

Zakrzepica żyły głównej dolnej jako rzadkie powikłanie u pacjenta z kwasicą ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1: opis przypadku

Inferior vena cava thrombosis as a rare complication of diabetic ketoacidosis in a patient with newly diagnosed diabetes type 1: a case report

¹Jolanta Świdorska, ¹Anna Bendysz-Golatowska, ¹Marta Baszyńska-Wilk, ¹Marta Wysocka-Mincewicz, ^{1,2}Mieczysław Szalecki

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa; ²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 1, cukrzycowa kwasica metaboliczna, powikłania

Key words

Type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis, complications

Streszczenie

Wstęp. Cukrzyca typu 1 może prowadzić do powikłań wielonarządowych i zwiększać ryzyko zgonów przedwczesnych. Powikłania związane z DKA u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą są uważane za poważny problem kliniczny. Najczęściej występującym powikłaniem DKA u dzieci jest obrzęk mózgu, jednak nie jest on jedynym możliwym ciężkim powikłaniem. W literaturze medycznej można znaleźć doniesienia o wielu innych powikłaniach u dzieci z DKA, takich jak: nadkrzepliwość prowadząca do udarów i zakrzepicy żył głębokich, rhabdomyoliza, powikłania płucne oraz z przewodu pokarmowego, długotrwałe dysfunkcje pamięci. Zakrzepica żylna jest rzadko opisywanym powikłaniem DKA. **Cel.** Prezentujemy przypadek 12-letniego chłopca z nowo rozpoznaną cukrzycą, kwasicą ketonową oraz zakrzepicą żyły głównej dolnej bez dostępu centralnego w trakcie hospitalizacji. Pacjent został przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii w stanie średnio dobrym z cechami ciężkiego odwodnienia. U chłopca od trzech miesięcy występowały objawy polydypsji, poliurii oraz utraty masy ciała około 5 kg. W trakcie hospitalizacji wykonaliśmy badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym stwierdzono głęboką zakrzepicę w żyłę główną dolną. **Wniośki.** Cukrzyca i cukrzycowa kwasica ketonowa sprzyja

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus type 1 (DM1) can lead to complications and increase the risk of dying prematurely. Complication of diabetic ketoacidosis in patient with newly diagnosed diabetes type 1 are considered to be a serious clinical problem. The most common complication of DKA in children is cerebral edema but it is not the only complication. The medical literature details various other complications in children with DKA such as: hypercoagulability leading to stroke and deep vein thrombosis, rhabdomyolysis, pulmonary and gastrointestinal complication, and long-term memory dysfunction. Venous thromboembolism is a rarely described complication of (DKA). **Aim.** We present a case of a 12-year boy with new onset type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis and inferior vena cava thrombosis without the central venous catheter. The patient was admitted to the Department of Endocrinology and Diabetology in a average good clinical condition with severe dehydration. The boy was reported to have polyuria, polydipsia and weight loss of 5 kg over the three previous months. During hospitalization preventive abdominal ultrasonography was performed which showed deep vein thrombosis (DVT) in an inferior vena cava. **Conclusion.** Diabetes and DKA have a propensity for hypercoagulability. We should

nadkrzepliwości. Powinniśmy unikać dojść centralnych u pacjentów z DKA. Pacjent z DKA wymaga uważnego monitorowania w kierunku nadkrzepliwości nawet po uzyskaniu normalizacji glikemii.

Endokrynol. Ped. 2018.17.4.65.251-256.
© Copyright by PTEIDD 2018

avoid a central line in patients with DKA. Patient with DKA require careful monitoring of potential hypercoagulability, even after normalization of their glycemic parameters.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.4.65.251-256.
© Copyright by PTEIDD 2018

