

Hereditární plicní arteriální hypertenze – od farmakoterapie k transplantaci plic

Klíčová slova:

Hereditární plicní arteriální hypertenze
Kombinovaná léčba
Plicní arteriální hypertenze
Postpartum
Transplantace plic
Treprostinil

Keywords:

Combination therapy
Hereditary PAH
Lung transplantation
Postnatal period (postpartum)
Pulmonary arterial hypertension
Treprostinil

SOUHRN

Plicní arteriální hypertenze je vzácné a prognosticky závažné onemocnění. Incidence se uvádí v jednotkách na milion obyvatel a rok. Pro zlepšení prognózy nemocných je nutná včasná diagnóza a adekvátní léčba vedená v expertních centrech. Sdělení prezentuje kasuistické sdělení zaměřené na plicní arteriální hypertenzi manifestovanou v postpartálním období u mladé pacientky, diagnostický proces a léčbu – titraci kombinované terapie a směřování k provedení transplantace plic.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension is a rare and prognostically serious disease, with a reported incidence of just > 1 per million inhabitants and year. A patient's prognosis can be substantially improved by timely diagnosis and adequate management in expert centers. The paper presents a case report of pulmonary arterial hypertension manifesting itself in the postpartum period of a young patient, the diagnostic algorithm and treatment involving titration of combination therapy and a bridge to lung transplantation.

Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je vzácné onemocnění s vysokou závažností, které má bez včasné diagnózy a adekvátní cílené léčby krajně nepříznivou prognózu. V evropské populaci se odhaduje prevalence PAH na 15–60 případů na milion obyvatel a incidence na 5–10 nových případů na milion obyvatel a rok [1]. Detailní patogeneze onemocnění není doposud zcela objasněna, patofyziologické změny jsou velmi komplexní a zahrnují celou řadu genetických a také epigenetických mechanismů nutných pro rozvoj choroby. Onemocnění je charakterizováno nerovnováhou mezi vasokonstrikčními a vasodilatačními faktory v plicním kapilárním řečišti, která vede ke chronické vasokonstrikci s hyperproliferací a zvýšenou zánětlivou aktivací vedoucí k ireverzibilním morfologickým změnám v kapilárním řečišti s vzestupem tlaku v prekapilární části plicního oběhu s následným pravostranným srdečním selháním [2]. Naději pro pacienty s touto závažnou chorobou přináší rozvoj specifické farmakoterapie, která je reprezentována skupinou prostanoidů, inhibitorů fosfodiesterázy 5, antagonisty receptorů pro endotelin a nejnověji také stimulanty solubilní guanylylcyklyázy. Tato specifická léčba je doplňována rovněž podpůrnou farmakoterapií i nefarmakologickými postupy, včetně transplantace plic rezervované pro nejzávažnější případy refrakterní k optimalizované specifické léčbě plicní arteriální hypertenze [1,3].

