

MAY-THURNERŮV SYNDROM V DĚTSKÉM VĚKU

MAY-THURNER SYNDROME IN CHILDHOOD

kazuistika

Michaela Vávrová¹
Václav Procházka¹
Daniel Czerný¹
Tomáš Jonszta²
Tamara Lhoťanová²

¹RDG ústav oddělení intervenční
neuroradiologie a angiologie FN,
Ostrava–Poruba

²Krevní centrum FN,
Ostrava–Poruba

Přijato: 30. 5. 2007

Korespondenční adresa:

MUDr. Michaela Vávrová
RGD ústav FN
17. listopadu 1790,
708 52 Ostrava
e-mail: michaela.vavrova@fnspo.cz

SOUHRN

Vávrová M, Procházka V, Czerný D, Jonszta T, Lhoťanová T. May-Thurnerův syndrom v dětském věku

Výskyt ileofemorální trombózy v dětském věku je vzácný. Autoři ve svém sdělení prezentují případ, kdy byla tato diagnóza spojena s přítomností vývojové anomálie systému pánevních žil – May-Thurnerova syndromu – charakterizovaného zúžením levostranné společné iliacké žíly v místě křížení s pravostrannou iliackou tepnou. Pacient byl léčen lokální trombolýzou v dávce 0,8 mg/h/24 h rt-PA (Actilyse) a implantací samoexpandibilního stentu Wallstent 14 × 100 mm do společné iliacké žíly vlevo. U pacienta byl následně prokázán familiární trombofilní stav s přítomností homozygotní mutace faktoru V^{Leiden} a byl indikován k doživotní antikoagulační léčbě. Neinvazivní dopplerovské vyšetření prokázalo optimální průchodnost hlubokého žilního systému levé dolní končetiny bez reziduální trombózy.

Klíčová slova: ileofemorální trombóza, May-Thurnerův syndrom, Leidenská mutace, lokální trombolýza, implantace stentu.

SUMMARY

Vávrová M, Procházka V, Czerný D, Jonszta T, Lhoťanová T. May-Thurner syndrome in childhood

The occurrence of deep ileofemoral thrombosis in children is rare. The authors present a case where aberration of the pelvic vein known as – May-Thurner syndrome become complicated with the deep ileofemoral thrombosis. May-Thurner syndrome is caused by left common iliac vein compression by the overlying right common iliac artery. The patient was treated with local administration of plasminogen activator in the dose of 0,8 mg/h/24 h and selfexpanding stent was placed into the left common iliac vein. Familial thrombophilia was discovered with the presence of factor V gene mutation – Leiden. Longlife anticoagulation therapy was recommended. Ultrasound follow-up confirmed patency of the pelvic veins without residual thrombosis.

Key words: ileofemoral thrombosis, May-Thurner syndrome, Leiden mutation, thrombolytic treatment, stent implantation.

ÚVOD

Žilní trombóza je závažné onemocnění. Na vzniku onemocnění se stále podílí Virchowova a Rokitsanského triáda popsaná přes 150 lety: porušení cévní stěny, aktivace koagulace, žilní stáza. Pro vznik žilní trombózy je nejdůležitější stav zvýšené srážlivosti krve a oblenění krevního toku. Výskyt tromboembolické nemoci v dětském věku je vzácný. Incidence výskytu žilní trombózy u zdravé dětské populace je 0,007 případů na 100 000 dětí, v případě hospitalizovaných dětí pak incidence tohoto onemocnění stoupá na 53 případů na 100 000 dětí (1). Z celkového počtu žilních trombóz v dětském věku je 5 % případů idiopatických a 95 % žilních trombóz je sekundárního původu. Nejzávažnějším rizikovým faktorem výskytu hluboké žilní trombózy v dětském věku je maligní onemocnění. Dalšími faktory způsobujícími výskyt žilní trombózy jsou traumata, prematurita, autoimunitní choroby, vrozená onemocnění srdce. Až v 10 % je hluboká žilní trombóza spojena s vrozenou poruchou koagulačního systému – trombofilním stavem (2). Jedná se hlavně o mutaci genů kódujících faktor V^{Leiden} (Leidenská mutace) a protrombin^{620210A}, hyperhomocysteinémii a dále autozomálně dědičný deficit antitrombinu III (AT III), deficit proteinu C a proteinu S (3).

