

Warfarinem vyvolaná hemoragická pseudocysta malé pánve u ženy s vrozeným genetickým defektem koagulace komplikovaná usuračním pseudoxantomem pánevní kosti napodobujícím Erdheim–Chesterovu nemoc

Warfarin-Induced Hemorrhagic Pseudocyst in the Pelvic of a Woman with an Inherited Disorder of Blood Coagulation, Complicated by Pelvic Bone Pseudoxanthoma Mimicking Erdheim-Chester Disease

Z. KINKOR¹, K. KOUDELA Jr.², K. KOUDELA², F. HAVLÍČEK³, J. KOUDELOVÁ⁴

¹ Biopstická laboratoř, s.r.o., Plzeň

² Klinika ortopedie a traumatologie LF UK a FN, Plzeň

³ Šiklův ústav patologie LF UK a FN, Plzeň

⁴ Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Plzeň

Tato práce je podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

SUMMARY

A fifty-year-old woman with developmental dysplasia of the hip underwent total hip arthroplasty, and subsequently developed recurrent venous thrombophilia of the lower extremities. Hematological examination revealed an inherited disorder of blood coagulation (homozygous mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene) and therefore long-term Warfarin anticoagulation therapy was started. A year later she was diagnosed with a large pelvic posthemorrhagic pseudocyst (hematoma) located below the musculus iliacus and adhering to bone in the region of posterior acetabulum. The condition was complicated by usuration and focal osteolysis of the adjacent pelvic bone. Histological examination of the hematoma showed characteristics of an unusual pseudoxanthoma mimicking Erdheim-Chester disease. The differential diagnosis of histological findings is discussed and recent relevant literature is reviewed.

Key words: warfarin-induced hematoma, posthemorrhagic pseudocyst, musculus iliacus, pelvis, anticoagulation therapy, pseudoxanthoma of the bone, Erdheim-Chester disease.

ÚVOD

Nález rozsáhlého, tumoriformního hematomu při anti-koagulační léčbě Warfarinem je řídkou avšak již dobře známou komplikací vznikající po nenápadných traumatech, ale především spontánně. Nejčastěji je lokalizován ve svalovině přední stěny břišní (m. rectus abdominis), malé pánve (m. psoas, ileopsoas a iliacus) a dále také ve stěně střevní a parafaryngeálně (1–8, 10, 11, 13–17). Přidružená paréza femorálního nervu byla jednou popsána jako prvotní manifestace lokální expanze klinicky němého hematomu v malé pánvi (5, 11, 17). Prezентujeme případ ženy trpící vrozenou genetickou poruchou srážlivosti krve (homozygotní mutace genu kódujícího enzym 5,10-methylenetetrahydrofolát reduktázu, dále jen MTHFR), která byla trvale warfarinizována a následně

se u ní vyvinula nádorovitá hemoragická pseudocysta v malé pánvi. Nález byl dále komplikován ložiskovou osteolýzou sousedící pánevní kosti, která histologicky věrně napodobovala Erdheim-Chesterovu nemoc (ECN). Pro toto vzácné, neléčitelné a etiopatogeneticky dosud nejasné onemocnění je typická značně bolestivá symetrická osteoskleróza dlouhých kostí končetin a lebky, doprovázená expanzivními žlutavými, nádorovitými infiltráty měkkých tkání (mediastinum, retroperitoneum atd.). Endokrinní symptomatologie (diabetes insipidus, hypotyreóza atd.) způsobená destrukcí tureckého sedla není ojedinělá. Morfologickým substrátem ECN je nakupení objemných pěnících, histiocytárně makrofagických elementů (bez příznačného imunofenotypu) ve spongiózní kosti a tukově vazivové tkáni. Postupná progresse choroby vede nakonec k infaustnímu postižení plic.

