

Ciężkie zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne w przebiegu nawracającej zatorowości płucnej leczone operacyjnie

The case of surgically treated severe thromboembolic pulmonary hypertension developing in the course of recurrent pulmonary embolism

Danuta Karasek, Władysław Sinkiewicz, Wojciech Balak, Robert Bujak, Wojciech Gilewski

II Katedra i Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki nr 2, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Abstract

A case of a patient with surgically treated progressive thromboembolic pulmonary hypertension in the course of recurrent pulmonary embolism resulting from deep vein thrombosis is presented. Acute embolic episode seems to have crucial role as an initiating factor triggering the cascade of unfavorable changes in pulmonary vasculature. The paper stresses the role of systematic clinical and echocardiographic control of patients after pulmonary embolism in order to diagnose developing complications as soon as possible. It would allow to introduce efficient treatment and improve prognosis.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary embolism, echocardiography, pulmonary thrombarterectomy

Kardiologia Polska 2010; 68: 80-83

Wstęp

Zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE), obok zakrzepicy żył głębokich, jest kliniczną manifestacją żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. W 70–80% przypadków PE jest powikłaniem zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych.

Badanie echokardiograficzne odgrywa istotną rolę w diagnostyce PE, pozwalając na ocenę obecności i stopnia przeciążenia prawej komory świadczącego o podwyższeniu ciśnienia płucnego. Do rozpoznania nadciśnienia płucnego upoważnia stwierdzenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*, MPAP) > 25 mmHg w spoczynku lub > 30 mmHg po wysiłku bądź stwierdzenie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *systolic pulmonary artery pressure*, SPAP) > 40 mmHg [1].

Etiopatogenezę przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) wiąże się zwykle z przebytym epizodem ostrej PE. U większości chorych z PE powrót

do prawidłowej funkcji prawej komory i perfuzji płuc trwa 10–21 dni. U ok. 25% chorych okres ten wydłuża się do kilku miesięcy, co nie jest równoznaczne z rozwojem przewlekłego nadciśnienia płucnego [2]. Według Pengo i wsp. CTEPH rozwinię się u ok. 3,8% chorych z prawidłowo leczonym pierwszym epizodem PE i bez przebytej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych [3].

Opis przypadku

Mężczyzna 37-letni został przyjęty do szpitala w 2007 r. z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku fizycznego od kilku tygodni z towarzyszącym obrzękiem i bolesnością lewego podudzia. W wywiadzie – w 2000 r. przebyta ostra PE w przebiegu zakrzepowego zapalenia żyły podkolanowej lewej. W badaniu echokardiograficznym wykazano wówczas cechy przeciążenia prawej komory z MPAP ok. 50 mmHg (AcT 50 ms, RV 35 mm). Po 2 tygodniach leczenia przeciwzakrzepowego obraz echokardiograficzny powrócił do normy. Pacjent od 2004 r. nie stosował leczenia przeciwzakrzepowego.

Adres do korespondencji:

