

Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu nadciśnienia wrotnego i marskości żółciowej wątroby – opis przypadku

Pulmonary arterial hypertension complicating portal hypertension and liver biliary cirrhosis – a case report

Jarosław Wasilewski, Tadeusz Osadnik, Bogusława Dzióbek, Tadeusz Zębik, Lech Poloński

Śląskie Centrum Chorób Serca i Śląska Akademia Medyczna, Zabrze

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a serious and severe complication of liver cirrhosis and portal hypertension. We present a case of a 47 year old female who developed pulmonary hypertension and right ventricular heart failure symptoms 6 years from the diagnosis of liver biliary cirrhosis and portal hypertension.

Key words: pulmonary hypertension, portal hypertension, liver biliary cirrhosis

Kardiologia Polska 2006; 64: 193-197

Wstęp

W 1983 r. Mc Donnell i wsp. [1] wykazali, że u chorych z marskością wątroby blisko 6 razy częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju nadciśnienia płucnego, co sugeruje, że łączne występowanie tych dwóch schorzeń nie jest przypadkowe. Światowa Organizacja Zdrowia w 1998 r. uznała nadciśnienie wrotne w przebiegu marskości wątroby za jedną z przyczyn rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego.

Patogeneza nadciśnienia płucnego nie jest do końca poznana. Przyczyn upatruje się w nieprawidłowym wytwarzaniu i/lub niedostatecznej eliminacji substancji wazoaktywnych oraz uszkodzeniu śródbłonna. Zmniejszenie produkcji tlenku azotu, prostacykliny i wzrost stężenia endoteliny oraz tromboksanu powodują utrwalony skurcz tętniczek płucnych, co wraz z uszkodzeniem ich błony wewnętrznej sprzyja aktywacji i agregacji płytek krwi [2-4]. Pochodzący z płytek czynnik wzrostu (PDGF) oraz transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) stymulu-

ją rozrost błony wewnętrznej i środkowej, prowadząc do postępującego zwężenia światła naczyń płucnych.

Związek pomiędzy nadciśnieniem wrotnym a nadciśnieniem płucnym jest przedmiotem dyskusji. Uważa się, że w marskości wątroby łożysko płucne narażone jest na zwiększone działanie takich czynników wazoaktywnych, jak prostaglandyna E (PGE₂), tromboksan B (TXA₂), serotonina (5HT₃) i angiotensyna I (AT I), co wynika najpewniej z ich niedostatecznego metabolizmu przez uszkodzoną wątrobę oraz rozwoju kolaterali związanego z przebudową marskiej wątroby (Rycina 1) [2-4]. W rezultacie tworzenia się przetok pomiędzy krążeniem wrotnym a systemowym zwiększa się przepływ płucny, co prowadzi do przeciążenia prawej komory [4]. Istnieje pogląd, że drogą wspomnianych połączeń wrotno-systemowych materiał zatorowy pochodzący z przyściennych zakrzepów tworzących się w żyłach wrotnej przedostaje się do łożyska płucnego i dodatkowo, w wyniku mikrozatorowości, przyczynia się do wzrostu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 273 23 16, +48 32 273 26 79, faks: +48 32 273 26 79, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl

