

Vzácný typ intestinálneho krvácania u pacienta s kolorektálnym karcinómom na antikoagulačnej liečbe

Mýtnik M., Petřík J., Jedináková Z.

Chirurgická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

Súhrn

Ciel: Autori poukazujú na riziko krvácania pacientov s kolorektálnym karcinómom na antikoagulačnej liečbe. **Materiál a metódy:** Autori prezentujú kazuistiku warfarinizovaného pacienta s obturujúcim karcinómom sigmy a ileóznym stavom a súčasne s progredujúcim intramurálnym hematómom v oblasti hepatickej flexúry kólonu. Pacient bol jedným zo 185 pacientov s kolorektálnym karcinómom, operovaných v období 2008–2011 na Chirurgickej klinike FNŠP Prešov. Ako všetci spomínaní pacienti mal pri prijatí vyšetrené základné hemokoagulačné testy vrátane D dimérov a bol vyhodnotený z hľadiska hemokoagulácie. **Výsledky:** Pacient patril do pomerne malej skupiny pacientov (7 prípadov z celého sledovaného súboru – 3,7 %), u ktorých boli zaznamenané predĺžené koagulačné časy. 64 pacientov (35 %) na dlhodobej antikoagulačnej liečbe malo hemokoagulačné vyšetrenie v norme, 114 pacientov (61 %) vykazovalo laboratórne známky zvýšenej prokoagulačnej aktivity. **Záver:** Hoci sú hemoragické komplikácie v porovnaní s protrombotickými rizikami malignómov oveľa zriedkavejšou a menej nebezpečnou situáciou vznikajúcou u pacienta s maligným nádorom hrubého čreva, v kombinácii s náhlou príhodou brušnou – pokročilým ileóznym stavom z obturujúceho tumoru a súčasne s intramurálnym hematómom na inom mieste kólonu môžu byť život ohrozujúcou komplikáciou.

KLúčové slová: kolorektálny karcinóm, krvácanie, hematóm

Summary

Mýtnik M, Petřík J, Jedináková Z: A rare case of intestinal bleeding in patient with colorectal carcinoma on anticoagulation treatment

Aim: The authors point to the risk of bleeding in patients with colorectal carcinoma, on the treatment with warfarin. **Material and methods:** The authors present a case report of the patient on treatment with warfarin. This patient has ileus due to sigmoidal cancer, and simultaneously a progressive intramural haematoma in the hepatic flexure of the colon. The patient was one of the 185 patients with colorectal cancer operated during the period 2008–2011 on Surgery department of FNŠP Prešov. Like in all mentioned patients all basic coagulation tests were performed (including D-dimers) and the haemocoagulation status was evaluated. **Results:** The patient belonged to the relatively small group of patients (7 cases – 3,7%), in them the prolonged coagulation tests were described. 64 patients (35%) on the long-term anticoagulation had haemocoagulation parameters in the normal range, the increased pro-coagulation activity was seen in 114 patients (61%). **Conclusion:** The haemorrhagic complications (in comparison to pro-thrombotic risk of malignant tumours) do not occur in high frequency and pose less risk in patients with colorectal carcinoma, but in association with ileus status from tumour and intramural haematoma of colon may be dangerous complication.

Key words: colorectal cancer, bleeding, haematoma

Transfúze Hematol. dnes, 18, 2012, No. 3, p. 130–134.