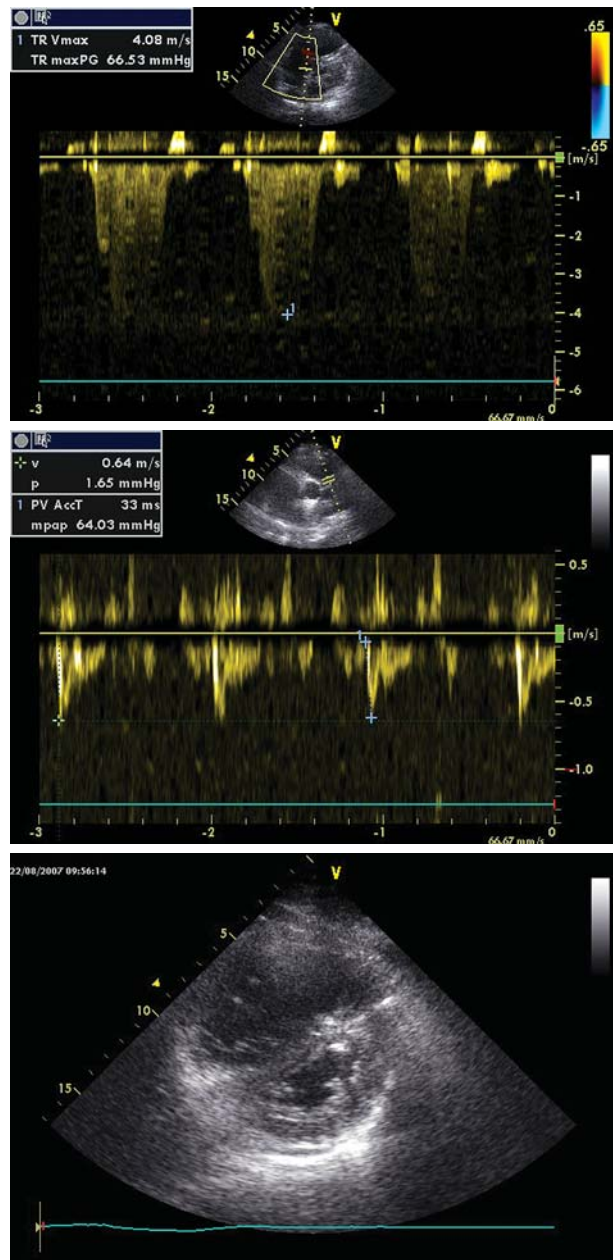
lek. Danuta Karasek, II Katedra i Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki nr 2, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel./faks: +48 52 365 54 24, e-mail: karasek@op.pl

Praca wpłynęła: 30.04.2009. Zaakceptowana do druku: 07.07.2009.

Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym dobrym, w skali Wellsa otrzymał 7,5 pkt (wysokie prawdopodobieństwo kliniczne zatorowości płucnej). W EKG – prawogram, zespół S_1Q_{III} , $R > S$ w V_1 , obniżenie odcinka ST w V_1 – V_4 . W badaniach laboratoryjnych: D-dimery 358 $\mu\text{g/l}$ (norma: $< 160 \mu\text{g/l}$), BNP 1110,5 pg/ml (norma: $< 100 \text{pg/ml}$). W echokardiografii wykazano powiększenie prawych jam serca (RV 41 mm, RA 49 mm), paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej, cechy nadciśnienia płucnego: MPAP 61 mmHg (AcT 40 ms), SPAP 77 mmHg (v. maks. TR 4,0 m/s) (Rycina 1.). W arteriografii naczyń płucnych zobrazowano zamkniętą gałąź do płata dolnego lewej tętnicy płucnej, niedrożną gałąź do płata górnego prawej tętnicy płucnej oraz zamkniętą obwodowo gałąź pośrednią prawej tętnicy płucnej. Ciśnienie w tętnicy płucnej – 90/58/70 mmHg. Badanie ultrasonograficzne (USG) żył kończyn dolnych uwidoczniło świeżą zakrzepicę lewej żyły udowej wspólnej i udowej powierzchownej. Z uwagi na fakt nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u osoby bez czynników ryzyka, < 45 . roku życia, wykonano badania w kierunku trombofilii – mutacja 20210 G-A genu protrombiny i czynnik V Leiden – ujemne, stężenia białek C i S oraz antytrombiny III – w normie. Włączono leczenie heparyną niefrakcjonowaną, a następnie warfaryną z docelowym poziomem INR 2,0–3,0. Badanie echokardiograficzne w 10. dobie leczenia wykazało zmniejszenie MPAP do 50 mmHg (AcT 63 ms); wymiar RV zmniejszył się do 39 mm. Chorego zakwalifikowano do leczenia zachowawczego.

Po 4 miesiącach efektywnego leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną (INR 2,0–3,0) pacjenta ponownie hospitalizowano z powodu spadku tolerancji wysiłku i duszności spoczynkowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki podudzi, tachypnoe, tachykardię, szmer skurczowy nad całym sercem, wzmożoną akcentację II tonu nad tętnicą płucną, hepatomegalię. W badaniu echokardiograficznym nasiliły się cechy nadciśnienia płucnego: MPAP 52 mmHg (AcT 59 ms), SPAP 103 mmHg (v. maks. TR 4,8 m/s), RV 42 mm. Wykonano angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-CT) klatki piersiowej, w której zobrazowano skrzepliny w tętnicach płucnych jak w badaniu angiograficznym z sierpnia 2007 r. (Rycina 2.). Przeprowadzono cewnikowanie prawego serca, stwierdzając ciężkie, wysokooporne, nieodwracalne (próba rozkurczu: Ventavis 5 $\mu\text{g inh.} + \text{tlen } 6 \text{ l/min}$) nadciśnienie płucne (PA 96/39/64 mmHg – 97/43/65 mmHg, PVR 16–14 j. Wooda).