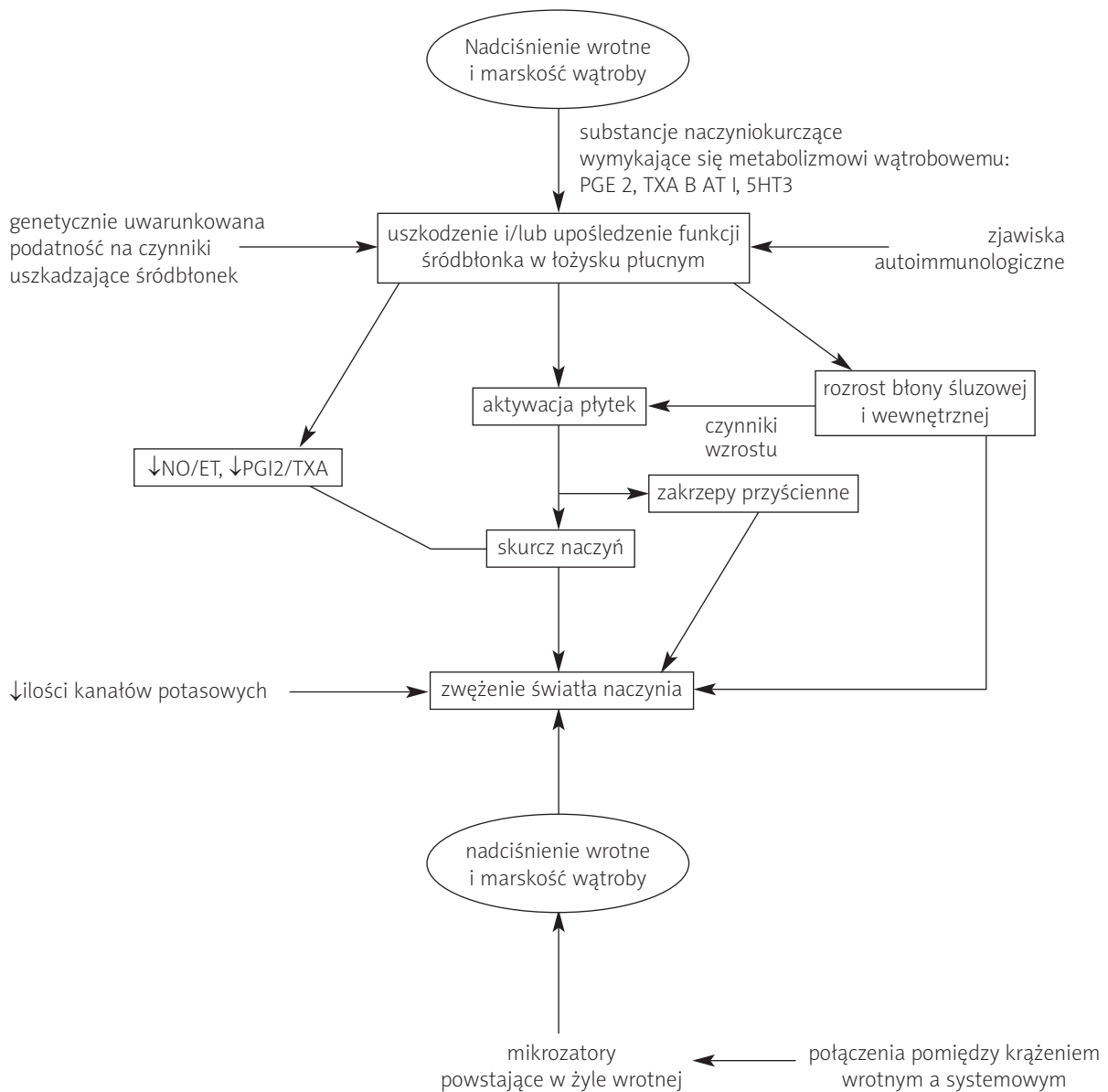
Praca wpłynęła: 31.05.2005. Zaakceptowana do druku: 23.11.2005.

oporu w płucnym łożysku naczyniowym [2-4]. Zjawiska autoimmunologiczne, uwarunkowania genetyczne i spadek ilości kanałów potasowych mogą mieć dodatkowy, torujący wpływ na rozwój nadciśnienia płucnego w przebiegu nadciśnienia wrotnego (Rycina 1.) [2].

