

ZYGMUNT ZDROJEWICZ¹, ANDRZEJ DUBIŃSKI², TADEUSZ ŚLIWIŃSKI³, ARKADIUSZ DERKACZ⁴,
WIESŁAWA KWIATKOWSKA⁵, ANDRZEJ DWORACZEK²

Ostry zespół wieńcowy u chorego z rodzinną trombofilią

Acute Coronary Syndrome in 35-Year-Old Male with Deficiency of Protein S

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

² Powiatowe Centrum Zdrowia, Szpital Powiatowy – Oddział Wewnętrzny w Kamiennej Górze

³ Katedra i Zakład Radiologii AM we Wrocławiu

⁴ Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

⁵ Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 35-letniego mężczyzny chorego na rodzinną trombofilię w następstwie niedoboru białka S, u którego mimo prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwkrzepliwego wystąpił ostry zespół wieńcowy z silnym bólem, dodatnim testem troponinowym oraz niewielkimi zmianami niedokrwienymi w zapisie EKG. Chory był obciążony zakrzepicą żył głębokich podudzia oraz mikrozatorowością płucną. Opierając się na spiralnej tomografii komputerowej, u chorego stwierdzono istotne zwężenia w naczyniach wieńcowych. W wyniku zastosowanej farmakoterapii ustąpiły dolegliwości i uzyskano bardzo dobrą tolerancję wysiłków. Choremu zalecono stosowanie antykoagulantów, leku β -adrenolitycznego oraz leków poprawiających funkcję śródbłonna oraz badania kontrolne (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 609–615).

Słowa kluczowe: trombofilia, niedobór białka S, ostry zespół wieńcowy.

Abstract

We presented a case of 35-year-old male with familial protein S deficiency with history of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. He was admitted to our department with acute coronary syndrome (ACS). The diagnosis of ACS was based on the typical chest pain, ECG changes and raised plasma enzyme activity. The patient was treated successfully by pharmacotherapy. Sixteen-row multislice spiral computed tomography revealed significant lesion in two coronary arteries. He was recommended to take β blockers, anticoagulant and other drugs which could improve function of endothelium (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 609–615).

Key words: thrombophilia, deficiency of protein S, acute coronary syndrome.

Trombofilia jest stanem nadkrzepliwości, w którym w wyniku wrodzonego lub nabytego defektu jakościowego oraz ilościowego czynników krzepnięcia dochodzi do zakrzepicy żyłnej, w mniejszym stopniu do zatorowości lub zakrzepicy w układzie tętniczym [1, 2]. Przebieg trombofilii może być również bezobjawowy, manifestujący się klinicznie dopiero wówczas, gdy zadziałają dodatkowe czynniki wpływające na równowagę hemostatyczną ustroju [1]. Jedną z przyczyn trombofilii jest wrodzony niedobór białka S, będący

w około 60% przypadków wynikiem pojedynczej mutacji genowej [3]. W populacji generalnej, jak wskazują najnowsze doniesienia, niedobór białka S stwierdza się u 0,03–1% osób [4–6]. U chorych z zakrzepicą żylną odsetek ten jest zwykle znacznie większy i wynosi od kilku do kilkunastu procent, a żylną chorobę zakrzepową u osób z niedoborem białka S obserwuje się w 70–90% przypadków [1, 7–11]. W odróżnieniu od zmian stwierdzanych w układzie żylnym zmiany w układzie tętniczym występują znacznie rzadziej [12]. Spotyka

się je jednak trzykrotnie częściej u chorych na trombofilię niż u osób zdrowych [13].

Niezmiernie rzadko występują ostre zespoły wieńcowe u młodych osób z niedoborem białka S, zwłaszcza gdy leczenie przeciwkrzepliwe jest prowadzone prawidłowo [14, 15]. W niniejszym artykule autorzy zwracają uwagę na znaczenie czynników ryzyka miażdżycy w wystąpieniu ciężkiego przebiegu trombofilii oraz na rolę nieinwazyjnego obrazowania naczyń wieńcowych w dalszym postępowaniu diagnostycznym.