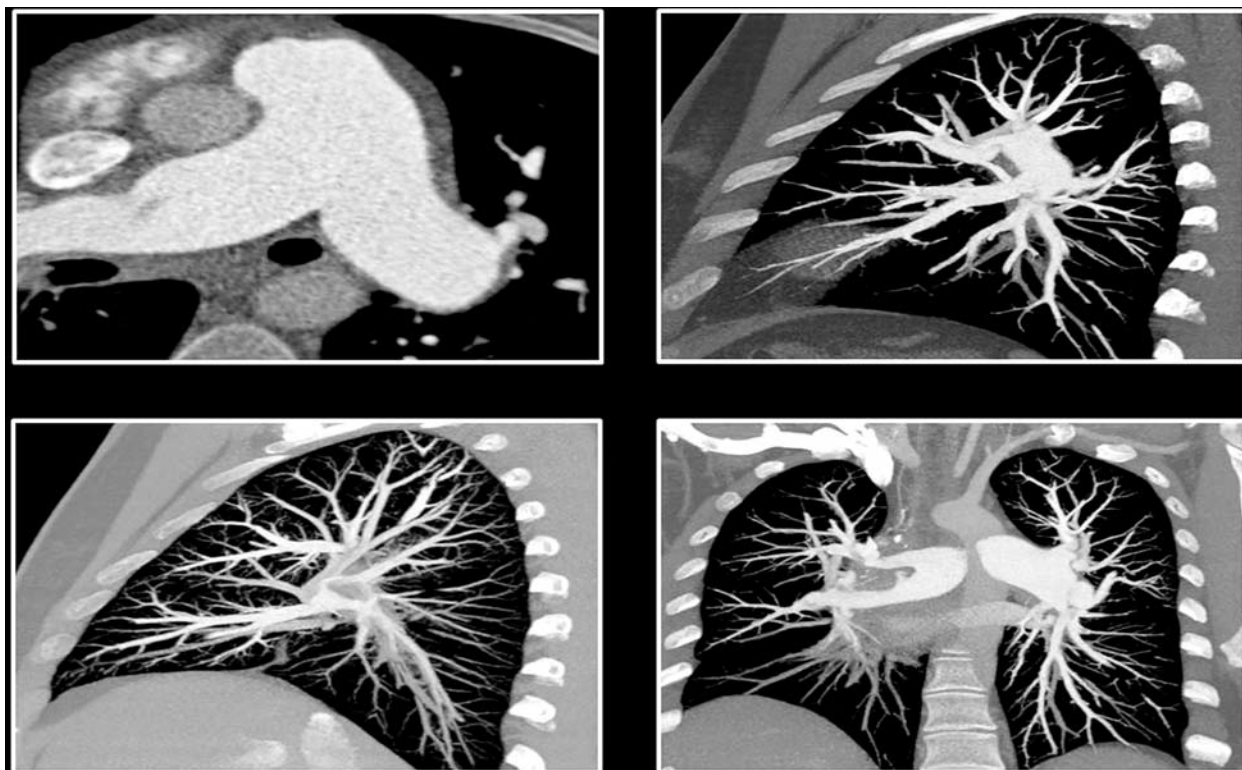
Chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Przed operacją wykonano scyntyografię perfuzyjną płuc, która potwierdziła obecność procesu zakrzepowo-zatorowego, a następnie implantowano filtr OptEasy do żyły głównej dolnej. Oznaczono przeciwciała przeciwjadrowe ANAF – wynik negatywny. Następnie wykonano trombedarterektomię obu tętnic płucnych. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Po zabiegu opór płucny zmniejszył się z 20 do 1 j. Wooda.



