

Ung kona með mæði og hypoxemíu

– sjúkratilfelli

Sjúkratilfelli

Sigríður
Björnsdóttir

Í LYFLÆKNANÁMI

Ólafur Baldursson

SÉRFRÆÐINGUR Í
LUNGNALÆKNINGUM

Tuttugu og þriggja ára gömul kona leitaði til bráðamóttöku vegna mæði.

Hún hafði fjögurra vikna sögu um versnandi mæði við áreynslu og mæddist mjög við að ganga hratt upp eina hæð í húsi. Þessu fylgdi hósti, glær uppgangur, þreyta, lystarleysi og megrun um 25 kg á nokkrum mánuðum. Fyrra heilsufar hennar var almennt gott utan aðgerðar á liðþófa og asma í æsku. Ofnæmi ekki þekkt og tók engin lyf. Hún var barnlaus nemi og ekki í sambúð.

Við skoðun var hún föl með bláma á vörum. Blóðþrýstingur var 125/75 mmHg, púls 125/mín, hitalaus, öndunartíðni 24/mín og súrefnismettun 79% án súrefnis. Við lungnahlustun heyrðust bronchial öndunarhljóð beggja megin. Greinilegir kylfufingur. Að öðru leyti var skoðun eðlileg.

Blóðgas án súrefnisgjafar sýndi pH 7,34, PCO₂ 40 mmHg og PO₂ 49 mmHg. Röntgenmynd af lungum var eðlileg. Blóðrannsóknir sýndu hækkun á hvítum blóðkornum 11,2x10⁹/L, sökk 24 mm/klst og D-dímer innan eðlilegra marka.

Einkenni hennar og hypoxemía vöktu grun um segarek til lungna og var því fengin sneiðmynd af lungnaeðum og lungnavef sem reyndist vera eðlileg. Einnig var tekin háskerpusneiðmynd af lungnavef til þess að útiloka millivefjasjúkdóma (e. pulmonary fibrosis) og langvinna berkjubólgu með bronchiectasis. Myndin sýndi mjög vægar dreifðar örbreytingar í millivef beggja lungna en þær voru ekki taldar útskýra hypoxemíu.

Hún var því lögð inn á lungnadeild vegna hypoxemíu af óþekktum toga. Reynt var að gera blásturspróf (spírómetríu) en hún náði ekki að framkvæma prófið vegna magnleysis. Svefnrannsókn var gerð og sýndi ekki augljós merki um kæfisvefn. Grunur vaknaði um máttleysi í öndunarvöðvum eða sjúkdóm í miðtaugakerfi en skoðun taugalæknis og segulómunn af heila ásamt tauga- og vöðvariti voru innan eðlilegra marka. Gigtarpróf voru eðlileg.

Vegnaasmalíkra einkenna var meðferð reynd

með innöndunarstera og langvirkum beta-agonista sem dró dálítið úr slímmyndun. Við sex mínútna göngupróf féll súrefnismettun úr 94% í hvíld niður í 68% við áreynslu og púls fór í 175 slög á mínútu. Mæði var af NYHA (New York Heart Association) flokki III. Þar sem konan hafði viðvarandi mæði og lága súrefnismettun við litla áreynslu var hjartaómun gerð til þess að kanna starfsemi slegla, mögulegan háþrýsting í hægri hluta hjarta og samleiðslu milli hólfa (e. shunt). Ómunin var eðlileg. Eftir ítarlegt samráð við hjartalækna var ákveðið að gera hjartaþræðingu. Hjartaþræðing sýndi of háan þrýsting í lungnaslagæð (tafla I). Ekki kom fram samleiðsla milli hólfa. Fleygþrýstingur (e. pulmonary capillary wedge pressure) var eðlilegur.

Ekki fundust skýringar á lungnaháþrýstingnum og fékk hún því greininguna lungnaslagæðaháþrýstingur án þekktra orsaka (e. primary pulmonary hypertension).