Wstęp

Liczba nowych zachorowań na cukrzycę typu 1 (DM1) u dzieci stale rośnie. Średnia dynamika wzrostu rocznego liczby nowych zachorowań wynosi 3%, natomiast w Polsce to około 12,7% rocznie [1-4]. Chociaż dane epidemiologiczne pochodzące z wieloletnich obserwacji w różnych krajach, dotyczące zachorowalności, wykazują duże globalne zróżnicowanie [2,4,5], sugeruje się, że rozwój choroby w coraz większym stopniu zależy od czynników środowiskowych [5]. Cukrzyca może prowadzić do powikłań wielonarządowych i zwiększać ryzyko zgonów przedwczesnych. W populacji pediatrycznej często chorobę tę rozpoznaje się w stanie cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, *diabetic ketoacidosis*). Kryteria biochemiczne rozpoznania DKA są następujące: hiperglikemia (stężenie glukozy we krwi > 200 mg/dl [11 mmol/l]; pH krwi żyłnej < 7,3 i/lub stężenie wodorowęglanów < 15 mmol/l; ketonemia i ketonuria [1,2]. Powikłania związane z DKA u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą są uważane za poważny problem kliniczny. Najczęściej występującym powikłaniem DKA u dzieci jest obrzęk mózgu [6]. Jednakże nie jest on jedynym możliwym powikłaniem. Literatura medyczna donosi o innych powikłaniach u dzieci z DKA, takich jak: nadkrzepliwość prowadząca do udarów i zakrzepicy żył głębokich, rhabdomyoliza, powikłania płucne oraz z przewodu pokarmowego, długotrwałe dysfunkcje pamięci [1,7,12-15]. Zakrzepica żylna jest rzadko opisywanym powikłaniem DKA [1]. Zakrzepica żył głębokich u dzieci krytycznie chorych, które wymagają dojść centralnych, nie jest zjawiskiem niespotykanym [7-9].

Przedstawiamy przypadek 12-letniego chłopca z nowo rozpoznaną cukrzycą z kwasicą ketonową powikłaną zakrzepicą żyły głównej dolnej.

Opis przypadku

12-letni chłopiec został przyjęty w trybie nagłym do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii z powodu

nowo rozpoznanej cukrzycy. Wywiad był typowy dla cukrzycy: od około 3 miesięcy przed przyjęciem polidypsja, poliuria, spadek masy ciała około 5 kg. Z uwagi na niepokojące objawy rodzice ambulatoryjnie wykonali badania, w których stężenie glukozy wynosiło 353,6 mg/dl (17 mmol/l), w badaniu ogólnym moczu glukozuria i ketonuria. Po uzyskaniu wyników badań pacjent został skierowany do tutejszego szpitala. W wywiadzie ogólnopediatrycznym chłopiec z ciąży drugiej, porodu drugiego, urodzony siłami natury w 39 Hbd, oceniony po urodzeniu na 10 punktów w skali Apgar, z masą urodzeniową 3200 g, długość 53 cm. Rozwijał się prawidłowo, nie był pod opieką poradni specjalistycznych. Wywiad rodzinny obciążony nadciśnieniem tętniczym i otyłością u taty, kamicią pęcherzyka żółciowego u mamy. Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był ujemny. Przy przyjęciu w stanie średnio dobrym, odwodniony w stopniu ciężkim (około 10%), z prawidłowym kontaktem logiczno-słownym. Śluzówki jamy ustnej suche, język obłożony, czerwień wargowa sucha, fałd skórny hipoeLASTyczny. Skóra na obwodzie chłodna. Powrót włósczkowy poniżej 2 sekund. Akcja serca miarowa około 130/minutę. Oddech Kussmaula około 30/minutę. Nad polami płucnymi szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, obustronnie symetryczny. Jama brzuszna miękka, bez oporów patologicznych. Rozwój wtórnych cech płciowych według skali Tannera oceniono na Ax 1, Pb 2/3, R 2, a objętość jąder obustronnie wynosiła około 10 ml.

W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu (tabela I): hiperglikemia, w badaniu ogólnym moczu glukozuria, ketonuria, w gazometrii krwi żyłnej cechy łagodnej kwasicy metabolicznej, zwiększona osmolalność osocza. W pozostałych badaniach z nieprawidłowości stwierdzono: hemoglobina glikowana 13,7%, obniżony poziom c-peptydu, ponadto dodatkowo miano przeciwciał anty GAD (przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego), anty IA2 (przeciw białkowej fosfatazie tyrozynowej) oraz ICA (przeciwciała przeciwwyspowe), co potwierdziło rozpoznanie postaci autoimmunologicznej cukrzycy (DM 1). W lipidogramie nie-

znacznie podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów. Podstawowe badania układu krzepnięcia (APTT, INR, D-dimery) poza nieznacznie obniżonym fibrynogenem w normie. Poziom hormonów tarczycy i kortyzolu porannego prawidłowy. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach ręcznych w granicach normy. W leczeniu początkowo zastosowano nawodnienie dożylnie oraz insulinoterapię dożylną, z przepływem modyfikowanym w zależności od glikemii. W drugiej dobie leczenia zmieniono sposób insulinoterapii z dożylną na podskórną. Pod koniec hospitalizacji obserwowano zmniejszanie się dobowego zapotrzebowania na insulinę, które w ostatniej dobie hospitalizacji wynosiło około 0,2 j/kg.