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

Anamnéza

U padesátileté ženy s vývojovou kyčelní dysplazií byla po transpozici trochanteru (1968) a operaci stříšky (1979) provedena pro pokročilou sekundární koxartrózu totální náhrada kyčelního kloubu vpravo (Zweymüller – 1998). U nemocné trpící také chronickou trombofilií (opakované flebotrombózy dolních končetin 1979–2002) byla v roce 2003, kdy byla opět zjištěna hluboká žilní trombóza po aplikaci sádrové fixace končetiny, dále prokázána geneticky vázaná porucha srážlivosti (homozygotní mutace genu kódujícího enzym MTHFR) a od té doby byla trvale warfarinizována. V červnu 2004 byl náhodně zjištěn při hysterektomii s oboustrannou adnexektomií pro myomatózu a trvalou metroragii expanzivní proces v oblasti m. iliacus a peroperační ortopedické konzilium doporučilo dovyšetření na ortopedické klinice. Při kontrole na ortopedické ambulanci v září 2004, kdy byla pacientka stran pánve i kyčelních kloubů subjektivně bez obtíží, bylo indikováno vyšetření počítačovou tomografií (CT).

Radiologické vyšetření

V říjnu 2004 – na radiogramu v předozadní a axiální Lauensteinově projekci stav po aloplastice pravého kyčelního kloubu, komponenty v dobrém postavení, bez známek uvolnění.

Na CT vyšetření (s kontrastní látkou i.v.) nalezen v malé pánvi pod musculus iliacus hypodenzní (20 HU) ovoidní útvar velikosti 7,9 x 6,5 cm naléhající na vnitřní plochu pravého acetabula, hladce ohraničený se šířkou stěny asi 4 mm s tím, že se nejspíše jedná o starší opouzdřený hematoma (obr. 1). V okolí acetabula vpravo byly dále popsány kalcifikace a osifikace.

Operační nález

V listopadu 2004 – exstirpatio cystae reg. pelvis lat. dx., excochleatio cavitatis ossis ilei lat. dx. Řezem nad hřebenem lopaty kosti kyčelní v původní jizvě bylo subperiostálně proniknuto k hladkostěnnému, vazivově opouzdřenému, fluktuujícímu ovoidnímu útvaru bez pulzace, velikosti 9 x 8 cm, který pevně adheroval ke kosti v oblasti zadní části acetabula (obr. 2, 3). V tomto místě byl zjištěn defekt kortikalis velikosti 3 x 1,5 cm sahající asi 1 cm do hloubky spongiozy; acetabulum neperforuje.

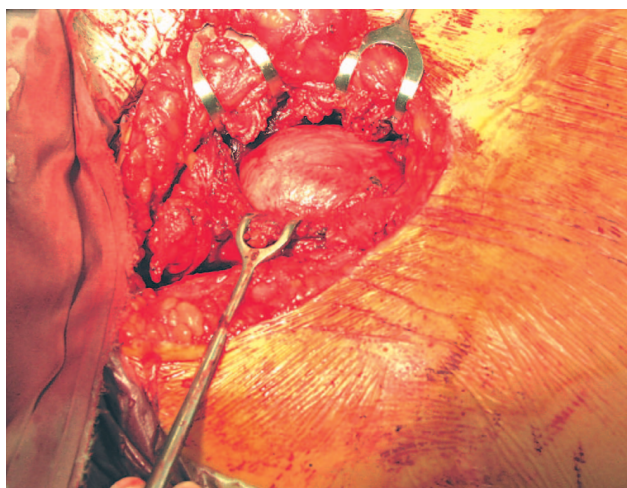
Během operace došlo v dorzální části cystického útvaru k arteficiální perforaci a vytekl nahnědlý, vazký, gelatinózní obsah. Stěna léze dále pevně nasedala na horní i zadní stranu raménka kosti stydké a arodovala ji; celou plochou pak naléhala na membrana obturatoria. Bez cévních a nervových defektů byla kožovitá stěna pseudocysty kompletně ostře vypreparována a se vzorky z kostních defektů odeslána k histologickému vyšetření (obr. 4).

