

ERITROCITAZĖ PASIREIŠKIMAS ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU SERGANČIAM PACIENTUI. KLINIKINIS ATVEJIS

Alma Neniškienė^{1,2}, Edita Taparauskienė^{1,2}, Neringa Taparauskaitė²

¹Kauno klinikinė ligoninė, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Raktažodžiai: eritrocitozė, tikroji policitemija, antrinė eritrocitozė.

Santrauka

Eritrocitozė yra apibrėžiama kaip būklė, kurios metu padidėja eritrocitų kiekis. Hemoglobinas paprastai būna daugiau negu 165 g/l moterims ir 185 g/l vyrams, hematokritas daugiau negu 48 proc. moterims ir 52 proc. vyrams. Eritrocitozė gali būti santykinė ar absoliuti, pirminė ar antrinė. Klinikinėje praktikoje svarbu įvertinti, kad širdies ydos, plaučių bei inkstų ligos, navikai gali sąlygoti eritrocitozės, sunkinančios paciento būklę, atsiradimą. Eritrocitozė gali daryti įtaką trombozėms, širdies nepakankamumui pasireikšti, todėl svarbu laiku ją nustatyti ir gydyti.

Pateikiamas 34 metų paciento, stacionarizuoto dėl įtariamo tromboflebito arba rožės, klinikinis atvejis. Pacientas prieš metus sirgo miokardo infarktu, buvo diagnozuotas lėtinis širdies nepakankamumas. Atlikus bendrą kraujo tyrimą nustatytas padidėjęs eritrocitų kiekis, hemoglobinas, hematokritas, diagnozuota eritrocitozė. Išsiaiškinta, kad eritrocitozė pacientui buvo nustatyta prieš metus, pacientas medikamentų nevartojo. Vyraujant širdies nepakankamumo požymiams įtariama antrinė eritrocitozė.

Įvadas

Esant eritrocitozei, padidėja eritrocitų kiekis, hemoglobinas (>165 g/l moterims ir >185 g/l vyrams), hematokritas (> 48 proc. moterims ir >52 proc. vyrams) [1]. Eritrocitozė gali būti santykinė ir absoliuti.

Santykinė eritrocitozė pasireiškia sumažėjus kraujo plazmos tūriui dėl dehidratacijos, vartojant diuretikus [2].

Absoliuti eritrocitozė skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirminės eritrocitozės metu veša kraujo ląstelių pirmtakiai. Antrinė eritrocitozė pasireiškia dėl padidėjusio eritropoetino kiekio. Jo kiekis gali padidėti kaip kompensacinis atsakas dėl sisteminės hipoksijos, lėtinių širdies, plaučių, inkstų ligų [3].

Apie 50 proc. atvejų eritrocitozė pasireiškia dėl šaluti-

nės ne hematologinės patologijos [1]. Nustačius eritrocitozės svarbu išsiaiškinti, ar eritrocitozė yra santykinė, ar absoliuti, pirminė ar antrinė, nes nuo to priklauso gydymo taktika. Tikroji policitemija gydoma taikant flebotomijas, mielosupresinį gydymą [4]. Gydant antrinę eritrocitozės, svarbu gydyti pagrindinę ligą, taip pat taikomos flebotomijos, gali būti reikalinga oksigenoterapija [5]. Diferencinei diagnostikai svarbus klinikinių požymių, šalutinių patologijų įvertinimas, eritropoetino kiekio nustatymas, deguonies saturacija, viršutinio pilvo aukšto echoskopija, JAK-2 mutacijos nustatymas [3].

Darbo tikslas: pristatyti klinikinį atvejį ir aptarti mokslinės literatūros duomenis apie eritrocitozės, pirminės ir antrinės eritrocitozės pasireiškimą bei diferencinę diagnostiką.