May-Thurnerův syndrom se může podílet na vzniku hluboké žilní trombózy. V roce 1943 Erich a Krumbhaar provedli anatomickou pitvu 412 kadaverů a ve 23,8 % našli zúžení levé společné pánevní žíly. May s Thurnerem vyšetřili 430 kadaverů a na základě těchto vyšetření popsali v roce 1957 pánevní kompresní syndrom způsobený intimální hyperplazií a rozvojem stenózy iliacké žíly v místě křížení. Jejich hypotéza vycházela z iritace endotelu cévní stěny žíly na základě přenesených pulzací křížící tepny. Při dlouhodobém dráždění dochází tedy k neointimální hyperplazii, zúžení lumina tepny a v souvislosti s dehydratací, trombofilními stavy, kontraceptivy dochází k rozvoji hluboké žilní trombózy u dětí i dospělých (4, 5).

KAZUISTIKA

Obézní 13letý chlapec s váhou 106 kg a výškou 176 cm byl s anamnézou horečnatého průjemového onemocnění, kolapsem a bolestí na hrudi hospitalizován v únoru 2006 na dětském oddělení fakultní nemocnice. Během pobytu v nemocnici byla provedena základní vyšetření krve a snímek plic.

Z laboratorních nálezů byla zjištěna vyšší hladina CRP 80 mg/l a teplota 39,5 °C. Snímek plic neprokázal grafický korelát odpovídající podezření na plicní embolii. Scintigrafie plic embolii vyloučila. Po odeznění bolestí na hrudi a normalizaci teplot byl chlapec propuštěn do domácího ošetření. Z anamnézy dále vyplývají přetrvávající subfebrilie. Po týdnu při prohlídce otorinolaryngologa byl nasazen betalaktamát cefuroxim (Zinnat, Glaxo–Smith Kline, Velká Británie) pro diagnózu odeznívající sinusitidy. Téhož dne ve večerních hodinách byl pozorován nárůst objemu levé dolní končetiny, bolest a febrilie. Následujícího dne byl chlapec přijat na dětské oddělení FN Ostrava s podezřením na ileofemorální trombózu levé dolní končetiny. Klinicky byla končetina oteklá, lividní a bolestivá. Laboratorní vyšetření prokázalo leukocytózu $10,2 \times 10^9/l$, zvýšenou hladinu D-dimerů 1,5–1,8 µg/l. Byla indikována magnetická rezonance (MR-flebografie). Vyšetření prokázalo nepřítomnost průtoku ve vena iliaca externa a vena iliaca communis vlevo s podezřením na přítomnost hluboké žilní trombózy (HŽT) (obr. 1).

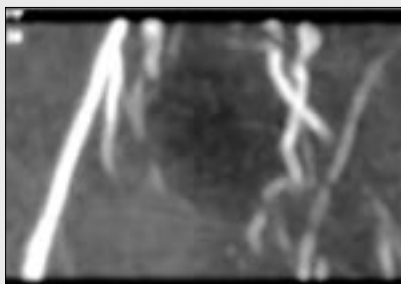
K vyloučení útlaku v malé pánvi, bylo indikováno CT vyšetření, které vyloučilo přítomnost expanzivního procesu v malé pánvi a stanovilo diagnózu ileofemorální trombózy (obr. 2).

Duplexní sonografické vyšetření stanovilo závěr obturační ileo-femorální trombózy s kolaterálním oběhem přes vena saphena magna, epigastrické žíly a vnitřní pánevní řečiště. Vena iliaca externa byla dilatována na 16 mm s inkompresibilním trombem stejně jako vena femoralis superficialis vlevo. Distálně byla detekována normální perfuze ve vena poplitea a kompresibilita žilní stěny. Byla doporučena flebografie se zavedením lokální trombolýzy z podkolenního přístupu. Pro podezření na vrozenou trombofilii bylo indikováno hematologické vyšetření chlapce a jeho rodiny.

POPIS INTERVENČNÍHO VÝKONU

V lokální anestezii byla pod sonografickou kontrolou provedena punkce podkolenní žíly a zavedeno pouzdro 5F Terumo (Radiofocus, Belgium). Aplikována dávka 5000 j nefrakcionovaného heparinu (Heparin, Zentiva) intravenózně. Flebografie potvrdila stagnaci kontrastní látky v hlubokém žilním systému v úrovni třísla a trombózu celého úseku pánevních žil až k ústí do vena cava inferior (obr. 3).