Úvod

Výskyt tromboembolických komplikácií zhubných nádorov je v literatúre popisovaný až u 20–40 % onkologických pacientov. Teória vzniku protrombotickej predispozície kolorektálnych karcinómov je dnes všeobecne známa a z toho rezultuje i opodstatnenosť antikoagulačnej prolongovanej profylaxie. Najčastejšie volenou alternatívou v tejto indikácii sú LWMH, no niektorí pacienti sú aj na dlhodobej liečbe kumarínmi. Taktiež v klinickej praxi pribúdajú pacienti, najmä vo vyššom veku, liečení kumarínmi aj z inej, kardiologickej či angiologickej indikácie. Mnohokrát sa však nevenuje dostatočná pozornosť možným komplikáciám vyplývajúcim zo

zvýšenej tendencie krvácania u týchto pacientov. A práve v tejto súvislosti sa objavujú i pri maligných nádoroch perioperačné a pooperačné komplikácie. Pri dlhodobom užívaní warfarinu sú prejavy krvácania v akejkolvej podobe popisované v 8–10 %. Z toho 7 % je nezávažných, 1 % závažných a 0,25 % fatálnych krvácaní (1). Na chirurgických oddeleniach ide najčastejšie o krvácanie z horného GITu potencované pri vredovom ochorení gastroduodena, pri gastroezofageálnom refluxe (GERD) a iných gastropatiách. V kólone a rekte je najčastejšou príčinou krvácania divertikulóza, polypóza a tumory, ale môžu to byť i iné príčiny v anorektálnej oblasti, napr. hemoroidy, fissury, rektálne polypy, či cudzie telesá. V neposlednej miere to býva i krvácanie do prednej brušnej steny a do retroperitonea. Často sa ochorenie zvládne konzervatívnou liečbou. Chirurgická intervencia je

spravidla indikovaná pri progresii klinického stavu po stabilizovaní hemokoagulačných parametrov, alebo pri vzniku komplikácií.

Kazuistika

V období rokov 2008–2011 sme na Chirurgickej klinike FNŠP Prešov hospitalizovali 185 pacientov s kolorektálnym karcinómom. Všetkým pacientom boli pri prijatí okrem krvného obrazu vyšetrené základné hemokoagulačné testy (protrombínový čas (PT), trombínový čas (TT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a D diméry kvantitatívnym vyšetrením – STA Liatest D-Di, Diagnostika Stago. Pacienti boli vyšetrení kolonoskopicky, event. i gastrofibroskopicky vo vlastnej rýžii chirurgickej kliniky, event. v gastroenterologickej ambulancii našej nemocnice. V prípade potreby sme indikovali ultrasonografiu (USG), počítačovu tomografiu (CT), irrigoCT, resp. angioCT vyšetrenie na RTG odde-



Obr. 1. RTG obraz ileózneho stavu.

lení FNŠP Prešov. Operovali sme vo všetkých prípadoch, no vždy až po zastavení krvácania a adekvátnej príprave pacienta. Ani raz sme neboli nútení operovať urgentne.

Riešili sme aj zaujímavý prípad pacienta s karcinómom sigmy so zriedkavou komplikáciou antikoagulačnej liečby. Jednalo sa o 62-ročného muža, ktorý bol prijatý s klinickým i RTG obrazom dekompenzovaného ileózneho stavu (obr. 1). Pacient pri tom dlhodobo užíval warfarin 5 mg z indikácie kardiológa pre ischemickú chorobu srdca (ICHS) s fibriláciou predsiení s cieľovým INR v rozmedzí 2,0–3,0. Pri prijatí udával 5 dní trvajúce bolesti brucha, viac v pravom epigastriu a mezogastriu, bez zvracania, bez úrazovej anamnézy. Brucho bolo pri

