

Plúcna embólia u 16-ročnej pacientky so syndrómom lepiivých doštičiek – kazuistika

MUDr. Lenka Lisá, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica v Martine

Napriek tomu, že výskyt tromboembolickej choroby v detskom veku je v porovnaní s dospelou populáciou vzácnejší, v posledných rokoch stúpa počet detí s týmto problémom. Vznik trombózy u detí je zvyčajne multifaktorová príhoda. Jej príčina sa v súčasnosti objasní u približne 80 % detských pacientov, často sú prítomné aspoň dve trombofilné riziká. V 10 – 15 % prípadov sa uplatňujú vrodené trombofilné stavy a len v 5 % prípadov ide o idiopatickú trombózu. Kým u mladších detí je najčastejším podmieňujúcim faktorom tromboembolizmu zavedenie centrálného venózneho katétra, u starších detí a adolescentov stále väčší význam nadobúdajú nové riziká vyplývajúce zo súčasného životného štýlu, ako je obezita, fajčenie a užívanie hormonálnej antikoncepcie. V prípade kombinácie vrodených trombofilných stavov a získaných rizikových faktorov sa pravdepodobnosť vzniku tromboembolickej choroby niekoľkonásobne zvyšuje (1, 2). Autori opisujú prípad 16-ročného dievčaťa, u ktorého sa vyvinula plúcna embólia počas užívania hormonálnej antikoncepcie. Následne realizovaný trombofilný skrining odhalil prítomnosť jediného vrodeného trombofilného stavu – syndrómu lepiivých doštičiek.

Kľúčové slová: tromboembolická choroba, trombofilný skrining, syndróm lepiivých doštičiek, hormonálna antikoncepcia.

Pulmonary embolism in a 16-year old female patient with sticky platelet syndrome – a case report

Despite of the lower incidence of thromboembolism in childhood compared to the adulthood more and more children have suffered from this problem recently. Thrombosis in children is usually multifactorial. Its cause is known in approximately 80% of children nowadays, very often there are at least two thrombophilic risk factors. Hereditary thrombophilia play role in about 10-15% of cases and only in 5% of children the thrombosis is idiopathic. While in younger children the central venous catheter is the most common causing factor of thrombosis, in older children and adolescents new risk factors resulting from the present lifestyle as obesity, smoking or using of oral contraceptive drugs gain the bigger importance. The probability of thrombosis development is several fold higher if there is combination of hereditary thrombophilic states and acquired risk factors (1-2). Authors present here a case-report of a 16-years old girl who developed pulmonary thromboembolism during taking oral contraceptive drugs. The consequent screening of thrombophilia revealed only hereditary thrombophilic state – sticky platelet syndrome.

Key words: thromboembolism, screening of thrombophilia, sticky platelet syndrome, oral contraceptive drugs.

Vask. med., 2013, 5(2): 94–96

Úvod

Syndróm lepiivých doštičiek (SPS) je vrodený trombofilný stav spojený so zvýšeným rizikom trombózy u mladých dospelých, nezriedka aj detí. Po rezistencii na aktivovaný proteín C ide o druhú najčastejšiu vrodenú trombofiliu, pravdepodobne s autozomálne dominantným spôsobom dedičnosti. V klinickom obraze zapríčiňuje tepnové aj žilové trombózy, prípadne opakovanú stratu plodu. Laboratórne je charakterizovaný nadmernou agregáciou trombocytov po ich indukciu tromi podprahovými koncentraciami adenosínodifosfátu (ADP) a/alebo adrenalínu. Zvýšená agregácia doštičiek po obidvoch induktoroch je typická pre SPS typ I. Najčastejší je typ II, keď je prítomná hyperagregabilita len po adrenalíne. Zriedkavo sa vyskytuje nadmerná odpoveď len po indukciu ADP, čo sa klasifikuje ako typ III syndrómu. Diagnóza SPS je potvrdená, ak pacient prekonal trombózu a má dokázanú zvýšenú agregáciu trombocytov po aspoň 2 koncentráciách jedného induktora alebo po aspoň 1 koncentracii obidvoch induktorov. Pred meraním agregácie

