



PLUĆNA EMBOLIJA U BOLESNIKA S LEIDENOVOM TROMBOFILIJOM FAKTORA V I PSORIJAZOM: PRIKAZ SLUČAJA

PULMONARY EMBOLISM IN A PATIENT WITH FACTOR V LEIDEN THROMBOPHILIA AND PSORIASIS: A CASE REPORT

Marjan Baloski¹², Daniela Buklioska Ilievska¹², Jane Bushev¹, Vesna Brishkoska-Boshkovski¹²,
Taner Hasan¹², Natasa Nedeska Minova¹, Ivana Mickovski,¹² (Author):

Sažetak: *Cilj:* Genetski faktori rizika povećavaju rizik venske tromboembolije .Poremećaji u sintezi ili aktivnosti faktora koagulacije. Faktor V Leiden, protrombin (20210-A), antitrombinski deficit, deficit proteina C i proteina S i hiperhomocisteinemija najčešće su mutacije gena povezanih sa venskim tromboembolijom . **Uvod :** Psorijaza i prisutvo mutacije trombofilnih gena povećava rizik venske tromboembolije . Prethodna venska tromboembolija je jedan od najjačih faktora rizika, čak i kod pacijenata koji su aktivno lečeni antikoagulansom. Psorijaza je kompleksna imuno posredovana bolest, povezana sa kardiovaskularnim rizikom, markerima hiperkoagulabilnosti i povišenim homocisteinom. Mnogo izvještaja o opservacijama sugerira povećanu učestalost venskih tromboemboličkih događaja kod pacijenata sa psorijazom. **Nalazi:** Prikazujemo bolesnika s nasljednom trombofilijom i kroničnom difuznom psorijazom kompliciranom plućnom embolijom. Analiza DNK ukazuje na prisutnost homozigote za mutaciju faktora V Leidena. Dermatološka anamneza je pozitivna na psorijazu. **Zaključak:** Prikaz ovog slučaja ukazuje na povezanost venske tromboembolije i psorijaze. Pacijenti sa nasljednom trombofilijom ,psorijazom I plućnim tromboembolizmom, imaju visoki rizik od razvoj venske tromboembolije . **Cljučne reči:** plućna embolija, trombofilija, psorijaza

UVOD

Venska tromboembolija (VTE) koja uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) čest je medicinski problem koji može biti predisponiran zbog nekoliko medicinskih stanja kao što su trauma, operacija, imobilizacija ili rak (1). Nedavno je sve više studija o sistemske hroničnoj inflamaciji kao potencijalnom faktoru rizika za VTE (2). Odnosi proizlaze iz utjecaja hronične upale na agregaciju trombocita, aktivaciju koagulacijske kaskade, te stimulaciju prokoagulantne aktivnosti upalnih citokina i smanjenje aktivnosti antikoagulantnog i fibrinolitičkog sustava. Stoga neka istraživanja pokazuju da pacijenti s povišenim upalnim markerima (C reaktivni protein (CRP) i drugi upalni citokini IL-6, IL-8 i TNF) imaju povećan rizik od VTE(3). Ova pozitivna povezanost između uzročnika upale i VTE vrlo je sugestivna, ali nije jasno jesu li upala i njezini upalni citokini odgovorni i uzročni faktori za stvaranje događaja VTE. Nekoliko sistemskih upalnih bolesti povezano je s povećanim rizikom od VTE, u velikim epidemiološkim studijama, kao što su