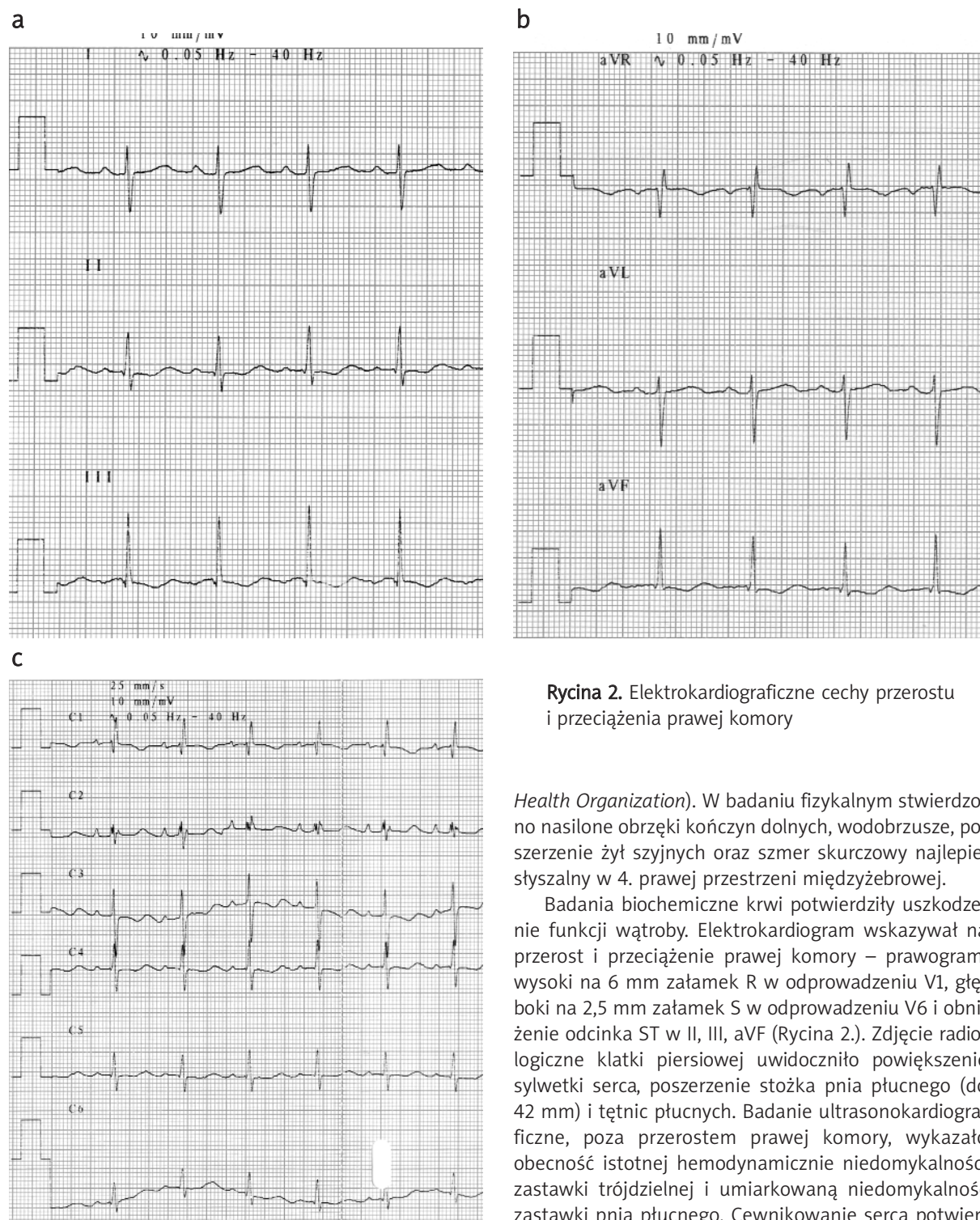
Opis przypadku

Kobieta w wieku 47 lat z cukrzycą typu 2 i marskością żółciową wątroby została przyjęta do III Kliniki Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze z powodu podejrzenia nadciśnienia płucnego i objawów na-

silonej prawokomorowej niewydolności krążenia. W przeszłości, z powodu powikłań marskości wątroby (epizody nasilenia żółtaczki, śpiączka wątrobowa, krwawienia z żyłaków przetyku), chora była wielokrotnie hospitalizowana na oddziałach gastroenterologicznych. Po roku od rozpoznania marskości żółciowej wątroby zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykazało nieznaczne powiększenie prawego przedsionka, lecz nie podjęto próby ustalenia przyczyny stwierdzonej patologii. Przez kolejne lata elektrokardiogramy i zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej pozostawały prawidłowe, a stan chorej



Rycina 1. Związek między nadciśnieniem wrotnym a nadciśnieniem płucnym. Objaśnienia skrótów w tekście



Rycina 2. Elektrokardiograficzne cechy przerostu i przeciążenia prawej komory

Health Organization). W badaniu fizycznym stwierdzono nasilone obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze, poszerzenie żył szyjnych oraz szmer skurczowy najlepiej słyszalny w 4. prawej przestrzeni międzyżebrowej.