je potrebné prerušiť liečbu protidoštičkovými liekmi minimálne na 7 – 10 dní. Liekom prvej voľby SPS je kyselina acetylsalicylová (ASA) v nízkych dávkach, zvyčajne 100 mg 1-krát denne celoživotne. Počas užívania lieku zvyčajne dochádza k úprave zvýšenej doštičkovej agregácie. Za účelom overenia účinnosti liečby je potrebné pacientov opakovanne agregometricky vyšetriť. V zriedkavých prípadoch musí byť dávka kyseliny acetylsalicylovej zvýšená, alebo je potrebné použiť iné protidoštičkové lieky. Po prerušení liečby znovu dochádza k laboratórnemu, eventuálne aj klinickému prejavu trombofilie. Pri súčasnom výskyte SPS a ďalšieho hyperkoagulačného stavu riziko vzniku trombózy niekoľkonásobne stúpa (3, 4, 5).

Kazuistika

16-ročné dievča bolo po prekonaní embólie do pľúcnej artérie odoslané na vyšetrenie do hematologickej ambulancie Národného centra hemostázy a trombózy (NCHT) v Martine za účelom diferenciálnej diagnostiky trombofilného stavu.

Dovtedy zdravé, 16-ročné dievča začalo náhle pociťovať sťažené dýchanie a tlak na hrudníku. Zvýšenú teplotu a známky infekcie pacientka nemala. Opuchy dolných končatín a bolesti v lýtkach neudávala. Šiesty deň užívala kombinovanú hormonálnu antikoncepciu. Počas hospitalizácie jej bolo realizované elektrokardiografické vyšetrenie s negatívnym nálezom, perfúznou gamagrafiou pľúc sa potvrdili bilaterálne drobnoložiskové zmeny pľúcnej perfúzie. Stav bol uzavretý ako sukcesívna embolizácia do pľúcnej artérie. Pacientka bola liečená heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Po zvládnutí akútneho štádia sa začala perorálna antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K, ale pre opakované problémy s nastavením dávky (sklon k predávkovaniu) sa pokračovalo v dlhodobej profylaxii pomocou LMWH. Hormonálna antikoncepcia bola vysadená.

Osobná anamnéza: U pacientky sa okrem užívania hormonálnej antikoncepcie žiadne iné rizikové faktory trombózy nezistili, fajčenie pacientka popierala. Pre opakované tonzilitidy bola zvažovaná tonzilektómia.

Tabuľka 1. Výsledky trombofilného skríningu

Výšetrenie	Namerané hodnoty	Referenčné hodnoty
ProCglobal	0,98	> 0,7
antitrombín – funkcia	86,9 %	80 – 130 %
proteín C – funkcia	97,4 %	70 – 140 %
proteín S – funkcia	65,5 %	65 – 130 %
Faktor VIII – aktivita	1,54 IU/ml	0,6 – 1,5 IU/ml
Faktor IX – aktivita	1,82 IU/ml	0,6 – 1,5 IU/ml
ACA	13 U/ml	0 – 13 U/ml
PTT-LT	31,5 s	28 – 38 s
PTT-LA	35,9 s	32 – 42 s

Vysvetlivky: ACA = antikardiolipínové protilátky, PTT-LT a PTT-LA = testy na lupus antikoagulans

Tabuľka 3. Výsledky merania agregácie trombocytov po indukcií ADP a adrenalínom

Agregácia po ADP	Namerané hodnoty	Referenčné hodnoty
koncentrácia 2,34 μ mol/l	79	20 – 60
koncentrácia 1,17 μ mol/l	47	11 – 23
koncentrácia 0,58 μ mol/l	18	3 – 10
Agregácia po adrenalíne	Namerané hodnoty	Referenčné hodnoty
koncentrácia 11 μ mol/l	88	20 – 60
koncentrácia 1,1 μ mol/l	53	10 – 30
koncentrácia 0,55 μ mol/l	22	8 – 15

