

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne: jak daleko jesteśmy od poznania jego etiopatogenezy?

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: how far are we from discovering its aetiopathogenesis?

Marta Cisowska, Jerzy Lewczuk

Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław

Kardiol Pol 2007; 65: 1244–1248

Wstęp

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. *chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension*, CTEPH) to postępujące schorzenie krążenia płucnego, którego etiopatogeneza wciąż nie jest dokładnie poznana, a możliwości profilaktyki i leczenia są ograniczone. W chorobie tej zmiany zakrzepowo-zatorowe, procesy zapalne, wazokonstrykcja oraz przebudowa naczyń tętniczego łożyska płucnego doprowadzają do nadciśnienia płucnego, a następnie do przeciążenia i niewydolności prawej komory serca i śmierci. Składowa zakrzepowo-zatorowa jest niewątpliwie silnie wyrażona, ale obecnie wśród badaczy nie ma zgodności, czy zakrzepy są wtórne, czy pierwotne w stosunku do pozostałych składowych patofizjologicznych CTEPH. Zarys patofizjologii CTEPH przybliży Rycina 1.

Objawy kliniczne i podstawy diagnostyki

Objawy kliniczne schorzenia nie są charakterystyczne; jest to przede wszystkim postępujący spadek tolerancji wysiłku fizycznego z towarzyszącą dusznością, omdleniami, rzadziej sinicą i krwiopluciem. W okresie schyłkowym dominują objawy prawokomorowej niewydolności krążenia. Do tej pory najbardziej wiarygodnym badaniem potwierdzającym CTEPH jest angiografia płucna połączona z oceną hemodynamiczną krążenia płucnego. Badanie angiograficzne daje charakterystyczny obraz nieregularnie zwężających się naczyń o nierównych ścianach, częściowo wypełnionych materiałem zatorowym, a czasami całkowitą amputację naczynia – na tle obrazu siateczki. 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 albo też stwierdzenie skurczowego ciśnienia w tej tętnicy (ang. *systolic pulmonary artery pressure*, SPAP) >40 mmHg. Badania, które znalazły zastosowanie w CTEPH, przypomina Tabela I.