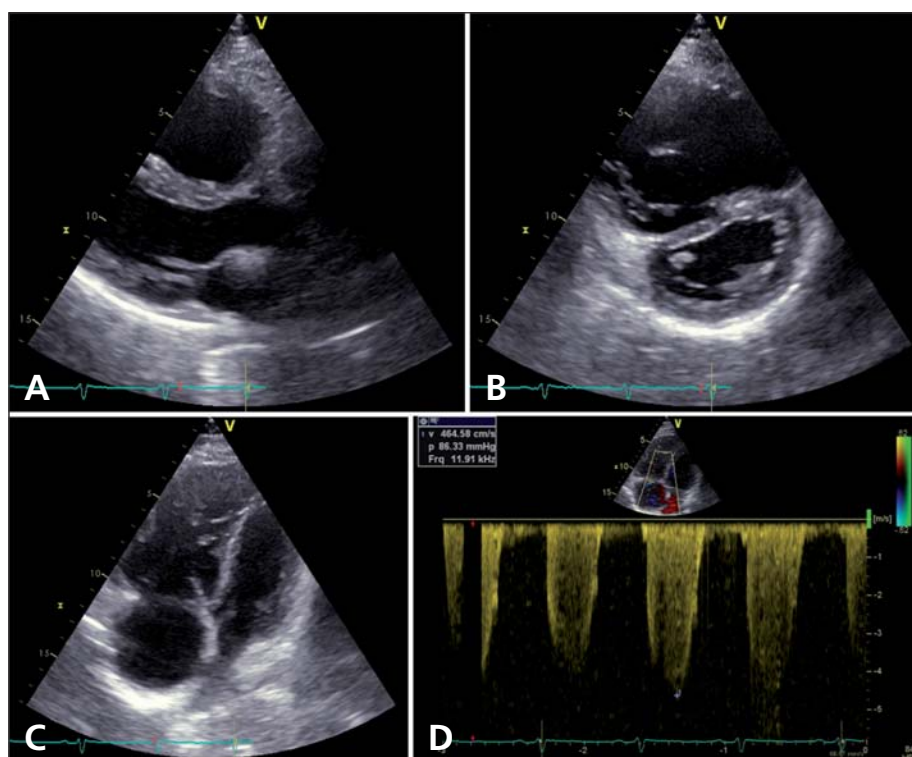
Kasuistika

U 27leté pacientky se od května 2013 začala projevovat postupně progredující námahová dušnost. Manifestace dušnosti začala dva měsíce po porodu zdravého dítěte ze zcela nekomplikovaného těhotenství. Pacientka byla do této doby sledována pouze pro alergickou rinitidu

vyvolanou pylem, neprodělala žádné další onemocnění. V medikaci užívala pouze sezonně antihistaminika, negovala použití anorektik i další potenciálně rizikové medikace. U pacientky bylo prvotně provedeno funkční vyšetření plic s nálezem ventilace v mezích normy, byly popsány zvýšené odpory dýchacích cest a známky periferní obstrukce dýchacích cest. K vyloučení tromboembolické nemoci byla realizována CT angiografie plicnice, která neprokázala plicní embolii, byla zde ovšem zřetelná dilatace kmene a obou větví plicnice a rovněž také pravostranných srdečních oddílů. U pacientky bylo následně provedeno echokardiografické vyšetření s nálezem výsoce suspektním z plicní arteriální hypertenze – výrazná dilatace pravé komory srdeční, D-shape komorového septa, odhadovaný systolický tlak v plicnici byl 100 mm Hg, onemocnění levé komory nebo závažná chlopenní vada nebyla přítomna (obr. 1).

Pacientka byla k další diagnostice odeslána na naše pracoviště. Byla provedena pravostranná katetrizace s nálezem těžké prekapilární plicní hypertenze (střední tlak v plicnici 57 mm Hg, tlak v zaklínění plicních cév 10 mm Hg, plicní vaskulární rezistence 17,6 WU), pravostranný srdeční výdej byl snížen (minutový srdeční výdej [CO] 2,67 l/min; srdeční index [CI] 1,41 l/min/m²), nebyly přítomny známky intrakardiálního zkratu, test akutní plicní vasoreaktivity provedený epoprostenolem ve standardním eskalovaném schématu prokázal fixovanou plicní hypertenzi. Test šestiminutovou chůzí (6MWT) byl proveden s nízkou tolerancí zátěže – celková dosažená vzdálenost byla pouhých 260 m, dušnost při ukončení testu byla hodnocena na Borgově škále stupněm 8. Ventilačně-perfuzní scintigrafie plic vyloučila eventuelní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

Vzhledem k aktivní laktaci a rizikovému profilu pacientky byla zahájena iniciální kombinovaná specifická terapie PAH sildenafilem v dávce 3× 20 mg a parenterální terapie treprostinilem v subkutánní infuzi v iniciální dávce 1,25 ng/



Obr. 1 – Vstupní transthorakální echokardiografie – výrazná dilatace pravé komory srdeční v parasternální projekci na dlouhou osu (A) a apikální čtyřdutinové projekci (C), D-shape komorového septa v parasternální projekci na krátkou osu (B), odhadovaný systolický tlak v plicnici byl 100 mm Hg na základě měření gradientu trikuspidální regurgitace (D).

kg/min. Během následujících tří měsíců byla dávka treprostinilu dle tolerance navýšena na 30 ng/kg/min. Pacientka udávala zlepšení výkonnosti a ústup dušnosti, která však stále dosahovala úrovně NYHA III, při kontrolním 6MWT v prosinci 2013 bylo dosaženo vzdálenosti 480 m.

