteritída, Non OBA – kontrolná skupina probandov

a kyslíkových radikálov, ktoré deštruuju mediu cievej steny s lamina elastica interna. Dochádza k hyperplázii intimy tepien a neovaskularizácii (1, 2). Celý proces má segmentový charakter s vyústením do stenotického, ale aj dilatáčno-ektatického postihnutia tepien.

Klinický obraz

Typickou klinickou manifestáciou sú bolesti hlavy nereagujúce na analgetiká, klaudikačné bolesti čelustí, jazyka, citlivosť skalpu, chronické bolesti hrdla. Prvé prejavy choroby sú nešpecifické systémové prejavy ako horúčka, chudnutie, nechutenstvo, slabosť i polymyalgie. Postihnutie srdca a koronárnych artérií u pacientov s OBA býva počas života často nerozpoznané. V práci Štvrtinovej a Rovenského, ktorí sledovali celkovo 23 pacientov s OBA, bol histologicky potvrdený infarkt myokardu (IM) u štyroch pacientov na podklade koronaritídy a cieva mozgová príhoda (CMP) u dvoch pacientov. Periférne artériové ochorenie s klaudikáciami na podklade vaskulitídy bolo prítomné u jedného pacienta (3). U pacientov s OBA sú častejšie aneurizmy hrudnej i brušnej aorty s komplikáciami (2). Častými prejavmi choroby sú očné zmeny charakteru neostreho videnia, diplopie, svetelných skotómov. Najobávanejšou komplikáciou je strata zraku v dôsledku ischemickej neuritídy zrakového nervu alebo trombózy centrálnej sietnicovej artérie, ktorá môže vzniknúť náhle (1). Tranzientná či trvalá strata zraku u starších pacientov musí vzbudiť podozrenie na OBA. Asociácia s atero-trombotickými príhodami je dobre známa, ale riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) je u týchto pacientov stále podceňované. Liečba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej je bežná v prevencii ischemických príhod, ale úloha tromboprolaxie je diskutabilná.

Obrázok 1. Zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu v úvodnej fáze liečby obrovskobunkovej arteritídy



Vysvetlivky: HŽT – hĺbková žilová trombóza SVT – superficiálna venózna trombóza, M – mesiac, P = 0,042 – χ -kvadrátový test

Klasifikačné kritériá pre obrovskobunkovú arteritídu podľa EULAR (European League Against Rheumatism) a ACR (American College of Rheumatology, 2012 Revised International Chapel Hill Consensus) sú (4, 5):

1. Začiatok ochorenia vo veku nad 50 rokov
2. Novovzniknutá lokalizovaná bolesť hlavy
3. Abnormality temporálnej tepny – bolestivé zdureníe, znížené pulzácie temporálnej artérie
4. FW viac ako 50 mm za prvú hodinu
5. Abnormálna biopsia temporálnej tepny – mononukleárny infiltrát, granulomatózny zápal, prítomnosť obrovských viacjadrových buniek

Na klasifikáciu OBA je potrebné splnenie aspoň troch z piatich kritérií. Prítomnosť troch uvedených kritérií má 93,5 % senzitivitu a 91,2 % špecificitu pre diagnózu OBA. Negatívna biopsia nevylučuje diagnózu.

Cielom prezentovanej práce bolo určiť výskyt VTE, rizikový profil pacientov s OBA pre VTE a posúdiť tromboprolaxickú liečbu.

Súbor pacientov a metodika

V retrospektívnej štúdií sme vyšetrili 27 pacientov s OBA s priemerným vekom 71 ± 9,7 rokov, 21 žien a 6 mužov bez anamnézy VTE v minulosti. **Inklúzne kritériá v našej práci boli:** vek chorých nad 50 rokov, prepúšťacia správa z ústavného zariadenia alebo správa reumatológa potvrdzujúca diagnózu OBA, minimálne raz dokumentovaná preskripcia kortikosteroidov. 77,7 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu alebo poruchu glukózovej tolerancie, 92,6 % artériovú hypertenziu, 14,8 % bolo aktívnych fajčiarov. Kontrolnú skupinu tvorilo 30 pacientov bez anamnézy VTE, kardiovaskulárnych príhod s porovnateľným zastúpením pohlavia a veku. Základná charakteristika súboru je uvedená v tabuľke 1. Asociáciu s polymyalgia reumatica sme

zistili v našom súbore pacientov s OBA v 55,5 %. 21 pacientov s OBA užívalo dlhodobu kyselinu acetylsalicylovú a 3 pacienti sulodexid. Všetci pacienti s OBA užívali dlhodobu nízku dávku kortikosteroidov 10 – 20 mg denne, 25,9 % chorých malo COX2-inhibítory v liečbe. Chronická žilová choroba v klinickom štádiu minimálne C2 podľa CEAP klasifikácie bola prítomná u 29,6 % pacientov s OBA a u 33,3 % probandov v kontrolnej skupine. Zisťovali sme rizikový profil pacientov pre VTE. Hĺbková a superficiálna žilová trombóza boli dokumentované duplexnou sonografiou. Na popisanie súboru boli pre kontinuálne premenné použité základné popisné charakteristiky: početnosť, stredná hodnota, smerodajná odchýlka. Na porovnanie dvoch kategorických premenných bol aplikovaný χ -kvadrátový test.

