

BOŻENA SAPIAN-RACZKOWSKA, MACIEJ RABCZYŃSKI, RAFAŁ MAŁECKI, RAJMUND ADAMIEC

## Severe Course of Buerger's Disease with Coexisting Protein C Deficiency – Case Report

### Choroba Buergera o ciężkim przebiegu ze współistniejącym niedoborem białka C – opis przypadku

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Autorzy przedstawiają przypadek 47-letniego mężczyzny leczonego z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn górnych i dolnych o ciężkim przebiegu. Wykonane badania dodatkowe wskazały na chorobę Buergera ze współistniejącym niedoborem białka C jako przyczynę obserwowanych objawów (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 2, 379–382).

**Słowa kluczowe:** choroba Buergera, białko C, trombofilia.

#### Abstract

We present a case of 47-year-old man suffering from severe chronic upper and lower extremities ischemia. Accessory investigations indicated Buerger disease coexisting with protein C deficiency as a reason of the observed symptoms (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 2, 379–382).

**Key words:** Buerger's disease, protein C, thrombophilia.

Choroba Buergera (synonimy: choroba Winiwartera-Buergera, zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń, *thromboangiitis obliterans*) jest chorobą zapalną naczyń, niezwiązaną z powstawaniem zmian miażdżycowych, dotyczy najczęściej młodych mężczyzn, palaczy tytoniu. Proces zapalny obejmuje zazwyczaj średnie i małe tętnice oraz żyły kończyn dolnych, w części przypadków również kończyn górnych [1]. Według niektórych doniesień choroba występuje w Polsce [2] z częstością 8,1/100 000 osób. Podstawowe objawy to ból spoczynkowy (89% osób), owrzodzenie niedokrwienne (85%) i zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych (62%), które może poprzedzać ujawnienie się choroby; objaw Raynauda obserwowano u 10% pacjentów [2].

Wrodzony niedobór białka C jest jednym z głównych przyczyn trombofilii, prowadzącej do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Uszkodzenie to dotyczy 0,2–0,4% populacji ogólnej [3].

Autorzy przedstawiają przypadek 47-letniego

pacjenta, przez wiele lat leczonego z powodu choroby Buergera o ciężkim przebiegu, u którego w badaniach laboratoryjnych układu krzepnięcia wykazano niedobór białka C.

#### Opis przypadku

47-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu zmian martwiczych w obrębie lewego kciuka. Wywiad chorobowy wskazywał, że pacjent był hospitalizowany w 1990 r. z powodu zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej lewej. Rok później na kończynie dolnej lewej, w obrębie kostki przyśrodkowej pojawiło się owrzodzenie. Ponieważ stosowane leczenie dermatologiczne okazało się nieskuteczne (owrzodzenie powiększało się, pojawiła się sącząca treść ropna), w 1993 r. podjęto próbę pokrycia rany przeszczepem skórnym. W wykonanej arteriografii w obrębie tętnic koń-



**Ryc. 1.** Sucha martwica z obrzękiem segmentu dystalnego lewego kciuka

**Fig. 1.** Dry necrosis and edema of the distal segment of the left thumb



**Ryc. 2.** Rozległe, czyste owrzodzenie prawego podudzia

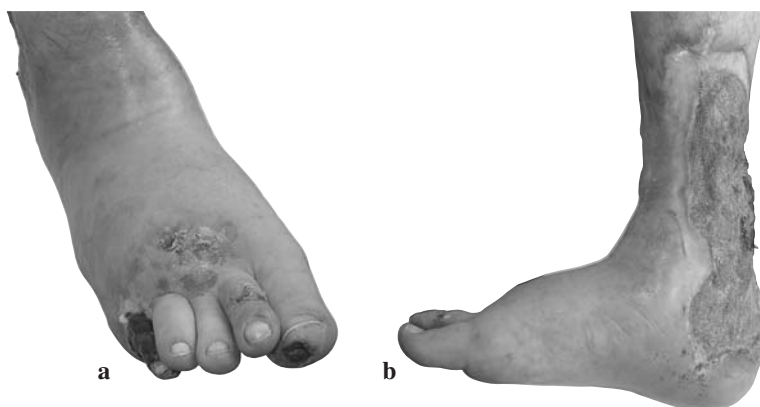
**Fig. 2.** Vast, clean ulceration of the right calf

