

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Prikaz slučaja

Case report

UDK 616.24-005:616.14-005.6]:615.273

PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA I DUBOKA VENSKA TROMBOZA U ANTIFOSFOLIPIDNOM SINDROMU - PRIKAZ SLUČAJA

PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND DEEP VEIN THROMBOSIS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME - CASE REPORT

Jadranka VUČIĆEVIĆ-TROBOK, Biljana BOGDANOV, Miroslava TRIFKOVIĆ

Sažetak - Udruženost sistemskog lupus erythematoses sa pojavom tromboza poznata je više od pola veka. U plazmi ovih bolesnika nalazi se specifični cirkulišući antikoagulans koji je nazvan lupus antikoagulans. Lupus antikoagulans je antitelo koje pripada grupi antifosfolipidnih antitela, a koje se vezuje za fosfolipid vezujuće proteine, molekule prirodnih inhibitora koagulacije i time se povećava sklonost ka trombozi. U ovom radu prikazaćemo slučaj jedne mlade žene, koja od sistemskog lupus erythematoses boluje dvadeset godina. Nekoliko puta lečena je zbog površnog tromboflebitisa. Pre godinu dana nakon duboke venske tromboze desne noge, razvila se plućna tromboembolija, iako je bila na antikoagulantnoj zaštiti sa kumarinskim preparatom i tada je lečena u Institutu. Po izlasku iz bolnice ugrađen je cava filter i nastavljena je antikoagulantna zaštita. Nakon godinu dana ponovo je hospitalizirana u Institutu zbog recidiva plućne tromboembolije. Kod bolesnika sa dubokom venskom trombozom i tromboembolijom pluća nastalom u okviru sekundarnog antifosfolipidnog sindroma, sprovodi se dugotrajna doživotna antikoagulantna terapija.

Cljučne reči: Plućna embolija; Antifosfolipidni sindrom; Sistemski lupus erythematoses; Lupus antikoagulans

Uvod

Sistemski *lupus erythematoses* (SLE) je autoimuna bolest, nepoznate etiologije, sa raznovrsnom kliničkom slikom zbog zahvatanja različitih tkiva i organa [1].

Deset puta češće obolevaju žene od muškaraca. U plazmi obolelih nalaze se antinukleusna antitela koja formiraju imune komplekse sa odgovarajućim antigenima ćelijskih jedara i deponuju se u zidove krvnih sudova izazivajući inflamatorne procese [1].

Antifosfolipidna antitela (APA) uzrokuju pojavu tromboza vezujući se za fosfolipid vezujuće proteine, molekule prirodnih inhibitora koagulacije: beta dva glikoprotein I, protein C i S, a mogu izazvati i stimulaciju trombocita sa povećanjem produkcije tromboksana A₂ [1]. Termin APA obuhvata antitela otkrivena koagulacionim testovima (lupusni antikoagulans - LA), imunološkim testovima (antikardiolipinska antitela - ACA) i ona koja se otkrivaju serološkim testovima/lažno pozitivna VDRL reakcija [2].

Lupus antikoagulans (LA) označava antitela koja inhibiraju određene fosfolipid zavisne koagulacione testove. To su stečena antitela IgG klase, ređe IgM, u *in vitro* uslovima produžavaju parcijalno tromboplastinsko vreme i paradoksalno ne dovode do krvarenja već do tromboze [2].

APA se mogu javiti i kod drugih sistemskih bolesti, a kod SLE su prisutni u 33% do 44% bolesnika [3]. Kod bolesnika sa SLE i APA trombozne

komplikacije se javljaju u 40% slučajeva, a u odsustvu APA one se javljaju u 12% do 18% bolesnika [3]. Recidivantne venske tromboze nastaju u 54% do 83%, a arterijske ređe u 31% do 44% [6].

U procesu koagulacije fosfolipidi imaju posebnu ulogu. Membrana trombocita sadrži dvostruki sloj fosfolipida. Kada se aktivise trombocit, spoljašnji anjonski fosfolipid učestvuje u različitim fazama koagulacije [4]. Fosfolipidi trombocita ulaze u sastav kompleksa X činioca koagulacije, koji čine (aktivisani X i V faktor, fosfolipidi trombocita i joni Ca) i kompleksa IX koji čine (aktivisani IX i VIII faktor, fosfolipidi trombocita i joni Ca) [3].

