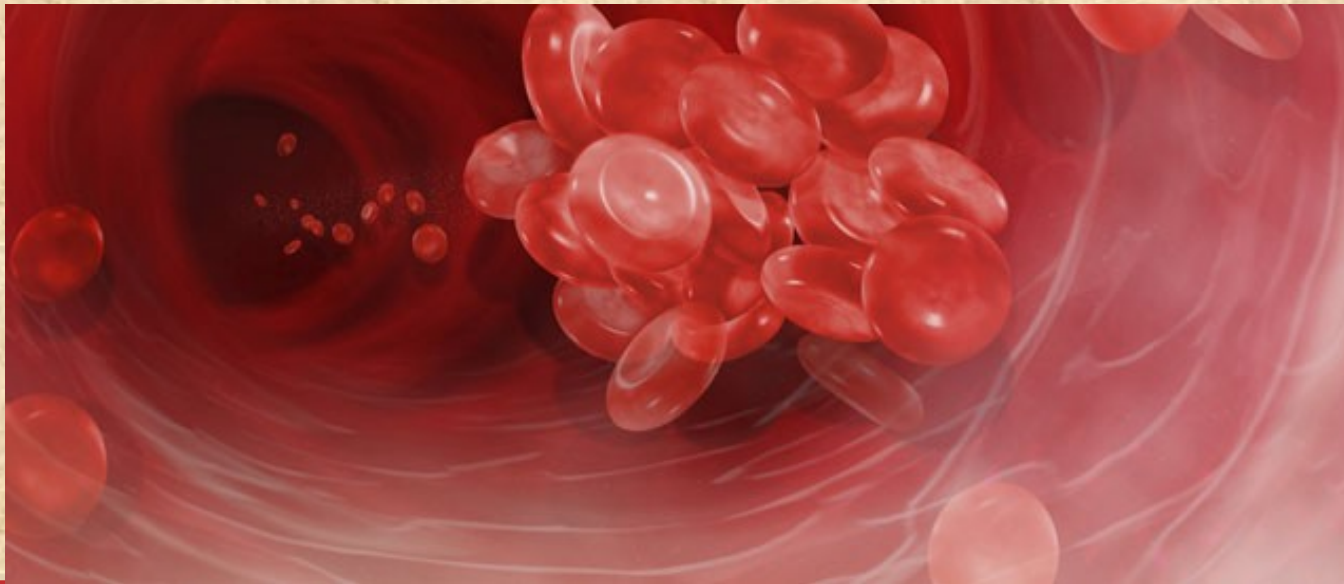


Дълбока венозна тромбоза при дете – клиничен случай



ГАНЕВА К,
Л. МАРИНОВ, П. ШИВАЧЕВ
МБАЛ “СВ. МАРИНА”

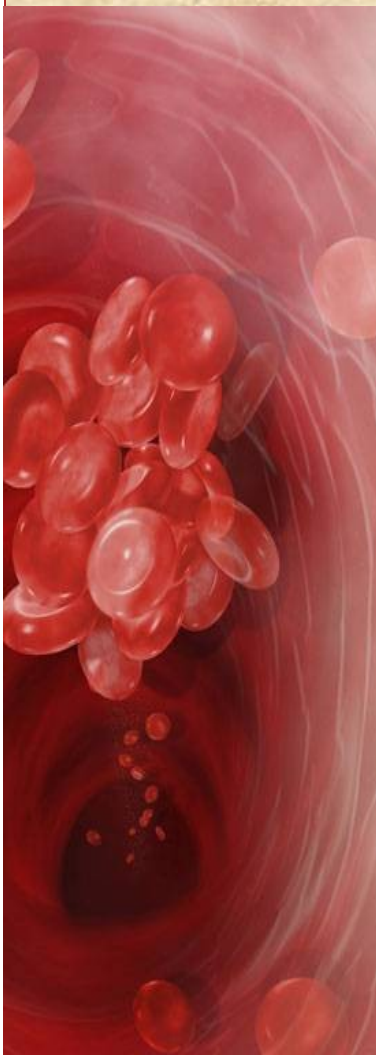


Със съдействието на екипа по медицинска генетика към МБАЛ “Св. Марина”