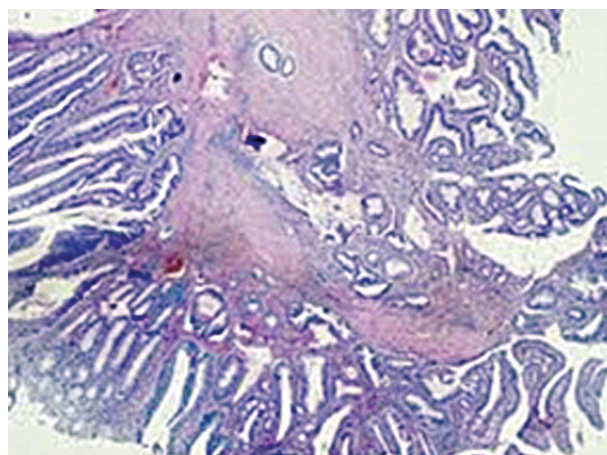
príjme výrazne meteoristické, palpačne mäkké, priehmatné, difúzne citlivé, ale bez známok peritoneálneho dráždenia. Poklop bol bubienkový, auskultačne paralýza, známky prelievania črevného obsahu. Pri vyšetrení per rectum ampula prázdna, Douglas mierne citlivý, nevyklenutý. Na RTG snímke brucha v stojí sa zobrazuje enormná dilatácia kolónu až po sigmu, s plynovými valcami a hladinami, s naznačeným zatienením v oblasti hepatálnej flexúry. Z nazogastrickej sondy bolo potrebné odsávať žalúdočný obsah. V laboratórnom obraze dominovala hypokaliemická alkalóza, mierne zvýšená hladina urey a kreatinínu, z koagulačných parametrov dominovalo predĺženie protrombínového času - PT-INR 4,61 a PT% 14,5 %, v krvnom obraze iba anémia mierneho stupňa (tab. 1). Vyšetřili sme aj koncentrácie antitrombínu (AT), fibrinogénu a D-dimérov. Množstvo antitrombínu sa pohybovalo v referenčných hraniciach (80-84 %), D-diméry pretrvávali mierne zvýšené v 1. a 2. pooperačný deň (437 a 501 µg/l), fibrinogén počas celej doby hospitalizácie pacienta (hodnoty dosahovali max. 7,87 g/l). Vzhľadom na uvedený nález bola indikovaná urgentná laparotómia po adekvátnej príprave pacienta, počas ktorej aplikované 1500 ml čerstvej zmrazenej plazmy a kryštaloidy. Po urgentnej predoperačnej príprave došlo k úprave vnútorného prostredia a čiastočne aj hemokoagulačných parametrov – PT-INR 2,72 a PT% 41 %. Peroperačne nachádzame v brušnej dutine množstvo serosanguinolentného výpotku, extrémnu dilatáciu celého kolónu až po sigmu, kde nachádzame v ohybe sigmy obturujúci tumor o priemere 6 cm, infiltrujúci celú hrúbku steny až na serózu. Dilatácia kolónu dosahuje ortogrdne priemeru až 14 cm! V mesosigme sú viditeľné lymfatické uzliny do veľkosti 6–7 mm. Vzdialené metastázy (MTS) nie sú prítomné. Okrem toho v oblasti hepatálnej flexúry nachádzame zápalový infiltrát veľkosti asi 6 x 7 cm. Stena kolónu je v tomto mieste hemoragicky infarzovaná a celá flexúra je retrahovaná subhepatálne k zadnému peritoneu. Presná etiopatogenéza tohto infiltrátu sa nedala makroskopicky určiť a peroperačnú biopsiu nebolo možné vyšetřiť, nakoľko výkon bol realizovaný v nočných hodinách v rámci pohotovosti. Po komplexnom zhodnotení peroperačného nálezu a celkového stavu pacienta, ktorý bol v štádiu šoku kompenzovaného katecholamínmi, sa rozhodujeme pre čo najšetrnejší a najrýchlejší operačný výkon, odstraňujúci príčinu črevnej nepriechodnosti. Bola vykonaná antepozícia sigmy s tumorom a dvojhľavňovou kolostómiou podľa Maydla - Kukuľu s ponechaním spomínaného zápalového tumoru v oblasti hepatálnej flexúry. V prvých dvoch pooperačných dňoch naďalej pretrvávala naša snaha o úpravu koagulačných parametrov na požadované hodnoty. Pacientovi bol podávaný vitamín K, ČZP, bez terapie LWMH. Od tretieho pooperačného dňa bol pacientovi nasadený LWMH (Clexane 0,2 J s.c./deň). Kvôli plánovanému ďalšiemu operačnému výkonu – resekcii pravého kolónu, boli LWMH v terapii ponechané a vývoj koagulačných parametrov naďalej sledovaný (graf 1). Pooperačne bola pasáž obnovená v 3. pooperačný deň, pacient bol afebrilný. V 8. pooperačný