Fosfolipidi trombocita učestvuju u stvaranju prostaglandina, koji podstiču oslobađanje medijatora iz granula trombocita i agregaciju trombocita.

Plućne promene kod SLE mogu biti različite. Pleuritis nalazimo u 20% do 30% slučajeva. Zbog smanjene otpornosti česte su sekundarne infekcije bronhopneumonije i pneumonije. U 2% slučajeva se dijagnostikuje akutni lupusni pneumonitis, a hronična intersticijalna bolest pluća u 3% slučajeva. Plućna tromboembolija (PTE) je ipak najučestalija komplikacija [3]. Da bi se adekvatno sprovedo lečenje, kod već dijagnostikovanih bolesnika sa SLE važno je izdiferencirati koja je od navedenih plućnih komplikacija nastala.

U terapiju SLE uz kortikosteroide uključuju se i citostatiki, kod pneumoničnih komplikacija antibiotici, kod PTE heparin i peroralna antikoagulantna zaštita, a kod plućne hipertenzije ACE inhibitori.

Skraćenice

SLE	- sistemski lupus eritematodes
APA	- antifosfolipidna antitela
LA	- lupus antikoagulans
ACA	- antikardiolipinska antitela
Ca	- kalcijum
PTE	- plućna tromboembolija
CT	- kopjuterizovana tomografija
NMR	- nuklearna magnetna rezonancija
BAL	- bronhioalveolarna lavaža
ACE	- angiotenzin konvertin enzim
ANF	- antinuklearni faktor
CIC	- cirkulišući imuni kompleks
DVT	- duboka venska tromboza
LDH	- laktat dehidrogenaza
HBDH	- hidroksi beta-laktat dehidrogenaza
EKG	- elektrokardiogram
INR	- internacionalni normalizacijski odnos/ standardizacija protrombinskog vremena/

Kod bolesnika sa recidivantnim PTE u okviru sekundarnog antifosfolipidnog sindroma sprovodi se dugotrajna doživotna antikoagulantna terapija, koja se započinje heparinom a nastavlja varfarinom tako da terapijski protrombinsko vreme izraženo internacionalnim normalizacijskim odnosom protrombinskog vremena (INR) iznosi 3 - 4.

Prikaz slučaja

Bolesnici staroj 37 godina, pre dvadeset godina dijagnostikovani su SLE. Simptomi koji su tada bili prisutni u vidu ateralgija, otoka skočnih zglobova, glavobolje, promena na koži lica u vidu leptira i povišene telesne temperature usmerili su dijagnostiku u pravcu SLE. Tad je u krvnoj slici konstatovana anemija, trombocitopenija, hipoproteinemija, proteinurija, lako povišene vrednosti ureje i kreatinina što je sve išlo u prilog lupus nefritisa. Antinuklearni faktor (ANF) je bio pozitivan kao i cirkulišući imuni kompleks (CIC). Lečena je kortikosteroidima i endoksanom, što je nastavljeno i nakon otpusta. U nekoliko navrata rehospitalizovana je zbog sličnih tegoba.

Pre godinu dana na desnoj nozi se javio površni tromboflebitis a potom duboka venska tromboza (DVT) iste noge, zbog čega je lečena hospitalno sa infuzijama heparina, a potom nastavljena antikoagulantna zaštita sa sintromom. U krvi je dokazano prisustvo lupus antikoagulansa.