Badania biochemiczne krwi potwierdziły uszkodzenie funkcji wątroby. Elektrokardiogram wskazywał na przerost i przeciążenie prawej komory – prawogram, wysoki na 6 mm załamek R w odprowadzeniu V1, głęboki na 2,5 mm załamek S w odprowadzeniu V6 i obniżenie odcinka ST w II, III, aVF (Rycina 2.). Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej uwidocznilo powiększenie sylwetki serca, poszerzenie stożka pnia płucnego (do 42 mm) i tętnic płucnych. Badanie ultrasonokardiograficzne, poza przerostem prawej komory, wykazało obecność istotnej hemodynamicznie niedomykalności zastawki trójdzielnej i umiarkowaną niedomykalność zastawki pnia płucnego. Cewnikowanie serca potwierdziło nadciśnienie płucne ze skurczowym ciśnieniem w prawej komorze 93 mmHg. Z uwagi na ponad 20% redukcję średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i oporu łożyska płucnego w próbie z tlenkiem azotu do leczenia włączono diltiazem (Tabela I). Dodatkowe leczenie obejmowało diuretyki (furosemid, spironolakton), leki

był stabilny. W 6. roku choroby, w ciągu kilku mies. nastąpił istotny spadek tolerancji wysiłku i pojawiły się objawy prawokomorowej niewydolności krążenia.

W chwili przyjęcia do kliniki kardiologii chora była w IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO (*World*

Tabela I. Pomiary hemodynamiczne przed i po podaniu tlenu azotu

przed podaniem tlenu azotu	po podaniu tlenu azotu
PA: 94/42 – 65 mmHg	PA: 87/56 – 36 mmHg
PW: 27 mmHg	PW: 15 mmHg
TPG: 36 mmHg	TPG: 15 mmHg

Skóty: PA – ciśnienie w tętnicy płucnej, PW – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, TPG – gradient transpulmonalny

hepatoprotekcyjne (kwas ursodeoksycholowy, fosfolipidy), insulinę oraz tlenoterapię. Nie podjęliśmy próby leczenia antykoagulantami ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku (INR=1,54).

W wyniku zastosowanej terapii uzyskano częściową poprawę stanu ogólnego chorej, redukcję obrzęków obwodowych, wodobrzusza, zmniejszenie duszności i poprawę tolerancji wysiłku. Chorą wypisano do domu w III klasie czynnościowej WHO.

Dyskusja

U 2% do 6% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym w kilka lat od zachorowania rozwija się tętnicze nadciśnienie płucne i jest ono wciąż mało znanym jego powikłaniem [4-8]. Objawy takie jak: duszność, zmęczenie, bóle w klatce piersiowej i spadek tolerancji wysiłku mogą mieć początkowo niewielkie nasilenie i nie są zgłaszane lekarzowi lub są przypisywane chorobie podstawowej. Zaburzenia funkcji wątroby oraz obrzęki obwodowe u chorego z nadciśnieniem płucnym mogą być przypisywane nadwątrobowemu nadciśnieniu wrotnemu w przebiegu marskości sercowej wątroby, a nie upośledzeniu czynności prawej komory w przebiegu nadciśnienia płucnego. Na właściwe rozpoznanie naprowadza brak powiększenia wątroby przy nasilonych objawach niewydolności prawokomorowej oraz stwierdzenie rozdwojenia drugiego tonu i obecność szmeru niedomykalności zastawki trójdzielnej. Objawy te powinny stanowić wskazanie do wykonania elektrokardiogramu, zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej i ewentualnie badania ultrasonokardiograficznego w celu oceny prawej komory i poszukiwania cech jej przerostu i przeciążenia.

