

Postępowanie okołoperacyjne u chorych z niedoborem czynnika XII w kardiochirurgii — opisy dwóch przypadków

Perioperative management of cardiac surgery patients with factor XII deficiency — two case reports

Przemysław Rygał¹, Alicja Kuc²

¹Klinika Kardiochirurgii i Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii II,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

²Klinika Kardiochirurgii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Abstract

This paper presents two patients with factor XII deficiency, a rare coagulation disorder, who successfully underwent surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) in Cardiac Surgery Clinic of the 4th Military Clinical Hospital in Wrocław. Diagnosis, intra- and postoperative course as well as proposed management strategy are described.

Key words: cardiopulmonary bypass (CPB), factor XII, coagulation system, fibrinolysis

Słowa kluczowe: krążenie pozaustrojowe (CPB), czynnik XII, układ krzepnięcia, fibrynoliza

Anestezjologia Intensywna Terapia 2012, tom XLIV, nr 4, 244–247

Czynnik XII, zwany czynnikiem Hagemana, należy do enzymów rozpoczynających kaskadowy proces krzepnięcia krwi. Głównym zaburzeniem w badaniach laboratoryjnych, które wyróżnia osoby z niedoborem tego czynnika, jest bezobjawowe wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT, *activated partial thromboplastin time*). Zaburzenie to występuje stosunkowo rzadko (1/1 000 000 osób). Kwalifikacja chorych do zabiegu kardiochirurgicznego w krążeniu pozaustrojowym (CPB, *cardiopulmonary bypass*) stanowi potencjalny problem z powodu trudności w monitorowaniu przeciwwkrzepliwego działania heparyny oraz możliwych tendencji prozakrzepowych w okresie pooperacyjnym związanych z upośledzeniem procesów fibrynolizy [1].

Dotychczasowy podział procesu krzepnięcia na tor zewnętrzny i wewnętrzny został w ostatnim czasie znacznie zmodyfikowany. Układowi zewnętrznemu, zależnemu od czynnika VII, przypisano obecnie rolę nadrzędną w procesie krzepnięcia, natomiast układ wewnętrzny, zależny od czynnika XII, zyskał rolę pomocniczą, modulującą. Współczesna teoria krzepnięcia

krwi dzieli ten proces na 3 fazy: indukcji, wzmocnienia oraz fazę efektorową. W fazie indukcji dochodzi do odsłonięcia czynnika tkankowego i połączenia go z jego kofaktorem — czynnikiem VIIa, a następnie aktywacji przez ten kompleks czynnika IX. W fazie wzmocnienia, na zasadzie dodatnich sprzężeń zwrotnych, czynnik IXa i jego kofaktory tworzą kompleks, zwany tenazą, który aktywuje czynnik X. Z kolei czynnik Xa ze swoimi kofaktorami stanowi kompleks protrombinazy, która proteolitycznie przekształca protrombinę w trombinę. W fazie efektorowej, przy udziale trombiny, od fibrynogenu zostają odszczepione monomery fibryny, które następnie polimeryzują, tworząc włóknik. Czynnik XII jest aktywowany w momencie kontaktu kompleksu czynnika XII, XI, prekalkireiny i wielkocząsteczkowego kininogenu z ujemnie naładowaną powierzchnią. W kaskadowych reakcjach procesu krzepnięcia czynnik XIIa pełni dwojaką rolę. Może on aktywować czynnik XI, który następnie aktywuje czynnik IX (dawny układ wewnętrzny), jest to jednak rola marginalna. Większe znaczenie ma przekształcanie przez aktywny czynnik XII plazminogenu w plazminę i zapoczątk-

kowywanie w ten sposób procesu fibrynolizy. W organizmie człowieka procesy krzepnięcia i fibrynolizy znajdują się stale w układzie chwiejnej równowagi, dlatego niedobór czynnika XII może potencjalnie prowadzić do zwiększonego ryzyka zakrzepicy [2].

Celem doniesienia jest opis postępowania z chorymi poddanymi zabiegom kardiochirurgicznym z użyciem CPB, u których stwierdzono niedobór czynnika XII układu krzepnięcia.