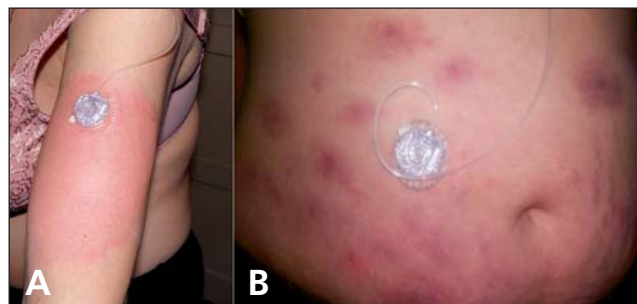
V březnu 2014 se ovšem dušnost opět zhoršila, v klinickém průběhu byla zaznamenána také synkopa, proto byla provedena kontrolní pravostranná katetrizace s obdobným hemodynamickým profilem jako při předchozím vyšetření odpovídajícím těžké prekapilární fixované plicní hypertenzi se sníženým pravostranným srdečním výdejem (střední tlak v plicnici 59 mm Hg, tlak v zaklínění plicních cév 11 mm Hg, plicní vaskulární rezistence 13,63 WU, CO 3,52 l/min). Specifická terapie PAH byla eskalována na trojkombinaci – ke stávající léčbě sildenafilem, subkutánním treprostinilem byl přidán bosentan. Terapie s.c. treprostinilem byla postupně navýšována na dávku 45 ng/kg/min. I přes tuto kombinovanou léčbu stav dále progredoval a kontrolní 6MWT v srpnu 2014 potvrdil další pokles tolerance zátěže (zvládnuta vzdálenost 320 m).

S ohledem na pokročilé symptomy i při kombinované terapii bylo zahájeno vyšetřování pro eventuální transplantaci plic. V prosinci 2014 byla pacientka zařazena na čekací listinu k transplantaci plic, pro manifestní respirační insuficienci byla pacientka vybavena koncentrátorem kyslíku. Bylo pokračováno v postupném navýšování léčby subkutánním treprostinilem, v květnu 2015 až na dávku 100 ng/kg/min. V místech aplikace podkožní infuze se projevovала typická zánětlivá reakce se zarudnutím (obr. 2)

Kromě specifické terapie PAH byla od počátku titrována rovněž podpůrná léčba – diuretika podle úrovně kongesce, antikoagulace warfarinem a pro depresivní symptomatiku bylo také zahájeno podávání sertralinu. I přes

tuto léčbu klinický stav dále progredoval, u pacientky se objevily opakovaně synkopy s poraněním s nutností chirurgického ošetření, v září a říjnu 2015 byla pacientka hospitalizována pro progresi pravostranného srdečního selhání. Obrázek 3 ilustruje postupnou progresi dilatace srdečního stínu na skiagrafii hrudníku. V říjnu 2015 byla u pacientky provedena oboustranná transplantace plic. Pooperační průběh byl komplikován těžkým pravostranným i levostranným srdečním selháním s nutností použití venoarteriální mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a dále těžkými zánětlivými změnami v oblasti bronchiálních anastomóz s tvorbou pablán, pro které bylo nutné opakované bronchoskopické odsávání.

