

# Zespół Dresslera po zatorowości płucnej

Dressler syndrome following pulmonary embolism

Waldemar Elikowski<sup>1</sup>, Małgorzata Matek<sup>1</sup>, Dariusz Wróblewski<sup>1</sup>, Eugeniusz Kaszkowiak<sup>2</sup>, Anna Kłos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

<sup>2</sup> Oddział Kardiologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

## Abstract

A case of a 73-year-old woman with fibrinous pericardial effusion which developed four weeks following severe pulmonary embolism. Clinical and echocardiographic data as well as an inclination to self-limited course were suggestive of Dressler syndrome diagnosis. Although there were no data that oral vitamin K antagonist use was involved in presented pericardial syndrome, pericardial effusion size required its temporary substitution by heparin.

**Key words:** pulmonary embolism, pericardial effusion, Dressler syndrome

Kardiologia Polska 2009; 67: 424-428

## Wstęp

W 1956 r. Dressler opisał objawy pozawałowego zespołu osierdziowego (ang. *post-myocardial infarction syndrome*), które rozwinęły się u kilku procent chorych w okresie kilku tygodni od zawału serca [1]. Zapaleniu osierdza i czasami opłucnej, z bólami w klatce piersiowej i gorączką, towarzyszyły w badaniach laboratoryjnych leukocytoza i podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów. Etiologia tego zespołu, zwanego odtąd zespołem Dresslera (ang. *Dressler syndrome*, DS), nie została do końca poznana. Przeważa pogląd, że ma ona związek z reakcją autoimmunologiczną stymulowaną uszkodzeniem tkanek serca, czego dowodem jest występowanie przeciwciał przeciwsercowych [2]. Przebieg DS bywa łagodny, czasami samoograniczający [1], rzadko może się pojawić znaczny wysięk w osierdzu, a sporadycznie rozwinąć tamponada serca [3]. Wysięk charakteryzuje się obecnością komórek zapalnych i włóknika. Objawy kliniczne podobne jak w pozawałowym DS można obserwować u chorych po operacji na otwartym sercu (ang. *postpericardiotomy syndrome*) oraz po urazie klatki piersiowej, przezskórnych zabiegach interwencyjnych, ablacji czy implantacji stymulatora (ang. *post-cardiac injury syndrome*) [2].

W 1979 r. Sklaroff i wsp., a następnie inni autorzy opisali przypadki DS (określanego też jako *Dressler-like syn-*

*drome*) po przebytej zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) [4–6], chociaż już dużo wcześniej zauważono, że u niektórych chorych po PE występuje się szmer tarcia osierdziowego [7]. W wytycznych postępowania w PE nie wymienia się DS [8], natomiast w dostępnym piśmiennictwie można znaleźć różnice co do oceny częstości jego występowania, rokowania oraz sposobu leczenia [9–11].

Celem niniejszego opisu przypadku chorej z DS po epizodzie PE jest zwrócenie uwagi na problemy diagnostyczne i terapeutyczne oraz przebieg tego powikłania.

## Opis przypadku

Kobieta 73-letnia została przyjęta do szpitala z objawami trwającego od kilku godzin wstrząsu w przebiegu PE wnikającej proksymalną zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej. W badaniu echokardiograficznym i tomografii komputerowej (CT) stwierdzano cechy znacznego przeciężenia prawej komory serca (RV) (Rycina 1. A, B) związane z obecnością obustronnego materiału zatorowego w gałęziach tętnicy płucnej (Rycina 1. C). Stężenie D-dimeru w osoczu wynosiło 20 µg/dl (norma < 0,5), a troponiny I 0,7 ng/ml (norma < 0,1). Zastosowano leczenie trombolityczne tkankowym aktywatorem plazminogenu (alteplaza, tPA) wg standardowego dla PE protokołu, następnie dożylny wlew heparyny pod kontrolą oznaczeń APTT.