Til að útiloka þekktar orsakir fyrir lungnaháþrýstingi voru tekin lifrarpróf og HIV-próf sem öll voru eðlileg. Hún kvaðst ekki hafa notað megrunarlyf. Lungnaslagæðamyndataka var gerð til að útiloka enn frekar blóðtappa í smáum greinum lungnaslagæða en rannsóknin var innan eðlilegra marka.

Gert var próf til að kanna breytingar á þrýstingi og viðnámi í lungnaslagæð eftir gjöf epópróstenóls og síldenafíls. Lungnaslagæðaprýstingur og viðnám héldust óbreytt eftir gjöf epóprósteóls en örflit lækkun varð á þrýstingi eftir síldenafíl. Meðferð er hafin með síldenafíl og stefnt að viðbótarmeðferð með bósentan (endópelín-1 antagónisti). Sjúklingi er nú fylgt náið eftir í göngudeild lungnasjúkdóma á Landspítala og virðist öndun og úthald nokkuð skánandi.

Tafla I. Niðurstöður úr hjartaþræðingu.

Þrýstingur (mmHg)	Sjúklingur	Viðmiðunarmörk
Meðallungnaslagæðaprýstingur	33	12-15
Slag-/lagbilsþrýstingur í lungnaslagæð	44/14	15-30/4-12
Fleygþrýstingur (e. wedge pressure) í vinstri lungnaslagæð	12	4-15
Slag-/lagbilsþrýstingur í hægri gátt	11/7	5-10/0
Slag-/lagbilsþrýstingur í hægri slegli	50/4	15-30/2-8

Case report: A young woman with dyspnea and hypoxemia

Læknablaðið 2003; 89: 955-7

Key words: *dyspnea, hypoxemia, primary pulmonary arterial hypertension.*

Lyflækningadeild, Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Sigríður Björnsdóttir, Lyflækningadeild Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. sigga_bjoms@hotmail.com

Lykilord: *mæði, súrefnismettun, lungnaslagæðaháþrýstingur.*

Tafla II. Helstu orsakir hypoxemíu.**Sjúkdómar í lungnavef**

Langvinn lungnateppa
Millivefjasjúkdómar í lungum
Lungnabólga
Lungnamar
Samfall (atelectasis)

Hjartasjúkdómar

Vinstri hjartabilun
Kransæðasjúkdómur
Mítrallokuleki
Mítrallokupregslí
Ofvökvun vegna
hjartabilunar eða
nýrnabilunar
Göt milli hólfá

ARDS

sepsis
ásvelgíng
briskirtílsbólga
innöndun eitraðra efna
lungnabólga

Lungnaæðasjúkdómar

lungnaháprýstingur
segarek til lungna
æðabólgur
æðamissmíð

Lungnablöðrublæðing (e. diffuse alveolar hemorrhage)

Goodpasture's syndrome
bandvefssjúkdómar
æðabólgur
hemosiderosis
beinmergsflutningur

Umræða

Tilfellið er lærdómsríkt og reynir á rökrétta greiningu hypoxemíu. Langvinn hypoxemía getur leitt til lungnaslagæðaháprýstings (e. secondary pulmonary hypertension). Þegar háprýstingur í lungnaslagæð greinist er lyklatríði að útloka fyrst sjúkdóma eða ástand sem veldur langvinnri hypoxemíu (sjá töflu II um helstu orsakir hypoxemíu).

Lungnaslagæðaháprýstingur af óþektri orsök (þrímer lungnaslagæðaháprýstingur (PLH)) er skilgreindur sem meðalþrýstingur (mean pulmonary artery pressure) hærri en 25 mmHg við hvíld, eða 30 mmHg við áreynslu ef ekki eru til staðar sjúklegar breytingar í lungnavefnum, hjartasjúkdómar, bandvefssjúkdómar eða segarek til lungna (1).