Katétr 4F Vertebral Aqua – Tempo (Cordis, Holandsko) s podporou hydrofilního vodiče prostoupil sraženinami pá-



▲ Obr. 1



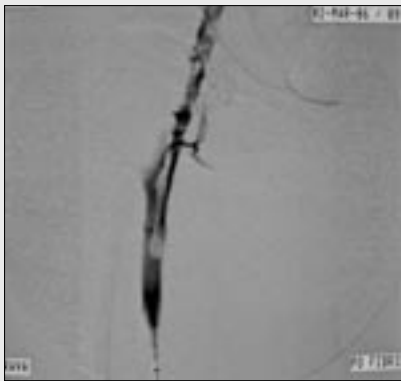
▲ Obr. 2

Obr. 1. MR-flebografie, absence levostranných žilních struktur, patrné naplnění kolaterálních větví vlevo

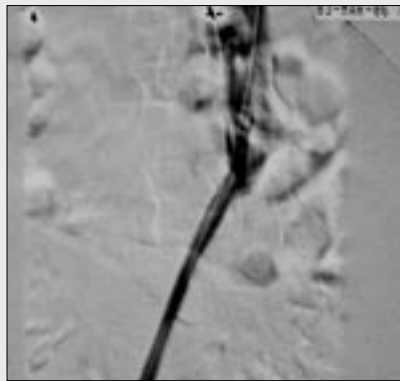
Fig. 1. MR venogram – absence of left-sided pelvic veins, filling of collateral veins on the left side

Obr. 2. CT vyšetření nativně (vyšetření provedeno pro vyloučení expanzivního procesu v oblasti malé pánve). Vyšetření prokazuje výrazně rozšířenou zevní pánevní žílu, bez přítomnosti extramurálních tlakových změn v pánvi.

Fig. 2. Unenhanced computed tomography (performed to exclude a mass in the pelvis). Markedly dilated external iliac vein, no pelvic mass noted.



▲ Obr. 3



▲ Obr. 4

Obr. 3. Flebografie LDK (poloha na břiše) – tromby v ileofemorálním přechodu, absence náplně pánevních žil při nástřiku z v. poplitea

Fig. 3. Venogram of left lower extremity (prone position) – ileofemoral thrombosis, no filling of pelvic veins, contrast agent administered via popliteal vein

Obr. 4. Kontrolní flebografie po implantaci stentu (Wallstent 14 x 10 mm Boston Scientific) do vena iliaca communis sinistra

Fig. 4. Venogram post left common iliac vein stent placement (Wallstent 14 x 100 mm, Boston Scientific)

nevních žil až do dolní duté žíly. Po Roadrunner vodiči (Extra – Support Wire Guick, Cook, Bjaeverskov Dánsko) byl zaveden trombolytický katétr Uni Fuse 4F-135-20 (AngioDynamics, Německo) s 20 cm perfuzním koncem, kterým byla následně aplikována lokální kontinuální trombolýza tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA) (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo) v dávce 0,8 mg/h/24 h a současně 500 j/h/24 h nefrakcionovaného heparinu do katétru a 500 j/h/24 h do pouzdra. Tato dávka byla stanovena v úvodu terapie dle váhy pacienta. Během léčby byl pacient hospitalizován na ARO- JIP dětské kliniky s kontrolou hodnot fibrinogenu a APTT ve 4hodinových intervalech. Kontrolní flebografie po 24 hodinách prokázala reziduální tromby v oblasti společné femorální žíly, zevní iliacké žíly a přetrvávající uzávěr společné iliacké žíly vlevo. Katétr byl posunut centrálně a dávka trombololytika zvýšena na 1 mg/h po dobu 24 hodin. Hodnoty fibrinogenu během prvních 24 hodin nevykazovaly signifikantní pokles o 50 %, dávky heparinu byly proto ponechány.

Po 48 hodinách prokázala kontrolní venografie stagnaci v úrovni společné a zevní pánevní žíly vlevo. Byla verifikována stenóza (loco typico) v místě křížení s pravostrannou společnou pánevní tepnou – obraz May–Thurnerova syndromu (6). Zavedeno pouzdro 10 F Terumo (Radiofocus, Belgie) a do stenózy implantován samoexpandibilní Wallstent 14 x 100 mm (Uni Endoprosthesis, Boston Scientific, Fre-

mont Kalifornie), který byl dodilatován balónkovým katétrem OptaPro 10 x 60 mm (Cordis, Holandsko) na tlaky 8 atm. ve 3 etážích. Kontrolní venografie vykazovala rychlý odtok kontrastní látky do dolní duté žíly bez stagnace (obr. 4).