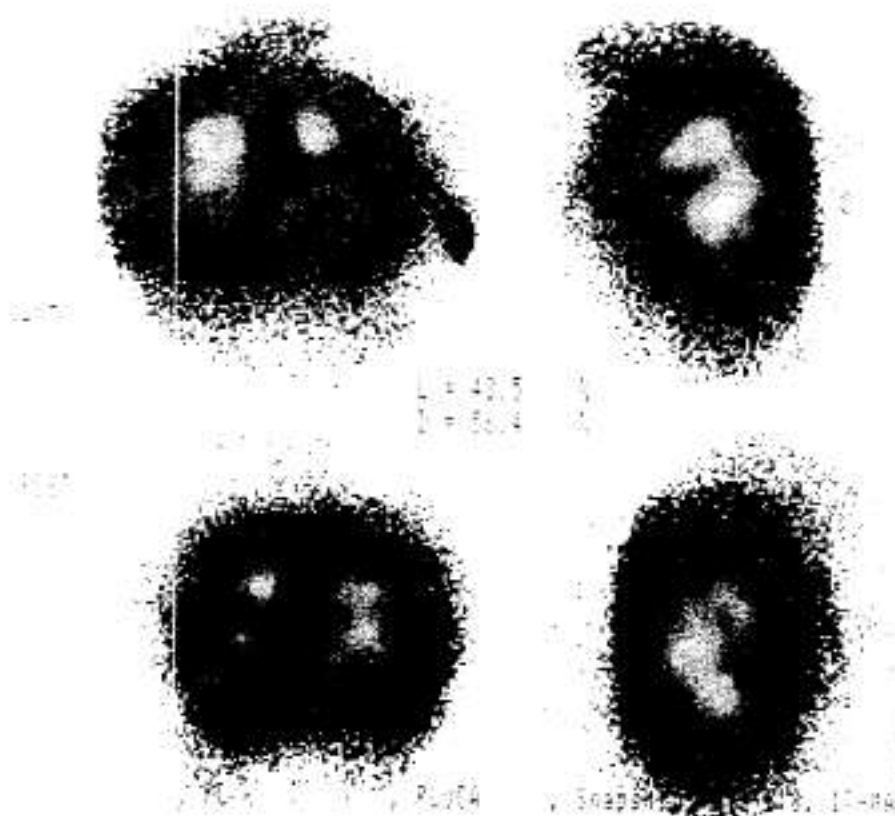
Nakon mesec dana bolesnica oseća nedostatak vazduha, kašlje i ima bolove u grudima desno. Upućena je u Institut pod sumnjom na PTE. Pri prijemu je supfebrilna dispnoična, tahikardna i hipotenzivna. Na koži lica imala je promene u vidu leptira. Na plućima, obostrano auskultatorno, čuli su se endinspirijumski pukoti. Bili su prisutni klinički znaci DVT sa pozitivnim Homansovim znakom. Biohemijski su verifikovane povišene vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH 6,8 mkat/l) i hidroksi beta-laktat dehidrogenaze (HBDH 4,0 mkat/l),



Slika 1. Standardni snimak pluća (promene levo)

Fig. 1. Standard chest x-ray (right lung shadow)

fibrinogena uz diskretnu proteinuriju. U elektrokardiografiji (EKG-u) tahikardija i znaci akutnog opterećenja desnog srca. U gasnoj razmeni verifikovana je hipoksemija (PaO_2 8,5 kPa) sa hipokapnijom i alkalozom, zbog hiperventilacije. Na radiogramu grudnog koša desno parakardijalno dve ovalne promene, desni hilus je bio voluminozniji, a srčana silueta proširena udesno (Slika 1). Ehokardiografija je ukazala na proširenje šupljina desnog srca i insuficijenciju trikuspidalnog ušća III stepena. Odmah je započeta terapija heparinom 40.000 i.j. u kontinuiranoj infuziji, uz kortikosteroide, antibiotike i simptomatike. Efekat heparina kontrolisan je aPTT-om (koji je bio produžen dva do tri puta). Plućna tromboembolija je potvrđena obostranim multiplim



Slika 2. Perfuziona scintigrafija pluća (brojni obostrani ispadi u perfuziji)

Fig. 2. Pulmonary perfusion scintigraphy (numerous bilateral)

ispadima perfuzije na perfuzionoju scintigrafiji pluća (Slika 2). U toku prevođenja na peroralnu antikoagulantnu terapiju, bolesnica dobija bol u grudima levo, uz otežano disanje, što je praćeno padom kiseonika u gasnoj analizi (PaO_2 7,9 kPa), ponovnim porastom LDH-a (7,2 mkat/l) i HBDH-a (4,6 mkat/l), radiološki se verifikuje nova maglušasta promena levo parakardijalno što je sve ukazivalo na recidiv PTE. Ponovo je uveden heparin u kontinuiranoj infuziji, a potom po stabilizaciji stanja prevedena je na tablete sintroma.