Rodinná anamnéza: Rodičia pacientky neprekonali trombotickú príhodu a neliečili sa na žiadne chronické ochorenie. Stará matka z matkinej strany dvakrát prekonala náhlu cievnú mozgovú príhodu, dvakrát srdcový infarkt a liečila sa na ischemickú chorobu dolných končatín, zomrela ako 64-ročná. Starý otec z matkinej strany sa liečil na arteriálnu hypertenziu. Stará matka z otcovej strany sa liečila na ischemickú chorobu srdca, starý otec z otcovej strany zomrel ako 71-ročný na infarkt myokardu.

Výšetrenie v NCHT Martin: Vzhľadom na pozitívnu rodinnú anamnézu opakovaných trombotických príhod, nízky vek pacientky a neprimeraný vyvolávajúci podnet trombózy, vzniklo podozrenie na vrodený trombofilný stav. Pacientka bola odoslaná do ambulancie NCHT za účelom potvrdenia, eventuálne vylúčenia vrodenej trombofilie. Laboratórne vyšetrenie v NCHT zahŕňalo vyšetrenie krvného obrazu, základnej koagulácie a základného trombofilného skríningu, ktorý pozostával zo stanovenia koagulačného testu na určenie rezistencie na aktivovaný proteín C (ProCglobal), z určenia hladiny proteínu C, S a antitrombínu, vyšetrenia aktivity faktora (F) VIII a IX a testov na antifosfolipidový syndróm.

Výsledky vyšetrení: V krvnom obraze pacientky neboli prítomné abnormality, počet trombocytov a ich veľkosť boli v referenčnom rozmedzí. Trombofilným skríningom sa potvrdil ľahko zvýšený FIX a hraničný FVIII (tabuľka 1). Ostatné vyšetrenia, ako sú testy na antifosfolipidový syndróm, ProCglobal a hladiny proteínov C, S a antitrombínu, však boli vo fyziologickom rozmedzí. Jednoznačnú príčinu vzniku pľúcnej embólie teda tieto vyšetrenia nepreukázali.

S ohľadom na závažnosť tromboembolickej príhody bol základný koagulačný skrínig doplnený o vyšetrenie agregácie trombocytov a DNA vyšetrenie trombofilných mutácií. Hladina homocysteínu nebola vyšetrená z technických príčin. Bolo realizované aj kontrolné vyšetrenie hladín FVIII a FIX.

Výsledky kontrolných a dopňujúcich vyšetrení: Kontrolným vyšetrením sa zvýšené hladiny FVIII a FIX nedokázali. PCR analýzou bola vylúčená mutácia FV Leiden, mutácia protrombínu G20210A a mutácia génu pre metyléntetrahydrofolátreduktázu C677T (tabuľka 2). Vyšetrením agregácie trombocytov sa zistila nadmerná agregácia krvných doštičiek po ADP aj adrenalíne, čím boli splnené diagnos-