W trakcie hospitalizacji wykonano rutynowe, profilaktyczne badanie USG jamy brzusznej, w którym na wysokości wątroby w świetle żyły głównej dolnej opisano balotującą skrzeplinę o wymiarach 14x5x7 mm. Po konsultacji chirurgicznej i hematologicznej do leczenia włączono preparat heparyny drobnocząsteczkowej pod kontrolą czynnika anty Xa. Ponadto pacjenta objęto ścisłym nadzorem medycznym, poinformowano rodziców pacjenta o możliwych negatywnych skutkach i zagrożeniach wynikających z obecności balotującej skrzepliny w naczyniu żylnym. Pogłębiono wywiad rodzinny, który był ujemny w kierunku chorób zakrzepowo-zatorowych. W trakcie hospitalizacji obserwowano systematyczne zmniejszanie się skrzepliny, aż do stwierdzenia całkowitego jej braku w świetle żyły głównej dolnej w badaniu USG. Stan kliniczny pacjenta od momentu wyrównania zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej był dobry. Chłopca w stanie ogólnym dobrym z leczeniem przeciwrzepliwym w dawce leczniczej wypisano do domu z zaleceniem dalszej opieki i kontroli w Poradni Hematologicznej. Z uwagi na ujemny wywiad w kierunku chorób zakrzepowo-zatorowych, obecność dodatnich czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy (tabela II): ciężkie odwodnienie, kwasica metaboliczna, unieruchomienie, odstąpiono od pogłębienia diagnostyki hematologicznej w kierunku chorób zakrzepowo-zatorowych. Po konsultacji hematologicznej leczenie przeciwrzepliwie kontynuowano przez 3 miesiące, ale już w dawce profilaktycznej.

Dyskusja

W pracy przedstawiliśmy przypadek 12-letniego chłopca z nowo rozpoznaną cukrzycą powikła-

Tabela I. Wyniki podstawowych badań pacjenta przy przyjęciu

Table I. Patient basic test results during admission

Badanie	Wynik	Norma
Glukoza mg/dl (mmol/l)	306 (17)	-
Osmolalność mOsm/kgH ₂ O	298	275-295
pH	7,226	7,35-7,43
Niedobór zasad mEq/l	-19,3	-2 do +2
HCO ₃ mmol/l	10.9	22-26
Potas mmol/l	3,4	3,5-5,1
Sód mmol	137	136-145
Mocz badanie ogólne	Glukoza dodatnia Ketony dodatnie	Ujemne

ną zakrzepicą żyły głównej dolnej. Do najczęściej występujących ostrych powikłań cukrzycy zaliczamy: hipoglikemię, cukrzycową kwasicę ketonową (DKA, diabetic ketoacidosis) oraz zaburzenia elektrolitowe: hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipofosfatemia. Przyczyną ich wystąpienia jest nadmiar lub niedobór insuliny [2,4,7]. Niezwykle ważne jest odpowiednie leczenie DKA, gdyż niektóre rzadkie powikłania cukrzycy mogą wynikać z samych zaburzeń metabolicznych kwasicy ketonowej [10-13].

Do rzadkich powikłań związanych z DKA zaliczamy m.in. (tabela III): powikłania naczyniowe w tym zakrzepowe, neurologiczne, mięśniowe, z układu oddechowego i krążenia oraz przewodu pokarmowego [1,12-16]. Obrzęk mózgu jest najczęstszym powikłaniem towarzyszącym DKA, jak również jest najczęstszą przyczyną zgonu w jej przebiegu [1]. Powikłania zakrzepowe u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą należą do rzadkości [13,17], przy czym w populacji pediatrycznej u krytycznie chorych pacjentów incydenty zakrzepowo-zatorowe nie są sytuacją szczególną [9,16,18-19]. Cechą charakterystyczną powikłań zakrzepowo-zatorowych u dzieci jest fakt, że w około 90% mają wtórny charakter i wynikają z podłoża

chorobowego lub są związane z istniejącymi medycznymi czynnikami ryzyka, przede wszystkim obecnością centralnych dostępów dożylnych [20]. Powikłania zakrzepowe, obok infekcyjnych, należą do najczęstszych powikłań związanych z cewnikowaniem naczyń centralnych [13,21]. Założone dojścia centralne powodują m.in. uszkodzenie śródbłonna naczyń oraz upośledzają przepływ krwi. Podkreślenia wymaga fakt, że w opisywanym przez nas przypadku pacjent nie miał centralnej kaniuli dożylniej. Głównymi czynnikami ryzyka (tabela II) u naszego pacjenta było ciężkie odwodnienie w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej, prozakrzepowy wpływ cukrzycy oraz

