

# „Nejasná“ příčina vzniku a recidivy venózního tromboembolizmu

P. Dulíček<sup>1</sup>, L. Vodičková<sup>2</sup>, J. Malý<sup>1</sup>, M. Pecka<sup>1</sup>, M. Beránek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc.

<sup>2</sup> I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. J. Vojáček, DrSc.

<sup>3</sup> Oddělení klinické biochemie Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. V. Palička, CSc.

**Souhrn:** Popsán případ 61letého muže s první epizodou masivní plicní embolie ve věku 54 let, jejíž příčina nebyla nijak vysvětlena. Po propuštění z nemocnice došlo k manifestaci trombocytózy, která zůstala dále neřešena a až po recidivě venózního tromboembolizmu byla diagnostikována esenciální trombocytemie jako primární příčina trombofilního stavu. Po dosažení plné remise myeloproliferativního onemocnění a při dobře vedené antikoagulační terapii je nemocný bez potíží a bez známek recidivy venózního tromboembolizmu.

**Klíčová slova:** venózní tromboembolizmus – plicní embolie – esenciální trombocytemie

## „Unknown“ cause of the onset and recurrence of venous thromboembolism

**Summary:** We reported the case of 61 years old man with the first episode of massive pulmonary embolism at the age of 54 without the proper explanation of the cause. Thrombocythaemia was manifested after the dismissal from the hospital but the origin of this condition was not clarified. Essential thrombocythaemia was diagnosed after the recurrence of venous thromboembolism and that is the explanation for thrombophilic condition in this patient. The patient is without problems and signs of recurrent venous thromboembolism after the achievement of the complete remission of myeloproliferative disease and well – managed of anticoagulation therapy.

**Key words:** venous thromboembolism – pulmonary embolism – essential thrombocythaemia

## Úvod

Venózní tromboembolizmus (VTE) je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí dynamická interakce vrozených a získaných rizikových faktorů [1]. Při překročení obranných mechanismů dojde k rozvoji trombotické příhody. V posledních letech došlo v etiopatogenezi VTE k velkému pokroku, zejména vzhledem k identifikaci vrozených trombofilních stavů. To umožnilo objasnit příčinu vzniku VTE u mnoha trombotických příhod, zejména familiárně se vyskytujících. V každém případě je ale nutno myslet i na příčiny získané, již dobře poznané [2].

## Popis případu

V červnu roku 1998 byl na II. interní kliniku LF UK a FN Hradec Králové přijat 54letý muž pro dušnost a otok

levé dolní končetiny. Před 3 týdny byl pro bolest v levém lýtku přeléčen pro suspektní erysipel antibiotiky, ultrazvukem byla vyloučena hluboká žilní trombóza. V rodinné anamnéze není zmínka o VTE, nemocný byl dosud prakticky zdravý. Vzhledem k subjektivním potížím, klinickému stavu (dušnost, tachykardie, TK 90/60 mm Hg) bylo vysloveno podezření na plicní embolii. Ta byla potvrzena na spirálním CT, které prokázalo masivní bilaterální plicní embolii. Pro tuto diagnózu svědčil i nálezy na EKG (RBBB), obraz akutního cor pulmonale při UZ srdce, saturace kyslíku byla 91%. Na UZ žil byla prokázána ileofemorální trombóza vlevo. Vzhledem ke klinickému stavu a potvrzené diagnóze plicní embolie byl nemocný léčen trombo-lyzou – rtPa – aktilyzou s následnou

terapií nefrakcionovaným heparinem (UFH), který podáván kontinuálně. Po zlepšení stavu však dochází po 14 dnech hospitalizace opět k atace dušnosti a pro recidivu plicní embolie, přes sporný údaj o streptokokové infekci v anamnéze, byla opět zahájena trombolytická terapie, ale streptázou. Po této terapii byl nemocný přes UFH převeden na warfarin a zaveden kavální filtr pod odstup renální žíly. Během hospitalizace byl nemocný přeléčen opakovaně antibiotiky pro intermitentní febrilie, a to na základě pozitivních výsledků kultivací – *Pseudomonas aeruginosa* ve sputu, močovou infekci. Podáván též Nizoral pro průkaz *Candida albicans* v moči. Během hospitalizace, která trvala 5 týdnů, bylo pátráno po příčině vzniku VTE. Provedeno vyšetření na přítomnost vro-

