

Edyta Ćwiek⁴, Marcelina Przemęcka⁴, Jerzy Marczak¹, Jan Kuś², Renata Langfort³, Paweł Górski¹

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Górski

²I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kuś

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: dr n. med. R. Langfort

⁴Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Górski

24-letni pacjent z chorobą zarostową żył płucnych — opis przypadku

A 24-year-old male patient with pulmonary veno-occlusive disease — case report

Praca nie była finansowana

Abstract

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a rare cause of severe pulmonary hypertension characterised by poor prognosis. We report the case of a 24-year-old male patient with increasing dyspnea and exercise intolerance treated with calcium channel blockers and glucocorticosteroids, due to suspicion of pulmonary hypertension and interstitial lung disease, until lung biopsy was performed and a diagnosis of PVOD was established on the basis of the histological analysis of the lung biopsy sample. This case highlights that pulmonary veno-occlusive disease is a disorder that is difficult to diagnose and resistant to medical treatment, which is particularly poor prognostic factor. Due to poor response to medical therapy and high mortality in patients with PVOD, understanding the pathogenesis, differentiation with pulmonary arterial hypertension and the search for a new methods of treatment should be the key challenges for modern medicine.

Key words: pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary arterial hypertension, lung biopsy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 271–275

Streszczenie

Choroba zarostowa żył płucnych (PVOD) jest bardzo rzadką przyczyną nadciśnienia płucnego o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. W pracy zaprezentowano przypadek 24-letniego pacjenta, u którego pierwszymi symptomami choroby były narastająca duszność i pogorszenie tolerancji wysiłku. Pacjent, do czasu postawienia właściwej diagnozy na podstawie wyniku badania histopatologicznego wycinka z biopsji płuca, był leczony antagonistami wapnia i glikokortykosteroidami na podstawie wstępnej diagnozy nadciśnienia płucnego i choroby śródmiąższowej płuc. Przypadek ten ukazuje, że PVOD to jednostka trudna diagnostycznie i oporna na wszelkie leczenie zachowawcze, co jest szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla pacjentów. Wobec braku skutecznego leczenia farmakologicznego i wysokiej śmiertelności pacjentów chorujących na PVOD, zrozumienie patogenezы choroby zarostowej żył płucnych, a także różnicowanie jej z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz poszukiwanie nowych metod terapeutycznych pozostają ważnymi wyzwaniami dla współczesnej medycyny.

Słowa kluczowe: choroba zarostowa żył płucnych, tętnicze nadciśnienie płucne, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, biopsja płuca

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 271–275

Adres do korespondencji: Edyta Ćwiek, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pneumonologii i Alergologii UM, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, e-mail: edyta.cwiek@wp.pl
DOI: 10.5603/PIAP.2014.0032
Praca wpłynęła do Redakcji: 14.10.2013 r.
Copyright © 2014 PTChP
ISSN 0867–7077

Wstęp

Choroba zarostowa żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*) jest jedną z najrzadziej spotykanych przyczyn tętniczego nadciśnienia płucnego włączoną do podgrupy 1' w klasyfikacji Dana Point z 2008 roku. Schorzenie charakteryzuje się postępującym zarastaniem małych żył płucnych, prowadzącym do wzrostu oporu naczyniowego płuc, skutkującego dysfunkcją prawej komory [1]. Pierwszy przypadek PVOD został opisany w 1934 roku [2]. Dotychczas na całym świecie udokumentowano ich niewiele ponad 200, ale etiologia wciąż pozostaje nieznaną. W pracy przedstawiony zostanie przypadek 24-letniego pacjenta, który do czasu postawienia właściwej diagnozy na podstawie wyniku badania histopatologicznego wycinka z transtorakalnej biopsji płuca, był leczony antagonistami wapnia (120 mg chlorowodoru diltiazemu dziennie) i glikokortykosteroidami (50 mg prednizonu, podzielone na dwie dawki) z powodu wstępnej diagnozy nadciśnienia płucnego i choroby śródmiąższowej płuc.