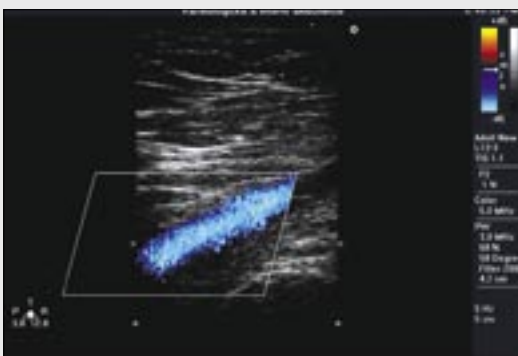
Lokální trombolýza a heparinizace byly ukončeny. Po kontrolním APTT po 3 hodinách bylo pouzdro z podkolenní žíly vytaženo. Následně byl podán nízkomolekulární heparin (LMWH) Enoxaparinum natrium (Clexane, Aventis Pharma, Francie) v dávce 0,8 ml 2x denně. V odpoledních hodinách jsme zahájili antikoagulační léčbu warfarinem natrium clathratum (Lawarin 5, Pliva-Lachema, Česká republika) v dávce 7,5 mg pro dietu za kontrol INR. Po měsíci od intervenční terapie kontrolní duplexní sonografie prokazuje fyziologické průtokové křivky levé dolní končetiny a pánevního řečiště bez známek reziduální trombózy (obr. 5).

Kontrolní vyšetření krve v průběhu 6 měsíců prokazují hodnoty INR v rozmezí 2–3 (7).

Hematologická vyšetření u chlapce potvrdila mutaci genu kódujícího faktor V^{Leiden} (Leidenská mutace) homozygot, PAI – 1 4G/4G, MTHFR (methylenetetrahydrofolát reduktáza) A1298C/negat, C677T/negat. Z rodičů byla vyšetřena pouze matka dítěte, u které byla prokázána mutace genu kódujícího faktor V^{Leiden} (Leidenská mutace) heterozygot, MTHFR 1298C/ heterozygot, otec vyšetření odmítl. Pacient má jednoho sourozence, 18letou sestru, která má Leidenskou mutaci v heterozygotní formě. U všech tří vyšetřených pacientů se jedná o vrozený trombofilní stav. Matka a dcera s heterozygotní formou mutace jsou ve zvýšené míře ohroženy trombembolickou nemocí a jejími komplikacemi a doživotní dispenzarizace je nutná. U chlapce je antikoagulační léčba indikována doživotně.

DISKUZE

Hereditární trombofilie jako vrozený rizikový faktor má podíl na vzniku trombózy ve venózním nízkotlakém řečišti a následné trombembolické nemoci (3). Některé mutace mají souvislost se vznikem trombotických komplikací i v arteriálním systému a způsobují těhotenské komplikace (opakované spontánní potraty ve 2. trimestru gravidity, porody mrtvých plodů bez jiné vyvolávající příčiny, těžké retardace plodů, preeklampsie a abrupce placenty). Mezi nejzávažnější faktory s prokázaným vlivem na rozvoj trombembolické choroby



▲ Obr. 5

Obr. 5. Duplexní sonografie zevní pánevní žíly při kontrole za 1 měsíc po léčbě

Fig. 5. Follow-up Doppler sonography of left external iliac vein one month later

patří mutace faktoru V^{Leiden} (mutace je v genu pro koagulační faktor V lokalizovaném na chromosomu 1q23, který kóduje klíčový enzym hemostázy proakcelerin). Frekvence této mutace u neselektované populace českých novorozenců byla stanovena 5 % a odpovídá evropskému etniku. Přítomnost mutace genu kódujícího faktor V^{Leiden} v heterozygotním stavu zvyšuje celoživotně riziko trombózy 8×, v homozygotním stavu dokonce až 80× (3).

Základní léčbou žilní trombózy je antikoagulační terapie, doplňovaná mobilizací, venotonickou léčbou a bandáží končetiny (7). V případě hluboké žilní trombózy v dětském věku je důležité akceptovat malého pacienta se všemi jeho specifiky (nespolupráce u malých dětí, odmítání léčby adolescenty, nutnost opakovaných venepunkcí při kontrolních vyšetřeních atd.).