zeného trombofilního stavu, který dostupnými vyšetřeními (vyšetření dokončeno při další hospitalizaci) neprokázán. Vyloučen byl deficit antitrombinu, proteinu C a S, vyloučena mutace FV Leiden a mutace F II20210A, vyloučena hyperhomocysteinemie, vyloučen antifosfolipidový syndrom (neprokázána protilátka typu lupus antikoagulans, normální hodnoty ACA a protilátek proti  $\beta_2$ -glykoproteinu I). Provedenými vyšetřeními onkomarkerů (CA 72-4, specifický prostatický antigen, karcinoembryonální antigen) a zobrazovacími metodami (RTG plic, CT plic, UZ břicha) nebylo prokázáno maligní onemocnění. Ani provedená biochemická vyšetření neprokázala žádné abnormality. Hodnoty krevního obrazu (KO) při přijetí prokázaly mírnou leukocytózu ( $13,5 \times 10^9/l$ ), normální hodnoty hemoglobinu a mírnou trombocytózu ( $416 \times 10^9/l$ ) s mírným posunem doleva. Změny hodnoceny jako zánětlivé, navíc hodnota CRP v této době byla 145 mg/l. V dalším průběhu došlo k normalizaci těchto hodnot, v trombocytech dokonce k poklesu, což bylo příčteno terapii UFH. Při propuštění byla hodnota trombocytů zcela v normě ( $376 \times 10^9/l$ ). Příčina vzniku nebyla tedy při propuštění objasněna, nemocný dále předán do péče angiologické poradny. Do poradny se poprvé dostavil 3 měsíce po propuštění, kde na UZ žil prokázána rekanalizující se ileofemorální trombóza s kolateralizací, v KO prokázána trombocytóza ( $561 \times 10^9/l$ ). Doporučena nadále antikoagulační terapie warfarinem a kontroly v angiologické poradně v 6měsíčních intervalech. Při

dalších kontrolách již vždy prokázána trombocytóza s hodnotami přes  $500 \times 10^9/l$ , nicméně po příčině tohoto nálezu dále nepátráno až do února roku 2003. V únoru roku 2003 byl nemocný přijat na I. interní kliniku LF UK a FN Hradec Králové pro recidivu VTE, na UZ prokázána bilaterální ileofemorální trombóza zasahující až do dolní duté žíly do oblasti zavedeného kaválního filtru. Hodnota INR v době přijetí byla 1,9. Nemocný léčen 5 dnů UFH, vzhledem k nárůstu trombu přistoupeno k lokální trombolýze, která však ukončena pro krvácivé projevy. Nemocný převeden na LMWH – Fraxiparin v terapeutické dávce. Během terapie LMWH byla provedena vyšetření k vyloučení či potvrzení myeloproliferativního onemocnění (včetně trepanobiopsie) a prokázána esenciální trombocytemie. Proto byla zahájena terapie Litalirem (hydroxyurea) a nemocný byl držen v plné remisi (normalizace počtu trombocytů). Po dostupnosti Thromboreductinu na podzim roku 2003 nemocný byl převeden na Thromboreductin a při dávkování 2krát 1 tbl střídavě s 3krát 1 tbl dosaženo trvalé normalizace počtu trombocytů. Nemocný byl dobře nastaven na antikoagulační terapii Lawarinem s cílovou hodnotou INR mezi 2–3. Od nastavení této terapie je nemocný zcela v pořádku, bez recidivy VTE. Tuto terapii nemocný toleruje velmi dobře.

### Diskuse

V článku je popsán případ muže se spontánním vznikem závažné formy VTE, u kterého nebyla při první epizodě objasněna příčina vzniku VTE.

Objasněna byla až při recidivě VTE, ke které došlo při neoptimálně nastavené antikoagulační terapii a základní vyvolávající příčině – esenciální trombocytemii. Na možnost přítomnosti myeloproliferativního onemocnění je nutno vždy myslet při vzniku VTE (zejména závažné formy či výskytu žilní trombózy v tzv. neobvyklé lokalizaci), a to u jedinců ve všech věkových kategoriích a při přítomnosti jakéhokoliv suspektního nálezu v krevním obrazu. K plné manifestaci onemocnění může totiž dojít až s časovým odstupem po prodělané trombotické příhodě. Správná diagnóza je zcela nezbytná ke snížení rizika VTE, v tomto případě snížení rizika rekurence VTE [3], protože toto riziko lze minimalizovat jedině dosažením plné remise základního onemocnění a dobře vedenou antikoagulační léčbou.

### Literatura

1. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601–609.
2. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Brit J Haematol* 2005; 128: 275–290.
3. Penninga E, Jensen BA, Hansen PB. Anagrelide treatment in 52 patients with chronic myeloproliferative disease. *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 335–340.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.  
www.fnhk.cz  
e-mail: brambpav@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 25. 11. 2005  
Přijato po recenzi: 23. 12. 2005