czyn dolnych ustalono zmiany o charakterze miażdżycy zarostowej. Z powodu pogorszącego się stanu miejscowego, nasilonych dolegliwości bólowych i nieskuteczności dotychczasowego leczenia w październiku 1996 r. wykonano amputację podudzia lewego. W 1998 r. w obrębie powierzchni przyśrodkowej prawego podudzia pojawiło się owrzodzenie, które stopniowo powiększało się, aż do połowy obwodu podudzia. Dwa miesiące przed

zgłoszeniem się do Kliniki pojawił się obrzęk i maceracja naskórka paliczka dalszego lewego kciuka.

Przy przyjęciu do Kliniki w lutym 2004 r. stan ogólny był dobry. Przedmiotowo stwierdzono stan po amputacji podudzia lewego, wyczuwalne tętno w pachwinach, suchą martwicę z zaczerwienieniem i obrzękiem segmentu dystalnego kciuka lewego (ryc. 1), duże, czyste owrzodzenie podudzia prawego (ryc. 2). W badaniach dodatkowych odczyny Waalera-Rosseggo i lateksowy, miana przeciwciał przeciwnądrowych (ANA), antyfosfolipidowych i przeciwko cytoplazmie neutrofilów c-ANCA były prawidłowe. Wykluczono obecność krioglobulin. Enzymy wątrobowe utrzymywały się w granicach normy. Z materiału pobranego z kciuka wyhodowano *Enterococcus faecalis*. Wdrożone postępowanie miejscowe oraz leczenie ogólne za pomocą sulodeksydu i antybiotyku zgodnie z wynikiem antybiogramu spowodowało poprawę stanu miejscowego – brzeżne naskórkowanie owrzodzenia i ograniczenie martwicy kciuka. Konsultujący chirurg naczyniowy zaproponował wykonanie sympatektomii piersiowej, na którą chory nie wyraził zgody. Martwica uległa samoistnej demarkacji po 5 miesiącach.

Przyczyną następnej hospitalizacji we wrześniu 2004 r. było nagłe pogorszenie stanu miejscowego – pogłębienie i powiększenie owrzodzenia na prawej kończynie dolnej, które sięgało do tylnej powierzchni podudzia, oraz obrzęk stopy z martwicą V palca i owrzodzeniami na I i II palcu (ryc. 3). Występowało również prawostronne powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych. W badaniu mikrobiologicznym posiewu z rany wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa*. W badaniu ultrasonograficznym układu żylnego uwidoczono rezydualny zakrzep w prawej żyłce udowej powierzchownej prawej. Z powodu niejasnej etiologii choroby poszerzono diagnostykę laboratoryjną o oznaczenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, przeciwciał SmRNP oraz przesiewowe testy w kierunku trombofilii (aktywność antytrrom-



**Ryc. 3a, b.** Obrzęk stopy z martwicą V palca i owrzodzeniami I i II palca (a) oraz owrzodzenie podudzia (b)

**Fig. 3a, b.** Edema of the foot, necrosis of the calf, the fifth toe and ulceration of the first and second toe (a) and ulceration of the calf (b)

