

Ostry zawał serca w przebiegu masywnego zatoru tętnicy płucnej u 81-letniej kobiety z trombofilią – obserwacja 2-letnia

Acute coronary syndrome following massive pulmonary embolism in a 81-year-old woman with thrombophilia

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}, Rafał M. Bzymek¹, Wojciech Gutkowski³

¹ I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Świętokrzyska, Kielce

³ Pracownia Hemodynamiki, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

Abstract

A 81-year-old woman was referred to the emergency department after having syncopal episode two days earlier. A chest computed tomography demonstrated a right main pulmonary artery embolism. The only prominent risk factor for thromboembolism was her poor response to activated protein C. Seven days later she demonstrated acute-onset chest pain with elevated troponin. Cardiac angiography showed stenosis of left anterior descending coronary artery which was successfully treated with angioplasty and stent implantation. This case illustrates the coincidence and the importance of clinical suspicion for the early diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during massive pulmonary embolism.

Key words: massive pulmonary embolism, myocardial infarction, thrombophilia

Kardiologia Polska 2008; 66: 543-547

Wstęp

Zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE) jest jednym z najczęstszych, zagrażających życiu, ostrych stanów kardiologicznych. Jak wykazują badania autopsyjne, jest przyczyną ok. 10% zgonów szpitalnych, w 80% przypadków nie jest rozpoznawana przyżyciowo [1]. W wieloośrodkowym rejestrze ICOPER (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) śmiertelność w PE wahała się od 15 do nawet 60% w przypadku masywnej PE [2]. W badaniu MAPPET (*Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism*) śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród chorych niestabilnych hemodynamicznie, z objawami wstrząsu, wynosiła 65% [3]. Według ustaleń Grupy Roboczej ESC definicja masywnej PE obejmuje towarzyszący wstrząs lub istotną hipotonię (<90 mmHg). Zatorowość płucna objawia się dusznością oraz bólem w klatce piersiowej, zwykle o charakterze opłucnowym, rzadziej wieńcowym [4].

Do najczęstszych objawów przedmiotowych PE należą: tachypnoe, tachykardia, objawy ostrej niewydolności prawokomorowej i wstrząs kardiogeny. Tylko u 3% osób z PE, zwłaszcza młodych, nie występuje żaden z wyżej wymienionych objawów, a jedynym symptomem może być niepokój [1].

Objawy PE mają niską czułość i swoistość, dlatego ze względu na swój niepatognomiczny i zróżnicowany obraz kliniczny choroba często jest nierozpoznawana lub mylnie rozpoznawana, co naraża chorych na długotrwałe i niecelowe leczenie przeciwkrzepliwe. W tej sytuacji znaczenia nabierają pomocne w rozpoznawaniu PE punktowe skale oceny. Do najbardziej użytecznych należą skala genewska i skala Wellsa oparte na analizie czynników ryzyka i objawów klinicznych [5, 6].

Nagły początek choroby, ból w klatce piersiowej, dodatni test troponinowy oraz zmiany odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych w przebiegu PE nakazują różnicowanie z innymi ostrymi stanami kardiologicznymi,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 15 10, +48 41 367 13 88, faks: +48 41 345 21 31, e-mail: bwkaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 31.07.2007. Zaakceptowana do druku: 14.08.2007.

a przede wszystkim z ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Pomocne w różnicowaniu są przede wszystkim badania obrazowe: tomografia komputerowa (CT) klatki piersiowej z użyciem środka cieniującego, angiografia tętnic płucnych i tętnic wieńcowych, będące „złotym standardem” diagnostycznym w PE i ACS. W obu chorobach podobny jest cel leczenia: przywrócenie drożności łożyska naczyniowego, płucnego lub wieńcowego, przeciwdziałanie narastaniu zakrzepu, zwalczanie objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej oraz zapobieganie ponownej okluzji naczynia. O ile jednak masywna PE jest wskazaniem do leczenia fibrynolitycznego lub embolektomii, o tyle zawał mięśnia serca (MI) leczony jest przede wszystkim pierwotną angioplastyką wieńcową. W obu wypadkach terapia powinna być wdrożona niezwłocznie, dlatego szybka diagnoza wpływa na przebieg leczenia i rokowanie chorych. Współistnienie tych dwóch schorzeń nie jest częstym zjawiskiem.

Przedstawiamy przypadek masywnej PE z ostrym MI w jej przebiegu u 81-letniej kobiety.

