

„Nekomplikovaný priebeh“ hypertenzie, paroxysmálnej atriálnej fibrilácie a esenciálnej trombocytémie

J. Pella¹, P. Kalist¹, J. Lazúr²

¹ III. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Jozef Pella, Ph.D.

² Hematologické oddelenie FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Ján Lazúr

Súhrn: V popise prípadu referujeme o vyše 17-ročnom sledovaní a liečbe 79-ročnej pacientky. Napriek postupnému pribúdaniu chorôb (spolu 6), z ktorých každá je združená so zvýšeným rizikom trombembolických (eventuálne hemoragických) príhod, bol doterajší priebeh bez komplikácií. Prvou chorobou nášho sledovania a liečby bola hypertenzia, diagnostikovaná v roku 1987, ktorú sme liečili blokátorom kalciového kanála (BKK – verapamil). V roku 1997 vznikol u pacientky prvý paroxysmus fibrilácie predsiení (PAF). Ten bol zvládnutý aplikáciou propafenónu v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou v dávke 300 mg denne perorálne. V roku 1999 sme zistili esenciálnu trombocytémiu (ET). Maximálny počet trombocytov (Tr) nepresahoval hodnotu $1\,000 \times 10^9/l$. Vzhľadom na vek a pridružené choroby okrem vyššie uvedenej antitrombotickej liečby kyselinou acetylsalicylovou začali sme aplikovať aj cytoredukčnú liečbu hydroxyureou (Litalir). Posledné 4 roky sme diagnostikovali difúziu osteoporózu s pozitívnym LATEX titrom (1 : 40). Ľahkú primárnu hypotyreózu sme substituovali levothyroxínom (Euthyrox). Pre dyspeptické ťažkosti, ktoré boli verifikované gastroscopicky v roku 2002 (malé aftózne lézie v anstre žalúdka) kyselinu acetylsalicylovú sme nahradili ticlopidínom, ktorý je menej agresívny na žalúdočnú sliznicu a ktorý subjektívne lepšie znášala. Opakovaná gastroscopia v roku 2004 potvrdila úplné zhojenie aftózných zmien (nález prakticky v norme). Sedem rokov po prvom a zároveň poslednom ataku PAF je pacientka stále bez fibrilácie predsiení (AF). Momentálne je subjektívne bez ťažkostí, objektívny nález – tlak krvi (TK), krvný obraz, hepatálne testy sú v norme. V literatúre sme prípad vyššie uvedenej kombinácie 6 chorôb bez embolických a hemoragických komplikácií nenašli.

Kľúčové slová: hypertenzia – fibrilácia predsiení – esenciálna trombocytémia

Noncomplicated course of hypertension, paroxysmal atrial fibrillation and essential thrombocytaemia

Summary: In the case report we describe more than 17-year long monitoring and treatment of 79-year-old woman patient. In spite of progressive increase of number of diseases (altogether 6), each being associated with increased risk of thromboembolic (alternatively haemorrhagic) events, the history was without complications up to now. Hypertension, diagnosed in the year of 1987, was the first disease we monitored and treated with calcium channel blocker (CCB – verapamil). Patient experienced the first paroxysm of atrial fibrillation (PAF) in the year of 1997. This paroxysm was managed by application of propafenone in combination with acetylsalicylic acid in daily oral dose of 300 mg. We detected essential thrombocytaemia (ET) in the year of 1999. Maximum thrombocyte count (Tr) did not exceed the value $1\,000 \times 10^9/l$. In respect to the age and associated diseases we started to administer also cytoreductive treatment with hydroxyurea (Litalir) in addition to the treatment with acetylsalicylic acid mentioned above. The last 4 years we diagnosed diffuse osteoporosis with positive LATEX titre (1 : 40). Mild primary hypothyroidism was substituted by levothyroxine (Euthyrox). Because of dyspeptic complaint verified gastroscopically in the year of 2002 (small aphthous lesions in gastric antrum) we replaced acetylsalicylic acid with ticlopidine, which is less aggressive to gastric mucosa and which was subjectively better tolerated by the patient. In the year of 2004 repeated gastroscopy confirmed complete cure of aphthous changes (virtually normal finding). Seven years after the first attack (that was also the last one) of PAF the patient is still without atrial fibrillation (AF). At present she is subjectively without complaint, objective findings – blood pressure (BP), blood cell count, liver function tests are normal. In the literature we have not found the case of the above mentioned combination of 6 diseases without embolic and haemorrhagic complications.