CTEPH a zakrzepica żył głębokich i ostra zatorowość płucna

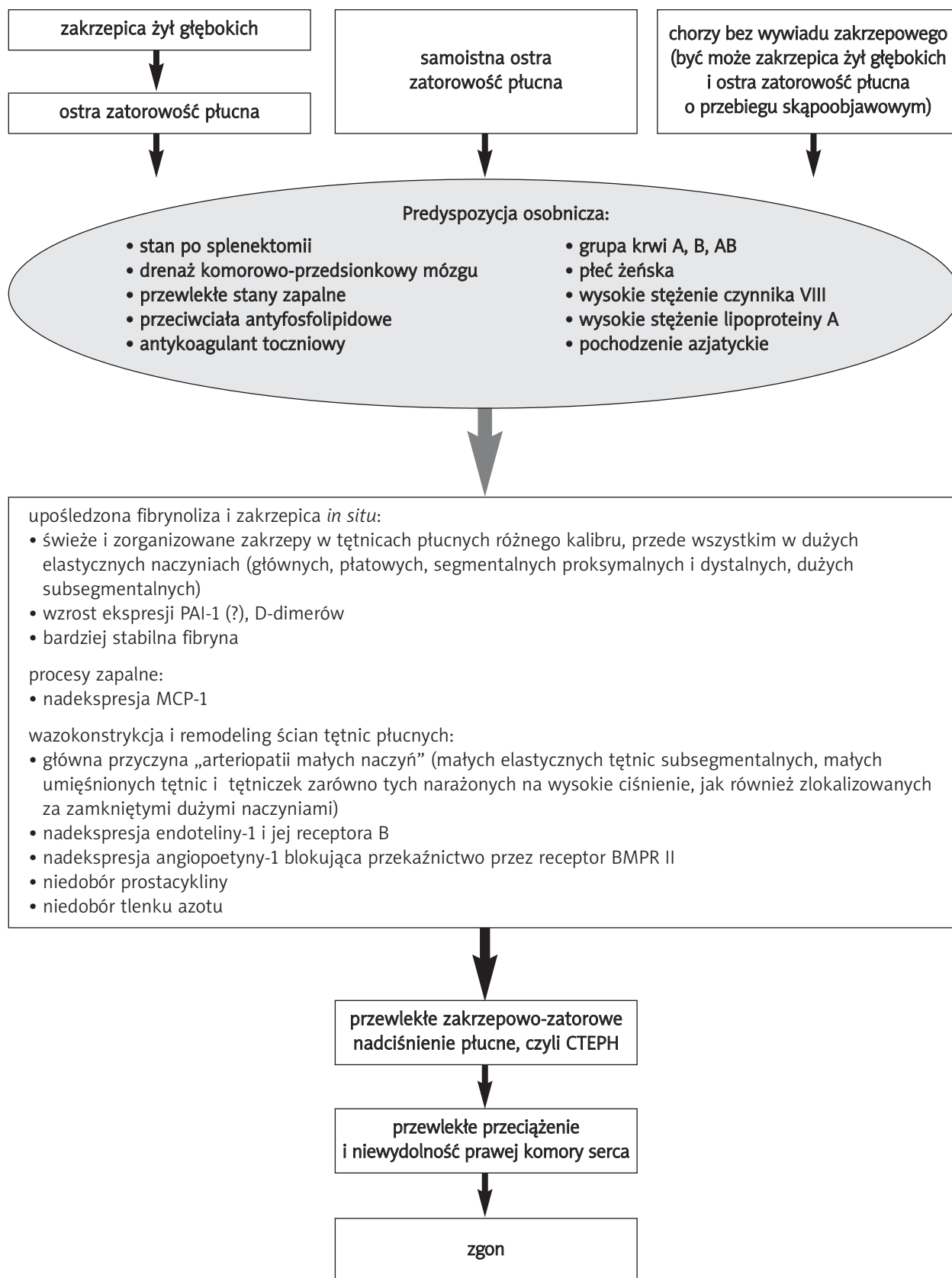
Etiopatogenezę CTEPH zwykle wiąże się z przebyciem epizodu ostrej zatorowości płucnej (ang. *acute pulmonary embolism*, APE), która z kolei aż w 70–80% jest powikłaniem zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. U większości chorych z APE powrót do prawidłowej funkcji prawej komory i perfuzji płuc trwa 10–21 dni. U ok. 25% chorych okres ten wydłuża się do kilku miesięcy, co nie jest równoznaczne z rozwojem przewlekłego nadciśnienia płucnego [1]. Według Pengo i wsp. CTEPH rozwinię się u ok. 3,8% chorych z prawidłowo leczonym pierwszym epizodem APE, bez uprzednio przebytej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. We wspomnianej pracy ustalono, że CTEPH rozwijało się maksymalnie do 2 lat od APE, a czynnikami ryzyka były: nawrotowa APE, młodszy wiek chorych, większe ubytki perfuzji w badaniu angiograficznym lub scyntygraficznym oraz idiopatyczna postać APE [2]. W innej obserwacji za czynniki ryzyka rozwoju CTEPH uznano SPAP >50 mmHg i wiek >70 lat w momencie rozpoznania APE [3].

Przyczyny rozwoju CTEPH po APE najprościej byłoby się dopatrywać w nieprawidłowym leczeniu i tym samym niecałkowitym rozpuszczeniu stanowiących istotę choroby zakrzepów oraz w dorzucie zatorów z kończyn dol-

Adres do korespondencji:

lek. med. Marta Cisowska, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław, tel.: +48 71 327 03 38, faks: +48 71 325 39 44, e-mail: martacisowska1@wp.pl

Praca wpłynęła: 26.02.2007. Zaakceptowana do druku: 11.04.2007.