Histologický nález

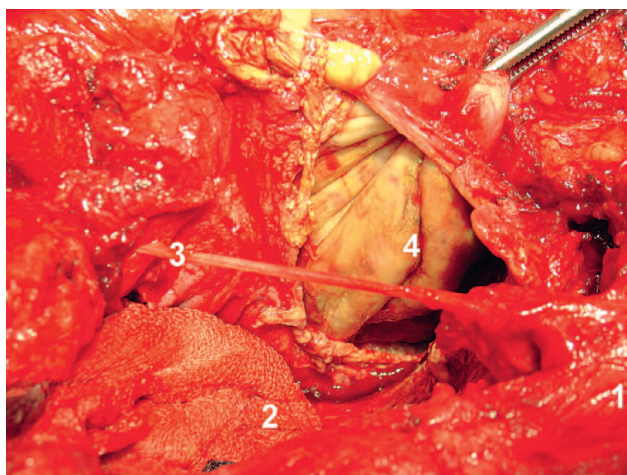
K histologickému vyšetření došel materiál jednak z dutinového útvaru, jednak exkochleované fragmenty



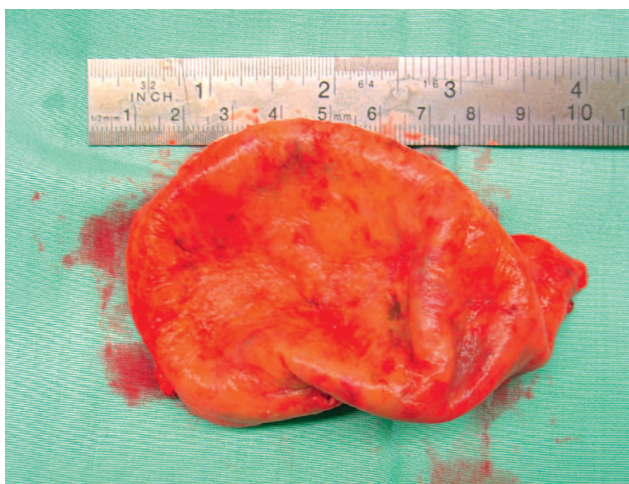
Obr. 1. CT vyšetření (s kontrastní látkou i.v.): hypodenzní ovoidní útvar velikosti 7,9 x 6,5 cm (20 HU), naléhající na vnitřní plochu pravého acetabula, hladce ohraničený, šířka stěny cca 4 mm, nejspíše se jedná o starší opouzdřený hematoma; v okolí acetabula vpravo jsou kalcifikace a osifikace



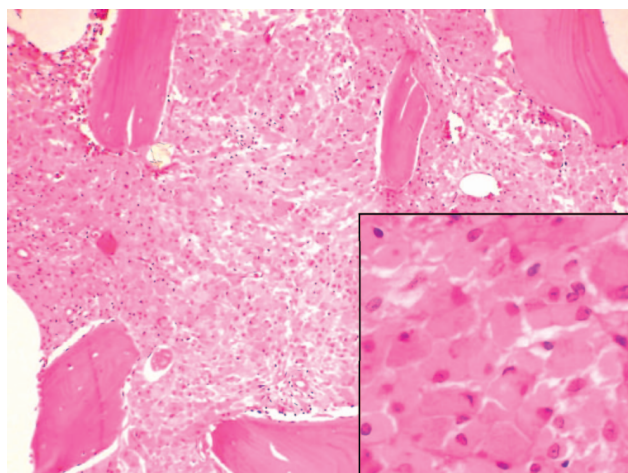
Obr. 2. Pravá strana: po odpreparování svalových vláken musculus iliacus nalezen útvar ovoidního tvaru velikosti cca 9 x 8 cm



Obr. 3. Pravá strana: 1. spina iliaca anterior superior, 2. rouška v oblasti lopaty kosti kyčelní, 3. nervus cutaneus femoris lateralis, 4. pseudocysta po její perforaci



Obr. 4. Makroskopický obraz vypreparované kolabované, tlustostěnné posthemoragické pseudocysty; na vnitřní stěně adherující zbytky krevních koagul



Obr. 5. Spongióza kosti stydké s neporušenou architektonikou, kde mezi kostními trámci je difuzní, masivní akumulace benigně vyhlížejících, pěnitých, oxyfilních histiocyty (detail); krvev tvorba je kompletně vymizelá, obraz je neodlišitelný od Erdheim-Chesterovy nemoci (HE, 100x, resp. 400x)

z osteolýzy v okolí acetabula a horního raménka kosti stydké.