reumatoidni artritis (RA), psorijaza, upalna bolest crijeva, sistemski lupus erythematosus (4). Psorijaza je složena imunološki posredovana bolest, povezana s nizom komorbiditeta. Svjetski pregled pokazao je da se prevalencija psorijaze kreće od 0,5 -11,4 % u odraslih i 0-1,4 % u djece (5). Psorijaza je hronična imunološki posredovana upalna bolest koja aktivira i Th1 i Th17 upalne putove koji pogađaju ne samo kožu i zglobove, već uključuju i endotel i rezultiraju povećanjem IL6 i TNF citokina tako da pacijenti često imaju povišen CRP (6) . Povezan je s kardiovaskularnim rizikom, markerima hiperkoagulabilnosti i povišenim homocisteinom (Hcy) (7). Kohortna studija koju su proveli Ahlehoff i suradnici u Danskoj pokazala je povećanje rizika od kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika s psorijazom ovisno o dobi i težini. Postoje ograničeni podaci o povezanosti psorijaze i VTE. U ovom izvješću prikazujemo bolesnika s nasljednom trombofilijom i hroničnom difuznom psorijazom kompliciranom DVT. Kombinacija sistavne upale s nasljednim genetskim čimbenicima rizika u ovog



bolesnika dodatno povećava rizik od ponovne DVT i PE.

PRIKAZ SLUCAJA

Prikaz slučaja mladog 30 godišnjeg pacijenta koji se javio u pulmolosku ambulantu zbog teškog disanja, nedostatak daha, bolova u grudima pri udisanju i krvavog iskašljaja u nekoliko navrata. Posle izvršenim pregledom i uradenih gasnih analiza koji su bili sa hipoksemijom, hiposaturacijom i hipokapnijom pacijent je hospitalizovan na odeljenju pulmologije za daljnji tretman i analiza. Anamnestički nekoliko dana ima bol u grudima, otežano disanje a od pre jednog dana i hemoptiza. Analiza pokazuje povećanje D-dimera 9000 μ g/L, cO₂ -80%. Leukocitoza 14x10⁹/L, SE 55, CRP 90mg/L, Hemostaza TT 14,2; INR 1. Zbog teškog općeg stanja i kliničke sumnje na PE, izračunat je Wellsov i Geneva skor za rizik od PE i DVT, s ocjenama 7 i 12. Zbog visokog rizika za PE urađen je CT angiografija plućnih arterija. Nalaz je opsežni defekti punjenja u desnu glavnu plućnu arteriju a levo u segmentnoj arteriji za donji režanj. Osim defekta punjenja u glavnoj desnoj arteriji postoji i defekt segmentalnih arterija za donji režanj i gornji režanj.

Venski doppler oba donjih ekstermiteta uredan, duboke vene kompresibilne sa urednim kolor doppler signalom. Komorbiditeti: HTA, pretilost, psorijaza. Lična anamneza dugogodišnji pušac, puši kutiju cigareta dnevno. Porodična anamneza: pacijent je imao pozitivnu familjarnu istoriju tromboze. Njegova majka je imala rekurentnu DVT te je postavljena na redovitu oralnu antikoagulantnu terapiju. Opći status: Pacijent je bio svestan, orijentiran, sufebrilan, dispnoičan, hemodinamski kompenziran, pretio sa BMI 35 kg/m², koža i vidljive sluznice blede boje. Pluća: vezikularno disanje. Srce: ritmična akcija, tahikardičan sa HR 110/min, tonovi jasni, TA 160/100 Ekstremiteti: sa očuvanom obojenošću i pulsom a.dorsalis pedis. Dermatološka anamneza pozitivna na psorijazu sa opsežnim, difuznim, psorijatičnim

lezijama na predilekcijskim mjestima koje zahvaćaju više od 50% površine tijela

Ehokardiografija: LVs 52 mm, LVd 33 mm, RV 29 mm, LA 38 mm, Ao 22/33 mm IVS 9 mm; PW 9 mm; EF 60%. Blaga trikuspidalna regurgitacija, bez plućne hipertenzije (SPAP 29 mmHg).