Opis przypadku

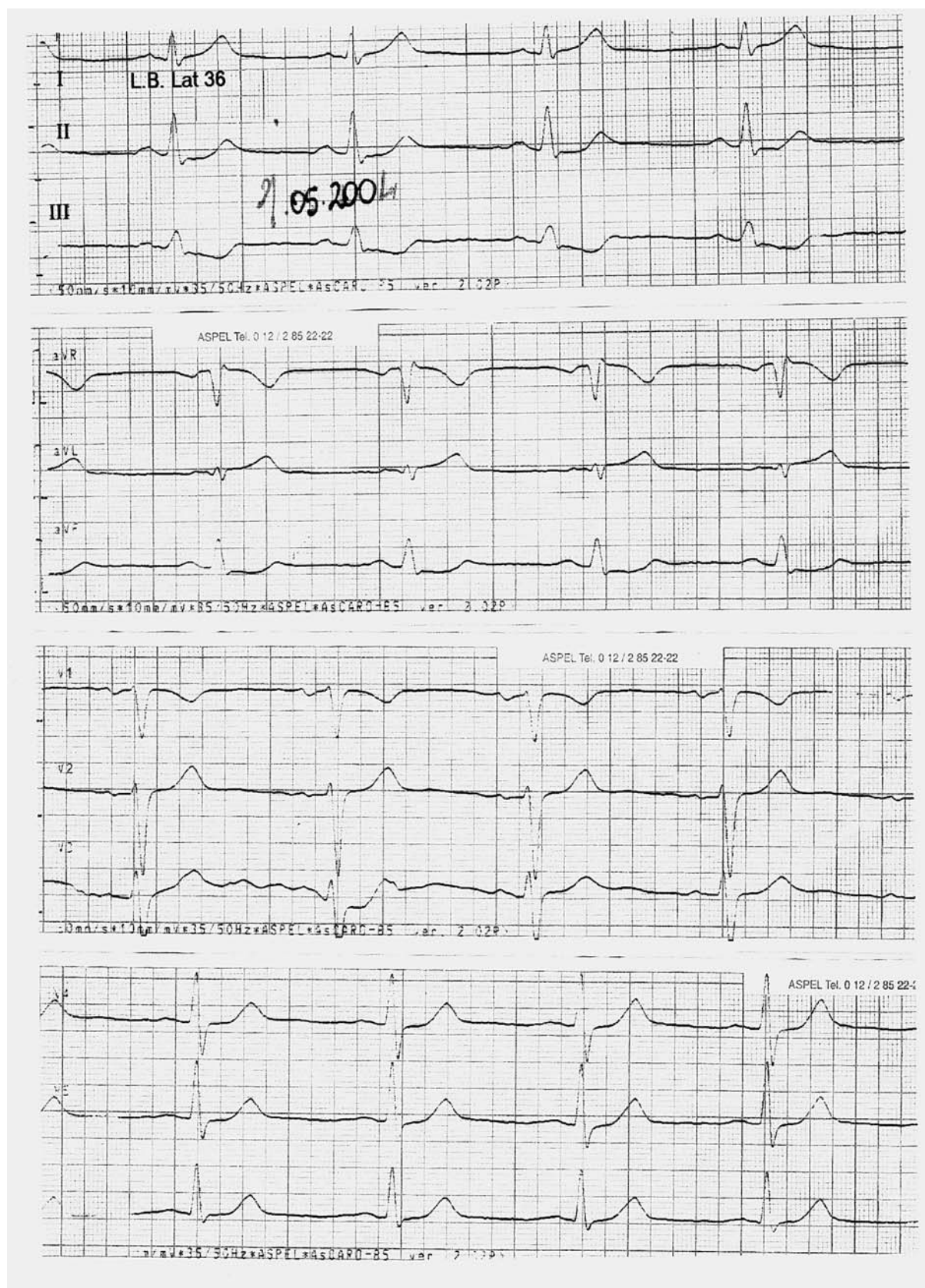
W dniu 1.05.2004 r. 36-letni mężczyzna B. L., został przyjęty na Oddział Wewnętrzny (nr hist. choroby 1988/04) z powodu wystąpienia pierwszy raz w życiu silnych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, które nie ustępowały po zastosowaniu niesteroidowych środków przeciwzapalnych. Bóle o charakterze ucisku i rozrywania odczuwał od około trzech godzin. Dolegliwości, odczuwane w środkowej oraz górnej części mostka, promieniowały do lewego barku i nasilały się podczas niewielkiego wysiłku. Z wywiadu wynikało, że u chorego już w 2001 r. wykazano w surowicy małe stężenie białka S, które wynosiło wtedy 29,07% (norma: 70–140%), przy prawidłowym stężeniu między innymi białka C, protrombiny, fibrynogenu i przeciwciał przeciwkardiolipinowych (wszystkie oznaczenia uzyskane przed wyżej opisywaną hospitalizacją wykonano w Katedrze i Klinice Angiologii AM we Wrocławiu). Powodem wykonania badań było przebycie przez chorego zakrzepicy żył głębokich prawego podudzia w marcu 2000 r. i mikrozatorowości płucnej w sierpniu 2000 r. To ostatnie rozpoznanie potwierdzono opierając się na scyntygrafii płuc, w której wykazano upośledzenie perfuzji – głównie w płatach środkowych i górnych prawego płuca. Od 2000 r. chory stale przyjmował acenokumarol, utrzymując wskaźnik INR (*international normalized ratio*) w granicach 2,0–3,0 (co udokumentowano w wielu badaniach). U pacjenta w ostatnich trzech latach sporadycznie stwierdzano również podwyższone wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego (w granicach: > 12,0 kPa do 13,3 kPa). Wykazując podczas wielu kontroli ambulatoryjnych prawidłowe wartości ciśnienia, nie zalecono leczenia hipertensyjnego.

