

Recidivující hluboká žilní trombóza léčená opakovaně lokální trombolýzou

Marian Nociar^{a,b}, Martin Radvan^{a,b}, Alena Floriánová^a, Jakub Hustý^{b,c}, Jan Kamelander^{b,d}, Petr Kala^{a,b}, Ondřej Toman^{a,b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Klinika radiologie a nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^d Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno, Brno

ABSTRACT

Klíčová slova:

Hluboká žilní trombóza
Lokální trombolýza

Hluboká žilní trombóza dolních končetin je onemocnění, které může vést k závažným akutním i chronickým komplikacím. V případě trombózy proximálních žil dolních končetin je jednou z možností léčby a prevence komplikací lokální trombolýza. V naší kazuistice popisujeme případ mladé ženy s proximální hlubokou žilní trombózou pravé dolní končetiny, léčenou úspěšně lokální trombolýzou, avšak s časnou recidivou trombózy ve druhé končetině. I v tomto případě byla s úspěchem využita lokální trombolýza. Cílem kazuistiky je ukázat zajímavý případ recidivující proximální trombózy a možnosti léčby pomocí lokální trombolýzy.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Deep vein thrombosis
Local thrombolysis

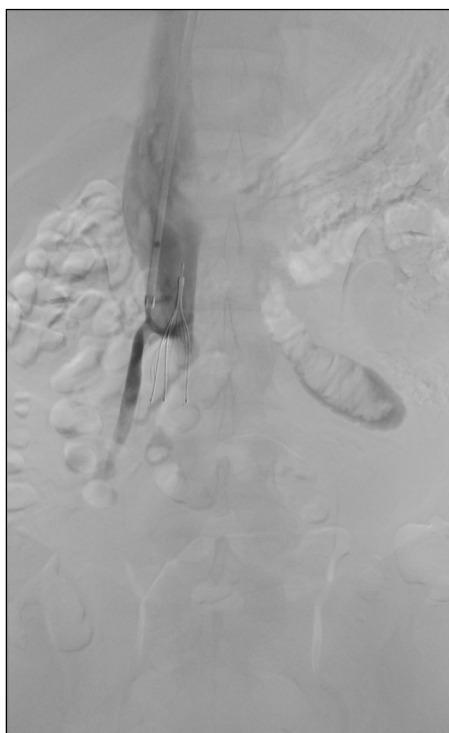
Deep vein thrombosis is a disease that can lead to serious acute and chronic complications. In the cases of proximal deep vein thrombosis local thrombolysis is one of the therapeutic options. In our case report, we describe a case of a young woman with proximal deep vein thrombosis of right lower extremity that was successfully treated by local thrombolysis. Consequently, the patient had relapse of deep vein thrombosis in the other leg. The relapse was also treated with the use of local thrombolysis. The objective of this paper is to present an interesting case of relapsing proximal deep vein thrombosis and use of local thrombolysis as one way of treatment.

Úvod

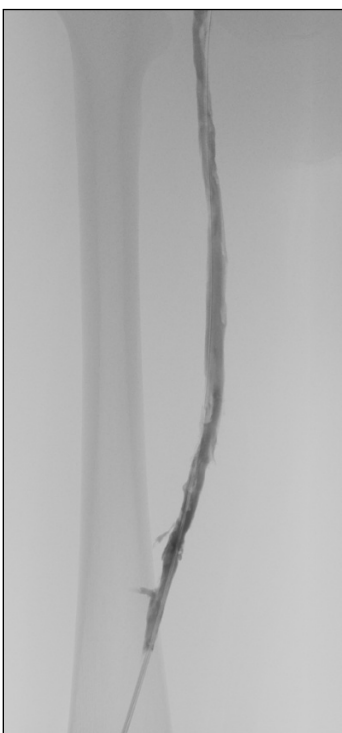
Hluboká žilní trombóza (HŽT) je onemocnění s incidencí 104–183 případů/100 000 obyvatel, její incidence narůstá s věkem.¹ Rizikové faktory jsou různé – od přechodných rizikových faktorů, jako jsou imobilizace, trauma, operace, až po rizikové faktory vyplývající z chronického onemocnění, jako například onkologické diagnózy, nebo trombofilního stavu.² Dle rozsahu trombózy rozlišujeme distální trombózy (postihující žíly pod kolenem) a proximální HŽT. Distální trombózy většinou vznikají u přechodných rizikových faktorů, zatímco proximální HŽT jsou častější u chronických onemocnění. Některé práce ukazují, že až 80 % případů tvoří proximální HŽT.³ Mezi nejzávažnější komplikace patří plicní embolie a progresse trombózy