Представяне на случай



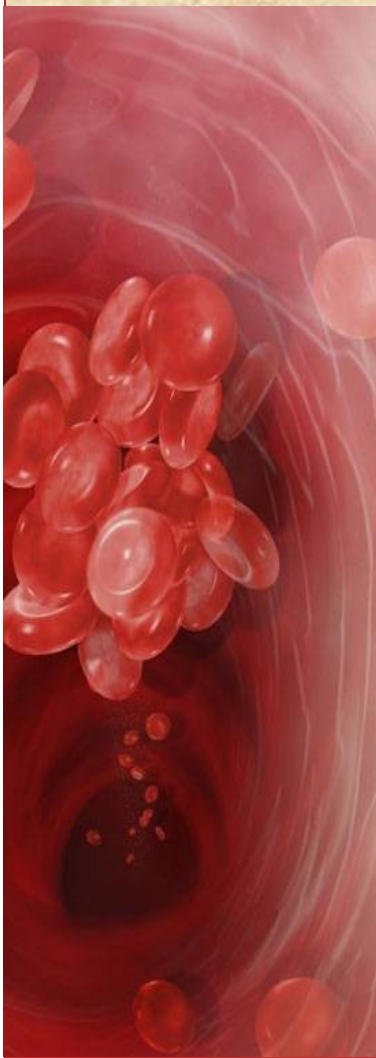
- Момче на 14 год. с нормално физическо и НПР, без анамнеза за тромбофилия, насочено по спешност.
- Оплакване от болка в лява ингвинална област 14 дни по-рано.
- В рамките на 3 дни болката се засилва, обхваща целия ляв крак с оток и синкав до ливиден цвят на кожата.
- В клиниката по Детска хирургия на МБАЛ “Св. Анна” чрез Doppler УЗ се установяват дилатирана v.iliaca communis и тромбозирали v. iliaca interna sin., v. femoralis, v. poplitea sin.. Започната е терапия с Хепарин, Синтром по схема и Флебодиа.



Представяне на случай



- Постъпва в нашата клиника 14 дни след началната симптоматика.
- Не съобщава за предходни травми, оперативни интервенции, инфекции или прием на медикаменти.
- Липсва фамилна анамнеза за тромботични инциденти.
- Обективно - лек оток и силна палпаторна болезненост по хода на целия крак.



Какво би могло да предизвика дълбока венозна тромбоза (ДВТ) на тази възраст?



- Идиопатичната ДВТ в детска възраст е изключително рядка. Повече от 95 % всички случаи са свързани с подлежащо заболяване и/или рискови фактори (обикновено над два).
- Според Канадския регистър за деца, преживели тромботичен инцидент, честотата на ДВТ е **0.07/10 000** годишно, а според Холандски проучвания – **0.14/10 000** годишно или **5.3/10 000** хоспитализирани пациенти (1).
- Честотата в неонатологичните интензивни отделения е **24/10 000** годишно.
- Два възрастови пика на ДВТ – периода на новороденото и юношеството.

ЕТИОЛОГИЯ



Наследствени рискови фактори

- ✓ Резистентност към активирания протеин С (Фактор V Leiden)
- ✓ Мутация в гена за Протромбин
- ✓ Дефицит на естествените инхибитори на коагулацията
 - Дефицит на протеин S
 - Дефицит на протеин C
 - Дефицит на антитромбин III
- ✓ Дефицит на MTHFR
- ✓ Нарушения във фибринолизата – повишена активност на PAI, намалено количество на tPA, дефицит на плазминоген.

Придобити рискови фактори

- ❖ При новородени и кърмачета:
 - централен венозен катетър
 - сепсис, дехидратация
 - механични сърдечни клапи
- ❖ При по-големи деца и юноши:
 - травма, операция, имобилизация
 - злокачествено заболяване, химиотерапия
 - централен венозен катетър
 - автоимунни заболявания – лупус, антифосфолипиден с-м
 - естрогени (орални контрацептиви)
 - нефротичен с-м
 - хиперхомоцистеинемия.