Flest tilvik eru stök en ættarsaga hefur fundist í 6-10% tilfella og virðist sjúkdómurinn erfast ríkjandi með ófullkominni sýnd (2). Nýgengi PLH er 1-2 tilfelli/milljón íbúa en sjúkdómurinn er mun algengari í konum en körlum (3, 4). Hann getur greinst á hvaða aldri sem er en algengast er að hann komi fram á þriðja áratug hjá konum og á þeim fjórða hjá körlum (2).

Margir þættir eru tengdir PLH. Þekktastur þeirra er notkun megrunarlyfja, svo sem amínórex fumarate og fenflúramíne. Notkun þeirra tengist faraldri sjúkdómsins í Sviss, Þýskalandi og Austurríki í kringum 1960 og í Evrópu um 1995 (5). Aðrir áhættuþættir eru HIV-sýking, amfetamín og kókaínneysla, portæðaháprýstingur, meðfædd samleiðsla milli aðal- og

lungnablöðrásar og bandvefssjúkdómar (4). Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki sýnt tengsl við notkun p-pillunnar þrátt fyrir ýmsar vangaveitir um tengsl estrógens og PLH þar sem sjúkdómurinn er algengari meðal kvenna (6).

Meinafræðilegar rannsóknir á PLH benda til að háprýstingurinn stafi af þrængslum í litlum lungnaslagæðum með medial hypertrófíu og fíbrósu í lamina interna æðanna (7). Nokkrar rannsóknir hafa sýnt truflun í starfsemi æðapels þar sem myndun prostasýklíns og köfnunarefnisoxíðs minnkar en myndun endópelíns eykst. Hins vegar er ekki vitað hvort þessi truflun í starfsemi er orsök sjúkdómsins eða afleiðing af stöðugri skemmd í æðaveggjum (8, 9). Rannsóknir hafa sýnt meira af endópelín 1 í þvagi PLH sjúklinga en heilbrigðra en endópelín 1 veldur æðasamdrætti og fjölgun á sléttum vöðvafrumum í æðaveggjum lungnaslagæða. Lyf sem blokkir virkni endópelíns 1 lækka lungnaslagæðaháprýsting og geta í sumum tilfellum bætt úthald og minnkað mæði sjúklinga með PLH (10).

Mæði er algengasta einkenni sjúklinga með PLH. Önnur einkenni eru slappleiki, brjóstverkur, yfirlið, bjúgur á útlimum og hjartsláttartruflanir (2). Oft finnst ekkert markvert við líkamsskoðun nema ef sjúkdómurinn er farinn að valda hægri hjartabilun. Vegna ósértækra einkenna tekur gjarnan langan tíma að greina PLH.

Blóðrannsóknir eru venjulega ósértækar en útiloka þarf HIV-sýkingu, lifrar- og gigtarsjúkdóma. Röntgenmynd af lungum getur sýnt breytingar, svo sem stækkun á lungnaslagæðum, hægrigátt og slegli, ásamt eðlilegum lungnavef.

Sneiðmynd af lungnaæðum og -vef er mikilvæg til að útiloka aðra sjúkdóma sem geta valdið lungnaslagæðaháprýstingi (e. secondary pulmonary hypertension). Hjartalínurit getur sýnt hægri öxul með áberandi P bylgju í undirvegg og R bylgju meira áberandi en S bylgju í fyrstu brjóstleiðslu (V₁).

Hafa ber í huga að ofangreindar rannsóknir eru oftast innan eðlilegra marka þar til sjúkdómurinn er kominn á alvarlegt stig með mikilli hækkun á lungnaslagæðaháprýstingi.