Tabela II. Czynniki ryzyka zakrzepicy
Table II. Risk factors for thrombosis

▪ Obecność centralnych kaniul dożylnych
▪ Dodatnie przeciwciała antyfosfolipidowe
▪ Wrodzone wady serca i ich leczenie chirurgiczne
▪ Naczyniowe procedury radiologii interwencyjnej
▪ Otyłość
▪ Oporność na aktywowane białko C
▪ Uraz, oparzenie, zakażenie, unieruchomienie
▪ Zabieg chirurgiczny
▪ Stosowanie antykoncepcji doustnej
▪ Choroba nowotworowa
▪ Niektóre leki np. kortykosteroidy; preparaty prokoagulacyjne
▪ Zespół nerczycowy
▪ Nocna napadowa hemoglobinuria, sferocytoza
▪ Nieprawidłowa budowa naczyń, malformacje naczyniowe
▪ Odwodnienie , zagęszczenie krwi
▪ Zaburzenia (spowolnienie) przepływu krwi
▪ Epizod zakrzepicy w wywiadzie
▪ Cukrzycowa kwasica ketonowa
▪ Trombofilie

Tabela III. Możliwe rzadkie powikłania związane z cukrzycową kwasicą ketonową

Table III. Possible rare complications of diabetic ketoacidosis

UKŁAD	POWIKŁANIE
naczyniowy	– zakrzepica żył głębokich – zakrzepica naczyń żylnych mózgu – rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe
neurologiczny	– obrzęk mózgu – udar krwotoczny lub niedokrwienny mózgu – odległe deficyty poznawcze, w tym pamięci – mielinoliza OUN
mięśniowo-szkieletowy	– rhabdomyoliza
oddechowy	– odma płucna – obrzęk płuc – odma opłucnowa – ARDS
przewód pokarmowy	– zapalenie trzustki – krwawienie z przewodu pokarmowego – martwica niedokrwienna jelit
moczowy	– ostra niewydolność nerek

unieruchomienie [17,20]. Pacjent w czasie pierwszych dni hospitalizacji z uwagi na złe samopoczucie, osłabienie, obniżenie nastroju większość czasu spędzał w łóżku.

Zaburzenia hemostazy u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą są dość często opisywane w literaturze, choć ich mechanizm nie został do końca dobrze poznany [22,23]. U pacjentów z cukrzycą typu 1 z towarzyszącą DKA opisywane są różne mechanizmy prowadzące do przejściowych zaburzeń hemostazy, takie jak: nadpłytkowość, zwiększona paradoksalnie aktywność fibrynolityczna, aktywacja śródbłonna [1,15]. W DKA dochodzi do obniżenia poziomu białka S i spadku aktywności białka C, co skutkuje zwiększoną aktywnością czynnika von Willebranda. Opisywane zaburzenia ulegają normalizacji po odpowiednim leczeniu wyrównującym zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej [1]. Ponadto w cukrzycowej kwasicy ketonowej dochodzi m.in. do wzrostu czynników zapalnych takich jak: białko c-reaktyw-

ne, cytokiny prozapalne (IL6, IL 1 beta, TNF alfa) oraz do aktywacji układu dopełniacza. Ten stan prozapalny wraz z towarzyszącymi zaburzeniami układu krzepnięcia prowadzi do zwiększonego ryzyka zakrzepicy oraz udaru w DKA [1,6,22]. Z kolei ciężkie odwodnienie również aktywuje kaskadę krzepnięcia, zwiększając ryzyko powikłań zakrzepowych [1].

Wnioski

Powikłania zakrzepowe u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 bez założonego dojścia centralnego należą do rzadkości, mogą jednak stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia. Stąd pacjenci z DKA wymagają starannego monitoro-

wania oraz uważnej oceny również po normalizacji glikemii i wyrównaniu zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Cukrzyca i DKA sprzyjają nadkrzepliwości krwi, promują stan prozakrzepowy. Powinniśmy unikać dojść centralnych u tych pacjentów [9]. Wczesne rozpoznanie powikłań towarzyszących DKA może zapobiec trwałym deficytom. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentu zatorowo-zakrzepowego wskazana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa preparatami heparyn drobnocząsteczkowych [18,20].