Рискови фактори



- Наличието на **централен венозен катетър** се смята за най-важният придобит рисков фактор.
- Той допринася за >80% от всички неонатални венозни тромбози и >50% от случаите в останалите възрастови групи (2, 3).

Резултати от лабораторни изследвания



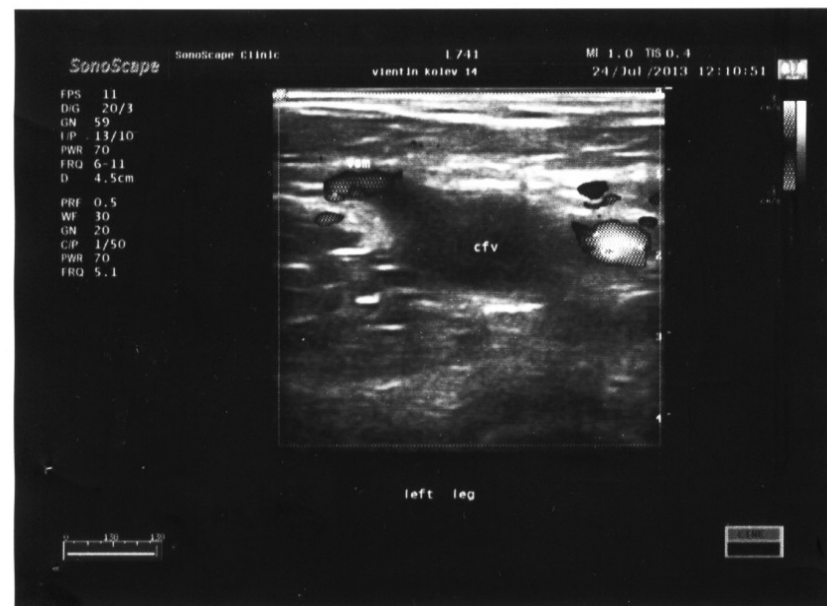
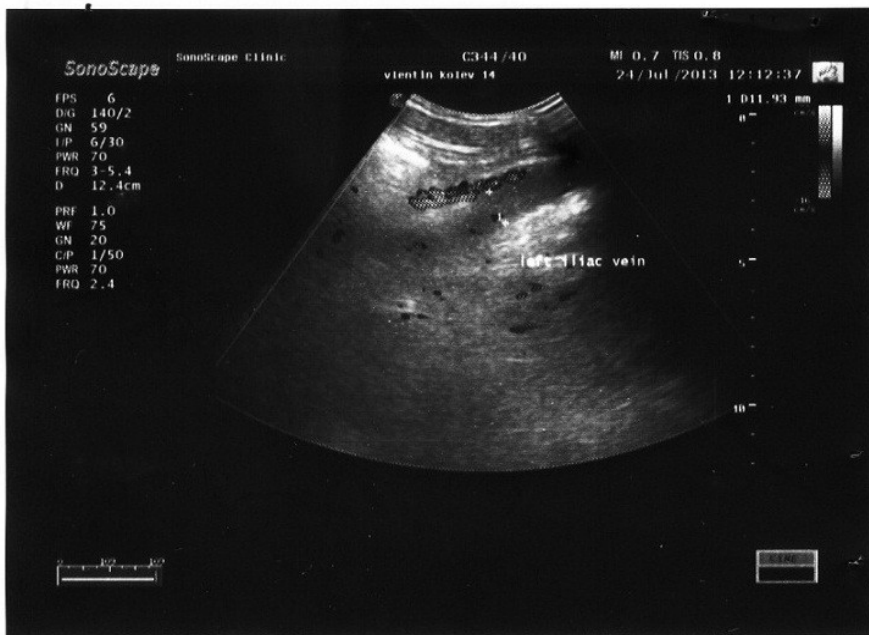
- Кръвна картина – нормална.
- Коагулационен статус :
 - 1) Д-димери - 1.067мг/л (<0.232)
 - 2) **Протеин С** - 48% (70-140 %) при терапия със Синтром.
 - 3) INR - 2.5 (терапевтични граници)
 - 4) Антитромбин III - 91.9% (норма)
 - 5) aPTT - 35 sec. (референтни ст-ти, но не терапевтични)
 - 6) Фибриноген - 4.3 g/l (2.38-4.98)
- Имунология – антикардиолипинови АТ IgM (+) и анти-β2-гликопротеинови - отрицателни