## Adres do korespondencji:

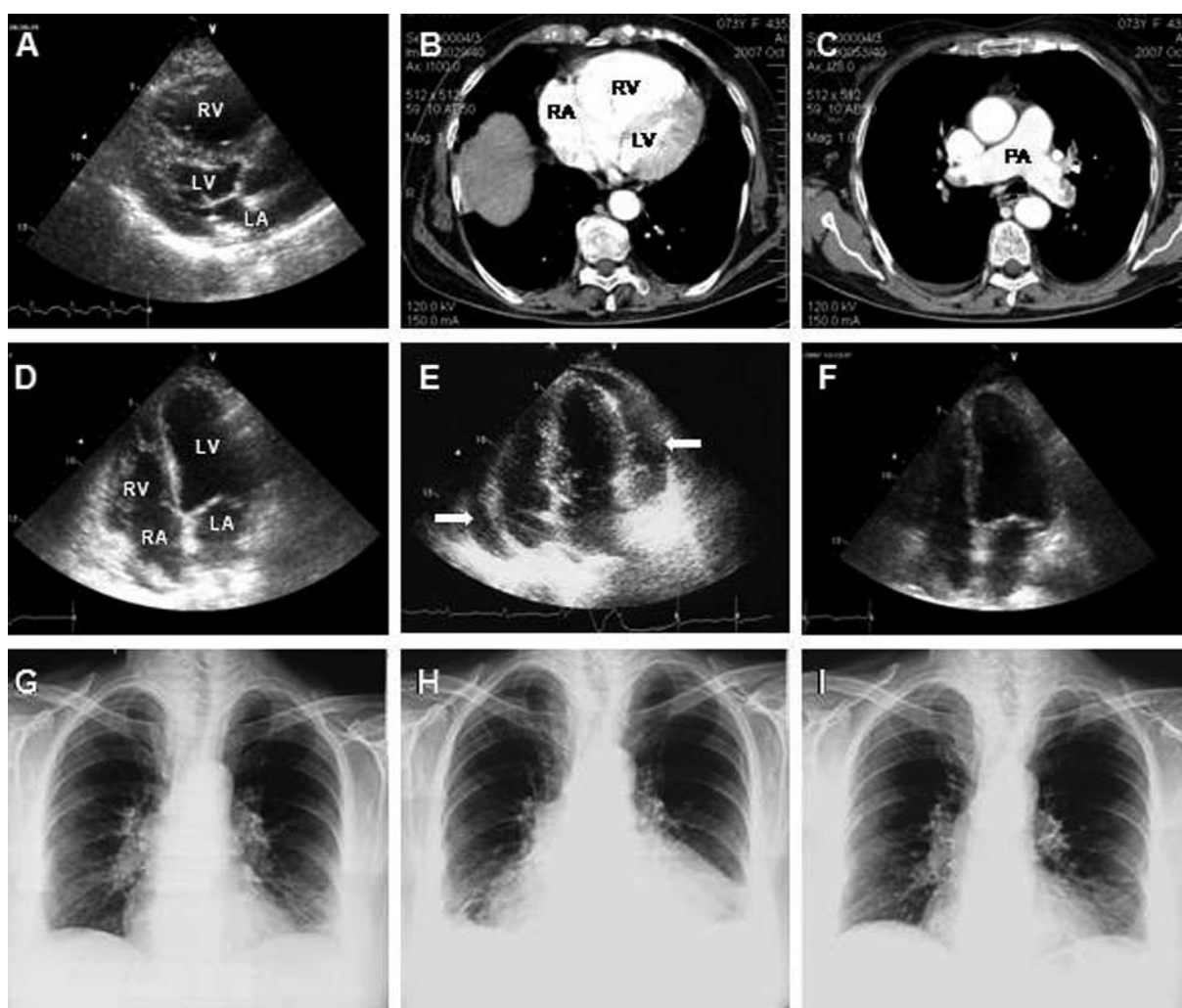
dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: + 48 61 873 91 58 e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 10.09.2008. Zaakceptowana do druku: 07.10.2008.

Obserwowano powolną poprawę stanu klinicznego, a przez ponad 24 godz. chora wymagała dożylnego wlewu katecholamin. Po 12 dniach hospitalizacji kobietę wypisano do domu w stanie dobrym. W obrazie echokardiograficznym rejestrowano wówczas normalizację wymiarów (Rycina 1. D) i funkcji RV oraz nieznacznie podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej (37 mmHg, w porównaniu z 65 mmHg w ocenie wyjściowej). Zalecono kontynuowanie doustnego leczenia antykoagulacyjnego antagonistą witaminy K (VKA) pod kontrolą wskaźnika protrombinowego (INR). Wykonane ambulatoryjnie 2-krotne oznaczenia INR (2,2 i 2,4) mieściły się w przedziale terapeutycznym.