OPIS PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1

Mężczyzna 54-letni (masa ciała 78 kg, wzrost 176 cm), po przebytych trzykrotnie zawałach serca ściany przedniej i bocznej (frakcja wyrzutowa lewej komory serca 60%) został zakwalifikowany do planowego zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) w CPB. W powszechnie stosowanej skali ryzyka operacji kardiochirurgicznych EuroSCORE [3] uzyskał 0 punktów (małe ryzyko). Trzy lata wcześniej wynik rutynowego badania układu krzepnięcia ujawnił u niego wydłużenie APTT do 112 s, pozostałe wskaźniki układu krzepnięcia mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Wynik poszerzonego badania układu krzepnięcia wykazał następujące wartości: czynnik XII 1%, czynnik VIII 111%, czynnik IX 139%, czynnik XI 145%. W dniu poprzedzającym zaplanowaną operację wykonano ponowne badania układu krzepnięcia oraz oznaczono poziom czynnika XII (tab. 1). Z uwagi na brak doświadczeń własnych z takim zaburzeniem postępowanie okołoperacyjne oparto na metodzie Wallocka i wsp. [4] opisaną w 1995 roku. Polega ona na podawaniu świeżo mrożonego osocza przed zastosowaniem CPB, w celu uwiarygodnienia wyników badania czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*).

Przed indukcją znieczulenia u chorego wykonano pomiar ACT, który wyniósł 207 s, po indukcji znieczulenia 216 s. Po przetoczeniu jednej jednostki osocza świeżo mrożonego (220 mL), wartość ACT wynosiła 185 s. Następnie podano 250 mg heparyny, uzyskując wartość

ACT 691 s. Po kolejnej jednostce osocza świeżo mrożonego (220 mL) czas ten, mierzony 5 min od jej podania, wyniósł 509 s. W momencie rozpoczęcia procedury CPB wartość ACT wynosiła 641 s. W czasie CPB, w następstwie podania dodatkowej dawki 50 mg heparyny, ACT wyniósł 630 s. Kolejny pomiar wykonany podczas zabiegu osiągnął wartość powyżej 1000 s. Po zakończeniu operacji i CPB oraz podaniu 250 mg siarczanu protaminy zmierzony ACT wyniósł 175 s.

Czas CPB wyniósł 84 min, a czas zacisku aorty 50 min.

Drenaż pooperacyjny w dobie zabiegu nie przekroczył 1250 mL. W pierwszej dobie pooperacyjnej uzyskano normalizację parametrów układu krzepnięcia (tab. 1). W przebiegu pooperacyjnym nie obserwowano powikłań zakrzepowych, chory został wypisany na oddział kardiologii w 2. dobie pooperacyjnej, w stanie dobrym.

PRZYPADEK 2

Mężczyzna 73-letni (masa ciała 96 kg, wzrost 164 cm) po przebytych 3 tygodnie wcześniej zawał serca NSTEMI (*non-ST segment elevation myocardial infarction*). Obciążony nadciśnieniem tętniczym, napadowym migotaniem przedsionków, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, cukrzycą typu 2, po przebytych usunięciu raka jasnokomórkowego nerki lewej został zakwalifikowany do zabiegu CABG. Wartość frakcji wyrzutowej serca wynosiła 55%. W skali EuroSCORE uzyskał 7 pkt. (duże ryzyko) [3]. Wyniki rutynowych badań układu krzepnięcia wykonanych w dniu zawału ujawniły wydłużenie APTT do 61 s, przy pozostałych wskaźnikach układu krzepnięcia w granicach wartości referencyjnych. Chory nie przyjmował leków przeciwplatekcyjnych, a od 5 dni otrzymywał podskórnie enoksaparynę w dawce 80 mg raz dziennie.

W dniu poprzedzającym operację wykonano poszerzone badanie układu krzepnięcia (tab. 2). Do oceny procesu tworzenia skrzepu wykorzystano dodatkowo tromboelastografię [5, 6] — jedynym zaburzeniem obecnym w obu testach EXTEM (*intrinsicly activated thromboelastometry*) i INTEM (*extrinsicly activated thromboelastometry*) było wydłużenie czasu krzepnięcia (tab. 3), co su-

Tabela 1. Wyniki badania układu krzepnięcia krwi (przypadek 1)

Parametr (wartości referencyjne)	Przed operacją	Po operacji
Czynnik XII (50–150%)	9	19
APTT (24–36 s)	45,7	38,9
PT (78–120%)	92	90
INR (0,8–1,2)	1,05	1,1
Fibrynogen (2–4 g L ⁻¹)	3,5	4,1
D-dimery (0–0,25 µg mL ⁻¹)	0,16	0,38

Tabela 2. Wyniki badania układu krzepnięcia krwi (przypadek 2)