Ултразвуково изследване



ДВТ на v. iliaca

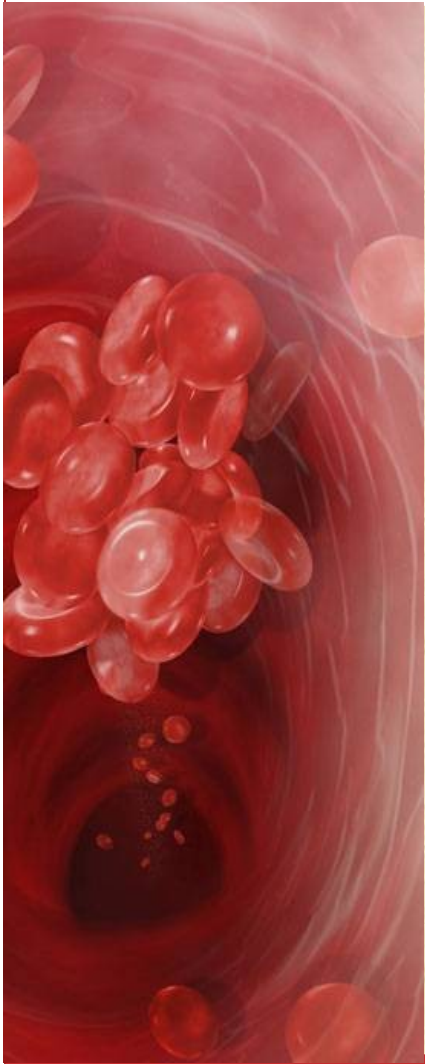
ДВТ на v.femoralis



Поведение



- Поради липсата на провокиращи или подлежащи рискови фактори за ДВТ, вероятността за носителство на вродена тромбофилия е голяма.
- Генетичното изследване на основният панел за вродена тромбофилия показва:



Резултати генетично изследване



1. Хетерозиготен носител на R506Q (**Фактор V Leiden**)!
2. Хетерозиготен носител за **PAI-1** генотип 4G/5G!
3. Хетерозиготен носител 677C/T за **MTHFR** !

Интерпретация на резултатите



Мутацията Фактор V Leiden

- Най-честата наследствена причина за тромбофилия!
- Резистентност към активираният протеин С (APC) води до хиперкоагулация
- Честотата на Фактор V Leiden мутацията в Европа е **3-12%**, а в Северна Америка – **1-5%** (4,5)
- Според Иванов и Бояновски честотата за България е **7-9%** (6,7)
- При хетерозиготните носители на мутацията има **4-8 пъти** по-висок риск от развитие на ДВТ, докато при хомозиготите е **20-80 пъти**!

Интерпретация на резултатите

Мутацията в **PAI-1: 4G/5G** повишава риска от тромбоза, но в комбинация с други рискови ф-ри.

Мутацията в гена за **MTHFR** (ключов ензим във фолатния метаболизъм) е свързан с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания.



Интерпретация на резултатите



Комбинацията от тези вродени мутации увеличават многократно риска от ДВТ дори и без провокиращ момент !

Лечение



Цел на терапията - да се предотврати прогресията и намали риска от повторна тромбоза.

- Антикоагулантно лечение - нефракциониран Хепарин

- х **18-20Е/kg/час** (9)

Контрол на aPTT - м/у 60-85sec.

- Синтром по схема

Продължителност на антикоагулантната терапия - над 9 мес. поради носителството на комбинирани протромботични рискови фактори.