Mikroskopicky měl kožovitý, cystický útvar rozměrů 9 x 8 x 0,4 cm charakter posthemoragické pseudocysty, kde na vnitřním povrchu adherovaly zbytky krevních koagul s četnými cholesterolovými hlatěmi. V jeho fibrozním pouzdru se nacházely disperzně agregáty histiocyty s fagocytovaným hemosiderinovým pigmentem (siderofágy) a rovněž hnízda světlých makrofagických elementů bez pigmentu (xantomové buňky).

V kostěných drtcích byla nalezena jednak reparativní fibrooseální reakce v místě rozrušení kortikalis, ale především velmi neobvyklý nález ve vlastní spongióze. Trámčina spongiózní kosti nebyla prakticky porušena a vykazovala normální architektoniku. Krvev tvorba však byla kompletně vymizelá a nahrazená difuzní, intertrabekulární akumulací mozaikovitě uspořádaných, pěnitých či lehce eozinofilních pravidelných histiocyty, které se podobaly těm zastiženým v pouzdře pseudocysty (obr. 5). Buněčná populace byla zřetelně monomorfní, jaderná atypie či mitózy se nevyskytovaly. Hemosiderinový pigment zde nebyl prokázán. Speciální barvení (PAS, Hale) vyloučilo intracelulární přítomnost hlenu a kyselých mukopolysacharidů. Z čistě morfologického hlediska celkový obraz velmi připomínal nález při vzácné ECN. Imunohistochemickým vyšetřením zjištěná pozitivita antigenu CD68 (Dako, klon KP1, 1:200) potvrdila histiocytárně makrofagický charakter dřevného infiltrátu. Nález byl definitivně hodnocen jako nezvyklý traumatický (usurační) pseudoxantom kosti.

Další vývoj

V srpnu 2005 na CT konstatováno správné postavení totální endoprotézy kyčle (TEP), jamka TEP v oblasti dna acetabula zčásti není kryta kostí. V oblasti původní osteolýzy reaktivní a reparativní změny bez známek progresu a reakce v okolí. V měkkých tkáních v okolí kyčelního kloubu jsou pooperační změny bez dalších patolo-

gických útvarů. Nemocná si stěžuje na bolesti v pravém kyčelním kloubu, pro zkrácení pravé dolní končetiny PDK nosí 2cm vyrovnávací podpatek.

Pro progredující bolesti a migraci acetabulární komponenty směrem do pánve byla pacientka indikována k výměně jamky. Při operaci v červnu 2006 bylo zjištěno uvolnění jamky a centrální oválný defekt acetabula velikosti 4 x 3,5cm. Byla provedena spongioplastika dna acetabula pomocí alogenních kostních štěpů (metodou impaction grafting) s vyztužením dna acetabula kovovou sítinou s následnou aplikací cementované polyetylenové jamky. Pravděpodobnou příčinou uvolnění a migrace jamky byla snížená kvalita kosti.

DISKUSE

Léčba hyperkoagulačních stavů warfarinem není bez rizika – vedle běžnějších forem protrahované zvýšené krvácivosti je vzácnější komplikací vznik objemnějšího hematomu. Nejběžnější lokalizací takto vzniklé arteficiální hemoragie je svalovina malé pánve a přední stěny břišní, stěna střevní a parafaryngeální prostor atd. (1–8, 10, 11, 13–17). Vedle přirozených lokálních mikrotraumat vznikají hematomy daleko nejčastěji spontánně a zejména v pánevní lokalizaci bývají zpočátku klinicky němé a mohou proto narůst do značných rozměrů (1, 2, 4, 5). V některých případech je nález hematomu prvním a jediným projevem iatrogenní hemoragické diatézy (3, 10, 14). Jindy dislokace původních anatomických struktur in situ způsobená destrukčním objemným hematomem vysvětluje např. parézu femorálního nervu (5, 11, 17). V každém případě je však vznik hematomu především signálem vychýlené koagulační rovnováhy, jejíž pečlivé sledování minimalizuje výskyt případných intrakraniálních hemoragií.

