

# Antifosfolipidový syndrom a trombóza

**Petr Dulíček**

IV. interní – hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové

V článku je popsán případ muže s náhodným záchytem protilátky typu lupus antikoagulans a postoperační trombózou. Krátce po vysazení farmakologické profylaxe došlo k rozvoji hluboké žilní trombózy. Terapie warfarinem byla obtížně nastavitelná, navíc komplikovaná řídnutím vlasů a progresí trombózy. Proto byla zahájena terapie rivaroxabanem, při které došlo k plné rekanalizaci postižené žíly. U nemocného byla indikována dlouhodobá antikoagulační terapie.

**Klíčová slova:** lupus anticoagulans, žilní tromboembolismus, rivaroxaban.

## Antiphospholipid syndrome and thrombosis

The case report is about male with incidental detection of lupus anticoagulant antibody and venous thrombosis after surgery. Deep vein thrombosis developed shortly after cessation of pharmacological thromboprophylaxis. Warfarin therapy was difficult managed and was associated with hair loss and extension of thrombosis. So that rivaroxaban was introduced and during this therapy thrombotic veins became patent. Long-term anticoagulation is indicated in this setting.

**Key words:** lupus anticoagulans, venous thromboembolism, rivaroxaban.

## Úvod

Detekce prodlouženého aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) před operací je vždy nevítanou komplikací pro operátora. Úlohou hematologického konziliáře je rychlé objasnění etiologie a v případě průkazu protilátky typu lupus antikoagulans (LA) je indikována farmakologická profylaxe. Pokud už dojde k rozvoji trombózy, jsou již pak naplněna kritéria antifosfolipidového syndromu (APS). Tento náález je spojen s vyšším rizikem rekurence trombózy.

Rivaroxaban (Xarelto) je přímý inhibitor FXa a již 4. rokem je lékem pro terapii venózního tromboembolizmu (VTE) (1). Nicméně o jeho indikaci (účinnosti) při léčbě trombózy u nemocných s APS není mnoho dat, navíc jsou často rozdílná.

## Popis případu

Na neurochirurgickou kliniku FN v Hradci Králové byl v prosinci 2007 přijat k operaci 52letý muž, českého původu, z důvodu operace krční páteře. Rodinná anamnéza je bez pozoruhod-

ností, matka žije, je po nádorovém onemocnění dělohy, otec zemřel tragicky. Ani jeden z rodičů neprodělal epizodu venózního tromboembolizmu (VTE). Také nikdo z 2 bratrů a 2 dětí neměli VTE. Po stránce interní se dosud s ničím neléčil, pravidelně sledován u praktického lékaře (PL). Operační zákrok měl 2x, v 32 letech amputaci malíčku na pravé dolní končetině, v 35 letech laparoskopickou cholecystektomii. Opakovaně také prodělal extrakci zubů, která byla bez nadměrného krvácení. V září 2006 na dovolené u moře byl vyhozen vlnou na břeh a po úderu do hlavy byl chvíli otřesen a nemohl cca 10 minut hýbat pravou horní končetinou (PHK). Po návratu byl vyšetřen ortopedem a neurologem, na rtg C a Th páteře bez výrazné patologie, proto doporučena terapie vitaminy, rehabilitace, masáže. Nicméně tato terapie nevedla ke zlepšení obtíží, přetrvávaly

parestézie (PHK). Proto bylo provedeno CT vyšetření, které prokázalo nestabilní frakturu C6/C7 bez poranění míchy. Vzhledem k dalšímu zhoršování stavu – bolesti při pohybu hlavy doleva – provedeno MRI a indikována fixační operace.

Při přijetí předloženo předoperační vyšetření, kde byl krevní obraz zcela v normě, normální náález při EKG, rtg srdce + plíce a základní biochemii. Vzhledem k absenci anamnézy sklonu ke krvácení nebyly provedeny žádné koagulační testy. Ty však provedeny při přijetí, den před operací a náález prokázal normální hodnoty protrombinového času (PT), ale s prodlouženým aPTT, a to čas nemocného byl 76,1 s vůči 33,9 s normálu, tedy poměr 2,24. Vyšetření bylo ještě 1x opakováno s porovnatelnými hodnotami.

Výsledky koagulačního vyšetření ukazuje tabulka 1.

**Tab. 1.** Výsledky koagulačního vyšetření

Vyšetření:	Kontrola	Nemocný	Poměr	Normální rozmezí
PT	14,2	14,3	1,0	0,8–1,25
aPTT	33,9	76,1	2,24	0,9–1,2

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., PetrDulicek@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 42–43

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2016

Proto byl volán hematolog, kterému byly položeny následující otázky:

- 1) je-li možno 2. den operovat po substituci plazmou a laboratorní kontrole,
- 2) zdali bude nemocný více krvácet,
- 3) zdali je potřeba profylaxe VTE nízkomolekulárním heparinem (LMWH).

Hematologický konziliář doporučil operaci o jeden den odložit a vyšetřit etiologii prodlouženého aPTT a pak se vyjádřit k výše položeným otázkám. Prvním krokem bylo vyšetření na vyloučení (či potvrzení) protilátky typu lupus antikoagulans (LA). Vzhledem k faktu, že aPTT ani aPTT s reagenty citlivou na LA se nekorigovaly po přidání normální plazmy, nález byl suspektní s přítomností protilátky typu LA a konfirmační testy přítomnost této protilátky potvrdily. Výsledky shrnuje tabulka 2.