Slika 3. Implantiran vena cava filter
Fig. 3. Placed vena cava filter

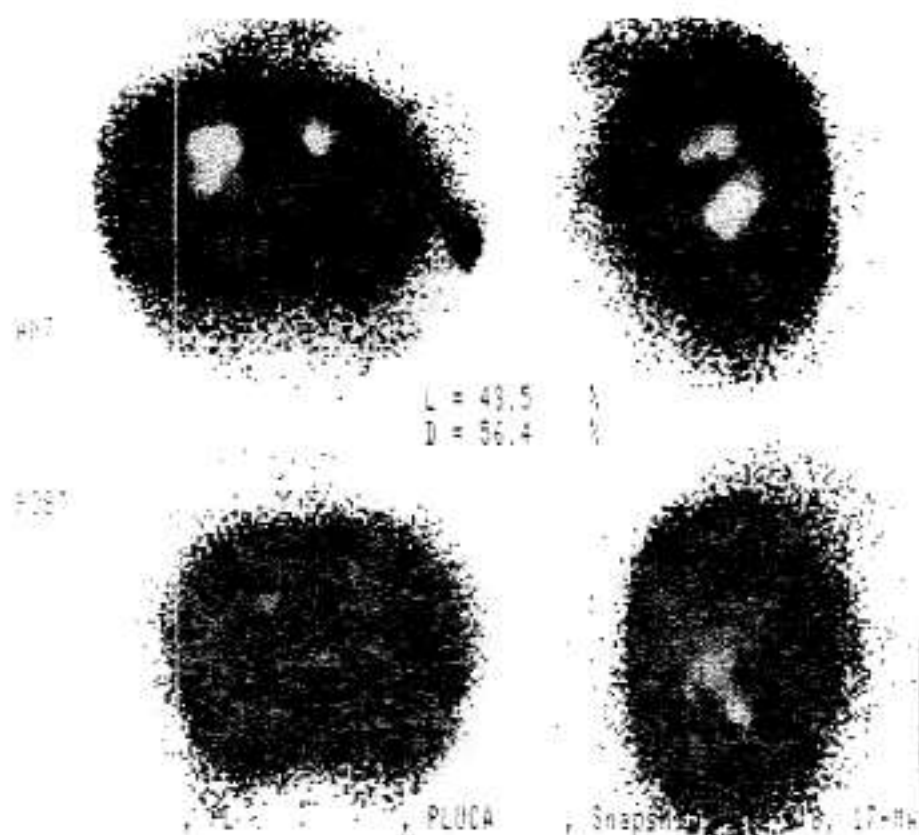
Duplex scanom vena donjih ekstremiteta verifikovan je flotirajući tromb u desnoj femoralnoj veni. Na Klinici za vaskularnu hirurgiju Vojno-me-



Slika 4. Standardni snimak pluća (nove senke na plućima, desno i levo)
Fig. 4. Standard chest x-ray (new right and left lung shadows)

dicinske akademije u Beogradu plasiran je Greenfield T vena cava filter (Slika 3). Nastavljeno je sa peroralnom antikoagulantnom zaštitom.

Godinu dana nakon prvog ataka PTE, javljaju se hemoptizije, bol u grudima desno i temperatura. Antikoagulantna terapija je bila dobro regulisana. Bolesnica rehospitalizirana pod sumnjom na recidiv PTE, što je i potvrđeno EKG-om, radiografskim nalazom, (Slika 4) i obostranim brojnim novim ispadima perfuzije na scintigramu pluća (Slika 5). Na



Slika 5. Perfuziona scintigrafija pluća
Fig. 5. Pulmonary perfusion scintigraphy

CT-u u srednjim partijama pluća desno videna je trouglasta senka sa vrhom prema medijalno a bazom prema periferiji (Slika 6). Ponovo je lečena



Slika 6. Nalaz kompjuterizovane tomografije (senka desno)
Fig. 6. Computerized tomography finding (shadows to the right)

kontinuiranim infuzijama heparina 50.000 i.j. u toku 24 časa, antibioticima i simptomat�ima. Nakon kliničkog poboljšanja, na kontrolnoj radiografiji pluća zaostaje desno parakardijalno manja nepravilna senka. Bolesnica je otpuštena kući sa preporukom da nastavi sa antikoagulantnom terapijom uz redovnu kontrolu protrombinskog vremena pri čemu bi INR trebao da se kreće između 3-4.