Tabuľka 2. DNA vyšetrenie trombofilných mutácií

Faktor V Leiden R506Q	G/G
Faktor II G20210A	G/G
MTHFR C677T	C/C

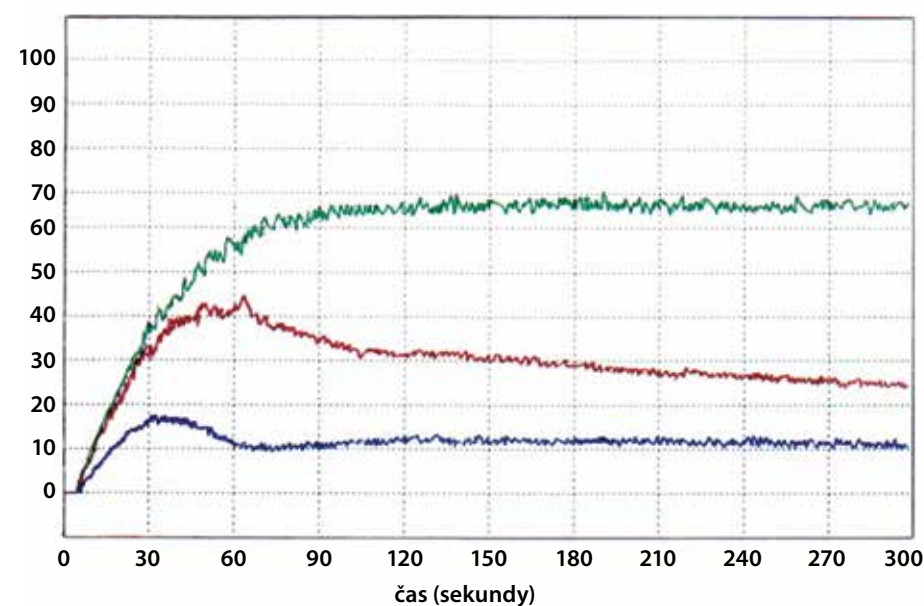
Vysvetlivky: MTHFR = metyléntetrahydrofolátreduktáza

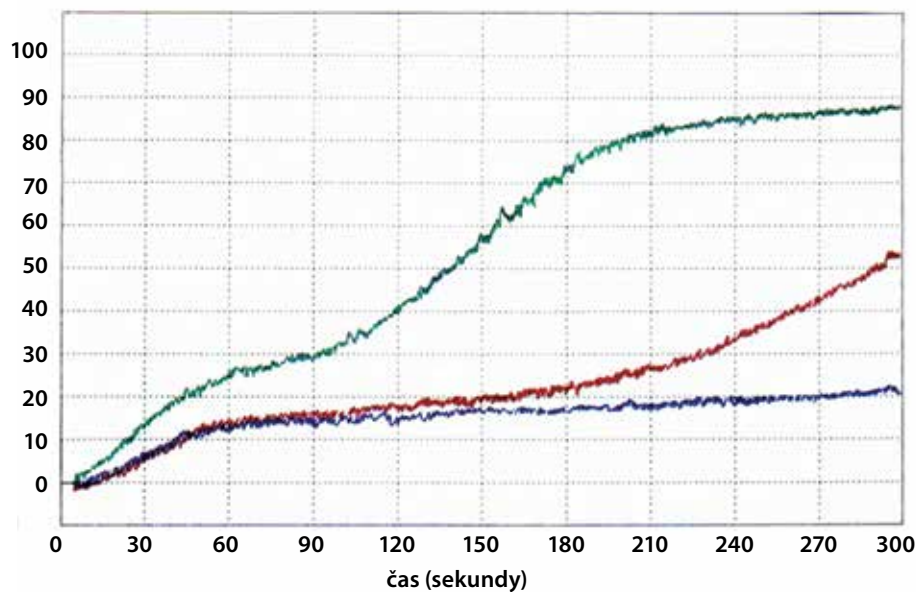
tické kritériá pre SPS typ I (tabuľka 3, obrázok 1 a 2). Následne bola pacientke odporučená celoživotná protidoštičková liečba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávke 100 mg raz denne. Na kontrolné agregometrické vyšetrenie za účelom overenia účinnosti liečby sa pacientka napriek opakovanému pozvaniu nedostavila. Perspektívne bolo tiež plánované vyšetrenie rodičov a súrodencov pacientky.

Diskusia

Trombofilné stavy sú vrodené alebo získané poruchy hemostázy, ktoré postihnutého jedinca predisponujú ku vzniku alebo k recidíve trombózy. V prípade pôsobenia silného získaného rizikového faktora, tzv. spúšťača, často dochádza k manifestácii vrodených trombofilií u mladých dospelých, prípadne už u detí. V období puberty a adolescencie k vrodeným rizikám pristupujú najmä predisponujúce faktory súčasného životného štýlu, ako sú obezita, fajčenie a užívanie hormonálnej antikoncepcie u dievčat (1, 6).