Po 4 tygodniach od ostrego epizodu kobietę skierowano ponownie do szpitala z powodu bólów w klatce pier-

siowej, duszności, tachykardii oraz stanów gorączkowych. Obraz kliniczny mógł wskazywać na nawrót PE, jednak w badaniu przedmiotowym zwracał uwagę szmer tarcia osierdziowego, a kontrolne stężenie D-dimeru wynosiło 0,6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (jak przy wypisie). Poza tym w badaniach laboratoryjnych stwierdzano: INR 2,3, leukocytoza 13,0 g/l (wcześniej 7,0), wskaźnik sedymentacji erytrocytów 45 (15), białko C-reaktywne 70 mg/l (5), stężenie hemoglobiny 7,2 mmol/l (7,7). W badaniu echokardiograficznym wykazano istotny wysięk w osierdziu (bez cech zwiększonej jego echogenności) z obecnością nitkowatych struktur włóknika przytwierdzonych do nasierdzia (Rycina 1. E); nie rejestrowano pogorszenia przepływów płucnych. W RTG klatki piersiowej stwierdzono powiększenie sylwet-



**Rycina 1.** Cechy przeciężenia RV w echokardiografii (A) i w badaniu CT (B) w ostrej fazie PE; obustronny materiał zatorowy w gałęziach tętnicy płucnej (C). Badanie echokardiograficzne przed wypisaniem chorej po epizodzie PE (D); po 4 tygodniach od ostrej fazy PE: wysięk osierdziowy, widoczne nitkowate struktury włóknika (E); całkowite ustąpienie płynu (F). RTG klatki piersiowej w trakcie ostrego epizodu PE (G); po 4 tygodniach: powiększenie sylwetki serca, płyn w prawej jamie opłucnowej (H); badanie kontrolne (I).

Projekcja przymostkowa w osi długiej (A), projekcja koniuszkowa 4-jamowa (D–F)

RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek, LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek, PA – tętnica płucna

ki serca oraz płyn w prawej jamie opłucnowej (Rycina 1. H). Ponieważ obawiano się narastania wysięku osierdziowego podczas stosowania VKA, a dodatkowo rozważano nakłucie osierdzia, zalecono zamianę VKA na podskórne wstrzyknięcia heparyny drobnocząsteczkowej w dawce dostosowanej do masy ciała, co 12 godz. Podejrzewając DS po PE, brano pod uwagę włączenie glikokortykosteroidów (GCS) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID). Odstąpiono od aktywnej terapii tymi lekami, gdyż w kolejnych dniach obserwowano, po pojedynczych dawkach ibuprofenu zastosowanego wraz z małymi dawkami furosemidu, poprawę kliniczną i stopniowe zmniejszanie wysięku, do jego całkowitego ustąpienia po 10 dniach (Ryciny 1. F, I). Równolegle obserwowano stopniową normalizację laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego. W badaniach obrazowych (CT klatki piersiowej, ultrasonografia i CT jamy brzusznej) oraz laboratoryjnych (markery nowotworowe, badania immunologiczne, wirusologiczne i bakteriologiczne) nie znaleziono wykładników procesu nowotworowego, choroby tkanki łącznej ani innych niż postawiona diagnoza przyczyn wysięku w osierdziu. Przed wypisaniem chorej do domu włączono ponownie VKA. W trakcie 18-miesięcznej obserwacji poszpitalnej stan kliniczny kobiety oraz obraz echokardiograficzny pozostały stabilne.

## Dyskusja

Uważa się, że rzadsze niż w przeszłości rozpoznawanie pozawałowego DS (< 0,5 vs 3–5%) wynika z nowoczesnego leczenia zawału serca, którego głównym celem jest uzyskanie reperfuzji mięśnia sercowego, oraz z właściwości przeciwzapalnych (czasami też immunomodulujących) leków kardiologicznych (leki przeciwplatekcyjne, heparyna, statyny, inhibitory konwertazy, beta-blokery) [2, 12].