Po průkazu této protilátky hematolog doporučil operační zákrok bez přípravy s pooperační tromboprofylaxí LMWH. Takto operace proběhla bez komplikací, farmakologická prevence doporučena na týden po operaci. Po týdnu byl pacient přeložen do spádového zařízení za účelem rehabilitace a tromboprofylaxe LMWH byla vysazena. Za 4 dny po vysazení pacient pociťoval bolestivost v levém lýtku, končetina byla s mírným otokem a palpační citlivostí. Proto doporučen ultrazvuk žil dolních končetin, který prokázal trombózu v poplitea. Opět byl konzultován hematolog s otázkou indikace terapeutické dávky LMWH při prodlouženém aPTT. Doporučen LMWH v terapeutické dávce s převodem na warfarin, který po 3 měsících PL vysazen, protože hodnoty INR byly nevyrovnané. Navíc si pacient začal stěžovat na pocit většího padání vlasů.

Do března 2013 byl v pořádku, až pro otok a bolesti v LDK opět vyhledal lékaře, který doporučil UZ žil s prokázanou femoropopliteální

**Tab. 2.** Koagulační vyšetření

Vyšetření	Kontrola	Nemocný	Poměr	Normální rozmezí	Korekce po 1h/2h
PT	14,0	14,1	1,0	0,8–1,25	
aPTT	34,5	81,1	2,35	0,9–1,2	75 / 74
aPTT na LA	35,4	131,1	3,7	0,9–1,2	95,1/95,5
dRVVT	29,9	42,6	1,42	0,9–1,2	39,9/38,5
TT	13,8	13,8	1,0	0,9–1,2	

Zkr. dRVVT – dilute Russell's viper venom test, TT – trombinový čas

trombózou. Došlo tedy k extenzi trombózy. Pacient ambulantně léčen rivaroxabanem 2 × 15 mg po dobu 3 týdnů s přechodem na 20 mg denně a to po dobu jednoho roku (2). Kontrolní UZ žil v normě, nicméně vzhledem k nálezu LA (tudíž splnění diagnostických kritérií pro antifosfolipidový syndrom) (APS) byla doporučena dlouhodobá antikoagulační terapie. Terapie rivaroxabanem je hrazena jeden rok po příhodě a nemocný si nechtěl tuto terapii hradit, tak byl převeden na terapii LMWH v dávce ½ terapeutické, dosud bez krvácivých projevů či recidivy VTE.

## Diskuze

Prodloužené aPTT je v klinických, zejména operačních oborech, považováno za riziko krvácení. To však v některých případech není pravda. Jednou ze situací je právě přítomnost protilátky typu lupus antikoagulans, kdy je naopak zvýšené riziko VTE. V případě již vzniklé trombotické příhody je t.č. doporučována „standardní“ terapie LMWH s převodem na warfarin. Nicméně v těchto situacích může být nastavení terapie do terapeutického rozmezí INR 2–3 obtížné. Zde byla navíc terapie komplikována padáním vlasů a progresí trombózy. Proto jsme volili terapii rivaroxabanem, přestože t.č. jsou rozporuplná data o úspěšnosti této terapie (3, 4). Léčba byla dobře tolerovaná, bez nutnosti laboratorních kontrol a navíc došlo k rekanalizaci postižené žíly. Více dat o indikaci

rivaroxabanu u APS lze očekávat od t.č. probíhající studie (5).

## Shrnutí

Popis tohoto případu považujeme za zajímavý a poučný z níže uvedených důvodů:

- 1) Každé prodloužení aPTT neznamena sklon ke krvácení, ale v případě přítomnosti protilátky typu LA je tomu naopak.
- 2) V těchto případech je indikována farmakologická profylaxe VTE v každé další rizikové situaci pro VTE.
- 3) V případě terapie warfarinem může být nastavení terapie obtížnější než obvykle.
- 4) U pacienta se navíc vyskytla méně častá komplikace léčby warfarinem – řídnutí vlasového porostu.
- 5) Terapie VTE rivaroxabanem u jedinců s antifosfolipidovým syndromem je dosud ne zcela jednoznačná z pohledu účinnosti a bezpečnosti. Nicméně zde byla terapie úspěšná, ale co dál po jednom roce?
- 6) Vzhledem k výše uvedeným faktům je nemocný na antikoagulační terapii LMWH.

## Závěr

Popsan případ úspěšné léčby VTE u APS pomocí rivaroxabanu. Terapie byla bez vedlejších účinků, ale i jako při podobných případech je otázkou, co podávat po jednom roce, pokud si pacient není schopen či ochoten terapii hradit sám.

## LITERATURA

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.  
2. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN–extension study). *Expert Rev Cardiovascular Ther* 2011; 9(7): 841–844.

3. Betancur JF, Bonilla-Abadía F, Hormaza AA, et al. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus*. 2016 Jan 6. pii: 0961203315624555. Epub ahead of print.

4. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, et al. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb*

*Haemost*. 2014; 112(5): 947–950. doi: 10.1160/TH14-03-0272. Epub 2014 Aug 14.

5. Pengo V, Banzato A, Bison E, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016; 25(3): 301–306. doi: 10.1177/0961203315611495. Epub 2015 Oct 13.