Obr. 2. CT obraz tumoru hepatálnej flexúry.

deň bolo vykonané CT vyšetrenie za účelom diferencovania a kontroly popísaného zápalového infiltrátu v oblasti hepatálnej flexúry. Röntgenológ potvrdil progresiu procesu oproti peroperačnému stavu s popisom tumoru hepatálnej flexúry veľkosti 13,5 x 7 cm (obr. 2). Pacient bol po operácii stabilizovaný, s fungujúcou sigmoideostomiou. Vzhľadom na CT verifikovanú progresiu procesu a uspokojivé hodnoty koagulačných parametrov bola 14 dní po prijatí vykonaná resekcia popísaného tumoru hepatálnej flexúry, pravostranná hemikolektómia, s následnou ileo-transverzoanastomózou side to side. Výsledok histologického vyšetrenia resekátu sigmy potvrdil adenokarcinóm grade 1, 12 vyšetrených lymfatických uzlín bolo bez známok malígnej infiltrácie. Časti steny pravého kolónu boli so znakmi ischemickej kolitídy a viscerálnej peritonitídy. V stene čreva bol rozsiahly hematóm v organizácii, takmer úplne obturujúci lumen čreva (obr. 3). Pooperačný priebeh bez

komplikácií, rana sa hojila per primam, pasáž bola obnovená, sigmoideostómia bola funkčná. Pacient bol v 6. pooperačný deň prepustený do ambulantnej starostlivosti klinického onkológa a onkochirurgickej ambulancie, kde bola aplikovaná adjuvantná chemoterapia: Fluorouracil (FUL) s Leukovorinom 1-krát týždenne 6 cyklov. Po ukončení liečby bol vykonaný restaging ochorenia – kolonoskopia, CT, pozitronová emisná tomografia (PET) a vyšetrenie onkomarkerov. Všetky vyšetrenia potvrdili priaznivý pooperačný stav a vylúčili recidívu ochorenia, čo umožnilo v ďalšom priebehu (po cca 16 mesiacoch od prvej operácie) vykonať oklúziu stómie s descendentorektoanastomózou end to end. Po resekcii pravého kolónu bol pacient pre hepatopatiu s ikterom dlhodobo na Anopyrine.

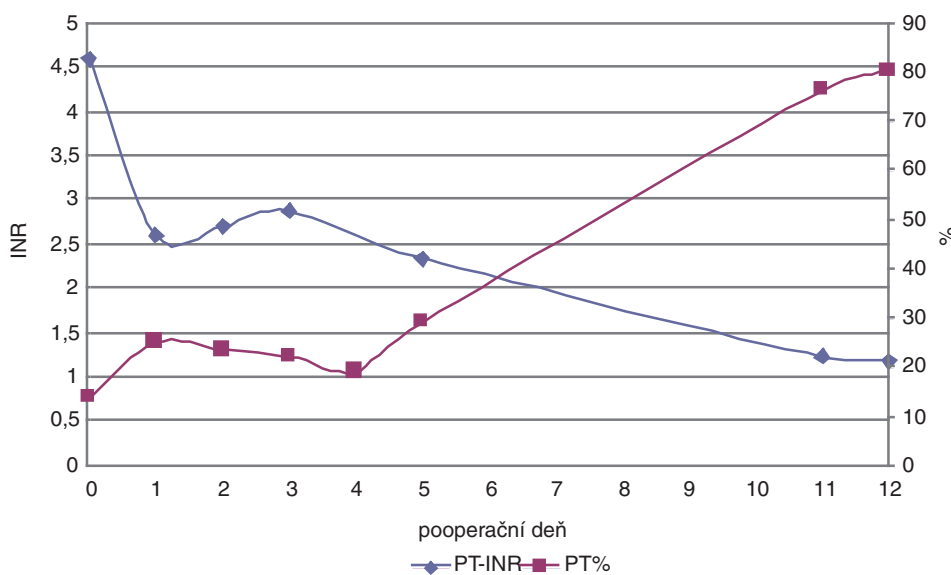


Obr. 3. Stena hrubého čreva s rozsiahlym intramurálnym hematómom.