Key words: hypertension – atrial fibrillation – essential thrombocytaemia

Popis prípadu

Pacientka bola prvýkrát vyšetrená na našej ambulancii pred 17 rokmi vo veku 62 rokov pre esenciálnu hyperten-

ziu s maximálnym TK 210/120 mm Hg a s výraznými bolesťami hlavy. Problémy boli zvládnuté podaním verapamilu. Echokardiografickým a EKG

vyšetrením bola potvrdená koncentrická hypertrofia ľavej komory bez poruchy jej kinetiky. V liečbe esenciálnej hypertenzie sme aplikovali

Tab. 1. Symptómy najviac popisované pacientami s AF.

1. dýchavica pri námahe
2. palpitácie
3. celková slabosť
4. bolesť na hrudníku
5. závrate
6. synkopy a/alebo presynkopálne stavy

Tab. 2. Akútne príčiny AF.

- akútne prijím alkoholu (holiday heart syndrome)
- úraz elektrickým prúdom
- akútne infarkt myokardu
- akútna perikarditída
- akútna myokarditída
- pľúcna embólia
- tyreotoxická kríza
- vznik inej supraventrikulárnej tachykardie (hlavne u mladších pacientov)

iba v monoterapii verapamil v dávke 240 mg denne. TK sa upravil na priemerné hodnoty okolo 130/80 mm Hg. Hodnoty biochemických a hematologických parametrov (vrátane počtu trombocytov) boli v tomto období v medziach normy.

Asi po 9 rokoch úspešnej liečby hypertenzie verapamilom sme evidovali prvý atak paroxyzmu fibrilácie predsiení (PAF). Ten bol zvládnutý intravenózne podaným propafenónom (70 mg Rytmonormu) bez elektrickej kardioverzie. Propafenón bol aplikovaný neriedený a počas 5 minút. Konverzia na normálny sínusový rytmus (NSR) bola promptná – do 1 minúty. Pokračovali sme v aplikovaní propafenónu v celkovej dennej dávke 450 mg. Posledných 7 rokov bol prítomný iba NSR a to pri nezmenenom dávkovaní propafenónu 450 mg per os denne a acetylsalicylovej kyseliny v nezmenenej dávke 300 mg denne [14]. Počas tohto obdobia boli sporadicky evidované predsieňové extrasystoly bez subjektívneho pociťovania akýchkoľvek symptómov. V roku 1999 pri vyšetrení krvného

obrazu bolo zistené nečakané zvýšenie počtu trombocytov (Tr) na $948 \times 10^9/l$. Bolo to o to prekvapujúcejšie, že samotný propafenón má aj možný nežiadúci efekt zníženia počtu Tr. Hematologickým vyšetrením zameraným na diferenciálnu diagnostiku trombocytózy bola podľa kritérií PVSG [4] stanovená diagnóza esenciálnej trombocytemie (ET). Realizované bolo aj vyšetrenie kostnej drene. Pre vek a chorobu srdca bola pacientka zaradená do skupiny s vysokým stupňom rizika trombotických a hemoragických komplikácií, preto sme k doterajšej antiagregačnej liečbe kyselinou acetylsalicylovou pridali aj cytoredukčnú liečbu hydroxyureou v dávke 500 až 1 500 mg denne. Počas liečby sa počet Tr sa udržiaval v rozpätí 394 až $561 \times 10^9/l$. Posledné 4 roky bola diagnostikovaná difúzna osteoporóza s pozitívnym LATEX titrom. Subjektívne ťažkosti (bolesti chrbtice a kĺbov) boli zvládnuté kyselinou acetylsalicylovou. Neskôr bola laboratórne zistená primárna hypotyreóza so zvýšením hladiny TSH v sére na 3násobok normy, odvtedy pacientka užíva Euthyrox 50 µg denne. Pre dyspeptické ťažkosti bolo realizované gastroscopické vyšetrenie s nálezom ľahkých aftózných zmien v anтре žalúdka (v roku 2002). Preto bola prerušená liečba kyselinou acetylsalicylovou a začali sme podávať ticlopidin 2×250 mg denne, ktorý pacientka lepšie znášala a nebolo potrebné podávanie antacid. Navyše inhibítor H_2 receptora môže zvyšovať TK. Opakovaná gastroscopia v roku 2004: nález v norme. Pre anamnesticky udávanú chronickú autoimúnnu hepatitídu liečenú asi 1 rok kortikoidmi (vo veku pacientky 55 rokov) sme realizovali aj ultrazvukové (USG) vyšetrenie brucha s normálnym nálezom (bez splenomegálie). Laboratórne známky poškodenia pečene neboli prítomné, okrem opakovane zisteného nižšieho protrombínového času. Markery hepatotropných vírusov sme nezistili.