s rizikem ischemie končetiny. Nejčastější pozdní komplikace u HŽT je posttrombotický syndrom (PTS), charakterizovaný otokem, těžkostí, únavou, bolestivostí, hyperpigmentací, případně i vředy dolních končetin (DK). Tato komplikace postihuje dle některých studií až 20–80 % pacientů do dvou let od akutní HŽT a v 5–10 % jde o závažný PTS. Nejčastěji se vyskytuje u pacientů s proximální HŽT (ileofemorální), s oboustrannou HŽT, s recidivující ipsilaterální trombózou a s reziduální obstrukcí žilního systému.⁴ Jako prevenci PTS lze u vhodně vybraných pacientů s totální ileofemorální trombózou využít možnost lokální trombolýzy.⁵ Recidivy HŽT jsou časté, až 30 % pacientů má recidivu v průběhu deseti let s nejvyšší incidencí v prvních 6–12 měsících.¹ V kazuistice popisujeme případ pacientky s recidivující proximální HŽT, u které byla opakovaně úspěšně aplikována lokální trombolýza.

Autor pro korespondenci: MUDr. Marian Nociar, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: nociar.marian@fnbrno.cz



Obr. 1 – Zavádění kaválního filtru



Obr. 2 – Flebografie pravé dolní končetiny po ukončení trombolýzy

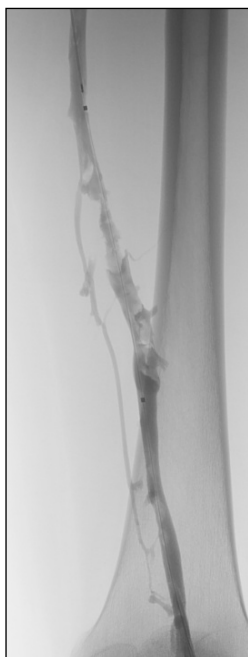


Obr. 3 – Flebografie levé dolní končetiny

Popis případu

Devatenáctiletá pacientka byla přijata do nemocnice pro opakované bolesti břicha při kamylobakterové enteritidě. Během hospitalizace se u ní rozvinul otok pravé nohy s phlegmasia coerulea dolens. Na duplexní ultrasonografii žil dolních končetin byla verifikována rozsáhlá ileo-femoro-popliteo-krurální trombóza. Vzhledem k rozsahu bylo doplněno vyšetření CT angiografie (video 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1046>), kde byla potvrzena flebotrombóza zasahující až do dolní duté žíly po úroveň renálních žil a náhodně zachycena plicní embolie, echokardiograficky nebyly patrné známky cor pulmonale (video 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1051>). Iniciálně byla zavedena terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Vzhledem k nevýraznému efektu a významným potížím byla pacientka přeložena na naše pracoviště k provedení lokální trombolýzy. Pacientka byla v předchorobí léčena pouze s bronchiálním astmatem, anamnesticky u ní byl zjištěn rizikový faktor pro tromboembolickou nemoc – brala hormonální antikoncepci (ale byla bez anamnézy úrazu, operace nebo delšího cestování). V rodině pacientky se již navíc vyskytly embolické příhody – v širší rodině otce plicní embolie a heterozygotní mutace *G20210A* v genu pro protrombin. Po překladu na naši kliniku byla flebograficky potvrzena femoropopliteální trombóza a subtotální trombotizace vena cava inferior (VCI). Vzhledem k rozsahu trombózy a riziku nestability trombu ve VCI byl iniciálně zaveden kavální filtr (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1050>) a cestou zavaděče ve v. popli-

tea l. dx. trombolýtický katétr. Po zavedení katétru bylo do trombolýtického katétru zahájeno podávání trombolýtika – alteplázy v dávce 1 mg/h, tři hodiny od začátku trombolýzy došlo k poklesu fibrinogenu z úvodní hodnoty 4,56 g/l na 1,08 g/l, proto byla dávka alteplázy redukována na 0,3 mg/h. Po osmi hodinách od zahájení trombolýzy došlo k dalšímu poklesu fibrinogenu pod 0,2 g/l, proto se zvažovalo ukončení. Vzhledem k trvající obstrukci dle flebografie, výrazné symptomatologii a absenci krvácivých příznaků jsme se rozhodli pro substituci fibrinogenu a pokračování v trombolýze. Fibrinogen jsme substituovali dávkou 1 g s následným vzestupem fibrinogenu na 0,32 g/l, substituce fibrinogenu byla opakována za 19 hodin od zahájení trombolýzy se vzestupem fibrinogenu na 1 g/l. Po 29 hodinách byl dle kontrolní flebografie uzávěr rekanalizován, přetrvávaly již pouze nástěnné změny, a proto byla trombolýza ukončena (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1049>). Během trombolýzy byl kontinuálně podáván nadroparin i.v. v dávce 100 IU/kg/24 h, po ukončení trombolýzy v dávce 200 IU/kg/24 h. Dále byla pacientka plně antikoagulována nadroparinem 5 700 IU à 12 h s hodnotou antiXa v terapeutickém rozmezí. Následně byla přeložena na sektorové interní pracoviště s terapií nadroparinem 11 400 IU à 24 h (pacientka s hmotností 69 kg) k nastavení warfarinizace. Po třech dnech od propuštění byla pacientka opět hospitalizována, tentokrát pro otok levé dolní končetiny. Dle duplexní ultrasonografie (DUS) byla verifikována proximální HŽT a následně flebograficky prokázán kompletní uzávěr vena femoralis communis a vena femoralis superficialis (VFC, VFS) a pánevního řečiště (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1048>). Pacientka pravidelně aplikovala nadroparin, při příjmu však