Brak publikacji z ostatnich lat na temat zespołu osierdziowego po PE może świadczyć o zmniejszeniu częstości jego występowania, jak u chorych po zawale serca, wraz z postępowaniem we wczesnym rozpoznawaniu i w stosownym leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W pierwszych doniesieniach i w pierwotnej nazwie zespołu zwracano uwagę na jego związek z zawałem płuca (ang. *post-pulmonary infarction syndrome*) [4]. Choć Kober i wsp. sugerowali, że wystąpienie zespołu osierdziowego u chorych po PE nie zależy od postaci klinicznej zatorowości [11], to we wcześniejszej pracy z ośrodka reprezentowanego przez tych autorów większość chorych z tym powikłaniem miała maszyną PE [10]. Również analiza przypadków ze znacznym wysiękiem osierdziowym wskazuje na ich związek z ciężką PE [5, 9]. Brak danych, czy uwzględniając pomiary troponin sercowych, nie należałoby uznać zespołu osierdziowego po PE, co najmniej u części chorych, za zespół pozawałowy RV. Mechanizm niedokrwienia RV jest złożony i wynika z jednej strony z jej przeciążenia, z drugiej z hipoperfuzji wieńcowej będącej konsekwencją wtórnie zmniejszonego rzutu lewej komo-

ry (LV). Badania anatomopatologiczne dowodzą, że w przebiegu zakończonej zgonem PE stwierdza się ogniska zawałowe w RV – częściej, gdy jednocześnie chory ma krytyczne zwężenie prawej tętnicy wieńcowej [13]; wykazywano także zmiany charakterystyczne dla zapalenia mięśnia sercowego [14].

Jerjes-Sánchez i wsp. obserwowali wystąpienie DS u 14 (3,5%) spośród 402 chorych, 5–20 dni od ostrego epizodu PE [6, 9]. Wysięk w osierdziu 250–800 ml (nie podano metody obliczania jego objętości) obecny był u 10 (2,5%) chorych, u żadnego z nich nie było potrzeby wykonania perikardiocentezy. W trakcie obserwacji zmarło 4 chorych (2 z powodu nawrotu PE). Polscy autorzy rozpoznawali zespół osierdziowy u 4 i 8% chorych z PE (dane z jednego ośrodka) [10, 11]. W pierwszym z tych doniesień zespół osierdziowy stwierdzano u 5 na 121 chorych (u 2 z tamponadą serca; zmarły 4 osoby – 3 z powodu PE) [10], w drugim u 19 na 207 chorych z PE (u żadnego z nich nie stwierdzano dużego wysięku, średni pomiar płynu za tylną ścianą LV wynosił 3,84 mm, a zakres 2–10 mm; w trakcie obserwacji zmarły 2 osoby) [11]. Należy podkreślić, że nie każdy płyn w osierdziu u chorego z PE oznacza DS. Nieznaczne zwiększenie ilości płynu w osierdziu, które niekiedy stwierdza się u chorych z ciężką PE już w ostrej fazie choroby, można wiązać z nadciśnieniem płucnym i prawokomorową niewydolnością serca [15], ale także z bezpośrednim wysiękaniem krwi (ang. *epistenocardiac pericarditis*) – analogicznie jak w zawale serca, zwykle pełnościennym [2]. Warto dodać, że płyn w jamie opłucnej, przy zastosowaniu nowoczesnych technik obrazowych, stwierdza się aż u 30–47% chorych z PE [16]. Histologicznie jest to zwykle wysięk zawierający dużą liczbę erytrocytów. Wczesny odczyn osierdziowy może rozwinąć się w typowy DS. Z drugiej strony poronne przypadki DS, z samoograniczającym przebiegiem, mogą zostać przeoczone.

Pojawienie się wysięku w osierdziu po PE może wymagać wykluczenia innych niż DS jego przyczyn, zwłaszcza choroby nowotworowej. Występuje ona u co 5. chorego z PE, jeszcze częściej w grupie chorych ze znacznym wysiękiem w osierdziu. Jest mało prawdopodobne, by istotny, zwykle krwisty wysięk o podłożu nowotworowym ustąpił po zastosowaniu pojedynczych dawek ibuprofenu. Różnicowanie przyczyn wysięku wyłącznie na podstawie oceny echokardiograficznej jest problematyczne [17]. Wysięk z obecnością włókniaka można obserwować, poza DS, w niewydolności nerek, chorobach układowych, infekcyjnym zapaleniu osierdzia oraz czasami w krwawieniu do osierdzia, jakkolwiek w tej ostatniej sytuacji płyn ma zwykle zwiększoną echogenność.