Klinikinis atvejis

34 metų pacientas M. Ž. šeimos gydytojo siuntimu pateko į LSMUL KK skubios pagalbos skyrių dėl kapšelio sutinimo ir skausmo, kojų patinimo ir paraudimo. Atlikti kraujo tyrimai: leukocitai – 6,15 x10⁹/l, neutrofilai – 52,1%, limfocitai – 28%, monocitai – 17,1%, eozinofilai – 2,1%, bazofilai – 0,7%, eritrocitai – 6,03 x10¹²/l, hemoglobinas – 194 g/l, hematokritas – 58,4%, MCV – 96,8 fl, MCH – 32,2 pG, MCHC – 332 g/l, RDW – 16,3%, trombocitai – 180 x10⁹/l, CRP – 51,96 mg/l, gliukozė – 4,56 mmol/l, kreatininas – 59 μmol/l, šlapalas – 1,2 mmol/l, kalis – 4,3 mmol/l, natris – 145 mmol/l. Atliktas skubus kojų venų ultragarsinis tyrimas: abipus kojose ryški poodinių minkšųjų audinių edema, dėl ryškios edemos šlauninės venos abipus matomos tik viršutiniame trečdalyje, spūdzios, kraujotaka registruojama; pakinklinė vena spūdi, kraujotaka registruojama. Ultragarinio tyrimo metu kapšelio poodiniai minkštieji audiniai ryškiai edemiški, tarp dangalų matomi iki 0,5 cm storio skysčio ruoželiai, ribotų skysčio sankaupų nematyti, abipus sėklidės homogeniškos, kraujotaka registruojama. Konsultavus chirurgui, įtarta abiejų kojų rožė, rekomenduotas tolimesnis gydymas infekcinių ligų ar dermatologijos skyriuje.

Pacientas GMP pervežtas į KKL priėmimo skyrių, konsultuotas infektologo. Edemos kojose palaipsniui progred-

suoja apie 2 mėnesius, vargina dusulys fizinio krūvio metu. Hemoglobinas per 180 g/l yra metus laiko, prieš mėnesį dėl įtariamą PATE daryta krūtinės ląstos KT - PATE nepatvirtinta. Prieš metus pacientas sirgo miokardo infarktu, ambulatoriškai skirtų medikamentų nevartojo, rūko, saikingai vartoja alkoholį. Apžiūros metu rasta: pacientas hipersteninės kūno sandaros (KMI 32 kg/m²), oda ir gleivinės raudonai cianozinio atspalvio. Ryški edema kojose, kapšelyje ir apatinėje pilvo sienos dalyje. Širdies veikla ritmiška, ŠSD - 100 k./min., AKS - 126/80 mmHg, KD - 18 k./min. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, apatinėse dalyse abipus išklausa drėgnų karkalų. SpO₂ be papildomo deguonies 82%. Temperatūra - 37,5°C. Vyraujant kardiopulmoninio nepakankamumo požymiams, pacientas tolimesniam ištyrimui ir gydymui stacionarizuotas į vidaus ligų diagnostikos skyrių. Negalint atmesti bakterinės odos infekcijos, rekomenduotas antibakterinis gydymas cefazolinu į veną.

Pacientas stacionarizuotas į vidaus ligų diagnostikos skyrių. Atliktas troponino I tyrimas dėl EKG stebimų bifazių T V₁₋₃ derivacijose. Troponinas I – 0,033 μg/l (neigiamas). Budinčio gydytojo preliminari diagnozė: IŠL. Senas MI. Stabili 2 kl. KA. III° lėtinis ŠN. Diferencijuojama kojų rožė ir tromboflebitas. Skirtas gydymas ilgo veikimo nitratais, kilpiniais diuretikais per os ir į veną, cefazolinu 4 g per parą į veną.

Dėl stebėtos eritrocitozės pacientas konsultuotas hematologo. Vyraujant širdies nepakankamumo požymiams įtariama antrinė eritrocitozė, patarta neskirti hidroksikarbamido, tęsti širdies nepakankamumo gydymą diuretikais, gydymą papildyti aspirinu, ligonį nukreipti planinei hematologo konsultacijai.