Opis przypadku

Dwudziestoczteroletni mężczyzna, palący papierosy od 8 lat, został przyjęty do kliniki z powodu narastającej duszności i pogorszenia tolerancji wysiłku w ciągu ostatnich 4 miesięcy. Z powodu tych dolegliwości był wcześniej hospitalizowany w Szkocji, gdzie wstępnie postawiono rozpoznanie nadciśnienia płucnego i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w związku z jego zatrudnieniem na farmie. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono sinicę, rytm serca miarowy z wyraźnie zaznaczoną składową płucną drugiego tonu (S2) nad zastawką pnia płucnego (P2), nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy, saturację 86%. W zakresie pozostałych narządów i układów nie wykazano odchyleń od stanu prawidłowego. Gazometria krwi włośniczkowej ujawniła hipoksemię i częściowo skompensowaną zasadowicę oddechową (pH 7,47, pCO₂ 25,1 mm Hg, pO₂ 45 mm Hg, HCO₃ 18,2 mEq-l). W RTG klatki piersiowej zwracało uwagę powiększenie sylwetki serca i wysięk w obu jamach opłucnowych z przewagą po stronie prawej. Wynik EKG wykazywał rytm zatokowy, miarowy, o częstości 80/min, prawogram i cechy przerostu prawej części serca. Badanie echokardiograficzne potwierdziło przerost prawej komory z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) = 60%, bez cech wad zastaw-

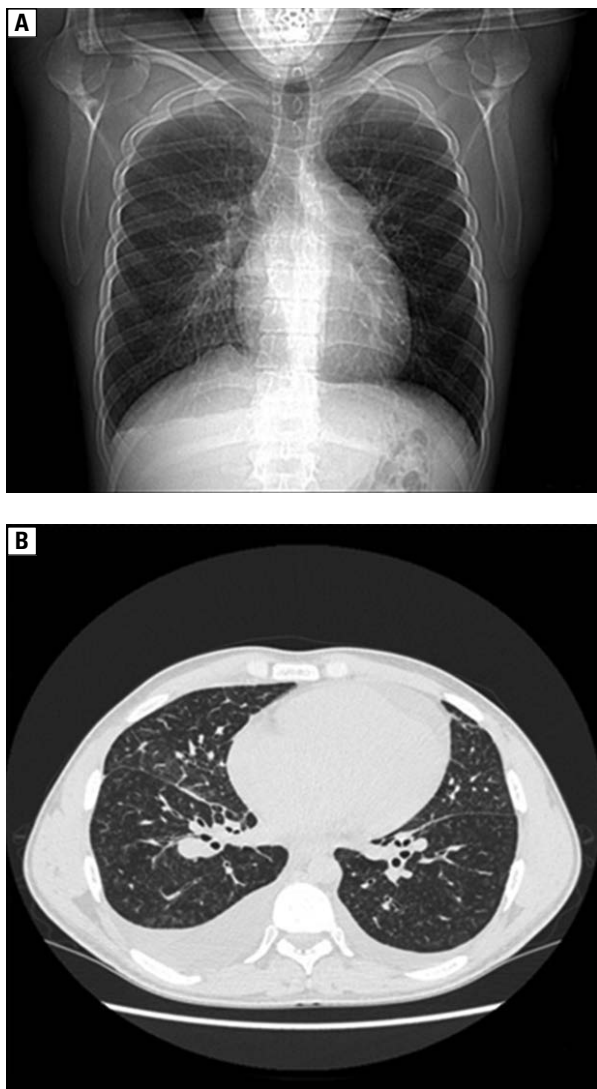
kowych oraz wad przeciekowych na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej. Maksymalna prędkość przepływu wstecznego przez zastawkę trójdzielną wynosiła 4,1 m/s natomiast skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (SPAP, *systolic pulmonary artery pressure*) — 80 mm Hg. Angiografia tomografii komputerowej ujawniła poszerzenie tętnic płucnych i wzrost gęstości miąższu płuc, bez cech zatorowości. Na podstawie wyników powyższych badań postawiono rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego. W teście 6-minutowego marszu (6MWT, *six-minute walk test*) pacjent przebył dystans 160 m, przy braku duszności i zmian ciśnienia tętniczego w czasie trwania badania. Podczas badania doszło do spadku saturacji z 85% do 77%.

Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa (HRCT, *high resolution computed tomography*) ujawniła pogrubienia przegrodowe, śródzrazikowe zacienienia o typie mlecznej szyby oraz płyn w jamach opłucnych z przewagą po stronie prawej (ryc. 1).

Testy w kierunku gruźlicy, zakażenia wirusem HIV i boreliozy były ujemne. Oznaczenie przeciwciał typu ANA (*anti-nuclear antibodies*) i ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) wykazało nieznacznie podwyższony poziom przeciwciał przeciwyjadrowych w surowicy przy zachowanym prawidłowym poziomie przeciwciał ANCA.

W momencie przyjęcia pacjent przyjmował zalecone przez kardiologa ambulatoryjnie konsultującego chorego 120 mg diltiazemu dziennie w dwóch dawkach podzielonych, które odstawiono w trakcie hospitalizacji.

W związku z podejrzeniem choroby śródmiąższowej płuc przeprowadzono badanie bronchoskopowe. Analiza cytologiczna pobranych popłuczyn oskrzelowych ujawniła przewagę limfocytów (80%) oraz obecność bardzo licznych erytrocytów. Rozpoczęto terapię glikokortykosteroidami (prednizon 50 mg w dwóch dawkach) i skierowano pacjenta na biopsję płuca. Rozpoznanie ustalono w wyniku konsultacji klinicysty i patomorfologa w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W badaniu mikroskopowym materiału pobranego podczas badania stwierdzono zmiany w obrębie naczyń krwionośnych. Uwagę zwracało pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej ścian małych żył płucnych z całkowitym lub częściowym zamknięciem ich światła, a także przerost błony środkowej tętnic oraz poszerzenie naczyń chłonnych w opłucnej i w podścielisku przegród łącznotkankowych wewnątrzpłucnych. Nie stwierdzono zmian mogących odpowiadać chorobie śródmiąższowej płuc. Na



Rycina 1. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) u pacjenta z PVOD obrazująca zacieńczenia o typie wewnątrzrazikowej (centriolobular) mlecznej szyby, pogrubienia przegrodowe, plyn w obu jamach opłucnowych z przewagą po stronie prawej. **A** — tomografia komputerowa, topogram klatki piersiowej, **B** — tomografia komputerowa, projekcja osiowa

Figure 1. High-resolution computed tomography (HRCT) in a patient with pulmonary veno-occlusive disease show micronodular shadows, diffuse ground-glass opacities, alveolar septa thickening, enlargement of the cardiac silhouette and pleural effusion. **A** computed tomography, chest topogram, **B** — computed tomography, axial view

podstawie wyniku badania histopatologicznego rozpoznano chorobę zarostową żył płucnych. Zastosowano leczenie diuretykami (furosemid 40 mg, 1 × 1), iwabradyną 7,5 mg 2 × 0,5 tabl. oraz tlenoterapię. Pacjent został skierowany do Kliniki Transplantologii w Zabrze, gdzie po spełnieniu wszystkich kryteriów wpisano go na listę oczekujących na przeszczepienie płuc. Dwa miesiące od momentu wypisania chory został ponownie przy-

jęty do Kliniki Pneumonologii i Alergologii w Łodzi z powodu duszności spoczynkowej i obrzęków kończyn dolnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono sinicę, paznokcie o typie szkiełka zegarkowego, wodobrzusze oraz trzeszczenia przy podstawach płuc. Zintensyfikowano leczenie moczopędne (furosemid, 40 mg w dwóch równych dawkach) i po uzyskaniu poprawy wypisano chorego do domu. Pacjent oczekując na przeszczep, pozostawał pod opieką kliniki kardiologii, gdzie po przeprowadzeniu cewnikowania serca potwierdzono ciężkie, nieodwracalne w teście wazodilatacyjnym nadciśnienie płucne. Ze względu na kwalifikację do IV klasy czynnościowej nadciśnienia płucnego według WHO (tab. 1), młody wiek chorego oraz oczekiwanie na przeszczep włączono chorego do programu terapeutycznego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego treprostinilem i sildenafilem jako elementu terapii pomostowej. W trakcie tego leczenia obserwowano stabilizację objawów podmiotowych i hemodynamicznych. Chory został poddany przeszczepieniu płuc w kwietniu 2013 roku.