Trombofilným skríningom sa u našej pacientky dokázalo ľahké zvýšenie FIX, čo u niektorých jedincov môže prispievať ku vzniku trombózy. Opakovaným vyšetrením sa však zvýšená hladina FIX nepotvrdila. Pravdepodobne išlo o prechodné zvýšenie aktivity tohto faktora v dôsledku užívania kontraceptív a akútnej fázy trombózy. Okrem doštičkovej agregácie boli vý-

Obrázok 1. Záznam agregometrického vyšetrenia pacientky (KHaT UN Martin) – agregácia po ADP

Obrázok 2. Záznam agregometrického vyšetrenia pacientky (KHAT UN Martin) – agregácia po adrenaliné

sledky ostatných vyšetrení negatívne. Na základe potvrdenia zvýšenej agregácie trombocytov po indukcii ADP aj adrenalinom bola stanovená diagnóza SPS typ I. SPS bol pravdepodobne hlavnou príčinou pľúcnej embólie u pacientky. Predpokladaným významným spúšťačom vzniku trombozy bolo začatie užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.

Užívanie hormonálnej antikoncepcie je v súčasnosti u adolescentných dievčat bežné. Tromboembolická príhoda v tomto veku so sebou nesie nielen zdravotné riziká, ale vedie aj k vymeškávaniu školskej dochádzky a prináša problémy s budúcim pracovným uplatnením. Vyšetrenie prítomnosti trombofilného stavu u všetkých dievčat a mladých žien zvažujúcich hormonálnu antikoncepciu však nie je s ohla-

dom na nízku prevalenciu trombofílií v zdravej populácii a ekonomické faktory správnym riešením. Kľúčová je cieleňá a podrobne odobratá rodinná anamnéza trombotických príhod u rodičov aj starých rodičov dievčata a vylúčenie ostatných rizikových protrombotických faktorov. Identifikácia vrodeného trombofilného stavu v indikovaných prípadoch, teda u žien s trombozou v rodinnej a osobnej anamnéze, síce neovplyvní liečbu akútneho štádia trombozy, ale pomôže optimalizovať dĺžku tromboprofylaxie a znížiť riziko rekurencie trombotickej príhody.

Záver

SPS je vrodená trombofília spojená s vysokým rizikom vzniku trombotickej príhody predovšetkým v prítomnosti rôznych spúšťačov, ako je

napríklad užívanie hormonálnej antikoncepcie. Paušálny skrining SPS a ostatných vrodených trombofílií sa pred začatím užívania kontraceptív neodporúča. Dôležitá je dôsledná osobná a rodinná anamnéza trombotických príhod, ktorá môže pomôcť identifikovať pacientky so zvýšeným rizikom tromboembólie. U týchto žien je vhodné uprednostniť inú metódu antikoncepcie. V prípade, že žena uprednostňuje hormonálnu antikoncepciu a má pozitívnu rodinnú anamnézu trombozy, je vhodné uskutočniť trombofilný skrining na vylúčenie prítomnosti trombofilného stavu.

Táto publikácia bola vytvorená realizáciou projektu CEVYPET (ITMS 26220120053).

Literatúra

1. Grešíková M. Aký je medicínsky racionálny postup v odhalovaní trombofílie u detí? *Lek. Obzor.* 2011; 60(3): 136–141.
2. Grešíková M, Kokavec M. Profylaktická antikoagulačná liečba u chirurgických pacientov v detskom veku. In: Štvrtinová V, et al. Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika, liečba. Herba spol. s.r.o., Bratislava. 2009: 57–82.
3. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 1998; 4: 77–81.
4. Mammen EF, Barnhart MJ, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL. „Sticky platelet syndrome“: A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol, Leipzig*, 1998; 115: 361–365.
5. Mammen EF. Ten years' experience with the „Sticky platelet syndrome“. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 1995; 1: 66–72.
6. Staško J, Hollý P, Dobrotová M. Vrodené a získané poruchy hemostázy. 2. časť: Vrodené a získané trombofilné stavy. *Inter. Med.* 2009; 9(2): 70–74.

MUDr. Lenka Lisá, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
bartosova@jfm.uniba.sk