Námi popisovaný případ je neobvyklý hned z několika důvodů. Jedná se o první pozorování pánevního hematomu u pacientky trpící geneticky vázanou poru-

chou srážlivosti s prokázanou homozygotní mutací genu MTHFR. Následný defekt kódovaného enzymu způsobuje, že se v organismu hromadí neesenciální aminokyselina homocystein, což je vedlejší produkt metabolismu esenciální aminokyseliny methioninu. Právě homocystein pak víceúrovňovým zásahem do koagulační kaskády inhibuje přirozené antitrombotické mechanismy endotelu (15, 17). Hematom malé pánve byl zjištěn náhodně při hysterektomii, kdy výsledná posthemoragická pseudocysta zprvu imitovala expanzivní, tumoriformní proces vznikající v sousedním skeletu. I přesto, že CT vyšetření nakonec již preoperačně určilo pravou povahu rezistence v pánvi, doprovodná kontaktní, usurační osteolýza korespondující kosti vzbuzovala podezření z možné nádorové etiologie. Konečně, překvapivý histologický obraz v kostním defektu pak nabízel atraktivní morfologickou diferenciální diagnostiku.

Difuzní nakupení mozaikovitě uspořádaných histiocytů v téměř neporušené architektuře spongiózní kosti bylo prakticky neodlišitelné od postižení skeletu při ECN (9). Morfologie kostních změn však nekorelovala s klinickým ani radiologickým nálezem běžným u ECN. Chyběla především rozsáhlá, mimokostní histiocytární depozita a endokrinní manifestace; rovněž scintigrafie nezjistila patognomickou symetrickou sklerózu apendikulárního skeletu. Histologicky podobně vyhlížející vzácné jednotky typu polyvinylpyrolidonové histiocytózy po aplikaci plazma – expandérů či střádavých onemocnění při poruše metabolismu mukopolysacharidů (např. Gaucherova choroba) odlišuje jednak klinické pozadí choroby, jednak histochemická a biochemická povaha materiálu nahromaděného v histiocytárních infiltrátech (12).

Vzhledem k tomu, že podoba histiocytů nalezených v pouzdru pseudocysty a dřevných depozitech byla totožná, vysvětlovali jsme si je jako zvláštní fagocytární reakci na přestup lipidických produktů dekomponovaného krevního barviva hematomu pronikajících do přilehlého skeletu pod tlakovým gradientem. Výsledný obraz pak odpovídal neobvyklému sekundárnímu, reaktivnímu pseudoxantomu kosti s následnou osteolýzou.

Důvod vzniku tzv. „warfarin-induced“ hematomu nejčastěji právě v oblasti svaloviny malé pánve a přední stěny břišní není úplně jasný; vysvětlením může být „fyziologická podprahová mikrotraumatizace“ exponovaných oblastí. Analogií je vznik hematomu při průchodu potravy faryngem nebo distální částí trávící trubice. Je bohužel zřejmé, že ani pozorné monitorování koagulace nevylučuje vznik rozsáhlého hematomu u trvale warfarinizovaných nemocných.

ZÁVĚR

Popisován je případ ženy trpící vrozenou genetickou poruchou srážlivosti krve (homozygotní mutace genu kódujícího enzym 5,10-methylentetrahydrofolát reduktázu), u které při trvalé léčbě Warfarinem vznikl objemný hematom malé pánve. Stav byl dále komplikován ložiskovou osteolýzou pánevní kosti, která histologicky napo-

dobovala ECN. Rozebírána je problematika spontánních tumoriformních hematomů vznikajících při antikoagulační léčbě a diskutována je morfologická diferenciální diagnostika místního přidruženého kostního procesu.