W leczeniu nadciśnienia płucnego znajdują zastosowanie m.in. blokery kanałów wapniowych, leki o działaniu inotropowym, prostacyklina oraz środki diuretyczne. Z uwagi na ryzyko krwawień z żyłaków przełyku stosowanie antykoagulantów w tętniczym nadciśnieniu płucnym wiktającym nadciśnieniu wrotnym powinno być ostrożne.

Warunkiem powodzenia leczenia blokerami kanałów wapniowych jest zachowana reaktywność naczyń

płucnych i ponad 20% redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz oporu łożyska płucnego w próbie z tlenkiem azotu [2]. W przeciwnym razie ujemne działanie inotropowe i odruchowe pobudzenie układu współczulnego może pogorszyć stan pacjenta [9, 10].

Prostacyklina (epoprostenol, prostaglandyna I₂, Flolan®) jest alternatywnym dla blokerów kanałów wapniowych sposobem terapii, a poprawy można oczekiwać także u chorych, u których nie dochodzi do obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej i spadku oporu płucnego w próbie z wazodylatorami. Koszty takiego leczenia sprawiają, że jest ono trudno dostępne, wiąże się z ryzykiem trombocytopenii oraz koniecznością ciągłego wlewu dożylnego, co może być przyczyną groźnych dla życia powikłań infekcyjnych [2-3].

Inne leki zatwierdzone przez amerykańską agencję FDA do leczenia nadciśnienia płucnego to stosowany podskórnie za pomocą pompy, podobnej do pompy insulinowej, analog prostacykliny – treprostinil (Remodulin®) oraz doustny bloker receptora endoteliny – bosentan (Tracleer®), przy czym ten ostatni nie jest zalecany w nadciśnieniu płucnym wiktającym marskość wątroby. W fazie badań klinicznych znajdują się analogi prostacykliny: stosowane wziewnie (iloprost) lub doustnie (beraprost), a także inhibitor fosfodiesterazy (sildenafil), L-Arginina, selektywny bloker receptora endoteliny (sintaxentan) oraz blokery syntetazy tromboksanu.

Niewiele jest danych dotyczących rokowania w nadciśnieniu płucnym w przebiegu nadciśnienia wrotnego. Według Robalino i wsp. [11] średnia długość życia pacjentów z tym schorzeniem wynosi 15 mies., przy czym ok. połowa z nich umiera do 6 mies. od rozpoznania. Główne przyczyny zgonów to postępująca niewydolność krążenia, infekcje, a także powikłania choroby podstawowej [11].

Podsumowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu nadciśnienia wrotnego jest rzadkim schorzeniem o nie do końca wyjaśnionej etiologii. Niespecyficzne objawy, niezbyt nasilone we wczesnym okresie, mogą być pominięte lub przypisywane chorobie podstawowej. Czas pomiędzy kolejnymi kontrolami może okazać się wystarczająco długi dla rozwinięcia się zagrażającej życiu prawokomorowej niewydolności krążenia. Monitorowanie chorego z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby powinno obejmować m.in. regularne wykonywanie elektrokardiogramów i zdjęć radiologicznych klatki piersiowej, a pojawienie się przerostu i powiększenia prawej komory lub szmeru niedomykalności zastawki trójdzielnej jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki pod kątem nadciśnienia płucnego. W diagnostyce różnicowej chorych z uszkodzoną funkcją wątroby

i nadciśnieniem płucnym należy uwzględnić sercową marskość wątroby i nadciśnienie wrotne.

Piśmiennictwo

1. Mc Donnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis, are they related. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127: 437-41.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
3. Budhiraja R, Hassoun P. Portopulmonary hypertension a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
4. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th edition. *W.B. Saunders Company*, Philadelphia 2001.
5. Hadengur A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991 Feb; 100 (2): 520-8.
6. Dumitrascu DL, Badea R. Morphological M-mode and real-time echocardiographic changes in liver cirrhosis. *Med Interne* 1987; 25: 175-9.
7. Lebrec D, Capron JP, Duhmeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Resp Dis* 1979; 120: 849-56.
8. Sen S, Biswas PK, Biswas J, et al. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 158-60.
9. Richard S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992; 327: 76-81.
10. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-41.
11. Robalino BD, Moodie SD. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: Analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-8