Chorego przyjęto na oddział intensywnego nadzoru z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Rozpoznanie potwierdzono opierając się na typowych danych podmiotowych i badaniu dodatkowym, w tym na dwukrotnie dodatnim teście troponinowym (ozna-

czanym metodą półilościową) oraz we wzroście aktywności izoenzymu MB kinazy kreatynowej do 63 U/l (norma: 0–24 U/l). W badaniu EKG, w czasie zaostrzenia się dolegliwości stenokardialnych, obserwowano nasilanie obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF (ryc. 1). U chorego zastosowano heparynę drobnocząsteczkową, kwas acetylosalicylowy, leki β -adrenolityczne, nitroglicerynę we wlewie dożylnym w dawce do 100 μ g/min/kg oraz statyny i narkotyczne środki analgetyczne, kontynuowano też stosowanie antykoagulantu. Leczenie spowodowało ustąpienie dolegliwości bólowych w pierwszych 4 godzinach hospitalizacji oraz ustąpienie cech niedokrwienia w kontrolnych zapisach EKG (ryc. 2). Badanie echokardiograficzne wykazało prawidłową wielkość jamy serca, prawidłową funkcję zastawek oraz kurczliwość mięśnia serca. W badaniach laboratoryjnych wykazano: cholesterol całkowity – 8,2 mmol/l (norma: < 5 mmol/l), cholesterol frakcji LDL – 6,46 mmol/l (norma: < 3 mmol/l), trójglicerydy – 1,3 mmol/l (norma: < 1,7 mmol/l), cholesterol frakcji HDL – 1,1 mmol/l (norma: > 1 mmol/l). Podczas pobytu chorego na oddziale nie występowały zaburzenia rytmu lub przewodzenia. Wartości ciśnienia tętniczego były w normie, co stwierdzono również podczas 24-godzinnego monitorowania. Chory dobrze adaptował się do wysiłków zadawanych w czasie rehabilitacji szpitalnej.