V rodině pacientky byl proveden screening dalších případů plicní arteriální hypertenze. U matky pacientky (v době diagnózy ve věku 50 let) byla rovněž diagnostikována plicní arteriální hypertenze, inciálně také v pásmu těžké PAH, v současné době je léčena kombinací sildenafilu a treprostinilu podávaného podkožní parenterální



Obr. 2 – Lokální kožní reakce po subkutánní infuzi treprostinilu na paži (A) a v oblasti břichu (B)

pumpou. U dalších příbuzných nebyla PAH diagnostikována, nicméně jsou pravidelně echokardiograficky sledováni i nadále. Genetická analýza dostupnými metodami však neprokázala u pacientky ani u její matky mutaci v genech spojovaných s rozvojem PAH.

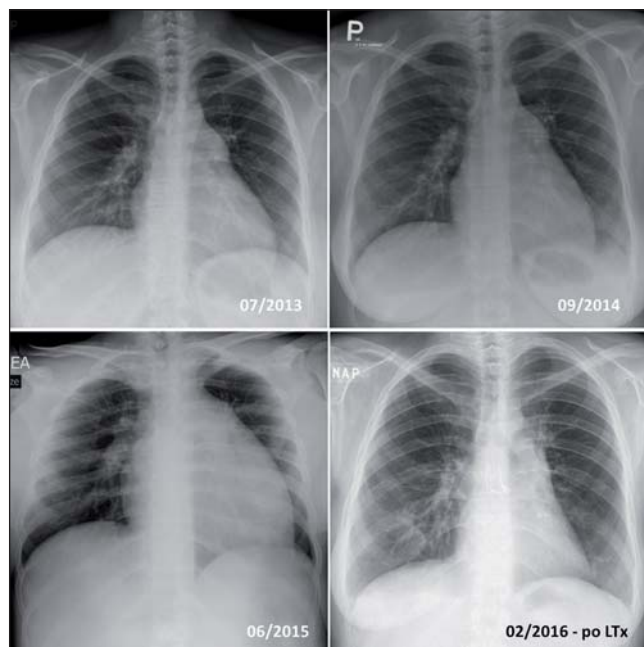
Diskuse

Prezentovaná kasuistika ilustruje klinický průběh plicní arteriální hypertenze u mladé pacientky od prvních klinických příznaků přes diagnostiku, titraci kombinované specifické farmakoterapie, navzdory které dochází k rychlé progresi onemocnění, jež si vyžaduje až transplantaci plic. K první manifestaci onemocnění došlo u nemocné krátce po fyziologicky probíhající graviditě a spontánním porodu. V těhotenství dochází k řadě fyziologických reverzibilních změn postihujících kardiovaskulární systém, v některých případech se však mohou manifestovat poprvé i patologické stavy. V literatuře je uváděno jen několik kasuistických sdělení popisujících první manifestaci PAH v postpartálním období. Přesná etiopatogeneze této situace není známa, jako možné příčiny jsou však zvažovány vasoaktivní substance produkované při placentární hypoxii, hyperkoagulační stav nebo embolizace amniální tekutiny. Obvykle je obtížné rozhodnout, zda PAH prezen-

pacientky preexistující PAH, ovšem jen v mírné formě, která byla potencována těhotenstvím či porodem. Závažnější forma PAH přítomná již během těhotenství by jen stěží umožnila bezproblémový porod [4,5].

U pacientky byla již vstupně indikována kombinovaná specifická terapie sildenafilem se subkutánně podávaným treprostinilem zcela adekvátně pokročilosti stavu s iniciální funkční klasifikací NYHA/WHO III. Treprostinil je termostabilní prostacyklinový analog s obdobným akutním hemodynamickým účinkem jako epoprostenol. Aplikace treprostinilu kontinuální subkutánní infuzí snižuje rizika spojená s dlouhodobou intravenózní infuzí, je však u velké části pacientů doprovázena lokální reakcí v místě aplikace, která u některých z nich může vést i k nedosažení cílových dávek nebo k nutnosti změny léčby. Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie dokumentovala účinnost treprostinilu u pacientů s PAH vedoucí ke zlepšení zátěžové tolerance, snížení klinických známek plicní hypertenze, zvýšení kvality života a také zlepšení hemodynamických parametrů [6]. Pro postupnou progresi stavu byla u pacientky titrována léčba treprostinilem až k dávce 100 ng/kg/min, do kombinace byl navíc přidán také bosentan. U pacientů ve funkční třídě NYHA IV, do které stav nemocné progredoval, je doporučena jako první volba léčba intravenózním epoprostenolem [1], nicméně i u pacientů s takto pokročilou plicní hypertenzí je léčba subkutánním treprostinilem možná, bezpečná a účinná, je-li dosaženo adekvátní dávky. Za dostatečně účinnou dávku subkutánního treprostinilu jsou považovány hodnoty kolem 40 ng/kg/min, potřeba vyšších dávek k dosažení stabilizace onemocnění je známkou špatné prognózy [1,7].