Parametr (wartości referencyjne)	Przed operacją	Po operacji
Czynnik XII (50–150%)	21	Nie oznaczano
APTT (24–36 s)	121,3	50,1
INR (0,8–1,2)	1,18	1,42
Fibrynogen (2–4 g L ⁻¹)	3,1	Nie oznaczano
D-dimery (0–0,25 µg mL ⁻¹)	0,12	Nie oznaczano

Tabela 3. Wyniki tromboelastografii (przypadek 2)

Parametr (wartości referencyjne)	Przed krążeniem pozaustrojowym krwi	Po krążeniu pozaustrojowym krwi
Czas krzepnięcia		
test EXTEM (38–79 s)	120	108
test INTEM (100–240 s)	367	285
Czas tworzenia się skrzepu		
test EXTEM (34–159 s)	57	113
test INTEM (30–110 s)	75	134
Kąt α		
test EXTEM (63–83)	78	71
test INTEM (70–83)	75	64
Maksymalna stabilność skrzepu (50–72 mm)		
test EXTEM	68	55
test INTEM	61	50
Maksymalna liza skrzepu (0–15%)		
test EXTEM	15	21
test INTEM	15	20

gerowało niedobór czynników krzepnięcia lub obecność leków przeciwkrzepliowych, których chory nie przyjmował.

W okresie poprzedzającym bezpośrednio indukcję znieczulenia wykonano pomiar ACT, który wyniósł 193 s. Przed rozpoczęciem CPB podano 2 jednostki osocza świeżo mrożonego (529 mL). Po 5 min oznaczono ACT — 167 s. Następnie podano 300 mg heparyny, co wydłużyło ACT do 533 s. Po rozpoczęciu CPB zmierzona wartość ACT to 620 s. W czasie zabiegu nie podawano kolejnych dawek heparyny, jednak z powodu niskich wartości hematokrytu przetoczono jedną jednostkę koncentratu krwinek czerwonych. Po zakończeniu CPB i neutralizacji działania heparyny siarczanem protaminy uzyskano wartość ACT 152 s. Wynik wykonanego ponownie badania tromboelastograficznego ujawnił wydłużenie czasu krzepnięcia krwi jak również zwiększoną licę skrzepu, co mogło świadczyć o dobrym wyrównaniu niedoboru czynnika XII podażą osocza. W teście INTEM wydłużony też był czas formacji skrzepu, wskazujący na możliwe zaburzenie czynności płytek, niedobór fibrynogenu lub zaburzoną polimeryzację fibryny (tab. 3).

Czas CPB wyniósł 136 min, czas zacisku aorty 71 min. Czas krzepnięcia po aktywacji oznaczony po zakończeniu zabiegu osiągnął wartość 151 s, APTT 50,1 s, INR 1,42 (tab. 2). Drenaż pooperacyjny w dobie zabiegu wyniósł 1480 mL. W tym czasie podano dodatkowo 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych i 6 jednostek osocza świeżo mrożonego. Przebieg pooperacyjny niepowikłany i chory został wypisany na oddział kardiologii w 4. dobie pooperacyjnej w stanie ogólnym dobrym. U niego również nie obserwowano powikłań zakrzepowo-zatorowych.

DYSKUSJA

Przedstawiona w pracy metoda postępowania [4], polegająca na przetaczaniu chorym z niedoborem czynnika XII osocza świeżo mrożonego przed wdrożeniem poza-

ustrojowego krążenia krwi, w celu uzyskania możliwych do interpretacji śródoperacyjnych wartości ACT, została zastosowana z pełnym powodzeniem. Postępowanie takie zapobiegło także występowaniu powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym poprzez wpływ na układ fibrynolizy, upośledzony u osób z niedoborem czynnika XII. Podaż osocza świeżo mrożonego koryguje bowiem to zaburzenie. Inni autorzy preferują w podobnych przypadkach stosowanie heparyny w dawkach od 300 do 500 j. kg^{-1} (wartości porównywalne do podanych przez autorów niniejszego doniesienia), nie odnosząc się jednak do pomiarów ACT podczas CPB [1, 7].

W celu bezpiecznej i miarodajnej kontroli krzepliwości krwi w czasie CPB stosowane są także oznaczenia stężenia heparyny we krwi oraz pomiar czasu trombinowego po podaniu heparyny, niezależnego od czynników krzepnięcia, który u chorych z niedoborem czynnika XII nie jest wydłużony [7]. Istnieją również poglądy, że czynnik XII nie ma istotnego znaczenia w procesie krzepnięcia, odgrywa zaś znamioną rolę w procesie fibrynolizy, a jego niedobór powoduje upośledzenie wytwarzania plazminy z plazminogenu, co może powodować wykrzepianie wszczepionych pomostów naczyniowych [8]. W materiale własnym w żadnym z opisanych przypadków nie obserwowano tego typu zaburzeń.