Tretman: Nakon 36 sati intravenske primjene heparina prebačen na apixaban. Antibiotici su primijenjeni parenteralno. Ispisan posle dve nedelje sa sljedećom preporukom za kućnu terapiju: Tbl Apixaban 5mg 2x1 Tbl Atorvastatin a 10mg 1x1; te redovita terapija za HTA tbl Valsakor 80 mg 2x1 i tbl Lerkandipin 10mg, tbl Indapamid 1,5mg kao i liječenje psorijaze kod dermatologom. Realizirana genetička istraživanja trombofilnih gena prikazana su u Tabeli 1.

Testovi kod ovog pacijenta ukazuju na homozigotnost za faktor V Leiden mutaciju. Kontrolna CT angiografija nakon 6 mjeseci s punom rezolucijom. Kontrolni doppler vena nakon 3 mjeseca - duboke vene uredne, kompresibilne sa spontanom protokom. Antikoagulantna terapija u ovih bolesnika zbog povećanog rizika je proizvedena na 12 meseci uz redovite kontrole svih provokativnih čimbenika i psorijaze.

ZAKLJUČAK

Prikaz ovog slučaja ukazuje na povezanost venske tromboembolije i psorijaze. Pacijenti sa naslednom trombofilijom, psorijazom i plućnim tromboembolizmom, imaju visoki rizik od razvoj venske tromboembolije.

DISKUSIJA

Faktor V Leiden je najčešći nasledni poremećaj zgrušavanja krvi s incidencijom u populaciji bijele rase 2-3%. Genetski profil koji pacijenta predisponira za tromboemboliju



: mutacija faktora V Leiden Pojedinci homozigoti za mutaciju faktora V Leiden imaju blago povećan rizik od venske tromboze (12). (8). Najčešće su mutacije gena Factor V Leiden i Prothrombin, s procijenjenom prevalencijom od 4-5%, odnosno 2-4% (9). Pojedinci koji su homozigoti za faktor V Leiden još su skloniji VTE s gotovo 40 puta većim rizikom u usporedbi s 2-7 puta većim rizikom kod heterozigotnih pojedinaca (10). Ovaj slučaj je zanimljiv jer nastaje kao posljedica provokativnih čimbenika rizika ovog bolesnika: BMI = 35 kg/m², pušenje i psorijaza kao hronično upalno stanje. Na razini koagulacije faktor V Leiden deaktivira se oko 10 puta sporije od normalnog faktora V i dulje ostaje u cirkulaciji, što rezultira povećanim stvaranjem trombina i stanjem hiperkoagulacije (11). Pacijent je imao dugu povijest psorijaze, pušač, obezan sa hipertenzijom i sa trombofilnom mutacijom. Postavlja se pitanje o povezanost s psorijazom, trombofilijom i PE(12). Ovu povezanost u dermatološkoj literaturi prvi put je pomenio Bunch (13). Nakon toga pojavilo se mnogo izvješća i sve više dokaza o događajima VTE kod pacijenta sa psorijazom. Nacionalna kohortna studija provedena u Danskoj od 1997. do 2006. godine je ukazala na povećani rizik od VTE kod bolesnika s psorijazom. Veći rizik su imali mlad bolesnici sa teškom psorijazom. Velika prospektivna populacijska studija na gotovo 40.000 pacijenata otkrila je - da je psorijaza povezana s 40% povećanim rizikom od pojave VTE (14). Još uvijek je patogeneza nepoznata. Veruje se da hronični upalni proces proizvodi upalne proteine. Povišene razine upalnih medijatora poput CRP-a i citokina u bolesnika s psorijazom povezane su s koagulacijskom kaskadom i posljedično mogu dovesti do agregacije trombocita i stvaranja ugrušaka (15). Također eozinofili u psorijazi djeluju kao trombogeni čimbenici regulirani upalom koji dovode do hiperkoagulabilnog ili protrombotičnog stanja. Drugi protrombotički mehanizam povezan je sa smanjenom ekspresijom trombomodulina koji je bitan za aktivaciju antikoagulantnog proteina C