Rycina 1. Zarys patofizjologii CTEPH

Tabela I. Diagnostyka CTEPH

Badanie	Odchylenia stwierdzone w CTEPH	Uwagi
Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna	<ul style="list-style-type: none"> • ubytki perfuzji znacznika 	<ul style="list-style-type: none"> • zalecana jako badanie wstępne • prawidłowy wynik wyklucza CTEPH
Angiografia płucna	<ul style="list-style-type: none"> • zwężające się naczynia o nierównych ścianach (różnej wielkości przyścienne ubytki kontrastu) • amputacje naczyń • w tle obraz siateczki 	<ul style="list-style-type: none"> • uwidacznia zmiany aż do naczyń subsegmentalnych • z jednoczesną hemodynamiką to „złoty standard” w diagnostyce CTEPH
Hemodynamika płucna	<ul style="list-style-type: none"> • MPAP >25 mmHg w spoczynku, >30 mmHg po wysiłku • SPAP >40 mmHg • PCWP <12 mmHg 	
Echokardiografia	<ul style="list-style-type: none"> • SPAP >40 mmHg • Act <80 ms • gradient przez zastawkę trójdzielną >30 mmHg • powiększona prawa komora >30 mm • sporadycznie można wykazać zakrzep w tętnicy płucnej (głównie w badaniu echokardiograficznym przezprzetykowym) 	<ul style="list-style-type: none"> • wartości SPAP przybliżone, wymagają weryfikacji w badaniu inwazyjnym
EKG	<ul style="list-style-type: none"> • często w granicach normy • cechy powiększenia i przeciążenia prawej komory i/lub prawego przedsionka 	
Gazometria	<ul style="list-style-type: none"> • hipoksemia, często z hipokapnią 	
D-dimery	<ul style="list-style-type: none"> • w okresie wyrównanym w normie • mogą być podwyższone przy zaostreniu procesu zakrzepowego 	
Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny	<ul style="list-style-type: none"> • ubytki kontrastu, amputacje naczyń • zwężające się naczynia o nieregularnych ścianach 	<ul style="list-style-type: none"> • rzadko wykorzystywane • umożliwiają różnicowanie przyczyn okluzji tętnic płucnych (guzy uciskające tętnice i powodujące ubytki kontrastu lub amputacje)

PCWP – ciśnienie zaklinowania, Act – czas akceleracji w tętnicy płucnej; pozostałe skróty – patrz wyjaśnienia w tekście

nych. Patofizjologia schorzenia wydaje się jednak dużo bardziej skomplikowana, gdyż, jak wyżej wspomniano, do rozwoju CTEPH może dochodzić również mimo prawidłowo prowadzonego leczenia i właściwej wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Obserwacje kliniczne wskazują ponadto, iż nawet u połowy chorych z CTEPH nigdy wcześniej nie zdiagnozowano APE ani zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, prawdopodobnie z powodu niemożliwego lub skąpoobjawowego ich przebiegu [1]. U części chorych nie rozpoznaje się jednak nawet objawowego incydentu APE z powodu małej swoistości i czułości objawów. Jak wykazują liczne obserwacje kliniczne, niemała liczba chorych z zatorowością płucną przez wiele lat leczona była z rozpoznaniem różnych postaci choroby niedokrwiennej serca, przewlekłego migotania przedsionków czy niewydolności krążenia. W konsekwencji u niektórych z nich rozwinęło się CTEPH [4–6]. Za związkiem CTEPH z chorobą zakrzepowo-zatorową przemawia obraz zmian w naczyniach płucnych widziany w czasie endarterektomii płucnej. Wśród 202 chorych poddanych temu zabiegowi, u ok. 40% stwierdzono obecność w naczyniach płucnych świeżego materiału zakrzepowo-zatorowego, u podobnego odsetka – cechy zorganizowanego włókniejącego zakrzepu i zgrubienia błony wewnętrznej naczyń płucnych, a tylko u stosunkowo nielicznych chorych obwodowe zmiany o typie arteriopatii [7].