Diskusia

Medzi najzávažnejšie komplikácie spojené s užívaním warfarínu patrí krvácanie v dôsledku predávkovania, vyskytujúce sa asi u 8 % pacientov liečených kumarínmi (1). Najčastejšie sa jedná o krvácanie do GIT, ale nezriedka sú to aj prejavy krvácania do brušnej steny, či do retroperitonea. Spontánny intramurálny črevný hematóm však rozhodne nie je obvyklým miestom krvácania (2). V tenkom čreve je diagnostikovaný výskyt hematómu len u jedného z 2500 warfarinovaných pacientov ročne (3). V hrubom čreve je výskyt podstatne zriedkavejší (3, 4).

Podозrenie na intramurálny črevný hematóm



Graf 1. Vývoj INR a PT % počas hospitalizácie pacienta.

Tab. 1. Krvný obraz a základné koagulačné parametre pri prijatí pacienta.

PLT	WBC	HGB	RBC	HTK	FBG	PT-INR	PT %	APTT	TT
218	7,6	121	4,09	3,35	5,34	4,61	14,05	80,8	15,9

by mali navodiť nasledovné symptómy.

Predovšetkým sú to bolesti brucha u pacientov s anamnézou warfarínu a súčasne s predĺženým INR a anémiou. Tento príznak je prítomný prakticky u všetkých pacientov a varíruje od miernej neurčitej tlakovej bolesti až po krčovitú a intervalovú bolesť v závislosti na stupni obštrukcie (5, 6). Menej častými príznakmi sú nevoľnosť, vracanie, pocit plnosti (6, 7). Krvácanie do tráviacej trubice vo forme hematemézy, melény, alebo enterorágie, či krvácania z afekcií v oblasti konečníka, sa môže prejaviť u takmer polovice pacientov (3, 7). Masívne krvácanie je však zriedkavé (8).

Pacienti sa dostavia do nemocnice spravidla včas, ale doba od objavenia sa prvých príznakov po hospitalizáciu v literatúre varíruje v rozmedzí od 1 dňa až po 3 týždne (9, 10).

Nie je pravidlom, že títo pacienti sú vždy anemickí. Až 85 % pacientov nemusí mať spočiatku anémiu. Táto sa spravidla vyvíja až v priebehu prvých 48 hodín (11). Laboratórne vyšetrenia väčšinou už pri prijímaní pacienta odhalia posun PT, INR nad rozsah normálnych hodnôt. Neexistuje však žiadna úmernosť medzi výskytom krvácania a protrombínovým časom a ani normálna hodnota PT nevylučuje výskyt intramurálneho hematómu (11, 12).

Lokalizácia krvácania býva obvykle v tenkom čreve, a to z malých premostujúcich ciev v submukóze, ale zdroj krvácania môže byť aj v hrubom čreve (13, 14). Incidencia v tenkom čreve je nasledovná: jejunum (64–69 %), ileum (26–38 %), duodenum (10–23 %) (12). Tým sa líšia hematómy z predávkovania warfarinom od traumatických, ktoré najčastejšie postihujú duodenum vzhľadom na jeho fixáciu v oblasti Treitzovho väzu (13, 14, 15).

Komplikáciou antikoagulačnej liečby môže byť aj hemoperitoneum. Intramurálne hematómy čreva sa väčšinou vyskytujú ako jednotlivé (85 %), a len zriedka sú viacpočetné (16).