Dyskusja

Choroba zarostowa żył płucnych klasyfikowana jest jako podgrupa 1' w klasyfikacji nadciśnienia płucnego Dana Point 2008, co może sugerować podobieństwo z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) [1] (tab. 2).

Kliniczna manifestacja tętniczego nadciśnienia płucnego i choroby zarostowej żył płucnych jest niemal identyczna. Niektóre badania sugerują, że PVOD może stanowić nawet 10% przypadków klasyfikowanych jako idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, co wskazuje na duże niedodiagnozowanie tej jednostki chorobowej. W związku z opisanymi licznymi przypadkami wystąpienia obrzęku płuc lub zgonu u pacjentów z PVOD leczonych zgodnie ze standardami obowiązującymi dla tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), wykluczenie PVOD powinno poprzedzać włączenie do terapii leków podawanych standardowo pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, szczególnie antagonistów wapnia [1, 3]. W omawianym przypadku pacjent zażywał diltiazem w dawce 120 mg na dobę przez kilkanaście dni przed hospitalizacją prowadzącą do rozpoznania. Mimo iż dawka dobowego diltiazemu była stosunkowo niska, nie można wykluczyć wpływu tego leku na pogorszenie stanu ogólnego skutkującego koniecznością hospitalizacji. Stosowanie CCB (*calcium channel blockers*) powinno być zarezer-

Tabela 1. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku

Table 1. A modified New York Heart Association (NYHA) functional classification system of Patients With Pulmonary Hypertension adopted by the World Health Organization (WHO), 1998

Klasa I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego
Klasa II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
Klasa III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
Klasa IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy

Tabela 2. Uaktualniona kliniczna klasyfikacja nadciśnienia płucnego wg ustaleń z Dana Point z 2008 roku

Table 2. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension (Dana Point, 2008)

1. Tętnicze nadciśnienie płucne	<ol style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopatyczne 1.2. Wrodzone <ol style="list-style-type: none"> 1.2.1. w związku z mutacją genu BMPR2 1.2.2. w związku z mutacją genów ALK1, endoglin (z lub bez wrodzonej teleangiektazji krwotocznej) 1.2.3. Nieznane 1.3. Indukowane lekami i toksynami 1.4. W przebiegu: <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. Układowych chorób tkanki łącznej 1.4.2. Infekcji HIV 1.4.3. Nadciśnienia wrotnego 1.4.4. Wrodzonej choroby serca 1.4.5. Schistosomatozy 1.4.6. Przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
1'	Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilar płucnych
2. Nadciśnienie płucne w przebiegu choroby lewego serca	<ol style="list-style-type: none"> 2.1. Dysfunkcji skurczowej 2.2. Dysfunkcji rozkurczowej 2.3. Choroby zastawek
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksemii	<ol style="list-style-type: none"> 3.1. Przewlekłej obturacyjnej choroby płuc 3.2. Śródmiąższowej choroby płuc 3.3. Innych chorób płuc z mieszanymi (restrykcyjno-obturacyjnymi) zaburzeniami wentylacji 3.4. Zaburzeń oddechowych w czasie snu 3.5. Chorób z hipowentylacją pęcherzyków płucnych 3.6. Przewlekłej ekspozycji na duże wysokości 3.7. Zaburzeń rozwojowych
4.	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
5. Nadciśnienie płucne spowodowane przyczynami niejasnymi lub wieloczynnikowymi	<ol style="list-style-type: none"> 5.1. Chorobami hematologicznymi: chorobami mieloproliferacyjnymi, splenektomią 5.2. Chorobami układowymi: sarkoidozą, histiocytozą płucną, limfangioleiomiomatozą, neurofibromatozą, zapaleniem naczyń 5.3. Chorobami metabolicznymi: chorobą spichrzeniową glikogenu, chorobą Gauchera, chorobami tarczycy 5.4. Innymi: obturacją spowodowaną guzem, włóknieniem śródpiersia, przewlekłą niewydolnością nerek na dializach