Preto pacientka ostala iba na antiagregačnej liečbe. Posledné kontrolné vyšetrenie sme realizovali v septembri 2004: RTG vyšetrenie hrudníka a kostí, EKG, hematologické vyšetrenie a echokardiografia. V tomto období sme vyšetrenia doplnili ešte o CT hrudníka a mozgu, USG artérií a vén dolných končatín. RTG vyšetrenie hrudníka, CT a USG vyšetrenia nepotvrdili žiadne patologické zmeny. Echokardiografické vyšetrenie: koncentrická hypertrofia ľavej komory bez porúch kinetiky, diameter ľavej predsene 46 mm, kalcifikácia mitrálneho anulu a malé množstvo perikardiálnej efúzie (150–200 ml). RTG kostí: difúzna osteoporóza. Subjektívne sa pacientka t.č. cíti relatívne dobre, prítomný NSR bez predsieňovej ektópie (24hodinový Holter). V hemograme je ľahká anémia (Hb 110,0 g/l), počet Tr bol $529 \times 10^9/l$. Dávka hydroxyurey bola v tom čase 1000 mg denne. Pre zvýšené hodnoty TK sme skúsili zameniť verapamil za felodipín, ktorý sme aplikovali asi 1 mesiac. Úprava TK ale nenastala, a preto sme aplikovali inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) – perindopril v dennej dávke 8 mg. denne. TK sa upravil na 140/80 mm Hg (september 2004).

Diskusia

Fibrilácia predsiení (AF) je najčastejšou arytmiou v internistickej praxi a je progredujúcim ochorením. Prevalencia je vyššia u mužov ako u žien a výskyt AF je priamo úmerne závislý na veku. Je príčinou asi 10 % invalidizujúcich ochorení z náhlejších cievnej mozgovej príhody (NCNP) na podklade trombembólie. AF sa vyskytuje v 8 % u pacientov starších ako 80 rokov a jej výskyt vo veku okolo 70 rokov je asi 6 % [5]. Stanoviť prevalenciu AF v celkovej populácii je ťažké – viacerí autori udávajú asi 1 %. Výskyt PAF v populácii je ale oveľa vyšší, dosahuje skoro 30 % [9,10,12]. Aj keď prevalencia AF stúpa vekom, jej mechanizmus nemožno vysvetliť iba star-

Tab. 3. Príčiny asociované s organickým srdcovým ochorením.

- chlopňové ochorenia (hlavne mitrálnej chlopne)
- ischemická choroba srdca
- hypertenzia s hypertrofiou ľavej komory
- hypertrofická alebo dilatčná kardiomyopatia
- vrodené srdcové chyby (s defektom predsieňového septa)
- reštriktívna kardiomyopatia (napr. amyloidóza srdca, hemochromatóza a endomyokardiálna fibróza)
- tumory srdca
- konstriktívna perikarditída
- vekom indukované fibrotické zmeny v predsieniach

nutím. AF má rôzne klinické príznaky (tab. 1), alebo je asymptomatická [5,13,14]. Príčiny AF sú uvedené v tab. 2, 3 a 4 [5,15].