Rycina 1. Echokardiograficzne cechy przeciężenia RV oraz nadciśnienia płucnego

Po 3 miesiącach u pacjenta, którego zakwalifikowano do I klasy wg NYHA, wykonano ergospirometrię i wykazano bardzo dobrą tolerancję wysiłku – $\text{VO}_2 \text{ peak}$ 32,7 ml/kg/min , VE/VCO_2 25,3. Badanie angio-CT klatki piersiowej, poza przewlekłą liniową skrzepliną w tętnicy do segmentu III płuca lewego, nie ujawniło materiału zatorowego. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono normalizację wymiaru RV (27 mm) oraz ciśnienia w tętnicy płucnej (MPAP 17 mmHg, AcT 138 ms).

Po upływie następnych 3 miesięcy kolejne badanie echokardiograficzne potwierdziło normalizację ciśnienia w tętnicy płucnej, scyntygrafia perfuzyjna płuc nie ujaw-



Rycina 2. Angio-CT klatki piersiowej uwidaczniające masywne, proksymalnie zlokalizowane skrzepliny w obu tętnicach płucnych

niła patologii. W badaniu USG nie uwidoczono skrzeplin w obrębie filtra żylnego w żyłę głównej dolnej ani cech świeżej zakrzepicy w układzie żylnym. Utrzymano leczenie warfaryną w dawce 12,5–15 mg z docelowymi wartościami INR 2,0–3,0.

Omówienie

Zatorowość płucna to najgroźniejsza postać żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, o współczynniku występowania ok. 0,5/1000 rocznie w krajach zachodnich. Częstość jej występowania jest prawdopodobnie większa, bowiem PE często ma przebieg niemy lub subkliniczny oraz ukrywa się pod maską schorzeń towarzyszących [6]. U ok. 30% pacjentów z przebytą PE żylna choroba zakrzepowo-zatorowa nawróci, jeśli w profilaktyce wtórnej stosuje się zbyt niskie dawki leków przeciwzakrzepowych lub prowadzi się ją zbyt krótko. Standardowy czas terapii wynosi 3–6 miesięcy [7].

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne to postępujące schorzenie krążenia płucnego, którego etiopatogeneza nie jest dobrze poznana, a możliwości profilaktyki i leczenia są ograniczone. Częstość występowania CTEPH ocenia się na 0,1–0,5% chorych po przeżytym epizodzie ostrej PE [4]. Jednakże ostatnie obserwacje przemawiają za częstszym występowaniem CTEPH w tej populacji pacjentów – nawet do 4% w trakcie 2-letniej obserwacji. Czynniki predysponującymi do rozwoju nad-

ciśnienia płucnego po ostrej PE są: idiopatyczny charakter przebytej zatorowości, młodszy wiek oraz wyjściowe znaczne zaburzenia perfuzji płuc [3]. Przyczyny rozwoju CTEPH najłatwiej byłoby upatrywać w nieprawidłowym leczeniu i niecałkowitym rozpuszczeniu zakrzepów oraz w dorzucie nowych zatorów z kończyn dolnych, jednak patofizjologia schorzenia wydaje się bardziej złożona, gdyż do rozwoju CTEPH może dochodzić również mimo prawidłowo prowadzonego leczenia i właściwej profilaktyki wtórnej. Niektórzy sugerują, iż w patogenezie CTEPH zasadniczą rolę odgrywa miejscowa zakrzepica w tętnicach płucnych [2]. U niemal 60% chorych po przebytej PE, pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia przez 6 miesięcy, kontrolne badania obrazowe (scyntygrafia perfuzyjna lub angio-CT klatki piersiowej) wskazują na niepełną rekanalizację skrzeplin, a w badaniach autopsyjnych wykazano, iż u 1% badanych obecne są przewlekłe zmiany zawężające tętnice płucne [5]. Za związkiem CTEPH z chorobą zakrzepowo-zatorową przemawia obraz zmian w naczyniach płucnych obserwowany podczas endarterektomii płucnej. U ok. 40% chorych stwierdzano obecność w naczyniach świeżego materiału zakrzepowo-zatorowego, u podobnego odsetka cechy zorganizowanego włókniejącego zakrzepu, a tylko u nielicznych chorych zmiany o typie artropatii [8].