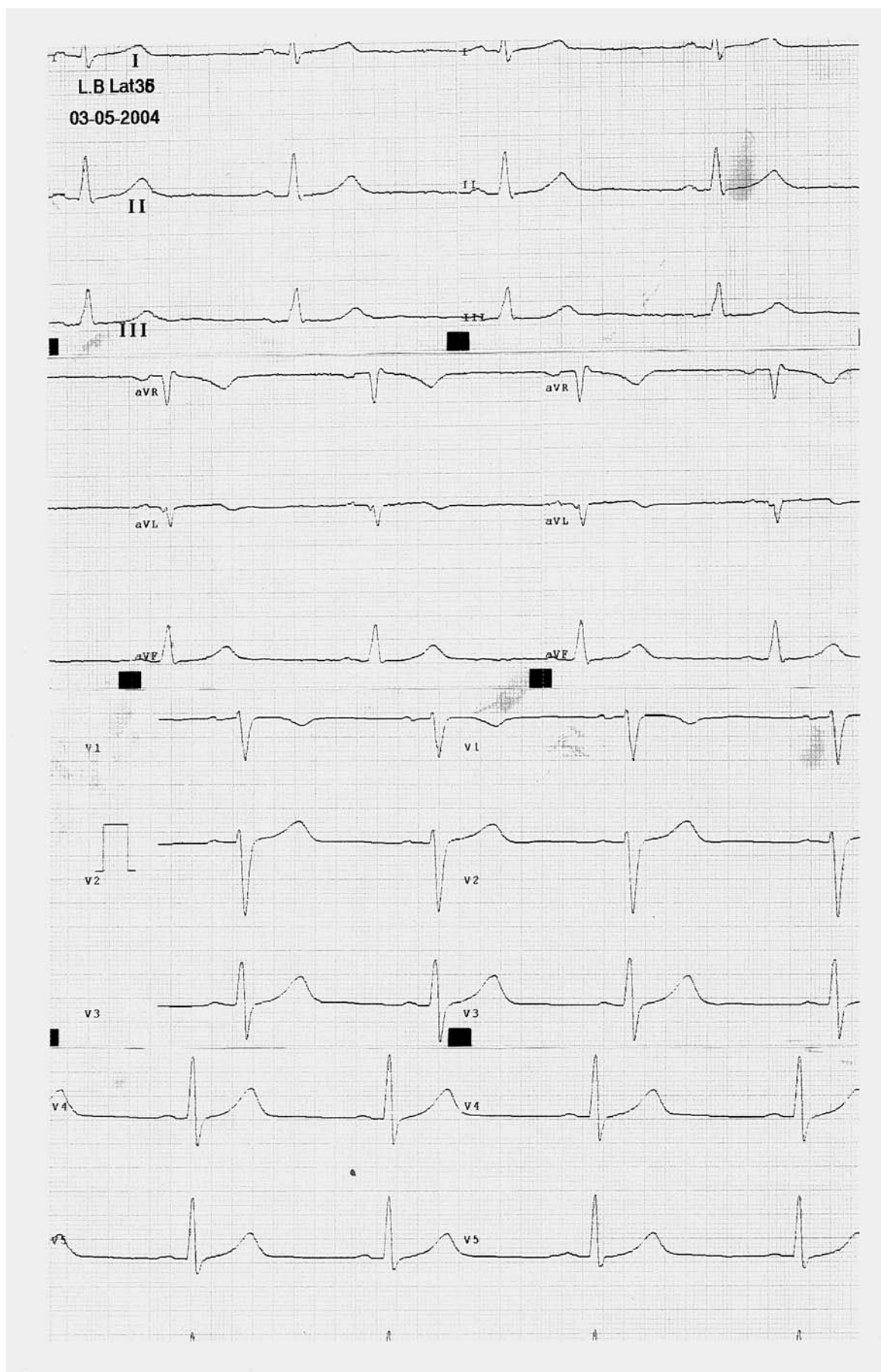
W związku z przedstawionym wyżej przebiegiem choroby zdecydowano o rozszerzeniu postępowania diagnostycznego o koronarografię. Chorego przekazano do Kliniki Kardiologii AM we Wrocławiu, gdzie wykonano między innymi próbę wysiłkową, test z dobutaminą, test z TRIS i test z hiperwentylacją. Próby dały wynik ujemny, przy czym próbę wysiłkową na bieżni wykonano do obciążenia 10 MET.