Ultrasonografia a CT sú v diagnostike intramurálnych hematémov GIT veľmi prínosné vyšetrenia. Ale k diagnóze intramurálneho hematómu nás neraz môže naviesť aj natívna RTG snímka. Senzitivita sonografie je 71,4 %, CT 80–100 % (10, 11, 17).

V konzervatívnej liečbe krvácania z GIT pri antikoagulačnej liečbe je nutné prerušenie podávania antikoagulaancií a rýchla úprava protrombínového času a INR pomocou ČZP, v prípade dostupnosti pomocou koncentráту protrombínového komplexu. Podávanie vitamínu K má význam pre podporu syntézy vlastných faktorov protrombínového komplexu v pečeni, žiaduca je korekcia anémie adekvátnou substitúciou. K úprave dochádza spravidla do 48–72 hodín (17). Ak sa po tomto čase nedostaví požadovaný efekt, je potrebné prehodnotiť postup. Rezorpcia hematómu trvá zvyčajne 3–8 týždňov (15, 18). Chirurgická liečba je indikovaná buď pri progresii krvácania napriek konzervatívnej liečbe, alebo pri vzniku

komplikácií, ako napr. črevná obštrukcia, nekróza čreva, peritonitída.

Záver

Náhla príhoda brušná vo forme pokročilého ileózneho stavu z obturujúceho tumoru c. sigmoideum, v kombinácii so závažným predávkovaním pacienta kumarínom, môže viesť k neobvyklej komplikácii, napr. k intramurálne lokalizovanému hematómu kolónu. Aj keď sa pri malígnych nádoroch viac obávame rizika trombózy, aj krvácanie môže spôsobiť závažné komplikácie. Predpokladom úspešného zvládnutia týchto komplikovaných stavov je zodpovedná intenzívna starostlivosť s dôrazom na adekvátnu korekciu krvného obrazu, vnútorného prostredia a hemokoagulačných parametrov. Aj keď je konzervatívna liečba často postačujúca, v prípade jej zlyhania, či vzniku komplikácií napr. z obturácie čreva intramurálnym hematómom, netreba otáľať s indikáciou chirurgického výkonu. Chirurgické riešenie je vždy individuálne, ale zodpovedná urgentná predoperačná príprava a v prípade potreby viacetapový chirurgický výkon, výrazne zvyšuje šancu na úspech. Jednoznačne má svoje absolútne opodstatnenie, obzvlášť u starších a polymorbídnych pacientov, čo potvrdzuje aj naša kazuistika. Zároveň nastoluje otázku, či v skupine rizikových pacientoch ohrozených krvácaním do GIT (kam rozhodne pacienti s kolorektálnym karcinómom patria) nie je na mieste zvoliť už primárne iný typ profylaktickej antikoagulačnej liečby.

Použité skratky

aPTT	aktivovaný parciálny trombotoplastinový čas
AHP	antihemofilická plazma
AT	antitrombín
ČZP	čerstvá mrazená plazma
GIT	gastrointestinálny trakt
ICHS	ischemická choroba srdca
INR	international normalized ratio
LIA	luminiscenčná imunoanalýza
LU	lymfatické uzliny
MTS	metastázy
PET	pozitronová emisná tomografia
PT	protrombínový čas
RTG	röntgen
TT	trombínový čas
USG	ultrasonografia

Literatúra

1. Krysa J, Shahabdeen M, South LM. A case of acute large bowel obstruction, presenting in a patient taking warfarin. *Emerg Med J* 2003; 20: 81-85.
2. Attuwaybi B, Visco JJ, Butler BN, Barrios GG. Spontaneous rec-