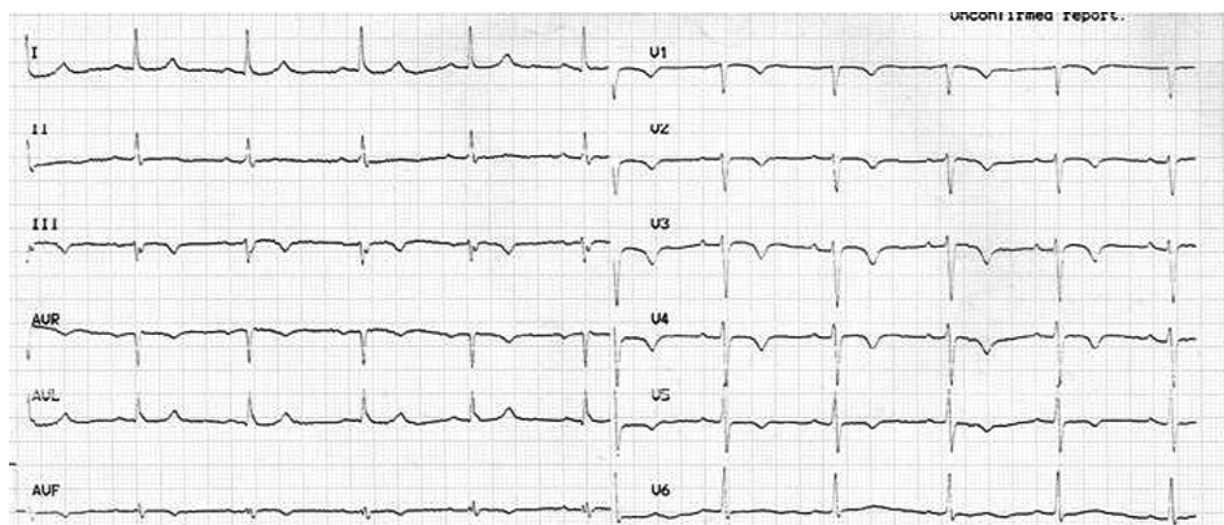
Opis przypadku

Kobieta 81-letnia, z wywiadem nadciśnienia tętniczego i stabilnej dławicy piersiowej, po epizodzie zatorowości płucnej przed 6 laty, została przyjęta na Oddział Kardiologii po omdleniu w domu, które poprzedziła duszność 2 dni przed zgłoszeniem do szpitala, w stanie ogólnym średnio ciężkim, z objawami duszności spoczynkowej, osłabienia, wybitnej męczliwości. W wywiadzie chora przewlekłe przyjmowała acenokumarol, który został odstawiony 5 mies. przed obecną hospitalizacją z powodu złej kontroli wskaźnika INR i masywnego krwimoczu.

Przy przyjęciu stwierdzano duszność spoczynkową, sinicę centralną, tachykardię, ciśnienie tętnicze

170/90 mmHg. W EKG stwierdzono ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych V_1 – V_5 oraz ujemne załamki T w odprowadzeniach kończynowych III, aVF (Rycina 1.). W badaniu echokardiograficznym zarejestrowano poszerzoną, hipokinetyczną prawą komorę serca, niedomykalność trójdzielną z maksymalnym gradientem wstecznym ok. 40 mmHg, skrócony czas akceleracji wyrzutu do tętnicy płucnej (AcT 55 ms) z zaszereżowanymi skurczowymi. Nie obserwowano odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory. Zdjęcie RTG klatki piersiowej uwidoczniło powiększenie serca w zakresie prawej komory, bez zmian miąższowych w płucach. Ultrasonograficzne badanie dopplerowskie kończyn dolnych wykazało zakrzepicę żylną. Trzykrotnie uzyskano prawidłowe stężenie troponiny, stężenie innych markerów martwicy również nie było zwiększone. Badanie gazometryczne krwi tętniczej wykazało hipoksję miernego stopnia. Stwierdzono podwyższone stężenie D-dimeru – 4645 ng/ml (metoda ELISA) (norma do 500 ng/ml), miernie zmniejszoną aktywność antytrombiny III – 76% (norma 80–120%), prawidłowe stężenie wolnego białka S – 77% (norma >55%), aktywność białka C nieco poniżej dolnej granicy normy – 69,7% (norma 70–140%) oraz oporność osocza na aktywowane białko C (ACP-R; R index <0,87). Nie wykazano obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, badanie immunologiczne na obecność przeciwciał przeciwgruźliczych, przeciwwirusowych HCV i HIV było ujemne, również wynik badania w kierunku obecności we krwi wirusa HBs był negatywny.