Po 13 valandų gydymo stacionare pacientas eidamas staiga nukrito. Gydytojo konstatuota klinikinė mirtis, pradėtas gaivinimas, vėliau tęstas reanimacinės komandos. Gaivinimas buvo efektyvus, EKG - sinusinis ritmas, ventiliuojant DPV aparatu, pacientas pervežtas į suaugusiųjų intensyvios terapijos ir reanimacijos skyrių. Rentgenologiškai diagnozuoti polisegmentiniai infiltraciniai pakitimai dešiniajame plautyje, skystis pleuros ertmėje abipus, plaučių edema. Biocheminiame kraujo tyrime: D - dimerai – 2,67 μg/ml, B - natiruretinis peptidas - 378 pg/ml, CRB – 270,1 mg/l, kita - norma. Atlikta bronchoskopija, bronchų išplovų ir kraujo pasėliuose bakterijų augimo neaptikta. Atlikus krūtinės ląstos KT duomenų už masyvią PATE nepakako. Pilvo organų echoskopija be pakitimų. Antibakterinis gydymas cefozolinu keistas į ceftriaksoną 2 g 2 k./d. į veną (iš viso 68 g) ir gentamiciną 240 mg 1 k./d. į veną (iš viso 3,36 g). 10 dienų skirti kilpiniai diuretikai, visą laiką skirtas mažos molekulinės masės heparinas Fraxiparine.

Per 14 gydymo SRITS parų paciento būklė stabilizavosi.

Diurezė svyravo 2,6 - 8 l/p., paciento svoris sumažėjo 12 kilogramų, išnyko edemos pilve, kapšelyje ir kojose, rezorbuosi infiltraciniai pakitimai plaučiuose, skystis pleuros ertmėje. Perkėlus į vidaus ligų diagnostikos skyrių, toliau tęstas antibakterinis gydymas, skirtas torazemidas 20 mg 1 k./d. per os, spironolaktonas 100 mg 1 k./d. per os, rivaroksabanas 20 mg 1 k./d. per os, kineziterapija. Funkciniais kvėpavimo mėginiais nustatyta I° restrikcija ir vidutinių bei stambių bronchų pralaidumo sutrikimas. Žymiai sumažėjo kvėpavimo funkcijos nepakankamumo ir širdies nepakankamumo požymiai, CRB sumažėjo iki 20,6 mg/l, paciento oda išliko raudonai violetinio atspalvio. Kraujo tyrime: eritrocitų - 6,78*10¹²/l, hemoglobinas - 206 g/l, hematokritas – 64,5%, leukocitų – 8,3 x10⁹/l, trombocitų – 186 x10⁹/l.

Po 21 paros gydymo stacionare pacientas išrašytas nukreipiant skubiai hematologo konsultacijai dėl ryškios eritrocitozės, indikacijų flebotomijai.

Diskusija

Eritrocitozė yra apibrėžiama kaip būklė, kurios metu padidėja eritrocitų kiekis. Hemoglobinas paprastai būna daugiau negu 165 g/l moterims ir 185 g/l vyrams, hematokritas daugiau negu 48 proc. moterims ir 52 proc. vyrams [1]. Skiriama santykinė ir absoliuti eritrocitozė.

Santykinė eritrocitozė pasireiškia sumažėjus kraujo plazmos tūriui dėl dehidratacijos, vartojant diuretikus. Tuomet nėra stebimas ląstelių skaičiaus padidėjimas, tačiau pastoviai sumažėjęs plazmos tūris gali turėti įtakos kraujo klampumui, tškmei ir audinių aprūpinimui krauju [2].

Absoliuti eritrocitozė skirstoma į pirminę ir antrinę. Tikroji policitemija – tai pirminė įgyta eritrocitozė, kurios metu dėl mutacijos kamieninėje kraujodaros ląstelėje kaulų čiulpuose veša kraujo ląstelių pirmtakai. Jos metu padidėja ne tik eritrocitų, hemoglobino kiekis bei hematokritas, bet ir trombocitų bei neutrofilinių granulocitų kiekis – tai nustatoma maždaug pusei sergančiųjų tikrąja policitemija [6].