Wysięk w osierdziu u chorego z PE może być wynikiem krwotocznego powikłania leczenia choroby podstawowej. W przypadku terapii VKA wynika zwykle ze zbyt intensywnej antykoagulacji [18], a w przypadku trombolizy ma ścisły związek czasowy z zastosowanym leczeniem [19], podobnie jak w zawale serca [20]. W prezentowanym przez

nas przypadku wysięk osierdziowy obserwowano po 4 tygodniach od leczenia trombolitycznego, a wartości INR w tym okresie nie przekraczały górnej granicy przedziału terapeutycznego.

Ponieważ DS nie wymienia się w wytycznych postępowania w PE, nie ma jednoznacznych wskazówek co do sposobu leczenia. Cytowane wyżej doniesienia pochodzą z okresu, gdy podobnie jak w pozawałowym DS, stosowano GCS – ze względu na postulowany mechanizm autoimmunologiczny tego powikłania. Jerjes-Sánchez i wsp. zalecali prednizon we wstępnej dawce 30 mg/dobę, którą stopniowo redukowano między 7. a 21. dniem leczenia; u 2 chorych w ciężkim stanie podawano steroidy dożylnie [9]. Wspomniani wcześniej polscy autorzy zalecali natomiast prednizon w dawce dobowej 1 mg/kg masy ciała (brak danych, przez jak długi okres), ale tylko u 3 spośród 19 chorych, u których stwierdzono największą ilość płynu w osierdziu [11].

Zgodnie z obecną wiedzą, za optymalne leczenie pozawałowego DS uważa się hamowanie aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) ibuprofenem (w niektórych krajach preferuje się indometacynę) lub dużymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (ASA; np. 1000 mg/24 godz. *i.v.* lub 650 mg 3–4 razy dziennie *p.o.* – przez kilka dni) [2, 21, 22]. Wskazuje się też na konieczność unikania innych NSAID oraz GCS ze względu na niekorzystny przebieg gojenia blizny pozawałowej. Sugeruje się, by stosowanie GCS ograniczyć do przypadków, w których leczenie przeciwzapalne okazało się nieskuteczne.

Odmienność postępowania w DS po PE wynika z konieczności utrzymania ciągłości leczenia antykoagulacyjnego (VKA lub heparyna). Jednoczesne zastosowanie aktywnego leczenia NSAID, zwłaszcza przeciwzapalnymi dawkami ASA, oznaczałoby duże ryzyko powikłań krwotocznych – proporcjonalnie do dawek tych leków, chociaż stopień wydłużenia czasu krwawienia, będącego efektem działania przeciwplateletowego, nie wykazuje takiej zależności. Można jednak uwzględnić, że ibuprofen, w przeciwieństwie do ASA, hamuje odwracalnie płytkową COX-1 [23] i nawet w małych dawkach wpływa na COX-2. Dawki takie mogą być skuteczne przy tendencji do samoograniczającego przebiegu DS. Najbardziej bezpieczny z NSAID paracetamol ma głównie działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (blokowanie COX-3 w neuronach ośrodkowego układu nerwowego) i niewielkie przeciwzapalne. Również GCS po PE należy stosować ostrożnie, nie tylko z powodu możliwego wpływu na gojenie ognisk zawałowych RV, ale także ze względu na potencjalne działanie prozakrzepowe [24] (choć GCS nie ma na liście czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Przypadki nawracającej PE obserwowano w cytowanych wyżej doniesieniach [9, 11].

Istotny wysięk w osierdziu w przebiegu prezentowanego przez nas zespołu osierdziowego po PE uzasadniał czasową zamianę VKA na heparynę, czego nie podkreśla-

no we wcześniejszych doniesieniach [6, 9–11]. Takie postępowanie zaleca się u chorych z pozawałowym DS ze wskazaniami do leczenia antykoagulacyjnego [21], chociaż nie jest pewne, przy jakiej ilości płynu należy je stosować. Prawdopodobnie graniczną wartością stanowi 10-milimetrowa warstwa płynu. Przy większym wysięku stosowanie VKA może sprzyjać jego narastaniu i ukrwotoczeniu, nawet gdy wartości INR nie przekraczają przedziału terapeutycznego. Kontynuowanie leczenia VKA zwiększa przy tym ryzyko powikłań ewentualnego naktucia osierdzia. Nie można też pominąć korzyści wynikających z przeciwzapalnych właściwości heparyny, zwłaszcza jej drobnocząsteczkowych frakcji.