W CT klatki piersiowej z użyciem kontrastu uwidoczniło obecność materiału zatorowego o wymiarach $17 \times 25 \times 30$ mm, niemal całkowicie zamykającego światło prawej tętnicy płucnej i przechodzącego na tętnicę do płata dolnego oraz w mniejszym stopniu do płata górnego, z zaznaczonym przepływem przyściennym w tych



Rycina 1. EKG przy przyjęciu – ujemne załamki T we wstędze odprowadzeń przedsercowych

naczyniach (Rycina 2.). Lewa tętnica płucna była wolna od materiału zatorowego, a miąższ obu płuc bez zagęszczeń.

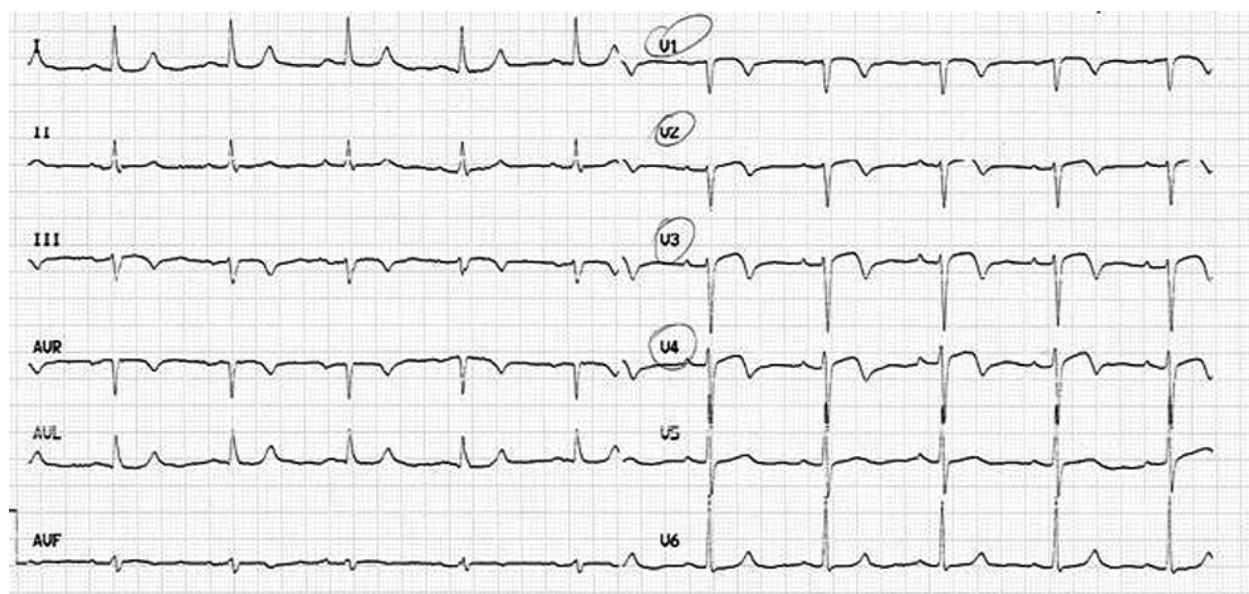
W 3. dobie, przyjmując za początek choroby omdlenie i gwałtowną duszność w domu na 2 dni przed hospitalizacją, rozpoznano masywny zator tętnicy płucnej. Z uwagi na późny okres od początku objawów i nie pogarszanie się stanu chorej odstąpiono od leczenia trombolitycznego, włączono leczenie heparyną niefrakcjonowaną, a następnie enoksaparyną w dawce 1 mg/kg co 12 godz. Stan chorej uległ poprawie, duszność ustąpiła, uzyskano prawidłowe wartości badania gazometrycznego. W 7. dobie pobytu chora zgłosiła silny ból w klatce piersiowej, towarzyszyły mu uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V_1 – V_4 (Rycina 3.) oraz wzrost stężenia troponiny T do 0,22 ng/ml (norma <0,03 ng/ml). Badanie echokardiograficzne wykazało hipokinezę przegrody międzykomorowej, ciśnienie w tętnicy płucnej ok. 35 mmHg, AcT 90 ms. Mimo braku pośrednich cech nawrotu zatorowości, powtórzone badanie CT klatki piersiowej, które wykluczyło progresję choroby podstawowej. W terapii zastosowano skojarzone leczenie dwoma lekami przeciwplatekowymi – kwasem acetylosalicylowym (ASA) i kłopidogrelem. Rozpoznano troponinododatni ACS z uniesieniem odcinka ST u chorej leczonej z powodu PE. Wykonane ze wskazań pilnych badanie angiograficzne tętnic wieńcowych wykazało 70% zwężenie w odcinku środkowym (po oddaniu trzeciej gałęzi diagonalnej) gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (Rycina 4.). Wykonano angioplastykę tego naczynia z implantacją stentu i uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości. W kolejnych dniach obserwowano typową dla MI ewolucję stężenia troponin. Po odbyciu rehabilitacji chora została wypisana do domu z zaleceniem bezterminowej terapii doustnym antykoagulantem

(z utrzymywaniem docelowego INR 2,0–3,0), 4-tygodniowego skojarzonego leczenia przeciwplatekowego kłopidogrelem 75 mg i ASA 75 mg.