Apie 50 proc. atvejų eritrocitozė pasireiškia dėl gretutinės ne hematologinės patologijos [1]. Antrinė eritrocitozė dažniausiai pasireiškia dėl padidėjusio eritropoetino kiekio. Jo kiekis gali padidėti kaip kompensacinis atsakas dėl sisteminės hipoksijos, esant lėtinėms plaučių ligoms, širdies ydoms (Falo tetradą, atviras arterinis latakas), hipoventiliacijai dėl miego apnėjos, taip pat sergant inkstų ligomis: inkstų policistozė, hidronefroze [3]. Didelę įtaką eritrocitozei atsirasti turi rūkymas [3]. Eritropoetinas skatina eritropozę, taip stengiamasi užtikrinti pakankamą audinių aprūpinimą deguonimi. Eritropoetino kiekio padidėjimas taip pat gali pasireikšti dėl navikų: hepatoceliulinės karcinomos, inkstų navikų, smegenėlių hemangioblastomos, meningiomos ir kitų [7].

Europoje sergamumas pirmine absoliučia eritrocitoze remiantis skirtingais registrais varijuoja nuo 0,4 iki 2,8 atvejų 100 tūkst. gyventojų [8]. Antrinės absoliučios eritrocitozės atvejai yra dažnesni, tačiau tikslų paplitimą sunku įvertinti.

Tikraja policitemija sergantys pacientai gali neturėti nusiskundimų, tačiau gali pasireikšti nuovargis, odos niežulys, dusulys, galvos svaigimas, regos sutrikimai, eritromelalgija. Gali būti trombozė, kraujavimas, splenomegalija, pletora [6]. Pacientai, kuriems nustatoma antrinė eritrocitozė, dažniausiai neturi ryškių nusiskundimų, tačiau dėl padidėjusio kraujo klampumo bei eritrocitų kiekio gali pasireikšti simptomai, susiję su išemija bei tromboze [9]. Pacientai skundžiasi nuovargiu, silpnumu, galvos ir krūtinės skausmu [1]. Dažniausiai dominuoja pagrindinės ligos simptomatika [6].

Tikroji policitemija diagnozuojama remiantis didžiaisiais ir mažaisiais kriterijais. Didieji kriterijai yra hemoglobinas vyrams daugiau 185 g/l, moterims 165 g/l ir JAK-2 mutacija. Mažieji: nustatyta visų trijų hematopoezės eilių hiperplazija atlikus kaulų čiulpų biopsiją, sumažėjęs eritropoetino kiekis serume bei endogeninių eritroidinių kolonijų formavimasis in vitro [10].

Antrinės eritrocitozės diagnostikai svarbi detali anamnezė ir klinikinis ištyrimas, siekiant išsiaiškinti eritrocitozės priežastį. Svarbu įvertinti paciento trombozių anamnezę, miego apnėjos pasireiškimą, lėtines kvėpavimo sistemos ligas, galinčias lemti lėtinę hipoksemiją, širdies ydas, inkstų ligas, rūkymą, medikamentų (tirozinkinazės inhibitorių, androgenų) vartojimą [1].

Eritrocitozės priežastį galima diferencijuoti pagal eritropoetino kiekį. Pirminei eritrocitozei būdingas sumažėjęs, o antrinei dėl hipoksijos – padidėjęs eritropoetino kiekis [5]. Taip pat svarbu nustatyti JAK-2 mutaciją, kuri yra vienas iš didžiųjų tikrosios policitemijos diagnostikos kriterijų. Įtariant eritrocitozę dėl inkstų ar kepenų navikų, atliekama viršutinio pilvo aukšto echoskopija ir biocheminiai tyrimai. Įtariant eritrocitozę dėl esančios hipoksijos, matuojama deguonies saturacija. Arterinio kraujo $pO_2 < 80$ mmHg ir O_2 saturacija $< 90-95$ proc. yra būdinga antrinei eritrocitozei dėl hipoksijos [3].