Ponadto z uwagi na stale rosnącą liczbę dzieci z cukrzycą typu 1, a tym samym na większą liczbę pacjentów z DKA, lekarze praktycy powinni być bardziej uwrażliwieni na wystąpienie możliwych groźnych powikłań.

Piśmiennictwo / References

1. Cherian S.V., Khara L., Das S. et al.: Rare complication of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*, 2015;6(1), 167-174.
2. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy u dzieci i młodzieży, Aktualne (2014) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Medycyna Praktyczna Paediatrica* wydanie specjalne 5/2015.
3. Szalecki M., Wysocka-Mincewicz M., Ramotowska A. et al.: Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2018 Feb;34(2).
4. Myśliwiec M., Jarosz-Chobot P.: *Diabetologia wieku rozwojowego*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018.
5. Xia Y., Xie Z., Huang G. et al.: Incidence and Trend of Type 1 Diabetes and the Underlying Environmental Determinants. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2018 Sep;11, e3075.
6. Mohd Nor N.S., Fong C.Y., Rahmat K.: Ischaemic Haemorrhagic Stroke in a Child with New Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Eur. Endocrinol.*, 2018 Apr;14(1), 59-61.
7. Abbas Q., Arbab S., Haque A.U. et al.: Spectrum of complications of severe DKA in children in pediatric Intensive Care Unit. *Pak. J. Med. Sci.*, 2018 Jan-Feb;34(1), 106-109.
8. Sdogou T., Kossiva L., Kakleas K. et al.: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a child with diabetic ketoacidosis and protein s deficiency: a case report. *Horm. Res. Paediatr.*, 2013;79(2), 114-8.
9. Davis J., Surendran T., Thompson S. et al.: DKA, CVL and DVT. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir. Med. J.*, 2007 Jan;100(1), 344.
10. Baszyńska-Wilk M., Wysocka-Mincewicz M., Świercz A. et al.: Peripheral neuropathy as complication of diabetic ketoacidosis in child with newly diagnosed diabetes type 1: a case report. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2018;10(3), 289-293.
11. Gill G.V., MacNamara G., English P.: Diabetic ketoacidosis complicated by axillary vein thrombosis. *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, 2006 Jul;73(1), 104-6.
12. Wakabayashi S., Tsujimoto T., Kishimoto M. et al.: Acute Multiple Arteriovenous Thromboses in a Patient with Diabetic Ketoacidosis. *Intern. Med.*, 2015;54(16), 2025-8.
13. Pant N., Kadaria D., Nasser W. et al.: Diabetic ketoacidosis presenting with acute pancreatitis and visceral vein thrombosis. *Tenn. Med.*, 2011 May;104(5), 47-8, 50.
14. Al-Azzawi O.F.N., Razak M.K.A., Al Hammady S.J.: Rhabdomyolysis; is it an overlooked DKA complication. *Diabetes. Metab. Syndr.*, 2018 Jul 19, pii: S1871-4021(18), 30267-4.
15. Langevin C., Lamarche C., Bell R.Z. et al.: Presumed paradoxical embolus in a patient with diabetic ketoacidosis. *Int. J. Gen. Med.*, 2015 Sep 18;8, 297-301.
16. Rosenbloom A.L.: Hyperglycemic crises and their complications in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2007 Jan;20(1), 5-18.
17. Morita Y., Ariyama J., Mieda T. et al.: Inferior vena cava thrombosis reaching the right atrium after removal of the central venous catheter at femoral vein in a patient with diabetic ketoacidosis. *Masui*, 2014 May;63(5), 564-7.
18. Monagle P., Chan C.K.A., Ichord N.R. et al.: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012;141(2)(Suppl), e737s-e801s.
19. Cherian S.V., Khara L., Das S. et al.: Diabetic ketoacidosis complicated by generalized venous thrombosis: a case report and review. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012 Apr;23(3), 238-40.
20. *Profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych u dzieci – zalecenia dla Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”*.
21. Buda P., Grenda R.: *Poradnik dyżuranta-pediatra*. Medi Press, Warszawa 2017.
22. White H., Bird R., Sosnowski K. et al.: An in vitro analysis of the effect of acidosis on coagulation in chronic disease states – a thromboelastograph study. *Clin. Med. (Lond)*, 2016 Jun;16(3), 230-4.
23. Cherian S.V., Khara L., Das S. et al.: Diabetic ketoacidosis complicated by generalized venous thrombosis: a case report and review. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012 Apr;23(3), 238-40.