Po roku u chorej wystąpił epizod ostrego zapalenia trzustki, z powodu którego była leczona zachowawczo na oddziale chirurgii. Wykonano wówczas kontrolne badanie CT klatki piersiowej, w którym stwierdzono całkowitą rezolucję zmian zatorowych. Chora pozostaje pod kontrolą ambulatoryjną, w dobrym stanie. Jest w pełni sprawna i aktywna, bóle w klatce piersiowej ani duszności nie nawracają, utrzymuje terapeutyczny wskaźnik INR. Badania układu hemostazy wykazują podwyższone stężenie



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z użyciem kontrastu – widoczny materiał zatorowy niemal całkowicie zmykający ujście prawej tętnicy płucnej



Rycina 3. EKG w trakcie bólu – uniesienie odcinka ST we wstępie odprowadzeń przedsercowych V_1 – V_4



Rycina 4. Koronarografia – projekcja przednio-tylna dogłówna (RAO 5°, CRAN 35°): 70% zwężenie w odcinku środkowym (po oddaniu trzeciej gałęzi diagonalnej) gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej

D-dimeru i oporność na aktywowane białko C. W badaniu echokardiograficznym utrzymują się cechy umiarkowanego podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej (30–40 mmHg).

Omówienie

Zatorowość płucna występuje u ok. 5 na 10 tys. osób rocznie [1]. Masywna PE jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i jest obarczona wysoką śmiertelnością. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest prawidłowe postawienie diagnozy. W większości przypadków PE nie jest izolowanym stanem chorobowym, ale towarzyszy żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Podeszły wiek, długotrwałe unieruchomienie lub niedawna operacja, zwłaszcza w obszarze miednicy mniejszej, choroba nowotworowa są uznanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Gdy nie znajduje się uchwytnej przyczyny i pochodzenia zmian zakrzepowo-zatorowych, mówimy o idiopatycznej postaci PE. Badania ostatnich lat wskazują, że istotną rolę w patogenezie tej choroby mogą odgrywać czynniki dziedziczne. Uważa się, że ok. 30% nawracających zmian zatorowo-zakrzepowych jest związanych z polimorfizmem genów kodujących białka biorące udział w procesach hemostazy [7]. U naszej chorej została potwierdzona ACP-R. Oporność, a w konsekwencji zwiększona gotowość prozakrzepowa jest wynikiem wolniejszej degradacji czynnika Va protrombiny przez białko C. Dzieje się tak, jeśli występuje mutacja Leiden. Obecność mutacji Leiden, obok mutacji genu protrombiny G20210A, należy do najczęstszych wrodzonych trombofilii i występuje u 1–8,5% osób w populacji ogólnej, u 5–8% mieszkańców Europy, a w niektórych rejonach naszego kontynentu sięga nawet do 15% (Grecja, Szwecja) [8]. Mimo że nie wykonywaliśmy u naszej chorej badań ge-

netycznych, obecność pierwotnych zaburzeń hemostazy usposabiających do procesu zakrzepowo-zatorowego wydaje się u niej bardzo prawdopodobna, ponieważ >95% osób z ACP-R to nosiciele zmutowanego genu czynnika V protrombiny, tj. mutacji Leiden. Mutacja Leiden usposabia do wystąpienia procesów zakrzepowo-zatorowych, natomiast związek trombofilii wrodzonych z występowaniem MI jest dyskusyjny, a publikowane dane są niejednoznaczne i często rozbieżne. Taką współzależność rozważa się w wypadku MI u młodych osób z wrodzonymi defektami układu krzepnięcia w skojarzeniu z aterogennymi czynnikami ryzyka, np. paleniem tytoniu. O trombofilii należy myśleć również u osób z MI i prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w koronarografii [9].

Rozpoznanie PE niejednokrotnie jest trudne, ponieważ obraz kliniczny nie jest charakterystyczny, najczęstszymi objawami choroby są duszność i/lub bóle w klatce piersiowej. Stany chorobowe wymagające różnicowania z PE to MI, tętniak rozwarstwiający aorty, odma opłucnowa, zapalenie płuc, zapalenie osierdza, opłucnej oraz zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Pomocne w różnicowaniu mogą być RTG klatki piersiowej, EKG, badanie echokardiograficzne, badanie osocznego stężenia D-dimeru oraz scyntygraficzne badanie płuc. Badanie D-dimeru jest bardzo czułe, ale mało swoiste, prawidłowe stężenie z dużym prawdopodobieństwem wyklucza PE.