Тромболитична терапия на ДВТ в детска възраст



- На теория – възможно.
- На практика – трудно осъществимо!
- Липсват ясно установени индикации за провеждане на тромболиза в детската възраст.
- Засега се прилага само при деца със животозастрашаваща тромбоза (напр. масивна тромбоза, обхващаща ГПВ, ДПВ, БТЕ) поради висок риск от кървене – до 40% от лекуваните деца.
- Противоречиви данни при неживотозастрашаващи тромбози, с оглед превенция на ПТС.

Тромболитична терапия



- Основните медикаменти за тромболиза са : tPA, стрептокиназа и урокиназа .
- Индикациите за лечение и оптималната доза все още са дискутабилни.
- Съществуват сведения за успешно приложение на **tPA** при деца в доза – **0.03-0.06 мг/кг/час** за 24-96 часа (3).

Локална тромболиза



- ❖ Транскатетърно въвеждане на фибринолитик до мястото на тромбозата.
- ❖ Постига се по-висока локална концентрация на медикамента с ефективна тромболиза и теоритично намален риска от кървене.

Перкутанна фармако-механична тромбектомия

- ❑ Съчетанието на директна механична тромбектомия с катетърна фибринолиза.
- ❑ Устройството на апаратурата и техническото изпълнение ограничава използването на механичната тромбектомия само при големи деца.

Какво е бъдещето за пациента ?