biny III, oporność na aktywne białko C, białka C i S). Wykazano zmniejszoną aktywność białka C (39,6%) oraz patologiczny wynik oznaczenia oporności na białko C (system ProC Global) – 0,61 NR (norma: 0,69–1,56), w teście potwierdzenia z surowicą pozbawioną czynnika V (ProC Global Factor V) uzyskano jednak wynik w granicach normy, co wykluczyło mutację w obrębie czynnika V. Na podstawie badań genetycznych wykluczono mutację genu protrombiny G20210A. Rozpoznano skazę zakrzepową, do leczenia włączono heparyny drobnocząsteczkowe, a następnie doustny antykoagulant (acenokumarol), z INR mieszczącym się w zakresie 2–3. Ze względu na silne dolegliwości bólowe i szybko postępujące zmiany mimo skojarzonej i celowanej antybiotykoterapii, a także stosowanego leczenia zachowawczego (owrzodzenie podudzia znacznie powiększyło się, u podstawy palca V pojawiła się martwica rozplywna), ze wskazań życiowych wykonano amputację udową. Do badania histopatologicznego pobrano wycinki z brzegu owrzodzenia oraz fragment tętnicy typu mięśniowego. Wynik badania histopatologicznego potwierdził zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń. Ustalono rozpoznanie choroby Beurgera ze współistniejącym niedoborem białka C.

## Omówienie

Etiologia choroby Buergera – mimo że od jej opisu minęło ponad 100 lat [4] – pozostaje niejasna. Zwykle zapadają na nią młodzi palacze tytoniu, wykazano również częstsze występowanie choroby u nosicieli alleli HLA-A9, HLA-Bw5, HLA-B8, B35 i B40 [5]. Niewiele publikacji wskazuje na występowanie zakrzepowo-zarostowego zapalenia naczyń u osób z zaburzeniami krzepnięcia usposabiającymi do zakrzepicy – obecności przeciwciał antykardiolipinowych, oporności na aktywne białko C i niedoboru białka S. Tanaka [6] wskazał na możliwość zmniejszonej aktywności fibrynolitycznej pogrubiałej błony wewnętrznej w odcinku proksymalnym zajętej tętnicy jako czynnika patogenetycznego w rozwoju choroby Buergera. Masłowski et al. [7] dowiedli częstszego występowania przeciwciał antykardiolipinowych wśród 47 pacjentów z chorobą Buergera w porównaniu z osobami z miażdżycą zarostową i grupą kontrolną. Avcu et al. [8] opisali przypadek współistnienia mutacji typu Leiden czynnika V i allelu genu protrombiny G20210A u 28-letniego pacjenta z chorobą Buergera o ciężkim przebiegu, ze zmianami martwiczymi w obrębie palców stóp. Ci sami badacze [9], analizując 36 przypadków choroby Buergera, po-

twierdzili jedynie częstsze występowanie mutacji G20210A genu protrombiny u pacjentów z zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń, chociaż analizowano również mutację typu Leiden oraz czynnika V 4070 A→G (His 1299 Arg).

Interpretacja niedoboru białka S u pacjentów z chorobami zapalnymi wymaga szczególnej ostrożności, ponieważ białko S krążące we krwi tworzy kompleks z białkiem wiążącym składową C4b dopełniacza (C4bBP), którego stężenie zwiększa się w stanach zapalnych; jedynie 40% białka S jest niezwiązane i uczestniczy w hamowaniu procesów krzepnięcia [10]. Mimo to Athanassiou et al. [11] opisali przypadek choroby Buergera u palącego pacjenta z niedoborem białka S, u którego osiągnięto remisję dzięki leczeniu prostacykliną. W dostępnej literaturze nie spotkano doniesienia o współwystępowaniu zakrzepowo-zarostowego zapalenia naczyń i niedoboru białka C.