BMPR2 — *bone morphogenetic protein receptor type II*, ALK1 — *activin receptor-like kinase 1*

wowane wyłącznie dla pacjentów odpowiadających spadkiem PAP w teście wazodylatacyjnym z tlenkiem azotu lub adenozyzną w trakcie cewnikowania prawego serca. Istnieje kilka cech, które pozwalają nasunąć podejrzenie choroby

zarostowej żył płucnych u pacjenta z nadciśnieniem płucnym. Wśród nich udokumentowano: wewnątrzrzazikowe zacienienia o typie mlecznej szyby, pogrubienia przegrodowe, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w wysokoroz-

dzielczej tomografii komputerowej, liczne erytrocyty i makrofagi z hemosyderyną w badaniu cytologicznym popłuczyn oskrzelowych [4–8] obecność palców pałeczkowatych i trzeczceń przypadkowych oraz niższy wskaźnik DLCO (*carbon monoxide diffusion in the lung*) i PaO₂ u pacjentów z PVOD w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na PAH [3, 7]. „Złotym standardem”, pozwalającym ustalić z najwyższym prawdopodobieństwem rozpoznanie, jest ocena histopatologiczna materiału pobranego podczas biopsji otwartej płuca. Biopsja przezoskrzelowa jest bezwzględnie przeciwwskazana ze względu na ryzyko krwotoku płucnego. Biopsji wideotorakoskopowej należy unikać z tego samego powodu. Pacjent w prezentowanym przypadku został poddany biopsji, co doprowadziło do postawienia rozpoznania, chociaż z perspektywy czasu może wydawać się to niepotrzebnie podjętym ryzykiem. Usprawiedliwia nas szeroko prowadzona diagnostyka różnicowa i fakt spotkania się z podobnym przypadkiem po raz pierwszy. W różnicowaniu PAH i PVOD mają znaczenie, wspomniane wcześniej, objawy w HRCT oraz cechy utajonego krwawienia pęcherzykowego w BAL (*bronchoalveolar lavage*). Obecnie tylko przeszczepienie płuc lub płuc i serca jest jedyną skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu choroby zarostowej żył płucnych [3, 7, 9]. Bez transplantacji przeżycie 2-letnie od momentu rozpoznania jest rzadkością. Niektóre badania sugerują, że dożylne podawanie epoprostenolu może przynieść wymierne skutki terapeutyczne dla pacjentów chorujących na PVOD i stanowić jedyną drogę leczenia podczas oczekiwania na przeszczep [10]. Uzyskanie poprawy stanu pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych po wdrożeniu farmakoterapii właściwej dla tętniczego nadciśnienia płucnego (sildenafilu, trestostinilu, iloprostu czy bosentanu) wskazy-

wało na możliwość koincydencji komponentu PAH i PVOD. Tego typu leczenie powinno być jednak podejmowane każdorazowo z najwyższą ostrożnością, a w omawianym przypadku dało ono szansę na blisko roczną stabilizację stanu zdrowia chorego pozwalającą na doprowadzenie do przeszczepienia płuc.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Galie N., Hoepfer M.M., Humbert M. i wsp. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1219–1263.
- Höra J. Zur Histologie der klinischen “primären Pulmonalsklerose.” *Frankfurt Z. Pathol.* 1934; 47:100–108.
- Simonneau G et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 suppl.): S43–54.
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M.J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 suppl. S): 40S–47S.
- Resten A., Maitre S., Humbert M. i wsp. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 65–70.
- Rabiller A., Jais X., Hamid A. i wsp. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease, *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 108–113.
- Holcomb B., Loyd J., Wesley Ely E., Johnson J., Robbins I. Pulmonary veno-occlusive disease, a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671–1679.
- Miura A., Akagi S., Nakamura K. i wsp. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2013; 22: 287–293.
- Montani D., Kemp K., Dorfmüller P. i wsp. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: similarities and differences. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 411–420.
- Montani D., Jais X., Price L.C. i wsp. Cautious use of epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1348–1356.