Přítomnost hereditární formy PAH se uvádí u 11–40 % pacientů s PAH. Až u 75 % pacientů s hereditární formou PAH je nalézána mutace v genu *BMPR2* (bone morphogenetic protein receptor-2). Penetrance onemocnění v příbuzenstvu je 10–20 %, což dokládá nutnost dalších faktorů pro rozvoj fenotypu. Detekce genetické mutace sice nyní neovlivňuje volbu léčby, má ale význam pro detekci dalších potenciálních pacientů v příbuzenstvu nemocného i pro nutnou intenzitu jejich sledování před rozvojem fenotypu. Do budoucna lze očekávat jistě také významnou roli genetických analýz v individualizaci léčby [8,9].



Obr. 3 – Rtg snímky hrudníku dokládající postupnou progresi dilatace srdečního stínu od zahájení léčby plicní hypertenze (7/2013) až po stav recidivující kardiální dekompenzace (6/2015), pro srovnání uveden i stav po transplantaci plic (2/2016)

tovaná v poporodním období je nově získaným stavem nebo zda se jedná o preexistující asymptomatickou PAH, která byla zhoršena fyziologickým stresem během těhotenství a porodu. Vzhledem k později prokázané vysoce suspektní hereditární formě PAH předpokládáme u naší

Závěr

Díky novým poznatkům vedoucím k porozumění patofyziologického podkladu plicní arteriální hypertenze dochází k rozvoji moderní farmakoterapie tohoto vzácného onemocnění. Tato specifická léčba kombinovaná s nefarmakologickými postupy zlepšuje symptomy, kvalitu života, toleranci zátěže, hemodynamické parametry a také prognostický výhled nemocných. Pro dosažení optimálních výsledků je ovšem nutná včasná a precizní diagnostika a následně komplexní léčba vedená ve specializovaných centrech s dostatečnou zkušeností.

*MUDr. Jan Přeček, doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., FESC,
I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc,
Olomouc, e-mail: jan.preck@seznam.cz*



Literatura

- [1] M. Aschermann, P. Jansa, M. Hutyra, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e129–e152.
- [2] R.M. Tuder, S.L. Archer, P. Dorfmueller, et al., Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl) (2013) D4–D12.
- [3] N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 37 (2016) 67–119.
- [4] E. Demerouti, A. Manginas, S. Rammos, et al., Postpartum pulmonary arterial hypertension: two cases covering a wide spectrum of presentations, *Hellenic Journal of Cardiology* 53 (2012) 472–475.
- [5] M.V. Martínez, J.D. Rutherford, Pulmonary hypertension in pregnancy, *Cardiology in Review* 21 (2013) 167–173.
- [6] G. Simonneau, R.J. Barst, N. Galiè, et al., Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165 (2002) 800–804.
- [7] R. Sadushi-Koliçi, N. Skoro-Sajer, D. Zimmer, et al., Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (2012) 735–743.
- [8] M. Humbert, Z. Deng, G. Simonneau, et al., BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives, *European Respiratory Journal* 20 (2002) 518–523.
- [9] F. Soubrier, W.K. Chung, R. Machado, et al., Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension, *Journal of American College of Cardiology* 62 (25 Suppl) (2013) D13–D21.