Literatura

1. ABBAS, M. A., COLLINS, J. M., OLDEN, K. W.: Spontaneous intramural small-bowel hematoma: imaging findings and outcome. *Amer. J. Roentgenol.*, 179:1389–1394, 2002.
2. ANKARATH, S., CAMPBELL, P.: Psoas hematoma presenting as hip pain. *Orthopedics*, 24: 689–690, 2001.
3. BAPAT, V. N., BROWN, K., NAKAS, A., SHABBO, F.: Retropharyngeal hematoma – a rare complication of anticoagulant therapy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 21:117–118, 2002.
4. BLOOM, D. C., HAEGEN, T., KEEFE, M. A.: Anticoagulation and spontaneous retropharyngeal hematoma. *J. Emerg. Med.*, 24: 389–94, 2003.
5. CINGEL, V., KOKAVEC, M., TRNKA, J.: Paresis of the femoral nerve in pelvic extraperitoneal hematoma – case reports and literature review. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 72: 250–253, 2005.
6. DAVUTOGLU, V., KERVANCIOGLU, S., SEZEN, Y.: Large rectus muscle hematoma with intraperitoneal bleeding and fatal abdominal compartment syndrome complicating anticoagulant therapy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 11: 109–111, 2005.
7. HEIJER, M., LEWINGTON, S., CLARKE, R.: Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.*, 3: 292–9, 2005.
8. KAO, C. L., CHANG, J. P.: Abdominal wall hematoma as a complication of warfarinization. *J. Emerg. Med.*, 20: 293–297, 2001.
9. KINKOR, Z.: Severe pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: case report. *Cs. Pathol.*, 37: 114–117, 2001.
10. KRYSA, J., SHAHABDEEN, M., SOUTH, L. M.: A case of acute large bowel obstruction, presenting in a patient taking warfarin. *Emerg. Med. J.*, 20: E8, 2003.
11. KUMAR, S., ANANTHAM, J., WAN, Z.: Posttraumatic hematoma of iliacus muscle with paralysis of the femoral nerve. *J. orthop. Trauma*, 6: 110–112, 1992.
12. KUO, T. T.: Mucicarmophilic histiocytosis: a polyvinylpyrrolidone (PVP) storage disease simulating signet-ring cell carcinoma. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 8: 419–428, 1984.
13. MAIMON, N., PENNER, T., DEMAJO, W.: Warfarin-induced gastric bleeding and intestinal obstruction. *Europ. J. Intern. Med.*, 17: 211–212, 2006.
14. POLAT, C., DERVISOGLU, A., GUVEN, H., KAYA, E., MALAZGIRT, Z., DANACI, M., OZKAN, K.: Anticoagulant-induced intramural intestinal hematoma. *Amer. J. Emerg. Med.*, 21: 208–211, 2003.
15. QUERRE, I., GRIS, J. C., DAUZAT, M.: Homocysteine and venous thrombosis. Review. *Semin. vasc. Med.*, 5: 183–189, 2005.
16. TAI, C. M., LIU, K. L., CHEN, C. C., LIN, J. T., WANG, H. P.: Lateral abdominal wall hematoma due to tear of internal abdominal oblique muscle in a patient under warfarin therapy. *Amer. J. Emerg. Med.*, 23: 911–912, 2005.
17. TAMAI, K., KURAMOCHI, T., SAKAI, H., IWAMI, N., SAOTOMA, K.: Complete paralysis of the quadriceps muscle caused by traumatic iliacus hematoma: a case report. *J. Orthop. Sci.*, 7: 713–716, 2002.

MUDr. Zdeněk Kinkor, PhD.
Bioptická laboratoř s. r. o.,
Mikulášské náměstí 4,
326 00 Plzeň
Tel. : 737 220 449
E-mail: kinkor@medima.cz

Práce byla přijata 5. 11. 2006.

Barevná dokumentace byla dotována.