Hemostatický systém v dětském věku je dynamický a vyvíjí se. U nedonošenců, novorozenců a dětí v batolecím věku je nutno zvažovat rozdílnou distribuci léčebných dávek heparinu a antikoagulancii v závislosti na objemu plazmy. U dětí je urychlená clearance heparinu a obtížnější se monitorují léčebné dávky (opakované venepunkce u malých dětí a adolescentů). Mléčná strava v batolecím věku ovlivňuje resorpci preparátů z trávicího systému, tabletová forma antikoagulačních preparátů ztěžuje léčbu malých dětí (8).

V zahraniční literatuře jsou doporučené bolusové dávky nefrakcionovaného heparinu 75–100 j/kg/h (rychlejší clearance heparinu u malých dětí). U dětí mladších 2 měsíců je dávka 28 j/kg/h, děti starší 2 měsíců 20 j/kg/h a u dětí starších 2 let 18 j/kg/h. LMWH jsou výhodné vzhledem k nižšímu riziku rozvoje trombofilie a osteoporózy indukované heparinem a umožňují kvalitnější sledování terapeutických hladin bez nutnosti je monitorovat intervenčními metodami. Terapeutické dávky LMWH jsou vázány na hladiny anti-Xa a dávka závisí na hmotnosti a věku dítěte (2). Při podávání trombolytické léčby se opět řídíme věkem a hmotnos-

tí pacienta (objem plazmy malých dětí snižuje terapeutickou dávku tkáňového aktivátoru plazminogenu rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim)).

U malých dětí vycházíme z terapeutických dávek rt-PA 0,1–0,6 mg/h + 10 j/kg/h nefrakcionovaného heparinu. U větších dětí (od 12 let) je dávkování obdobné jako u dospělých (2, 8).

ZÁVĚR

Při terapii HŽT v dětském věku je nutná mezioborová spolupráce pediatra, hematologa a intervenčního radiologa. Nevýhodou jsou malé zkušenosti s těmito stavy v raném dětském a adolescentním věku a z toho vyplývající chybění randomizovaných klinických studií, publikací malých souborů a dokonce i kazuistik (1, 5). V případě výskytu otoku levé dolní končetiny či rozvoje chronické žilní insuficience je nutno myslet na kompresi společné pánevní žíly a přítomnost May-Thurnerova syndromu. Za fyziologických podmínek tlak společné pánevní tepny nevede k intimální hyperplazii v žilním řečišti. V případě, že tlak tepny přesahuje fyziologické meze, dochází k intimální hyperplazii a k rozvoji stenózy. Tento stav se týká asi 10 % případů. Tato stenóza je ve většině případů latentní, ale v kombinaci s trombofilním stavem dochází k recidivujícím otokům levé dolní končetiny, rozvoji žilní insuficience a trombóze hlubokého žilního systému dolní končetiny s propagací do pánevního řečiště. V diagnostice tohoto stavu je přínosná duplexní sonografie, MR (MR-venografie), IVUS (intravaskulární ultrazvuk). Terapeutický přístup v léčbě tohoto syndromu by měl být invazivní. Jednou z možností je PTA žíly a implantace stentu endovaskulární cestou. V případě, že hematologické vyšetření prokáže přítomnost trombofilního stavu (deficit antitrombinu III), je indikována doživotní antikoagulační terapie (9–11).

LITERATURA

1. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108: 506–522.
2. Rhigini M, Le Gal G, Laroche JP. Diagnosis and treatment of thromboembolic events in pediatric. *J Mal Vasc* 2006; 3: 135–142.
3. Raušová E, Hadačová I, Macek M. Hereditární trombofilie – jeden z modelů molekulární medicíny. *Klin Biochem Metab* 2005; 2: 68–76.
4. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg* 1965; 52: 816–821.
5. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial Thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 1004–1008.
6. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957; 8: 419–427.
7. Krajina A, Peregrin JH, et al. Intervenční radiologie – Miniinvazivní terapie. Hradec Králové: Olga Čermáková 2005.
8. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; 126: 645–687.
9. Heniford BT, Senler SO, Olsofka JM, Carrillo EH, Bergamini (tm). May-Thurner syndrome: management by endovascular surgical techniques. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 482–486.
10. Chochola M, Vařejka P. Syndrom komprese pánevní žíly (Mayův-Thurnerův syndrom). Iliac compression syndrome (May-Thurner syndrome). *Kardiologická revue* 2002; 4: 269–272.
11. Taheri SA, Williams J, Powell S, et al. Iliacaval compression syndrome. *Am J Surg* 1987; 154: 169–172.