Na zakończenie warto przypomnieć, że znaczny wysięk w osierdziu, powodując objawy zbliżone do symptomów PE, może maskować jej obecność [25]. W określonej sytuacji klinicznej, rozpoznanie DS po epizodzie PE nie wyklucza współistnienia jej nawrotu. Z drugiej strony, podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej może zniekształcać ocenę znaczenia hemodynamicznego wysięku w osierdziu [26].

## Wnioski

Zespół Dresslera, szczególnie z dużym wysiękiem w osierdziu, jest rzadkim powikłaniem PE, głównie jej ciężkich postaci. Specyfika postępowania w DS po PE wynika z konieczności utrzymania ciągłości leczenia antykoagulacyjnego. Możliwość ukrwotoczenia istotnego wysięku osierdziowego, potencjalna potrzeba naktucia osierdzia i ewentualne interakcje z NSAID uzasadniają czasową zamianę VKA na heparynę. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoczne związane z NSAID oraz niekorzystne działania GCS konieczne jest ostrożne stosowanie ww. leków w tej grupie chorych, zwłaszcza że w części przypadków DS może mieć tendencję do samoograniczającego przebiegu.

## Piśmiennictwo

1. Dressler W. Post-myocardial infarction syndrome: preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 1379-83.
2. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
3. Lawrence MS, Wright R. Tamponade in Dressler's syndrome with immunological studies. *BMJ* 1972; 1: 665-6.
4. Sklaroff HJ. Post-pulmonary infarction syndrome. *Am Heart J* 1979; 98: 772-6.
5. Friocourt P, Benit C, Batisse JP, et al. Pericarditis and pulmonary embolism. A difficult differential diagnosis and confusing association. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1984; 77: 689-93.
6. Jerjes-Sánchez C, Ibarra-Pérez C, Ramirez-Rivera A, et al. Dressler-like syndrome after pulmonary embolism and infarction. *Chest* 1987; 92: 115-7.



7. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism: its clinical recognition. *J Am Med Assoc* 1935; 104: 1473-80.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. 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.
9. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, Ibarra-Pérez C. The Dressler syndrome after pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 343-5.
10. Tomkowski W, Filipecki S, Polowiec Z. Pericarditis during the course of pulmonary embolism. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62: 163-5.
11. Kober J, Tomkowski W, Fijałkowska A, et al. Pericardial syndrome in the course of pulmonary embolism in personal material. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64 (Suppl 2.): 169-73.
12. Bendjelid K, Pugin J. Is Dressler syndrome dead? *Chest* 2004; 126: 1680-2.
13. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, et al. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9: 534-40.
14. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008; 94: 450-6.
15. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101: 151S-62S.
16. Porcel JM, Madroñero AB, Pardina M, et al. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology* 2007; 12: 234-9.
17. Wann S, Passen E. Echocardiography in pericardial disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 7-13.
18. Katis PG. Atraumatic hemopericardium in a patient receiving warfarin therapy for a pulmonary embolism. *Can J Emerg Med* 2005; 7: 168-70.
19. Giles PJ, D'Cruz IA, Killam HA. Tamponade due to hemopericardium after streptokinase therapy for pulmonary embolism. *South Med J* 1988; 81: 912-4.
20. Renkin J, de Bruyne B, Benit E, et al. Cardiac tamponade early after thrombolysis for acute myocardial infarction: rare but not reported hemorrhagic complication. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 280-5.
21. LeWinter MM. Pericardial disease. In: Libby P, Bonnow RO, Mann DL, Zipes DP (eds.). Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8<sup>th</sup> ed. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008; 1829-53.
22. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
23. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after 7-day course of ibuprofen. *Ann Intern Med* 2005; 142: 506-9.
24. Huerta C, Johansson S, Wallendar MA, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167: 935-43.
25. Jairath UC, Benotti JR, Spodick DH. Cardiac tamponade masking pulmonary embolism. *Clin Cardiol* 2001; 24: 185-6.
26. Plotnick GD, Rubin DC, Feliciano Z, et al. Pulmonary hypertension decreases the predictive accuracy of echocardiographic clues for cardiac tamponade. *Chest* 1995; 107: 919-24.