Biorąc pod uwagę obserwowany wcześniej przebieg choroby (przeprowadzone badania oraz konieczność dalszego stosowania antykoagulantów) ustalono, że w tym przypadku istnieją wskazania do wykonania mniej inwazyjnego badania, jakim jest spiralna tomografia komputerowa z rekonstrukcją naczyń wieńcowych serca. Badanie, wykonane w Katedrze i Zakładzie Radiologii AM we Wrocławiu, wykazało istotne zwężenie w połowie długości gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (ryc. 3) oraz prawdopodobnie istotne zwężenie w początkowym odcinku prawej tętnicy (interpretacja obrazu prawej tętnicy była utrudniona z uwagi na nakładanie się na nią artefaktów z prawego przedsionka i prawej komory). Chorego skierowano do Poradni Kardiologicznej, zalecając wykonywanie co pół roku kontrolnej próby wysiłkowej oraz stosowanie: acenokumarolu (z utrzymaniem wskaźnika INR w granicach 2,0–3,0), sta-



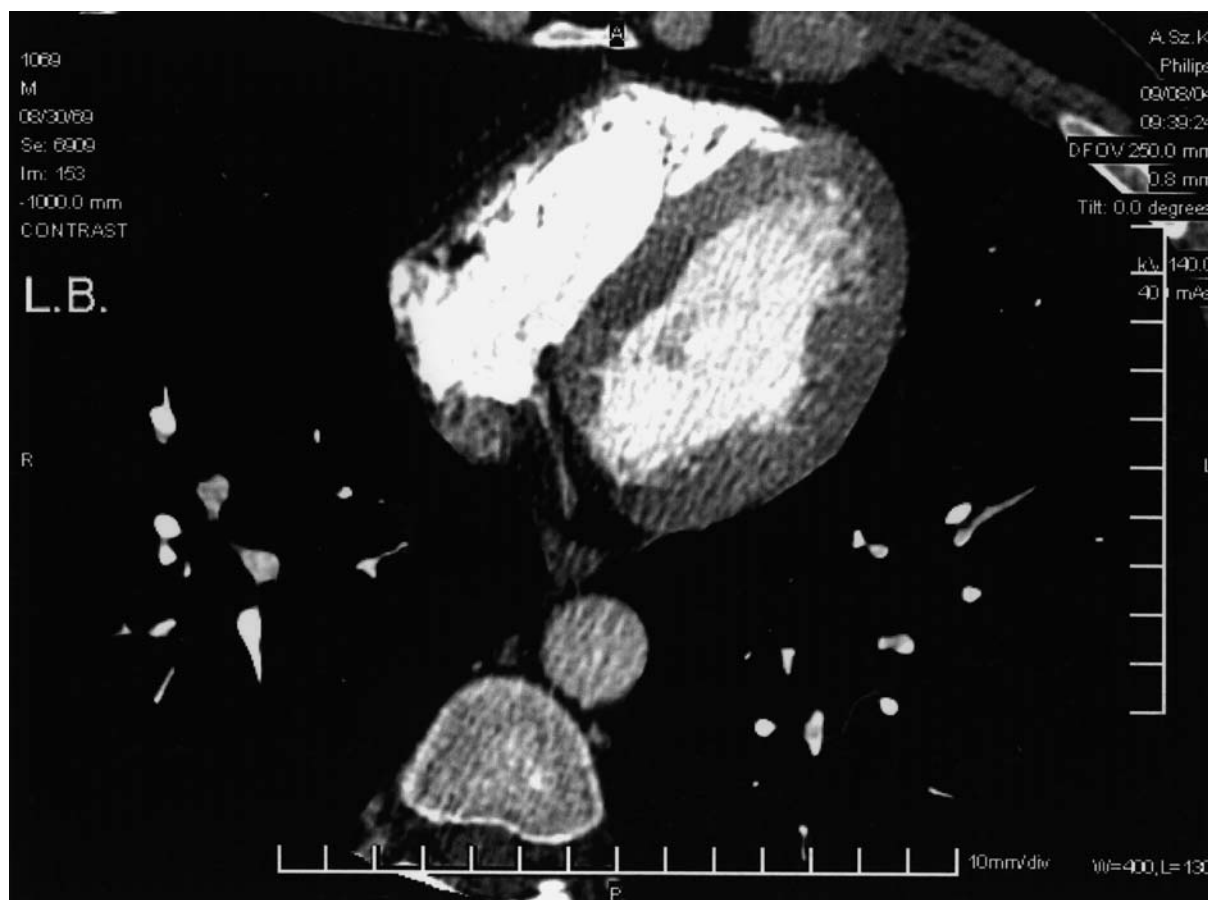
Ryc. 1. Obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF

Fig. 1. ST segment depression in leads II, III, aVF



Ryc. 2. Ustąpienie obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF

Fig. 2. Recede of ST segment depression in leads II, III, aVF



Ryc. 3. Zwężenie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej w spiralnej tomografii komputerowej

Fig. 3. Stenosis of the circumflex coronary artery in spiral computed tomography

tyny, trimetazydyny, kwasu acetylosalicylowego oraz leku β -adrenolitycznego.

Omówienie

Przedstawiając przypadek autorzy chcieli zwrócić uwagę na trudności diagnostyczne i terapeutyczne, jakie można napotkać przy ciężkim przebiegu trombofilii, u osób z niedoborem białka S i zwiększonym ryzykiem wczesnej miażdżycy naczyń wieńcowych serca. Mimo prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwkrzepliwego u chorego wystąpił ostry zespół wieńcowy. Wcześniejszy obraz choroby, w tym przebiecie zakrzepicy żyłnej oraz wystąpienie zatorowości płucnej, mógł wskazywać na istotną gotowość zakrzepową-zatorową, zmiany miażdżycowe w naczyniach tętniczych zwłaszcza krążenia wieńcowego serca u osób z trombofilią spotyka się jednak niezmiernie rzadko [14, 16]. Zapewne w opisywanym przypadku podstawowe znaczenie miały zaburzenia gospodarki lipidowej, w tym duże stężenie cholesterolu LDL oraz nadciśnienie tętnicze. U osób bez objawów choroby sercowo-naczyniowej bezwzględnie prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu ser-

cowo-naczyniowego zakończonego zgonem w okresie 10-letnim, w porównywalnej w odniesieniu do wieku i współistniejących czynników ryzyka grupie mężczyzn, na podstawie systemu SCORE (*systematic coronary risk evaluation*), wynosi około 2% [17]. Ryzyko to jest znacznie większe u chorych z istotnymi zwężeniami w naczyniach wieńcowych i być może u chorych z osocзовymi zaburzeniami mechanizmów krzepnięcia.

U chorego obserwowano typowe dolegliwości stenokardialne przy dodatnim, co prawda ocenianym metodą półilościową, teście troponinowym. Rozpoznanie ostrego przebiegu dławicy postawiono, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, opierając się na badaniu podmiotowym (zapisy elektrokardiograficzne i wzrost aktywności markerów martwicy mięśnia serca) [18]. Taki obraz choroby wynikał prawdopodobnie z niestabilności blaszki miażdżycowej jako efekt dysfunkcji śródbłonna i aktywacji płytek krwi. Wiadomo, że podanie kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego zmniejsza u osób bez trombofilii częstość wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia serca, udaru i ostrego niedokrwienia serca [19]. W związku z brakiem odpowiedniego materiału porównawczego w odniesieniu do grupy osób

chorych na trombofilię, autorzy ograniczyli terapię do zastosowania antykoagulantu, heparyny drobnocząsteczkowej i kwasu acetylosalicylowego.

Wczesne całkowite ustąpienie dławicy z normalizacją zmian EKG wskazywało już w pierwszych godzinach hospitalizacji na wygojenie się niestabilnej blaszki miażdżycowej.