Diskusija

Hughes i Harris 1986. god. definisali su povezanost kliničkih manifestacija tromboze i antifosfolipidnog sindroma. Znatno je veća učestalost venskih tromboza u odnosu na arterijske kod antifosfolipidnog sindroma [5]. Najčešće nastaje plućna tromboembolija, duboka venska tromboza, cerebrovaskularni insult, a rede tromboza šuplje vene i površni tromboflebitisi nogu [3]. Trombozne komplikacije znatno se češće opisuju kod bolesnika kod kojih je istovremeno dokazano prisustvo antifosfolipidnih antitela. Kod naše bolesnice je dokazano prisustvo lupus antikoagulansa što je i bio uzrok duboke venske tromboze i recidivirajućih tromboembolija pluća. Zbog iliofemoralne tromboze

ugrađen je cava filter, koji u suštini i nije bio apsolutna zaštita, zbog osnovne bolesti i prisutnog antifosfolipidnog sindroma. Preveniranje tromboznih komplikacija antikoagulantnim sredstvima kod bolesnika koji su već imali neku od tromboznih manifestacija je obavezna uz imunosupresivnu terapiju osnovne bolesti.

Zaključak

Zbog učestalih tromboznih komplikacija koje su često recidivantne, a mogu biti fatalne, kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, neophodno je rutinski određivati antifosfolipidna antitela i tako izdvojiti one sa visokim rizikom za trombozu. Kod bolesnika sa trombozom koje često zahvataju vitalne organe ugrožavajući život, u okviru antifosfolipidnog sindroma uz imunosupresivnu terapiju ordinira se doživotna antikoagulantna zaštita uz održavanje vrednosti INR-a između 3 i 4.

Antikoagulantnu terapiju treba dati preventivno svima sa sistemskim bolestima i prisutnim lupus antikoagulantnim faktorom iako nisu još imali atak tromboze.

Literatura

1. Sekulić S. Plućne bolesti. In: Petrović R, ed. Poglavljje 36 Plućne promene u sistemskom eritemskom lupusu. Beograd: Elit Medica; 2000. str. 450-4.
2. Obradović D. Značaj nasledne trombofilije u mlađih bolesnika sa trombozom. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2001. str. 43-4.
3. Mitić G. Lupus antikoagulans u sistemskom lupus erythematoses. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1998. str. 1-20.
4. Stefanović S. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989. str. 987-1060.

5. Galli M, Bevers EM. Cofactors involved in the antiphospholipid syndrome lupus. 1992;51-3.

6. Piette AM, Mourad JJ, Karmochkine M, Didon D, Gerner P, Graveleau Ph, et al. Syndrome des antiphospholipides 20 observations. Presse Med 1994;23:607-12.

7. Varagić MV, Stevanović M. Farmakoterapija u pulmologiji. In: Dangubić V, ed. Farmakoterapija plućnih tromboembolija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1990. str. 361-7.

Summary

Introduction

Systemic lupus erythematosus is a multisystemic disease of unknown etiology with diverse clinical symptoms depending on the organ affected. Plasma of affected patients contains a specific anticoagulant called lupus anticoagulant. It is an antibody which belongs to the class of antiphospholipid antibodies which bind to phospholipid-binding proteins, molecules of natural coagulation inhibitors, thus increasing the risk of thrombosis.

Systemic lupus erythematosus commonly affects the skin, joints, serosa, hematopoietic tissue, kidneys and the nervous system. Pulmonary symptoms may manifest as pleurisy, pneumonia, chronic interstitial pulmonary disease, but pulmonary thromboembolism is the most common pulmonary manifestation.

Case Report

This is a case report of a young female patient who has been suffering from systemic lupus erythematosus for twenty years. She was treated for superficial thrombophlebitis for several times. She was admitted to our hospital a year before, when she

developed pulmonary thromboembolism following deep venous thrombosis of the right leg, although at that time she was treated by oral anticoagulants. She was discharged from hospital with vena cava filter placement and further anticoagulant treatment. In a one year period she was hospitalized again due to relapse pulmonary of thromboembolism.

Discussion

Thrombotic complications in systemic lupus are more frequent in patients with antiphospholipid antibodies. Prevention of thrombotic complications by anticoagulant agents in patients who already developed thrombotic manifestations is considered necessary.

Conclusion

Anticoagulant treatment should be, for preventive reasons, introduced in all patients with a systemic disease and with anticoagulant factor, even if they haven't developed a thrombotic attack and they should undergo prothrombin time measurements and INR. 3-4.

Key words: Pulmonary Embolism; Antiphospholipid Syndrome; Lupus Erythematosus, Systemic; Lupus Coagulation Inhibitor

Rad je primljen 29. V 2002.

Prihvaćen za štampu 8. VIII 2002.

BIBLID.0025-8105:(2003):LVI:1-2:85-88.