Zastosowane metody postępowania okazały się bezpieczne dla chorych, którzy zostali wypisani z oddziału pooperacyjnego w standardowym terminie, nie wymagali reoperacji, nie mieli powikłań zakrzepowych manifestujących się zawałem okołoperacyjnym czy zakrzepicą obwodową we wczesnym okresie po wykonanej procedurze. U obu chorych notowano w dobie zabiegu wzmożony drenaż z klatki piersiowej. Drugi z opisywanych chorych wymagał dodatkowego podawania koncentratu krwinek czerwonych i osocza. Być może dałoby się tego uniknąć, stosując dodatkowe

dawki siarczanu protaminy lub kwasu traneksamowego albo nawet preparat płytek krwi, jak sugerowałyby wyniki tromboelastografii po CPB. Odstąpiono od takiego działania, z uwagi na ryzyko nadkrzepliwości krwi.

Trudność w okołooperacyjnym prowadzeniu chorych z niedoborem czynnika XII w przypadku zabiegów z użyciem CPB polega więc na licznych problemach związanych zarówno z monitorowaniem krzepnięcia, jak i nieadekwatności stanu klinicznego do wyników badań laboratoryjnych: w pierwszym etapie, przed operacją dobrego krzepnięcia krwi towarzyszy znaczne wydłużenie czasu APTT; po operacji trudno natomiast ocenić, czy nieprawidłowy wynik ACT lub tromboelastografii należy wiązać z występującym niedoborem czynnika XII czy też może z faktycznym zaburzeniem krzepnięcia. Kolejnym problemem budzącym kontrowersje jest tryb postępowania, jaki należy przyjąć w przypadku wystąpienia wzmożonego krwawienia pooperacyjnego, czy wyrównywać intensywnie obserwowane zaburzenia krzepnięcia, czy przyjąć działania mniej agresywne, znając teoretyczną skłonność takich chorych do zakrzepicy i akceptując większą niż standardowa utratę krwi. Można przyjąć oba rozwiązania, jednak nieodwracalny charakter powikłań zakrzepowo-zatorowych, mimo małego ich prawdopodobieństwa, skłoni zapewne większość do wyboru tej drugiej drogi postępowania.

W świetle niniejszego doniesienia korzystnym wydaje się, by u chorych z niedoborem czynnika XII postępowanie okołooperacyjne obejmowało dokładne kontrolowanie parametrów układu krzepnięcia w pierwszych 24–48 h po operacji, ze szczególnym uwzględnieniem tromboelasto-

metrii. Dzięki temu możliwe jest wdrożenie optymalnego leczenia ograniczającego nadmierne wykrzepianie. Podaż osocza świeżo mrożonego jest skutecznym i bezpiecznym sposobem postępowania u chorych z niedoborem czynnika XII umożliwiającym przeprowadzenie operacji z zastosowaniem CPB i rutynowym pomiarem ACT.

Piśmiennictwo:

1. *Candio J, Prager D: Cardiopulmonary bypass and factor XII deficiency. Pa Med 1981; 84: 40.*
2. *Radziwon P, Kłoczko J, Kiss B: Współczesna teoria aktywacji i kontroli krzepnięcia krwi. Przew Lek 2004; 11: 50–56.*
3. *Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R: European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 9–13.*
4. *Wallock M, Arentzen C, Perkins J: Factor XII deficiency and cardiopulmonary bypass. Perfusion 1995; 10: 13–16.*
5. *Trzebicki J, Kuźmińska G, Domagała P: Tromboelastometria — nowa metoda wspomagająca decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Hatreta. Pol Merkur Lekarski 2009; 27: 85–91.*
6. *Woźniak D, Adamik B: Thromboelastography. Anaesthesiol Intensive Ther 2011; 43: 203–206.*
7. *Salmenperä M, Rasi V, Mattila S: Cardiopulmonary bypass in a patient with factor XII deficiency. Anesthesiology 1991; 75: 539–541.*
8. *Burman JF, Chung HI, Lane DA, Philippou H, Adami A, Lincoln JC: Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. Lancet 1994; 344: 1192–1193.*

Adres do korespondencji:

lek. Przemysław Rygał
Klinika Kardiologii 4. WSK
ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław
tel.: 71 766 08 27, faks: 71 766 04 17
e-mail: przemyslawrygal@wp.pl

Otrzymano: 18.06.2012 r.

Przyjęto: 21.09.2012 r.