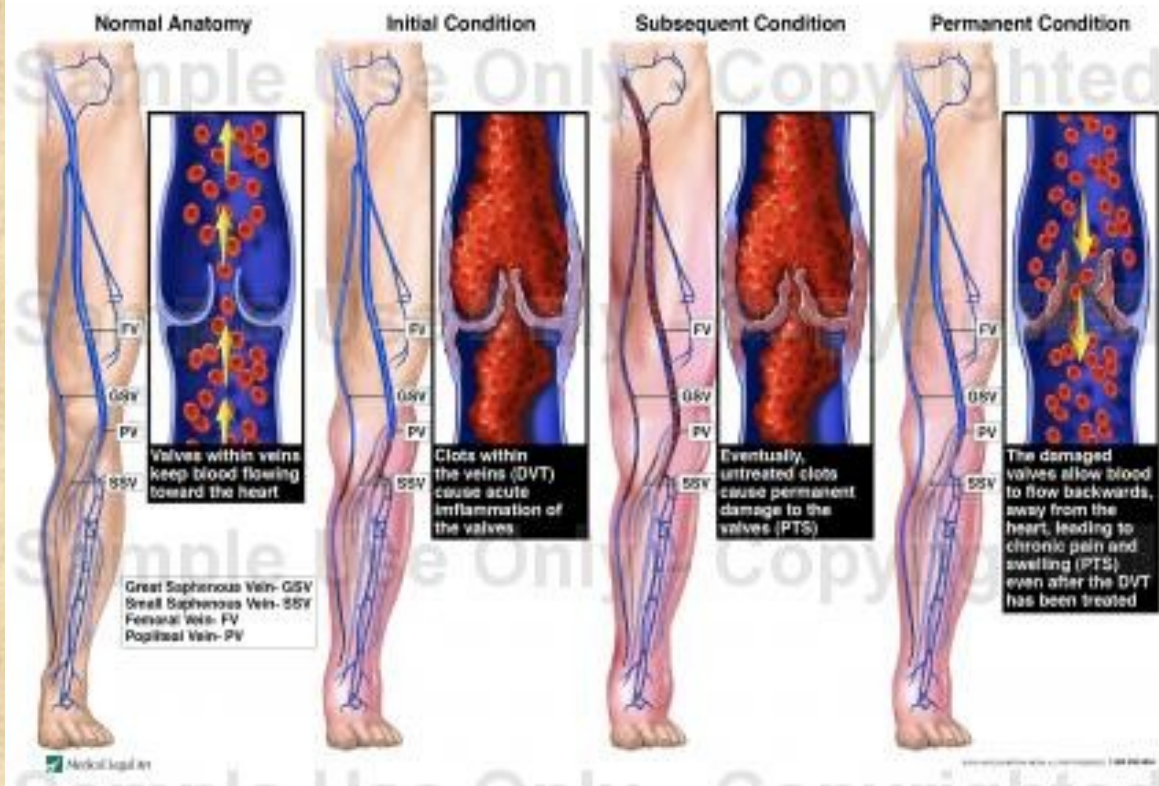


- Резорбция на тромба
- При последното ултразвуково изследване, 1 год. по-късно, се установява **пълна реканализация на v. poplitea sin., 80% реканализация илеофеморално** и умерен рефлукс през клапите.
- Посттромботичен/постфлебитен синдром.

Посттромботичен синдром

- Хронична венозна insuficienция.
- Деструкция на венозните клапи и венозна insuficienция след резорбцията на тромба и реканализацията на кръвоносния съд.
- Клинична изявява с оток, болка, разширени повърхностни вени и промени по кожата.
- Честотата е 26%, като варира от 10 до 70% (10).
- Профилактика – еластични чорапи.

Progression of Deep Vein Thrombosis (DVT) with Development of Post-thrombotic Syndrome (PTS)



Препоръки към пациента



1. Продължително лечение със Синтром по схема – прицелни с-ти на INR 2-3.5
2. Компресивни еластични чорапи поне за 2 год.
3. Избягване на дълго стоене прав.
4. Повторен на тест за антикардиолипинови АТ и β 2-гликопротеин, както и на протеин С след спиране на лечението със Синтром.
5. Препоръки за генетично изследване на близкородственици.

Наложителна ли е антикоагулантната профилактика при негови близкородственци, носители на същата мутация ?



- ❖ На практика – не !
- ❖ Носителството на генетичен дефект за вродена тромбофилия не означава непременно тромботичен инцидент.
- ❖ Индивидите могат да останат без клинична изява, а съответно и недиагностицирани до намесата на отключващ фактор.

Заклучение



- **Този случай показва, че макар и твърде рядко в педиатричната популация, ДВТ все пак съществува.**
- **В повечето случаи е свързана с подлежащи рискови фактори.**
- **Основен метод на лечение е антикоагулантната терапия.**
- **Тромболизата засега остава ограничена, но следва да се има в предвид при животозастрашаващи тромбози.**
- **Все още предстои провеждане на големи контролирани клинични проучвания за определяне на ясни препоръки за лечението на ДВТ при деца.**

Литература



1. Anthony K.,C.Chan and Paul Monagle: Updates in thrombosis In pediatrics: where are we after 20years? Hematology 2012
2. Sudha Parasuramanand Samuel Z.Goldhaber : Venous thromboembolism in children, Circulation 2006; 113:e12-e16
3. Lindsey A.Green, Neil A. Goldenberg : Deep vein thrombosis : thrombolysis in the pediatric population.
4. Todor Arsov,Daniela Miladinova,Mirko Spirovski:Factor V Leiden is associated with higher risk of deep venous thrombosis of large blood vessels, Croat Med J.2006:47:433-9
5. Khaldoon Shaheen,M.Chadi Alrais: Factor V Leiden:How great is the risk of venous thromb; ClevelandClinic Journal of medicine 2012
6. Бояновски Б.,Русева М.,Ганев В.:Prevalance of factor V Leiden and prothrombin 20210A variant in Bulgarian patients with pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis; Blood Coagul Fibrinolysis, 2001 dec;12(8):639-42
7. Ivanov P.,Komsa-Penkova R.,Kovacheva K.:Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism:early onset and reccurent incidences.Lung.2008;186(1):27-36
8. Guy Young, Manuela Albisetti,Marian Bonduel : Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children:a systemic review and meta-analysis in observational studies:Circulation 2008;118:1373-1382
9. E.Chalmers,V.Ganesen,Ri Liesner:Guideline on the investigation,management and prevention of venous thrombosis in children;British Journal of Haematology,154,196-207
10. Neil Goldenberg, Donadini M.P.,Kahn Susan R. Post-thrombotic syndrome in children : a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors, Heamologica, 2010:95(11)