- tal intramural hematoma: A rare complication of anticoagulant therapy. Dostupný z www: http://www.hcplive.com/publications/surgical-rounds/2008/2008-03/2008-03_03 .
3. Polat C, Dervisoglu A, Guven H, Kaya E. Anticoagulant-induced intramuralintestinal hematoma. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 208-211.
 4. Nozu T. Idiopathic spontaneous intramural hematoma of the colon: a case report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol* 2009; 3:161-165.
 5. Pickhardt PJ, Kim DH, Menias CO. Evaluation of submucosal lesions of the large intestine. *RadioGraphics* 2007; 27: 1693-703.
 6. Takekazu K, Kyoichi A, Nobuyuki M. A case of intramural hematoma of the sigmoid colon caused by anticoagulants. *Gastroenterol Endosc* 2000; 42: 180-184.
 7. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15(41): 5141-5148.
 8. Nogales RO, Yepes BI, Hernando AA. Large intramural colonic hematoma after polypectomy. *Endoscopy* 2009; 41: 281-284.
 9. Stuhlfaut JW, Soto JA, Lucey BC. Blunt abdominal trauma: performance of CT without oral contrast material. *Radiology* 2004; 233: 689-694.
 10. Abbas A, Collins JM, Olden KW. Spontaneous intramural small-bowel hematoma: imaging findings and outcome. *Am J Roentgenol* 2002; 179:1389-1394.
 11. Abbas SA, Upadhyay V. Hollow viscus injury in children: Stars-hip Hospital experience. *World J Emerg Surg* 2007; 2: 14.
 12. Chaiteerakij R, Treeprasertsuk S, Mahachai V. Anticoagulant-Induced Intramural Intestinal Hematoma. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(8): 1285-1290.
 13. Yin WY, Gueng MK, Huang SM. Acute colonic intramural hematoma due to blunt abdominal trauma. *Int Surg* 2000; 85(1): 51-54.
 14. Hou MM, Tsou YK. Education and imaging. Gastrointestinal: Acute colonic intramural hematoma after blunt abdominal trauma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(3): 494.
 15. Karjoo M, Domachowske J, Trust S. Intramural hematoma of the descending colon after blunt abdominal trauma. *Clin Pediatr* 2000; 39(6): 373-374.
 16. Chen YY, Su WW, Soon MS, Yen HH. Gastrointestinal intramural hematoma of the duodenum. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1071.
 17. Hsiao CW, Chao PC. Warfarin-induced intramural haematoma of the ileocecal valve with obstruction. *ANZ J Surg* 2004; 74: 810-811.
 18. Shinozaki S, Yamamoto H, Kita H, Yano T. Direct observation with doubleballoon enteroscopy of an intestinal intramural hematoma resulting in anticoagulant ileus. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 902-905.

MUDr. Miroslav Mýtník, PhD.
Chirurgická klinika
FNsP J. A. Reimana
Hollého 14
081 81 Prešov
Slovenská republika
e-mail: mytnik@fnspresov.sk

Doručeno do redakce: 12. 3. 2012
Přijato po recenzi: 2. 7. 2012



METODOLOGIE PŘEDKLINICKÉHO A KLINICKÉHO VÝZKUMU v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii

Zdeněk Zadák, Jaroslav Květina et al.

Galén, 2011, 333 s. – První vydání

ISBN: 978-80-7262-748-6

Cena: 690 Kč

Formát: 155x225 mm, vázané, dvoubarevně

Publikace *Metodologie předklinického a klinického výzkumu v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii* je v českém písemnictví ojedinělá – je unikátní nejen svou myšlenkou, ale i provedením a vytvořením souboru, který vychází z dlouholetých zkušeností autorského kolektivu. Zkušenosti, které se navíc opakovaně prokazatelně osvědčily a potvrdily významnými vědeckými úspěchy a získanými (a úspěšně řešenými) granty. Kniha poskytuje souhrnný, ucelený a přehledný materiál a je určena všem, kteří o výzkumu uvažují, ale i těm, kteří ve výzkumu pracují. Prvním může ušetřit řadu omylů a počátečních neúspěchů, druhým pomůže rozšířit obzory i o metody, které nejsou zcela běžné či obecně ve výzkumu používané.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.