Białko C jest inhibitorem krzepnięcia o krótkim okresie półtrwania (około 15 min), wytwarzanym w wątrobie. Po związaniu się z trombo-moduliną (w obrębie małych naczyń) lub śródbłonkowym receptorem dla białka C (EPCR, w obrębie dużych naczyń) w obecności białka S i fosfolipidów inaktywuje czynniki krzepnięcia Va i VIIIa oraz PAI-1 [12]. Wrodzony niedobór białka C może odpowiadać za 3,2% epizodów zakrzepicy [13]. Wiadomo, że stężenie białka C zmniejsza się w chorobach wątroby [14]. Wzrost krzepliwości w ciężkiej sepsie spowodowany niedoborem białka C wyraźnie pogarsza rokowanie, za czym przemawia również zwiększona przeżywalność pacjentów, u których zastosowano rekombinowane białko C [15]. Warto zaznaczyć, że niedobór białka C wpływa na przesiewowy test wykrywający oporność na aktywne białko C z użyciem wyciągu z jadu węża *Agkistrodon contortrix* w około 63% przypadków (system ProC Global), co obserwowano również u opisanego pacjenta. O ostatecznym rozpoznaniu choroby Buergera zadecydował wynik badania histopatologicznego. W przedstawionym przypadku na zmiany zapalne w obrębie tętnic nałożyły się zmiany o charakterze zakrzepowym, wynikające z niedoboru białka C.

## Podsumowanie

W przypadku szybko postępującej choroby Buergera, mimo stosowanego leczenia zachowawczego oraz eliminacji czynników ryzyka (zaprzestania palenia papierosów), należy brać pod uwagę możliwość współistnienia nieprawidłowości w układzie krzepnięcia – skazy zakrzepowej.

## Piśmiennictwo

- [1] **Olin JW:** Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000, 343, 864–869.
- [2] **Wysokiński WE, Kwiatkowska W, Sapien-Raczkowska B, Czarnacki M, Dosek R, Kowal-Gierczak B:** Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Angiology* 2000, 51, 141–150.
- [3] **Łopaciuk S:** Wrodzona trombofilia. W: *Zakrzepy i zatory*. Red.: Łopaciuk S, PZWL, Warszawa 2002, 65–88.
- [4] **von Winiwarter F:** Ober eine eigentümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangran des Fusses. *Arch Klin Chir* 1878, 23, 202–226.
- [5] **Szuba A, Cooke JP:** Thromboangiitis obliterans: An update on Buerger's disease. *West J Med* 1998, 168, 255–260.
- [6] **Tanaka K:** Pathology and pathogenesis of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998, 66, Suppl. 1, 237–242.
- [7] **Masłowski L, McBane R, Alexewicz P, Wysokiński WE:** Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vasc Med* 2002, 7, 259–264.
- [8] **Avcu F, Akar N, Akar E, Beyan C, Yalçın A:** Prothrombin Gene 20210 G A and Factor V Arg 506 to Gln Mutation in a Patient with Buerger's Disease. A Case Report. *Angiology* 2000, 51, 421–423.
- [9] **Avcu F, Akar E, Demirkilic U, Yilmaz E, Akar N, Yalçın A:** The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's disease. *Thromb Res* 2000, 100, 143–147.
- [10] **Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, Bayliss B, Peake IR, Miller GJ, Preston FE:** Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 2003, 95, 1935–1941.
- [11] **Athanassiou P, McHale J, Dikeou S, Laffan M, Dantis P, Davies KA:** Buerger's disease and protein S deficiency: successful treatment with prostacyclin. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13, 371–375.
- [12] **Fukudome BK, Ye X, Tsuneyoshi N, Tokunaga O, Sugawara K, Mizokami H, Kimoto M:** Activation mechanism of anticoagulant protein C in large blood vessels involving the endothelial cell protein C receptor. *J Exp Med* 1998, 187, 1029–1035.
- [13] **De Stefano V, Finazzi G, Mannuccigi MM:** Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. *Blood* 1996, 87, 3531–3544.
- [14] **Walker FJ:** Protein C deficiency in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1990, 20, 106–112.
- [15] **Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR:** Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001, 120, 915–922.

## Adres do korespondencji:

Bożena Sapien-Raczkowska  
Katedra Kliniki Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM  
ul. Poniatowskiego 2  
50–326 Wrocław  
tel. +48 071 322 84 34  
e-mail: rmalecki@gazeta.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.05.2005 r.  
Po recenzji: 24.06.2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 24.06.2005 r.

Received: 25.05.2005  
Revised: 24.06.2005  
Accepted: 24.06.2005