Obr. 4 – Výsledný efekt trombolýzy levé dolní končetiny (distální část)



Obr. 5 – Výsledný efekt trombolýzy levé dolní končetiny (proximální část)

měla neúčinné antiXa. Opět byla provedena lokální trombolýza. Zahájena byla dávkou alteplázy 1 mg/h při vstupní koncentraci fibrinogenu 5,86 g/l. Následně došlo k poklesu fibrinogenu na 0,42 g/l po devíti hodinách trombolýzy, proto byla redukována dávka alteplázy na 0,5 mg/h, při které došlo k vzestupu fibrinogenu nad 1 g/l a trombolýza byla po 36 hodinách ukončena s dobrým výsledným efektem. Flebograficky bylo patrné obnovení průtoku ileofemorálním řečištěm až do VCI s reziduálními nástěnnými změnami (obr. 4 a 5, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1047>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1045>). Pacientka byla dále bez potíží. Pacientům po lokální trombolýze standardně doporučujeme antikoagulační terapii warfarinem, což byl i případ naší pacientky. Do nastavení účinného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) byla léčena terapeutickou dávkou LMWH. U pacientky byl v rámci došetřování proveden kompletní onkoscreening (RTG S+P, CT břicha, hlavy, gynekologické vyšetření, pozitronovou emisní tomografií/výpočetní tomografií [PET/CT]) a screening na systémové onemocnění, které byly negativní. Genetickým vyšetřením ale byla zjištěna heterozygotní leidská mutace v genu pro faktor V a heterozygotní mutace *G20210A* v genu pro protrombin. Hematologem byla indikována doživotní antikoagulační terapie warfarinem s 50–80násobně vyšším rizikem trombózy oproti běžné populaci. Na dalších kontrolách byla pacientka bez potíží. Kavální filtr byl nekomplikovaně odstraněn osm týdnů od zavedení. S odstupem šesti měsíců byla doplněna MR flebografie (video 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445&file=1043>), kde byly popsány posttrombotické změny v ilickém řečišti vpravo, ostatní žilní systém byl bez známek reziduí.

Diskuse

Základem léčby hluboké žilní trombózy je antikoagulační terapie. Tato léčba trombus neodstraní, ale brání jeho narůstání a je prevencí vzniku komplikací, jako je plicní embolie.⁵

Mezi dlouhodobé následky HŽT patří posttrombotický syndrom. Jako prevence PTS jsou rutinně předepisovány kompresní punčochy, které snižují výskyt PTS, ne však výskyt závažných forem PTS.⁶ Jednou z možností prevence PTS je trombolýza, která může být farmakologická (lokální), mechanická a farmakomechanická. Na naší klinice využíváme katérovou lokální trombolýzu, kdy je žilním řečištěm do místa trombu zaveden pod angiografickou kontrolou mikrokatétr s četnými postranními otvory, kterými je poté podáváno trombolytikum. Výkon je prováděn za opakovaných flebografických kontrol s úpravou pozice katétru dle aktuálního stavu rekanalizace cévy.

Indikací k výkonu jsou klinická závažnost (bolestivost nohy, výrazný otok, phlegmasia cerulea dolens) a dále anatomická kritéria (proximální HŽT zasahující do ileofemorálního řečiště). Vhodní jsou pacienti s akutní trombózou (ideálně doba vzniku do dvou týdnů, někdy lze zvážit u pacientů s dobou vzniku před 2–4 týdny).⁷ Výkon je vhodný zejména pro mladší pacienty s dlouhou očekávanou délkou života, bez závažných komorbidit, se symptomatologií do 14 dnů, u kterých je přínos procedury nejvyšší a zároveň riziko nežádoucích účinků trombolýzy nejnižší. Při propagaci trombu do dolní duté žíly indikujeme k ochraně plicního řečiště zavedení kaválního filtru.