Zaburzenia w układzie fibrynolizy i krzepnięcia

W patofizjologii CTEPH nie można odrzucić hipotezy o niepełnej fibrynolizie i o zakrzepicy *in situ*, przynajmniej u niektórych chorych. Lang i wsp. stwierdzili zwiększoną ekspresję inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor type 1*, PAI-1) w komórkach ze świeżych i zorganizowanych zakrzepów tętnic płucnych chorych z CTEPH poddawanych endarterektomii płucnej [8], jednak inne prace tych autorów nie potwierdzały znaczenia upośledzenia fibrynolizy w rozwoju CTEPH [9]. Ostatnie badania wykazują, że fibryna chorych z CTEPH jest mniej podatna na działanie plazminy w porównaniu z fibryną osób zdrowych, co może mieć związek ze specyficzną budową fibrynogenu [10].

Arteriopatia małych naczyń: zapalenie, wazokonstrykcja i remodeling

Ponieważ zakrzepicę *in situ* stwierdza się również w nadciśnieniu płucnym o innych etiologiach [11], a z drugiej strony wiadomo, że sama okluzja tętnicy płucnej nie wystarcza do wytworzenia przewlekłego nadciśnienia płucnego (obserwacje na zwierzętach i obserwacje pacjentów po lobektomii płuca), alternatywna hipoteza

zakłada, że najistotniejszą rolę w patogenezie CTEPH odgrywa jednak arteriopatia małych naczyń. Zakrzep pozostający w łożysku płucnym byłby tylko czynnikiem przyspieszającym lub wyzwalającym ten proces. Najbardziej radykalna wersja tej hipotezy zakłada, że CTEPH nie ma związku z APE czy nawet z zatorowością płucną nawrotową, a na obraz choroby składa się przede wszystkim pierwotna arteriopatja z wtórną zakrzepicą *in situ*, co upodabniałoby CTEPH do tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) z silnie wyrażoną komponentą zakrzepową [12].

W ocenie anatomopatologicznej w CTEPH zmiany mogą być zlokalizowane w różnych częściach tętniczego łożyska płucnego – u wielu chorych dominują zakrzepy w głównych lub płatowych tętnicach płucnych, u innych zaś spotyka się przede wszystkim pogrubienie intymy i włóknienie tętnic proksymalnie do naczyń segmentalnych. U części choroba dotyczy głównie tętniczek płucnych segmentalnych i subsegmentalnych, a u niewielkiego odsetka waskulopatia ma charakter jeszcze bardziej dystalny, bez widocznych zmian zakrzepowo-zatorowych. Dwie ostatnie kategorie można by już teraz zaliczyć do grupy chorych z PAH. Być może w przyszłości klasyfikacja nadciśnienia płucnego będzie zmierzała w kierunku połączenia PAH z CTEPH.

Jedną ze składowych arteriopatji małych naczyń jest obstrukcja małych elastycznych tętnic subsegmentalnych, którą można jeszcze uwidocznic w angiografii. Drugą składową jest przebudowa małych, umięśnionych, oporowych tętnic i tętniczek dystalnie do drożnych odcinków naczyń, związana z ekspozycją na wysokie ciśnienie płucne. W swoich pionierskich badaniach Moser i Braunwald opisywali dwudzielne łożysko płucne u chorych z CTEPH – zmienione remodelingiem naczynia, eksponowane na nadciśnienie płucne, przeciwstawiali odcinkom naczyń zlokalizowanym za miejscem niedrożnym, które nie były narażone na nadciśnienie płucne i które w ich obserwacji miały morfologię zbliżoną do prawidłowej [13]. Późniejsze badania Mosera i wsp. wykazały jednak, że nawet odcinki naczyń dystalne do miejsca zamknięcia tętnic elastycznych wykazują cechy arteriopatji [14]. Ta składowa arteriopatji prawdopodobnie jest związana z hipoperfuzją, dysfunkcją śródbłonna, działaniem cytokin i wytworzeniem się przedwłośniczkowych połączeń oskrzelowo-płucnych.