V tejto kauzistike sa nechceme zaoberať mechanizmami AF, jej rôznymi spôsobmi liečby [1], ale chceme poukázať na vysokú koincidenciu tzv. *lone atrial fibrillation* s hypertenziou. Otázny je vplyv hypotyreózy a jej liečby Euthyroxom na priebeh hypertenzie a PAF.

Je potrebné spomenúť aj genetické príčiny AF [2,3,14] a tým prípadne nastoliť otázku koincidencie s myeloproliferatívnym syndrómom typu ET. Takúto kombináciu sme zatiaľ v nami dostupnej literatúre nenašli. Zvýšený počet Tr zvyšuje riziko trombózy. Riziko stúpa s počtom Tr, ale tento vzťah nie je lineárny. Najvyššie riziko sa predpokladá pri počte Tr okolo $1\,500 \times 10^9/l$. Ďalším zvyšovaním počtu Tr riziko trombózy paradoxne klesá a začína riziko hemoragických prejavov. Naša pacientka mala najvyšší počet Tr $948 \times 10^9/l$ [4,11].

V skupine 2 316 pacientov s ET podľa talianskej GIMMC bol výskyt trombotických komplikácií 11 %, a z toho príčinou úmrtia bola trombóza v 3,1 % [4]. Podľa výsledkov Framinghamskej štúdie je pri tzv. nereumatickej AF 6násobné riziko trombembólie a skoro 18násobné riziko trombembólie pri AF reumatického pôvodu [6]. Pri koincidencii AF a ET je možné predpokladať úmerné zvýšenie rizika embolickej, eventuálne

hemoragickej komplikácie. Preto treba byť veľmi opatrný v aplikácii warfarinu, hlavne pri hodnote protrombínového času spontánne zníženého pod normu.

Vznik trombov pri AF je následok reologických zmien v predsieniach, predominantne v ušku ľavej predsene. Stáza krvi (samozrejme aj hneď po konverzii na NSR) spôsobí zvýšenie koncentrácie aktivovaných hemokoagulačných faktorov. Mnohí autori upozorňujú, že *lone atrial fibrillation* je spúšťačím faktorom hyperkoagulácie [7,8].

Riziko trombembólie trvá podľa nich aj po nastolení NSR. Toto obdobie krátko po konverzii AF na NSR je popisované ako „omráčenie predsiení“ so zvýraznením dysfunkcie uška ľavej predsene [7].

V našom prípade pri vyše 17ročnom sledovaní a pri vyššie uvedenej liečbe (BKK, propafenón, hydroxyurea, kyselina acetylsalicylová, ticlopidín a levothyroxín, perindopril) sme nezistili embolickú ani hemoragickú komplikáciu. Embolická príhoda nastala ani potom, keď sa k uvedeným ochoreniam v roku 1999 pridružila ET s hodnotami hemogramu: Tr $948 \times 10^9/l$, leukocyty $9,5 \times 10^9/l$, Hb 141,0 g/l, Hkt 0,45. Posledné 4 roky bola zistená difúzna osteoporóza s pozitívnym LATEX titrom 1 : 40 (CRP – vysoko pozitívny, mukoproteíny 0,081 g/l, FW 85/110, ASL-0 negat.), ktorú sme liečili kyselinou acetylsalicylovou. Pre dyspeptické ťažkosti (gastroskopicke verifikované

Tab. 4. Ostatné príčiny AF.