Během trombolýzy je pacient pečlivě monitorován a v pravidelných intervalech (minimálně à šest hodin) jsou kontrolovány koagulační parametry. Důležitým parametrem je hodnota fibrinogenu, nízká hodnota výrazně zvyšuje riziko krvácivých komplikací. Při hodnotách pod 1 g/l redukuje dávku podávané trombolýzy na polovinu. Při hodnotách pod 0,5 g/l trombolýzu ukončujeme. K trombolýze používáme alteplázu v dávce 0,01 mg/kg/h, přičemž správné dávkování považujeme za důležitou prevenci poklesu fibrinogenu. U naší pacientky z kazuistiky jsme fibrinogen substituovali, což je kontroverzní postup, a snažíme se tomu ideálně vyhnout. Zvýšená koncentrace fibrinogenu je rizikovým faktorem tromboembolické nemoci (TEN), avšak zde byly po trombolýze nízké hodnoty. Zda realizovaná substituce mohla přispět k recidivě, je problematické: na jednu stranu ano, došlo k částečnému nárůstu fibrinogenu po substituci, ale na druhou stranu zdaleka nedošlo ke zvýšení nad referenční meze.

Altepláza je aplikována v celé dávce přímo do trombotického katétru (do místa trombózy) nebo rozdělena do zavaděče katétru (distálně od trombózy) a do katétru v poměru dle flebografického nálezu (například 50 : 50, 70 : 30). Během trombolýzy podáváme LMWH kontinuálně intravenózně, používáme nadroparin i.v. v dávce 100 IU/kg/24 h během trombolýzy a po ukončení trombolýzy v dávce 200 IU/kg/24 h. Trombolýzu ukončujeme po dosažení rekanalizace žíly ověřené na flebografii.⁸ V případě, že je etiologií trombózy útlak levostranné iliacké žíly pravostrannou ilickou arterií (Mayův–Thurnerův syndrom), lze implantovat stent.

U pacientů po hluboké žilní trombóze je nutné pátrat po vyvolávající příčině. Zejména recidivující a proximální

žilní trombózy jsou často zapříčiněny chronickým onemocněním nebo trombofilními stavy.³ Vzhledem k iniciálně břišní symptomatologii bylo pomýšeno i na možnou asociaci tromboembolické choroby s nespecifickým střevním zánětem (IBD), neboť akutní relaps přestavuje významný trombofilní stav a hluboká žilní trombóza může být i prvním příznakem choroby. Toto se v průběhu vyšetřování nepotvrdilo, v úvodu zvýšený calprotektin byl připsán campylobacterové enteritidě. Dále u každého pacienta po trombóze děláme rutinně screeningová vyšetření na onkologické onemocnění a také komplexní vyšetření na trombofilní stavy.

Jak ukazuje naše kazuistika, toto došetření je nutné a jeho výsledky rozhodují o dalším osudu pacienta. V případě naší pacientky jsme diagnostikovali kombinaci trombofilních stavů a zřejmě spojení genetické predispozice s aplikovanou antikoncepcí a akutní gastrointestinální infekcí způsobilo rozvoj závažné tromboembolické nemoci.

Závěr

V naší kazuistice popisujeme případ mladé ženy s opakovanou symptomatickou proximální žilní trombózou, která byla s využitím lokální trombolýzy efektivně léčena. Lokální trombolýza je efektivní způsob léčby proximální žilní trombózy s rychlou úlevou od symptomů, nízkou mírou závažných nežádoucích účinků a také s dobrými výsledky stran prevence posttrombotického syndromu. Ideálním kandidátem je pacient mladší 60 let, s proximálním postižením, s nízkým rizikem krvácení a dobou trvání potíží do dvou týdnů. Poukazujeme na nutnost pečlivého došetření sekundární etiologie hluboké žilní trombózy zejména při opakované a proximální trombóze.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=140&pid=1445>

Literatura

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3–14.
2. Karetová D, Chochola M. Vaskulární medicína. Praha: Maxdorf, 2017.
3. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208–4218.
4. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, et al. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost* 2013;11:795–805.
5. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, et al. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(S3):S228–S237.
6. Appelen D, van Loo E, Prins MH, et al. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Vascular Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online September 26, 2017. doi:10.1002/14651858.CD004174.pub3
7. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1317–1325.
8. Radvan M, Husty J, Florianova A, et al. Lokální trombolýza v léčbě pacientů s hlubokou žilní trombózou: proč, komu a jak? *Vnitř Lek* 2020;66:146–151.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Marian Nociar v roce 2016 ukončil studium na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Od stejného roku pracuje na Interní kardiologické klinice FN Brno a studuje v doktorském programu na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity. V současné době se připravuje na atestaci z kardiologie.