Zmiany histopatologiczne w CTEPH postępują nawet bez dorzutu procesu zakrzepowo-zatorowego i są podobne do spotykanych w PAH. Są to m.in. uszkodzenia spłotowate, pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej [15], za które odpowiedzialna jest dysfunkcja śródbłonna z nadprodukcją endoteliny-1, zwiększeniem ekspresji receptora B tej substancji, niedoborem prostacykliny i tlenu azotu, następczą wazokonstrykcją i przebudową naczyń [16]. U chorych z CTEPH stwierdzano ponadto, podobnie jak w PAH, podwyższone stężenie angiopoetyny-1, która zmniejsza ekspresję receptora typu Ia białka morfogenetycznego kości (ang. *bone morphogenetic protein receptor Ia*, BMPR

Ia), przez co pośrednio osłabia przeżywalność związane z receptorem BMPR II [17]. Donoszono także o podwyższonym stężeniu niektórych cytokin prozapalnych (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1) w CTEPH, co również upodabnia ten rodzaj nadciśnienia płucnego do PAH (choć w PAH znaczenie mają inne cytokiny, np. IL-1, IL-6, TNF- α , które nie korelowały z ciężkością CTEPH) [18].

Predyspozycja osobnicza i czynniki ryzyka rozwoju choroby

Do tej pory nie udało się znaleźć satysfakcjonującej odpowiedzi na pytanie, dlaczego tylko u części chorych po ostrym incydencie zakrzepowo-zatorowym rozwija się CTEPH i którzy chorzy reagują niekompletną fibrylizacją i zakrzepicą *in situ*. Nie wiadomo także, dlaczego niektórzy łatwiej niż inni uruchamiają w swoim organizmie kaskadę reakcji prowadzących od skurczu do przebudowy naczyń płucnych, podobnie jak w PAH, oraz jak rozwija się CTEPH bez poprzedzającej APE. Pod uwagę brane są czynniki wrodzone i nabyte.

Wśród nabytych czynników ryzyka wymienia się: stosowany przy wodogłowi drenaż komorowo-przedsionkowy, przewlekłe stany zapalne (kości, jelit), stan po splenektomii, podwyższone miano przeciwciał antyfosfolipidowych (ang. *antiphospholipid antibodies*, APA), często współistniejące z obecnością antykoagulantu toczniowego (ang. *lupus anticoagulant*, LA). Przeciwciała antyfosfolipidowe oraz antykoagulant toczniowy są spotykane w CTEPH znacznie częściej niż przy ostrej chorobie zakrzepowo-zatorowej (dla APA: 21,5 vs 5–14%, i dla LA: 20 vs 0,5–14%). Warto odnotować fakt, że w CTEPH większość pacjentów ma wysokie miano APA [19]. U chorych po splenektomii rozwój CTEPH wiąże się ze zmienioną aktywnością erytrocytów i płytek krwi, a zmiany w większości przypadków dotyczą dystalnych odcinków tętnic płucnych.

Wśród czynników uwarunkowanych genetycznie za predysponujące uważa się: podwyższone stężenie VIII czynnika krzepnięcia, lipoproteiny A, grupę krwi A, B lub AB (inną niż 0), płęć żeńską, pochodzenie azjatyckie (w Japonii znacząco większa zachorowalność niż w Europie czy w Ameryce Płn.) [1, 20]. W populacji japońskiej zbadano też związek między polimorfizmem genu syntazy prostacykliny a występowaniem CTEPH. Potwierdzono, że niektóre allele warunkują zmniejszoną ekspresję prostacykliny i jej metabolitów, ale nie miało to przełożenia na częstsze występowanie CTEPH w grupie badanych z tymi allelami [21]. Również w Japonii przeprowadzono obserwacje wpływu genotypu w obrębie *locus* genu konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE) na rozwój i przebieg CTEPH. W ich wyniku stwierdzono, że wśród leczonych chorych homozygoty względem allele D oraz heterozygoty ID mają gorsze rokowanie niż homozygoty II, natomiast rozkład polimorfizmu genu ACE jest podobny w grupie chorych i w grupie kontrolnej osób zdrowych [22]. W CTEPH nie odnotowano