Výsledky

Počas dvojročného sledovania sa vyskytla hĺbková žilová trombóza (HŽT) dolných končatín u 1 pacienta a superficiálna venózna trombóza (SVT) u 3 pacientov s OBA v skupine liečených kyselinou acetylsalicylovou. V dvoch prípadoch to bola nevarikózna povrchová žilová trombóza. Plúcnu embóliu sme nezaznamenali. V kontrolnej skupine sa počas sledovaného obdobia nevyskytla žiadna VTE udalosť. Všetky VTE udalosti sa vyskytli počas prvých troch mesiacov od stanovenia diagnózy, vo fáze intenzifikovanej liečby kortikosteroidmi (obrázok 1). V súbore pacientov s OBA sme v úvode liečby pozorovali zrýchlenú sedimentáciu nad 50 mm za prvú hodinu, často-krát trojcifernú, elevované CRP 38 ± 12 mg/l, pozitívitu D-diméru aj u pacientov bez prejavov VTE. Hodnoty fibringénu boli v priemere 4,7 ± 1,6 g/l, trombocytov 459 ± 117 10⁹/l, stredný objem trombocytov (MPV, mean platelet volume) 9,7 ± 0,9 fl a distribučná šírka erytrocytov (RDW, red

Tabuľka 2. Výskyt venózneho tromboembolizmu u pacientov s obrovskobunkovou arteritídou v kanadskej štúdii (10)

	OBA N = 909	Non OBA N = 9 288
VTE (PE alebo HŽT)		
N	31	121
Incidenca/1 000 rok	13,3	3,7
Incidenca rate ratio (95% CI)	3,58 (2,33 – 5,34)	1,0
PE		
N	18	63
Incidenca/1 000 rok	7,7	1,9
Incidenca rate ratio (95% CI)	3,98 (2,22 – 6,81)	1,0
HŽT		
N	20	73
Incidenca/1 000 rok	8,5	2,2
Incidenca rate ratio (95% CI)	3,82 (2,21 – 6,34)	1,0

Vysvetlivky: VTE – venózny tromboembolizmus PE – pľúcna embólia, HŽT – hĺbková žilová trombóza, N – počet pacientov

distribution width) $16,0 \pm 2,8\%$. Hemokoagulačné parametre ako aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT) a INR boli na hornej hranici normy. Hodnoty fibrinogénu, trombocytov, MPV a RDW u pacientov s OBA boli zvýšené oproti referenčným hodnotám pre dané parametre.

Diskusia

V našej práci sme potvrdili zvýšené riziko VTE u chorých s OBA. Na zvýšenom riziku VTE u chorých s OBA môžu participovať viaceré mechanizmy. Kľúčovými faktormi sú stáza, hyperkoagulácia a poškodenie endotelu cievnej steny. Systémový zápal asociovaný s OBA môže modulovať trombotickú odpoveď. Zrýchlená FW, trombocytóza a zvýšenie hladín fibrinogénu sú typickými hematologickými abnormalitami u týchto chorých (1, 2). Na zvýšené riziko trombózy môžu upozorniť aj parametre ako zvýšený stredný objem trombocytov (MPV), či distribučná šírka erytrocytov (RDW). MPV je biomarkerom funkcie, aktivity trombocytov i rekurencie VTE (6). Pre OBA je typická veľmi dobrá odpoveď na liečbu kortikosteroidmi v priebehu 2 – 3 dní. Úvodná vysokodávková liečba kortikosteroidmi 40 – 60 mg denne, prípadne pulzná liečba metylprednizolónom parenterálne v dávke 500 – 1 000 mg denne môže prispievať k aktivácii hemokoagulácie práve u starších menej mobilných pacientov s OBA. Neexistujú odporúčania na dĺžku podávania kortikosteroidov u pacientov s OBA. Liečba by mala trvať minimálne dva roky, aby sa predišlo relapsu. Kortikosteroidy v iniciálnej fáze liečby vo vysokých dávkach sú rizikovým faktorom pre žilovú trombózu, pri dlhodobej pre-