Pirminės ir antrinės eritrocitozės komplikacijos yra panašios: trombozė, širdies nepakankamumas [5]. Nustatyta, kad antrinė eritrocitozė yra svarbus faktorius venų trombozei atsirasti, kai kartu yra kiti rizikos veiksniai, pavyzdžiui, nutukimas [11]. Tikroji policitemija gali komplikotis mielofibroze ir ūmine leukemija [4].

Pirminės ir antrinės eritrocitozės gydymas skiriasi. Tikroji policitemija gydoma atsižvelgiant į trombozių atsiradimo riziką. Pacientams, kurie turi mažą trombozių atsiradimo riziką, dažniausiai skiriamos flebotomijos bei aspirinas, tačiau didelės rizikos pacientams kaip pirmo pasirinkimo

gydymas skiriamas ir hidroksikarbamidas arba interferonas alfa [4]. Nustačius, kad tikrajai policitemijai atsirasti svarbi JAK-2 mutacija, atrastas JAK1/JAK2 inhibitorius ruxsoltinibas [3]. Jis gali būti skiriamas kaip antro pasirinkimo gydymas didelės rizikos pacientams, esant masyviai splenomegalijai arba jei hidroksikarbamidas yra neveiksmingas ar netoleruojamas [12].

Gydant antrinę eritrocitozę, atsiradusią dėl hipoksijos, svarbu pasirinkti gydymą, kuris užtikrintų tiek adekvatų audinių aprūpinimą deguonimi, tiek normalų kraujo klampumą [13]. Oksigenoterapija gali būti taikoma, kai eritrocitozė yra sukelta plaučių ligų. Taip pat svarbu gydyti pagrindinę ligą.

Vienas svarbiausių eritrocitozės gydymo būdų – flebotomija. Šis metodas taikomas pirminės eritrocitozės gydymui, o antrinė eritrocitozė gydoma taikant šį būdą, jei ji yra atsiradusi dėl lėtinių plaučių ligų ar širdies ligų [14]. Antrinės eritrocitozės atveju indikacijos flebotomijai ir tikslinis hematokritas priklauso nuo pagrindinės ligos [5]. Plaučių ligomis sergantys pacientai, kuriems pasireiškia simptomai, susiję su padidėjusiu kraujo klampumu, arba hematokritas yra didesnis nei 56 proc., turėtų būti gydomi taikant flebotomiją, kad hematokritas būtų sumažintas iki 50-52 proc. [14] Gydant sergančius širdies ligomis reikia atsižvelgti į simptomų pasireiškimą – pilvo, krūtinės skausmą, nuovargį, silpnumą, galvos skausmą, sutrikusį regėjimą. Šiems pacientams dažnai reikalinga izovoliuminė flebotomija bei geležies preparatų skyrimas [15]. Tikslinis hematokritas šiems pacientams priklauso nuo individualaus atvejo. Be tradicinės flebotomijos, taikoma ir eritrocitoaferezė. Metodas leidžia pašalinti reikiamą kiekį eritrocitų, nekeičiant kraujo tūrio. Taip pat antrinei eritrocitozei esant širdies ydoms gydyti yra aprašytas ir gydymas hidroksikarbamidu, kuris dažniausiai vartojamas tikrajai policitemijai gydyti vyresnio amžiaus pacientams [16].

Išvados

1. Dažnai eritrocitozė pasireiškia dėl šalutinės ne hematologinės patologijos.

2. Klinikinėje praktikoje svarbu įvertinti, kad širdies ydos, nepakankamumas, plaučių bei inkstų ligos, navikai gali sąlygoti eritrocitozės, sunkinančios paciento būklę, atsiradimą, todėl svarbu tinkamai gydyti šias ligas.

3. Eritrocitozė gali komplikuoti paciento būklę, todėl svarbu laiku ją nustatyti ir gydyti. Ši būklė gali daryti įtaką miokardo infarktui, širdies nepakankamumui bei klinikinei mirčiai jauname amžiuje pasireikšti.