Badanie echokardiograficzne bywa przydatne dla uwidocznienia przeciążenia prawej komory, materiału zatorowego w prawym sercu i wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej, a badanie przezprzetykowe umożliwia ocenę tętnic płucnych aż do podziału na tętnice płątowe [10]. Należy podkreślić, że ujemny wynik badania echokardiograficznego nie wyklucza PE. Badanie CT z podaniem środka cieniującego do żyły obwodowej ma wartość diagnostyczną zbliżoną do angiografii. Umożliwia dokładną ocenę pnia płucnego, tętnic płucnych i segmentowych, a tomografia wielorzędowa – także tętnic subsegmentowych [11]. „Złotym standardem” w rozpoznawaniu PE jest arteriografia z wybiórczym podaniem środka cieniującego do prawej i lewej tętnicy wieńcowej, chociaż w praktyce badanie to wykonuje się rzadziej niż CT z kontrastem. Zmiany w EKG: przejściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa, załamki S w odprowadzeniach I i aVL >1,5 mm, przesunięcie strefy przejściowej do odprowadzenia V₅, zespół QS w odprowadzeniach III, aVF, ujemne załamki T w odprowadzeniach V₁–V₄ (jak u prezentowanej chorej) z reguły nie pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie zatorowości. Zmiany w EKG mogą imitować MI przednioprzegrodowy lub – jak w opisywanym przypadku – niemal go maskować. Różnicowanie PE i ostrego MI dodatkowo może utrudniać podwyższone stężenie troponin sercowych u ok. 30% osób z PE [12]. Warto zaznaczyć, że podwyższony poziom troponin obciąża rokowanie osób z PE, podobnie jak podwyższony poziom innego biomarkera martwicy mięśnia sercowego – mioglobiny oraz peptydu natriuretycznego typu B [12–15].

Pogorszenie stanu naszej pacjentki w 7. dobie hospitalizacji, silny ból w klatce piersiowej, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V₁–V₄, mimo podwyższonego stężenia troponiny, nasuwały podejrzenie nawrotu PE tak mocno, że chociaż nie stwierdzono nawrotu zatorowości w badaniu echokardiograficznym i CT, mieliśmy istotne wątpliwości co do rozpoznania ACS. Ustąpienie dolegliwości po angioplastyce wieńcowej oraz typowa ewolucja markerów martwicy utwierdziły nas w rozpoznaniu MI u chorej z PE.

Ostry MI stanowi powikłanie idiopatycznej PE u 2% chorych rocznie [16]. Współistnienie PE i ACS jest więc dość rzadkie. W literaturze dostępne są jedynie nieliczne doniesienia o podobnych do naszego przypadkach [17–20] i dotyczą najczęściej zawału prawej komory serca.

W prezentowanym przypadku badanie koronarograficzne ujawniło zmianę zawężającą światło naczynia w segmencie środkowym gałęzi przedniej zstępującej o ok. 70%. Prezentowany przypadek zasługiwał w naszej ocenie na prezentację nie tylko z uwagi na rzadkie skojarzenie dwóch potencjalnie śmiertelnych ostrych stanów kardiologicznych – masywnej PE i ostrego MI – ale również z uwagi na pomyślny przebieg masywnej PE mimo opóźnionej hospitalizacji (48 godz. od wystąpienia objawów) u 81-letniej kobiety.

Piśmiennictwo

1. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: e28-32.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
4. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
5. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.
6. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
7. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 1222-31.
8. Dönmez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004; 45: 505-12.
9. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction a systematic review. *Circulation* 2001; 104: 3063-8.
10. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
11. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996; 199: 25-7.
12. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
13. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
14. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, et al. Myoglobin stratifies short term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 53-6.
15. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
16. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 77-83.
17. 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.
18. Mittal SR, Arora H. Pulmonary embolism with isolated right ventricular infarction. *Indian Heart J* 2001; 53: 218-20.
19. Jerjes Sánchez C, Gutiérrez-Fajardo P, Ramírez-Rivera A, et al. Acute infarct of the right ventricle secondary to a massive pulmonary thromboembolism. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65: 65-73. Spanish.
20. Rubio A, Alvarez J, Herrero C, et al. Right ventricular dysfunction and ischemia in pulmonary embolism. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 784-6.