skripcii v udržiavacej dávke sú rizikovým faktorom skôr pre tepnovú trombózu (7). Kortikosteroidy zohrávajú dôležitú úlohu v regulácii cievneho tonusu ovplyvnením endotelových a hladkosvalových buniek, indukujú redukciu produkcie endotelového NO i syntézu prostacyklínu (8). Počas 38-ročného sledovania 428 novodiagnostikovaných pacientov s histologicky potvrdenou OBA bol potvrdený VTE u 6 % pacientov (9). Anamnéza VTE a chronického žilového ochorenia boli významne častejšie u pacientov s OBA, u ktorých sa preukázal VTE (9). Priemerný čas od užívania kortikosteroidov do objavenia sa žilovej trombózy bol $187,7 \pm 217,0$ dní (9). Zvýšené riziko hĺbkovej žilovej trombózy a pľúcnej embólie počas prvého roku liečby potvrdila aj kanadská štúdia s registrom vyše 900 pacientov s OBA (tabuľka 2). Riziko VTE bolo v tomto registri u pacientov s OBA takmer štvornásobné oproti bežnej populácii (10). Povrchová tromboflebitída v tejto štúdii nebola hodnotená. V literatúre sú údaje o výskyte VTE u pacientov s OBA rozporuplné. V našej práci sme v súlade s inými štúdiami potvrdili zvýšené riziko VTE u pacientov s OBA (9, 10). Aj metaanalýza pacientov so zápalovými reumatologickými chorobami potvrdila 3-násobne zvýšené riziko VTE oproti bežnej populácii (11). Sú ale aj práce, ktoré zistili porovnateľnú incidenciu VTE, CMP a tranzitórneho ischemického ataku u pacientov s OBA a kontrolnej skupiny pacientov (12).

Povrchová tromboflebitída sa často považuje za benígne ochorenie. Dnes sa preferuje názov povrchová žilová trombóza na zdôraznenie skutočnosti, že je spolu s hĺbkovou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou súčasťou VTE. Práve v úvodnej hospitalizačnej fáze liečby OBA je vhodná profylaktická antikoagulačná liečba nízkomolekulovým heparínom, ktorú je vhodné zvlášť u pacientov s anamnézou a rizikovými faktormi pre VTE prolongovať počas aktivity ochorenia. Použitie antikoagulantov v terapeutickú dávku je indikované v prípade potvrdenia VTE a trombofilného stavu. V literatúre sa opisuje priaznivý efekt tejto liečby aj pri hroziacich závažných oftalmologických komplikáciách (2, 8). Skúsenosti s priamymi perorálnymi antikoagulantami chýbajú. V prevencii ischemických príhod je zaužívaná v praxi liečba kyselinou acetylsalicylovou v dávke 100 mg denne. Možné je využiť a iné ADP blokátory ako napr. klopidogrel. V prípade sulodexidu je výhodný jeho pleiotropný, antitrombotický, hemoreologický, protizápalový a endoteloprotektívny efekt na tri cievne riečišťa – artérie, žily a mikrocirkuláciu. Sulodexid možno použiť samostatne, ale aj v kombinácii s antiagregačnou liečbou. V neposlednom rade netreba zabúdať

na zlatý štandard prevencie VTE – kompresívnu liečbu a mobilizáciu rizikových pacientov, akými práve pacienti s OBA hlavne v úvodnej fáze aktivity choroby sú. Dôležité je zanechanie fajčenia, redukcia obezity, neužívanie orálnych kontraktív u žien a liečba chronickej žilovej choroby.

Záver

Pacienti s OBA majú zvýšené riziko VTE, hlavne v úvodnej fáze choroby. Vek s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ale aj znížená mobilita, trombocytóza a liečba kortikosteroidmi zvyšujú riziko žilovej trombózy. Liečba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej je bežná v prevencii aterotrombotických príhod. Optimálna trombo-profylaxia u chorých s OBA je stále diskutovaná. Prístup k trombo-profylaxii u pacientov s vaskulitídou vyžaduje zvýšenú pozornosť a skúmanie v multicentrických štúdiách.

Literatúra

- Štvrtinová V, Rovenský J, Štvrtina S. Obrovskobunková arteritída a polymyalgia rheumatica. *Vask. Med.* 2015;7:62–68.
- Ness T, Bley TA, Schmidt WA, et al. The Diagnosis and treatment of Giant Cell Arteritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:376–386.
- Štvrtinová V, Rovenský J, Tuchyňová A. Coronary involvement and atherosclerosis in Giant cell arteritis. In: Rovenský J, Leeb BF, Bird H, et al. *Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis*. Wien: Springer; 2010, 21–24p.
- Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:318–323.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference. *Arthritis and Rheumatism.* 2013;65:1–11.
- Gulcan M, Varol E, Etili M, et al. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18:427–430.
- Thachil J. Steroids and Arteriovenous Thrombosis. The Role of Underlying Disease. *Chest.* 2013;143:1836.
- Ramot Y, Nyska A. Drug-induced Thrombosis- Experimental, Clinical and Mechanistic Considerations. *Toxicol Pathol.* 2007;2:208–225.
- Ly KM, Liozon E, Dalmay F, et al. Venous thrombosis in patients with giant cell arteritis: Features and outcomes in a cohort study. *Joint Bone Spine.* 2016; aop: 10.1016/j.jbspin.2016.04.
- Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Annals of Rheumatology Diseases.* 2016;75:148–154.
- Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thrombosis in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:435.
- Lo Gullo A, Koster MJ, Crowson CS, et al. Venous Thrombosis and Cerebrovascular Events in Patients with Giant Cell Arteritis: A population based Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11: e0149574.

MUDr. Denisa Čelovská, PhD.

I. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
denisa.celovska@gmail.com