Pozostało zatem pytanie, czy przy obecności tak wielu czynników zagrożenia zakrzepicą tętniczą i przy dodatnim teście troponinowym, ale ze stabilnym przebiegiem choroby, jest celowe przeprowadzenie badania koronarograficznego. Badanie to mogłoby być wykonane przy czasowym przerwaniu terapii przeciwkrzepliwej. Wystąpiłoby zatem zwiększone ryzyko zakrzepicy. Wyniki badań oceniają-

cych rezerwę wieńcową również nie kwalifikowały chorego do koronarografii, dlatego też autorzy uznali, że w tym przypadku wskazane było przeprowadzenie nieinwazyjnego obrazowania naczyń wieńcowych z użyciem spiralnej tomografii komputerowej. W badaniu odnotowano istotne zmiany w naczyniach wieńcowych serca. W związku z całkowicie bezobjawowym przebiegiem choroby i przeprowadzonymi (jak wyszczególniono) badaniami diagnostycznymi autorzy zalecili jednak kontrolę w poradni kardiologicznej z wykonaniem co pół roku próby wysiłkowej oraz stosowanie oprócz przewlekłej antykoagulacji, leku β -adrenolitycznego, statyn, kwasu acetylosalicylowego oraz i innych leków poprawiających funkcję śródbłonna naczyń.

Piśmiennictwo

- [1] **Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C:** Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program) 2003, 520–539.
- [2] **Sykes TC, Fegan C, Mosquera D:** Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. *Mol Pathol* 2000, 53, 300–306.
- [3] **Persson KE, Dahlback B, Hillarp A:** Diagnosing protein S deficiency: analytical considerations. *Clin Lab* 2003, 49, 103–110.
- [4] **Beauchamp NJ, Dykes AC, Parikh N, Campbell Tait R, Daly ME:** The prevalence of, and molecular defects underlying, inherited protein S deficiency in the general population. *Br J Haematol* 2004, 125, 647–654.
- [5] **Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC:** A study of protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001, 113, 636–641.
- [6] **Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, Okada A:** Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. *Thromb Res* 2000, 100, 367–371.
- [7] **Dulicuek P, Maly J, Pesuavova L, Pecka M:** Prevalence of inherited thrombophilia in young thrombosis patients from East Bohemian region. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002, 13, 569–573.
- [8] **Bombeli T, Basic A, Fehr J:** Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002, 70, 126–132.
- [9] Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance. A Multicenter Collaborative Family Study: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19, 1026–1033.
- [10] **Chen TY, Su WC, Tsao CJ:** Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. *Ann Hematol* 2003, 82, 114–147.
- [11] **Pabinger I, Schneider B:** Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16, 742–748.
- [12] **Eid SS:** Hereditary deficiencies of antithrombin III, protein S, and the protein C pathway in Jordanian thrombosis patients. *Clin Lab Sci* 2002, 15, 196–199.
- [13] **Vig S, Chitolie A, Sleight S:** Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 28, 124–131.
- [14] **Eguchi K, Ohtaki E, Misu K:** Acute myocardial infarction caused by embolism of thrombus in right coronary sinus of Valsalva: a case report and review of the literature. *Am Soc Echocardiogr* 2004, 17, 173–177.
- [15] **Manzar KJ, Padder FA, Conrad AR, Freeman I, Jonas EA:** Acute myocardial infarction with normal coronary artery: a case report and review of literature. *Am J Med Sci* 1997, 314, 342–345.
- [16] **El-Hazmi MA:** Hematological risk factors for coronary heart disease. *Med Princ Pract* 2002, 11, Suppl. 2, 56–62.
- [17] Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003, 24, 1601–1610.
- [18] **Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, DeFeyer PJ, Specchia G, Rużyłło W:** Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force: *Eur Heart J* 2002, 23, 1809–1840.
- [19] The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001, 345, 494–502.

Adres do korespondencji:

Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.09.2004 r.

Po recenzji: 5.10.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2005 r.

Received: 27.09.2004

Revised: 5.10.2004

Accepted: 10.01.2005