Literatūra

1. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *European Journal of Internal*

- Medicine 2016;26(5):297-302.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.007>
2. Jang G, Choi DR, Jung HA, Kim J-H, Kim JH. et al. Analysis of patients with erythrocytosis in a single center: comparison between polycythemia vera and non-polycythemia vera. *IntJ ClinExp Med* 2016;9(2):4599-4604.
 3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015; 90(2):162-173.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23895>
 4. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015; 94(6):901-910.
<https://doi.org/10.1007/s00277-015-2357-4>
 5. Galeas JN, Tegla C, Sukrithan V, Verma A, Goel S. Cardiovascular accidents and increased hemoglobin: secondary erythrocytosis compared to primary polycythemia vera. *Blood* 2015;126(23):5186.
 6. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(2):12.
<https://doi.org/10.1007/s11864-018-0529-x>
 7. McMullin MF. Secondary erythrocytosis. *Hematology* 2014; 19(3):183-184.
<https://doi.org/10.1179/1024533214Z.000000000263>
 8. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology* 2014; 92(4):289-297.
<https://doi.org/10.1111/ejh.12256>
 9. Giri S, Mehta KD, Bhatt VR. Secondary polycythemia and the risk of venous thromboembolism (vte) among hospitalized patients in the United States. *Blood* 2016;128(22):1427.
 10. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4(1):33-40.
<https://doi.org/10.1007/s11899-009-0005-6>
 11. Nadeem O, Gui J, Ornstein DL. Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19(4):363-6.
<https://doi.org/10.1177/1076029612460425>
 12. Tefferi A. Diagnostic approach to the patient with polycythemia. In: Schrier SL, ed. *Up-to-Date* [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2018 [cited 18 Apr 2018]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
 13. Singh GV, Prasad R, Kant S, Kumar S, Verma N, Prakash V. et al. Effects of pulmonary rehabilitation on secondary polycythemia in stable chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology* 2014; 1(2):157-160.
<https://doi.org/10.4103/2348-8093.137420>
 14. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus.* 2014; 12(1):75-83.
 15. Bulbul A, Araujo-Mino EP, Huber M, Bautista A, Thein KZ. et al. Serious cardiovascular events and clinical outcomes in secondary polycythemia: efficacy of conventional phlebotomy and proposed hematocrit target. *Blood* 2017;130(1):4751.
 16. Podoltsev NA, Zhu M, Zeidan A, Wang R, Davidoff AJ. et al. The impact of phlebotomy and hydroxyurea on survival and risk of thrombosis among older patients with polycythemia vera. *Blood* 2017;130(1):354.

A CASE REPORT OF A PATIENT WITH ERYTHROCYTOSIS AND CHRONIC HEART FAILURE

A. Neniškienė, E. Taparuskienė, N. Taparuskaitė

Key words: erythrocytosis, secondary erythrocytosis, polycythemia vera.

Summary

Erythrocytosis is a condition in which red blood cell count is elevated, hemoglobin is > 165 g/l in women and >185 g/l in men and hematocrit is > 48% in women and >52% in men. Erythrocytosis is classified as relative or absolute and primary or secondary condition. It can develop secondary to congenital and acquired heart defects, pulmonary and renal diseases, oncologic diseases and aggravates the patient's medical condition. Erythrocytosis can increase risk of arterial and venous thrombosis, heart failure and other conditions, therefore early diagnosis and treatment of this condition is necessary.

We present a clinical case of a 34-year-old male who was admitted to the hospital with clinically suspected thrombophlebitis or erysipelas. The patient had a myocardial infarction a year ago and was diagnosed with chronic heart failure. A complete blood count revealed an increase in red blood cells, hemoglobin and hematocrit levels, therefore erythrocytosis was diagnosed. It was found out that erythrocytosis had been diagnosed a year ago but the patient had not been taking any medications for the condition. Secondary erythrocytosis was suspected due to underlying heart condition.

Correspondence to: editatap@gmail.com

Gauta 2018-03-18