charakterystycznej dla niektórych rodzajów PAH mutacji genu BMPRII [17]. Wrodzone czynniki trombofilii, których obecność predysponuje do zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (izolowanej lub wiktanej ostrą zatorowością płucną), wydają się nie zwiększać ryzyka rozwoju CTEPH. Dotąd nie stwierdzono istotnie statystycznie częstszego występowania mutacji Leiden genu V czynnika krzepnięcia, mutacji protrombiny G20210A oraz genetycznie uwarunkowanego niedoboru antytrombiny III, białek C i S w grupie chorych z CTEPH w porównaniu z populacją ludzi zdrowych [19, 23, 24]. Mogłoby to przemawiać za inną niż zakrzepowo-zatorowa etiopatogenezą omawianego schorzenia, jednak ograniczeniem interpretacji wyników dotychczasowych badań, co przyznają także ich autorzy, jest mały materiał chorych. Potencjalnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia CTEPH może być mutacja C677T reduktazy metylenotetrahydrofolianu (ang. *methylene tetrahydrofolate reductase*, MTHFR). Jako przyczyna łagodnej hiperhomocysteinemii – uważana jest przez niektórych badaczy za czynnik predysponujący do zakrzepów tętniczych i żylnych. Dostępne dane na ten temat są sprzeczne, wskazują raczej na predysponowanie do zakrzepów tętniczych, a szczegółowy mechanizm działania prozakrzepowego pozostaje nieznany [25, 26]. Rozpowszechnienie tej mutacji u chorych z CTEPH nie zostało zbadane.

Podsumowanie

Jak wynika z przeglądu dotychczasowych badań, etiopatogeneza CTEPH jest w zasadzie nadal nieznana. Ostry incydent zatorowy wydaje się mieć duże znaczenie jako czynnik inicjujący lub sprzyjający wyzwoleniu kaskady niekorzystnych procesów w naczyniowym łożysku płucnym, którymi są: zakrzepica *in situ*, wazokonstrykcja, przebudowa, stan zapalny. Obecność tych składowych upodabnia CTEPH do PAH. Z uwagi na sprzeczne wyniki wielu badań, np. dotyczących zaburzonej fibrynolizy i wrodzonych czynników prozakrzepowych, istnieje potrzeba kompleksowej obserwacji dużego materiału chorych, uwzględniającej badanie genetyczne, znane czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz dysfunkcji śródbłonna.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. 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.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
4. Lewczuk J, Guziewicz M, Piszko P, et al. Zatorowość płucna faszycie rozpoznana i leczona jako choroba niedokrwienna serca. Konsekwencje kliniczne. *Kardiologia Pol* 2000; 52: 467-9.
5. Lewczuk J, Ludwik B, Piszko P, et al. Ostra zatorowość płucna u chorych kierowanych do wczesnego inwazyjnego leczenia ostrego zespołu wieńcowego. *Folia Cardiol* 2006; 13: 19-24.
6. Piszko P, Lewczuk J, Lenartowska L, et al. Zatorowość płucna w materiale 102 kolejnych chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków. Wartość rozpoznawcza echokardiografii. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 246-51.
7. 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.
8. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, et al. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 89: 2715-21.
9. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, et al. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-8.
10. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 1270-5.
11. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
12. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-8.
13. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29-35.
14. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-92.
15. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571-6.
16. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1058-63.
17. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
18. Kimura H, Okada O, Tanabe N, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 319-24.
19. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-9.
20. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 568-70.
21. Amano S, Tatsumi K, Tanabe N, et al. Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology* 2004; 9: 184-9.
22. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1174-9.
23. Moser K, Auger W, Fedullo P. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-42.
24. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost* 1996; 76: 476-7.
25. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-31.
26. Niżankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 25-30.