- **zvýšená sympatiková aktivita**
 - hypertyreoidizmus
 - feochromocytóm
 - úzkostné stavy
 - alkohol
 - námahou indukovaná
 - návykové látky
- **zvýšená parasympatiková aktivita**
- **genetické príčiny** (10q22-q24)
- **primárny tumor alebo tumor v tesnej blízkosti predsienových sten**
- **pooperačné príčiny**
 - kardiochirurgické zákroky
 - hrudná chirurgia
- **trauma**
- **hypoxia**
- **pneumónia**
- **neurogénne príčiny**
 - subarachnoidálne krvácanie
 - nehemoragická NCMP
- **idiopatická – LONE**

v roku 2002) sme kyselinu acetylsalicylovú nahradili ticlopidínom. Primárnu hypotyreózu s 3násobkom hodnoty RIA-TSH v sére sme liečili aplikovaním Euthyroxu 50 µg denne. Hypotyreóza je pravdepodobne zodpovedná za malú perikardiálnu efúziu, zistenú pri poslednom echokardiografickom vyšetrení. Toto vyšetrenie inú zmenu (napr. intrakardiálne tromby) nepotvrdilo.

Záver

Uvedený prípad je zaujímavý z tohto hľadiska, že 79ročná pacientka za ostatných 30 rokov mala kombináciu 6 chorôb. Subjektívne sa doteraz cíti relatívne dobre, hematologický, kardiologický (AF a hypertenzia), endokrinologický a reumatologický a hepatologický objektívny nález je stabilizovaný. V literatúre sme nenašli takúto kombináciu chorôb so zvýšeným rizikom hyperkoagulácie a bez komplikácie trombembolickou, eventuálne hemoragickou príhodou.

Literatúra

1. Bialy D, Lehman MH, Schumacher DN et al. Hospitalisation for arrhythmias

in USA: Importance of atrial fibrillation. J Amer Coll Cardiol 1992; 19: 414A.

2. Brugada R, Tapscott T, Czernusiewicz G et al. Identification of the first locus for familial atrial fibrillation utilizing a rapid novel pooled DNA strategy. J Amer Coll Cardiol 1999; 29: 407–411.

3. Donahue PT, Beth-Conti J. Atrial fibrillation: rate control versus maintenance of sinus rhythm. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 46–53.

4. Gugliotta R, Marchioli M, Fiacchini M et al. Epidemiological, diagnostic therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. Abstracts of the American Society of HEMATOLOGY, 39th Annual Meeting, December 5–9, 1997, San Diego.

5. Kalist P, Pella J. Fibrilácia predsiení – Základné fakty. Košice: ORIENS 2002.

6. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD et al. Epidemiologic features of chronic

atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 306: 1018.

7. Kerr C, Boone J. Follow up of atrial fibrillation: The initial experience of clinical trials. Eur H J 1996; 17: 48–51.

8. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. J Amer Coll Cardiol 1990; 16: 377–380.

9. Lip GY, Beevers DG, Cooper JR. ABC of atrial fibrillation. Atrial fibrillation in general and hospital practice. Br Med J 1995; 312: 175–178.

10. Lip GY, Golding DJ, Nazir M et al. A survey of atrial fibrillation in general practice. The West Birmingham atrial fibrillation project. Br J Gen Pract 1997; 47: 285–289.

11. Murphy S, Peterson P, Iland H et al. Experience of the Polycythaemia Vera Study Group with essential thrombocythaemia. Semin Hematol 1997; 34: 29–38.

12. Narayan SM, Cain ME, Smith JM. Atrial fibrillation. Lancet 1997; 350: 943–950.

13. Pella D, Rybár R, Trejbal D. Ateroskleróza a artériová hypertenzia. Interná medicína 2001; 1: 86–90.

14. Stanley GR, Gregory WA. Porovnanie smerníc: antikoagulačná liečba na optimalizáciu prevencie iktov u pacientov s fibriláciou predsiení. J Amer Coll Cardiol 2004; 6: 145–151.

15. Stárek Z, Novák M, Dvořák I et al. Význam snímání jícnového EKG a jícnové stimulace síní v diagnostice a terapii supraventrikulárních arytmií. Kardiolog Rev 2003; 2: 51–55.

prof. MUDr. Jozef Pella, Ph.D.

www.fnlp.sk

e-mail: pella2@post.sk

Doručeno do redakce: 26. 4. 2004

Přijato po recenzi: 13. 1. 2005

www.urologickelisty.cz