Dotychczas nie znaleziono satysfakcjonującej odpowiedzi na pytanie, dlaczego tylko u części chorych dochodzi do rozwoju CTEPH. Bierze się pod uwagę czynniki wrodzo-

ne (podwyższone stężenie VIII czynnika krzepnięcia, lipoproteiny A, płęć żeńską, pochodzenie azjatyckie) i nabyte (przewlekłe stany zapalne, stan po splenektomii, podwyższone miano przeciwciał antyfosfolipidowych, obecność antykoagulantu toczniowego) [9]. Nie stwierdzono dotychczas istotnie częstszego występowania mutacji Leiden genu V czynnika krzepnięcia, mutacji G20210A genu protrombiny oraz genetycznie uwarunkowanego niedoboru antytrombiny III, białek C i S w grupie chorych z CTEPH [10].

Objawy kliniczne CTEPH są niecharakterystyczne i obejmują postępującą duszność wysiłkową, ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego, w późniejszym okresie bóle w klatce piersiowej, zastabnięcia i narastającą prawokomorową niewydolność serca. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest właściwe rozpoznanie. Główną rolę odgrywa tu echokardiografia, dzięki której można ocenić przeciążenie prawej komory i rozpoznać nadciśnienie płucne [11].

Przewlekłe CTEPH jest schorzeniem o złym rokowaniu. Śmiertelność w dekompensacji prawokomorowej niewydolności serca u chorych z nadciśnieniem płucnym jest wysoka i zależy od profilu hemodynamicznego [12]. Obserwowano zależność między MPAP a 5-letnim ryzykiem zgonu: przy MPAP < 40 mmHg wynosiło ono 70%, a przy MPAP > 50 mmHg sięgało 90%. Z tego powodu postępowaniem z wyboru w CTEPH jest leczenie operacyjne. Sugeruje się możliwość korzystnego rokowania wyłącznie u antykoagulowanych chorych ze świeżo rozpoznany CTEPH, łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem płucnym i dobrą tolerancją wysiłku [13]. Niestety, 10–50% chorych nie jest kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z powodu chorób współistniejących, obwodowej lokalizacji zmian lub braku zgody chorego [4]. W tej grupie zalecane jest dożywotne leczenie przeciwzakrzepowe.

U osób z nawrotami PE, przy współistniejącej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych mimo prawidłowej antykoagulacji oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć implantację filtra do żyły głównej dolnej. Wskazaniem do tego zabiegu może być też zabezpieczenie chorego z ciężkim nadciśnieniem płucnym przed nawet niewielkim epizodem zatorowym, stanowiącym czynnik zagrażający życiu [14]. W przypadku ciężkiego CTEPH, ze zmianami zlokalizowanymi proksymalnie w tętnicy płucnej, metodą leczenia z wyboru jest trombendarterektomia płucna [15]. Wyniki naszej obserwacji wskazują na zasadność kierowania na zabieg endarterektomii chorych z wysokim ciśnieniem płucnym i znacznie upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego.

Piśmiennictwo

1. Cisowska M, Lewczuk J. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne: jak daleko jesteśmy od poznania jego etiopatogenezy? *Kardiologia Polska* 2007; 65: 1244-8.
2. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-7.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
4. Pruszczyk P. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 1203-4.
5. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, et al. Resolutions of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.
6. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Rozpoznawanie przewlekłej zatorowości płucnej u chorych z zaawansowaną POChP. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1998; 66: 468-72.
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
8. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203-11.
9. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 568-70.
10. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-9.
11. Lewczuk J. Zatorowość płucna u chorych z migotaniem przedsionków. Jak ją rozpoznać, czy warto ją rozpoznawać i co wspólnego mają te schorzenia. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 740-3.
12. Kurzyńska M, Żyłkowska J, Fijałkowska A, et al. Charakterystyka i rokowanie chorych z dekompensacją prawokomorowej niewydolności serca w przebiegu nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 1033-9.
13. Romaszkiwicz R, Lewczuk J, Piszko P, et al. Wyniki rocznej antykoagulacji chorych ze świeżo rozpoznany przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym niepoddanych endarterektomii płucnej. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 1196-202.
14. Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa. In: Szczeklik A (ed.). *Interna. Medycyna Praktyczna* 2005; 401-23.
15. Doyle RL, McCrory D, Channik RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (Suppl. 1): 63S-71S.