LITERATURA

- (1) Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(1):17.
- (2) Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1672-78.
- (3) Fox EA, Kahn SR: The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005; 94(2):362-5.
- (4) Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(39):3608-14.
- (5) Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 31:205-212.
- (6) Karabudak O, Ulusoy RE, Eriksi AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88:337-40.
- (7) Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, Charlott MG, Jorgensen CH, et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: A danish nationwide cohort study. *PLoS one.* 2011; 6(3):1-5.
- (8) Trégouët DA, Delluc A, Roche A, Derbois C, Olasso R, Germain M, et al. Is there still room for additional common susceptibility alleles for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.* 2016; 14(9):1798-802.
- (9) Heit J, Sobell J. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2):305-11.
- (10) Saemundsson Y, Sveinsdottir SV, Svantesson H, Svensson PJ. Homozygous Factor V Leiden and double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 36(3):324-31.
- (11) Appleby RD, Olds RJ. The inherited basis of venous thrombosis. *Pathology.* 1997; 29(4):341-7.
- (12) Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346:1133-4.



(13) Bunch JL. Psoriasis associated with Thrombosis of the Inferior Vena Cava. Proc R Soc Med. 1914 ;7:257–8.

(14) Lutsey P, Prizment A, Folsom A. Psoriasis is associated with a greater risk of incident venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. J Tromb Haemost. 2012; 10(4):708-11.

(15) Gisondi, P., Malerba, M., Malara, G., Puglisi Guerra, A., Sala, R., Radaeli, A. Girolomoni, G. C-Reactive Protein and Markers for Thrombophilia in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2010; 23(4):1195-202.

PRILOZI



Slika 1. psorijatične lezije donjih ekstremiteta

Tabela 1. Mutacije trombofilnih gena

| Gen (according to HGNC) | Referent sequence | Mutation | | Genotype according to HGVS of the investigated mutations |
|-------------------------|-------------------|---|--------------------------|--|
| | | Standard nomenclature (according to HGVS) | Traditional nomenclature | |
| F5 | NM_00013 0.4 | c.1601G>A | Factor V Leiden | c.[1601G>A];[1601G>A] |
| | | c.3980A>G | Factor V H1299R | [=];[=] |



Summary: Objective: Genetic risk factors that increase venous thromboembolism risk are disorders in the synthesis or activity of coagulation factors. Factor V Leiden, prothrombin (20210-A), antithrombin deficiency, protein C and protein S deficiency, and hyperhomocysteinaemia are the most common venous thromboembolism-related gene mutations. When genetic factors are combined with psoriasis, is increased venous thromboembolism . Psoriasis is a complex immune-mediated disease, associated with cardiovascular risk, hypercoagulability markers and elevated homocysteine. Lots of observational reports suggests increased incidence of venous thromboembolic events in patient with psoriasis. **Findings:** We present patient with inherited thrombophilia and chronic diffuse psoriasis complicated with pulmonary embolism. DNA analysis indicates the presence of homozygosis for Factor V Leiden mutation . Dermatological anamnesis is positive for plaque psoriasis . **Conclusion:** The presentation of this case indicates an association between venous thromboembolism and chronic psoriasis. All patients with thromboembolism, hereditary thrombophilia, and moderate to severe psoriasis should be considered to be at higher risk for venous thromboembolism . **Key words:** thrombophilia, psoriasis, pulmonary embolism.

AFFILIATION:

1. City General Hospital „8mi Septemvri“ – Skopje, Macedonia
2. Goce Delchev University in Shtip, Macedonia
3. Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty

List of abbreviation:

DVT – deep venous thrombosis

PE – pulmonary embolism

VTE – venous thromboembolism

* Corresponding author: Marjan Baloski MD, PhD, specialist of internal medicine and subspecialist of pulmonology and allergology

e-mail: mbaloski@yahoo.com

tel. number: +389 71 302 987

Address: bul Asnom 80/2/13 Skopje, Macedonia

I declare no conflict of interest