Hjartaómun er notuð til greiningar og eftirfylgni á PLH en varast ber að hún getur verið eðlileg á vægari stigum sjúkdómsins þegar þrýstingur er ekki orðinn mjög hár, eins og hjá sjúklingi okkar. Hjartaómun getur sýnt bæði virkni og stærð hægri slegils ásamt útfallsstuðli og hægt er að reikna út slagbilsþrýsting í lungnaslagæð. Hjartaómun er ekki síður mikilvæg til að útiloka lokusjúkdóma, meðfædda galla og sjúkdóma í vinstri hluta hjarta og nýtist afar vel við eftirfylgni.

Sex mínútna göngupróf er mikilvægt til að kanna áreynslugetu, svörun við meðferð og horfur sjúklinga. Hægri hjartaþræðing er gerð til að staðfesta sterkan grun um PLH. Hjartaþræðing segir til um

alvarleika lungnaháþrýstings og horfur. Ef um marktæka hægri hjartabilun er að ræða eru horfur mjög slæmar (11).

Til að meta hvaða meðferð hentar hverjum sjúklingi er gert svokallað epópróstenól (Flolan) próf til að kanna hvort sjúklingur svari æðavíkkandi lyfjum. Svörun er skilgreind sem >20% fall í lungnaslagæðaþrýstingi og lungnaæðaviðnámi með auknu eða óbreyttu hjartaútfalli ásamt líttli eða engri breytingu á blóðþrýstingi í útæðum (12). Ef jákvæð svörun er við þessu prófi eru kalsíum blokkar gjarnan notaðir sem æðavíkkandi lyf. Rannsóknir sýna að þeir bæta blóðflæði og horfur sjúklinga (13). Skammtar eru breytilegir en PLH sjúklingar þurfa yfirleitt mjög háa skammta til að ná tilsettum áhrifum. Slíkum skömmtum fylgja gjarnan aukaverkanir, svo sem lágur blóðþrýstingur í útæðum, bjúgur og fleira.

Ný lyf eru komin á markað sem geta gagnast sjúklingum þrátt fyrir litla svörun við æðavíkkandi lyfi. Lyf þessi eru á töfluformi sem er mikil breyting því prostasýklínísk lyf sem stundum eru notað þarf að gefa í sídreypi og nituroxíð sem innöndunarlyf. Nýju lyfin eru endópélin-1 blokkinn bósentan sem minnst var á hér að ofan og fosfódíesterasa blokkinn síldenafil sem viðheldur lengri æðavíkkandi áhrifum köfnunarefnisoxíðs (14). Rannsóknir hafa sýnt að þau lækka meðallungnaslagæðaþrýsting en langtímaáhrif eru enn óljós. Flestar rannsóknir benda til að blóðþynning geti bætt horfur PLH sjúklinga (15).

Lungnaígræðsla er í raun eina lækningin á PLH eins og er (16). Ábendingar fyrir lungnaígræðslu eru: NYHA (New York Heart Association) tegund III og IV þrátt fyrir lyfjameðferð, hjartastuðull (cardiac index) <2L/mín/m², þrýstingur í hægri gátt >15 mHg og meðallungnaslagæðaþrýstingur >55 mmHg (17).

Tilfellið er áminning um að rannsaka þurfi hypoxemíu nákvæmlega og kanna ítarlega orsakir lungnaslagæðaháþrýstings ef hann finnst. Ýmsa lungna- og hjartasjúkdóma sem valda slíkum háþrýstingi má

meðhöndla og horfur sjúklinga í því ástandi eru mun betri en þeirra sem þjást af lungnaslagæðaháþrýstingi af óþekktum orsökum (PLH). Einnig bendir margt til þess að nú sé mikilvægara en áður að greina PLH þar sem ný og virkari lyf standa til boða.

Heimildir

1. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR. Primary pulmonary hypertension ACCP consensus Report. *Chest* 1993; 104: 236.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM. Primary pulmonary hypertension: A National prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216.
3. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
4. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
5. Abenheim L, Moride Y, Brenot F. Apeptide-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
7. Björnsson J, Edward WD. Primary Pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 16-25.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 173.
9. Bauer M, Wilkens H, Langer F. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034.
10. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
11. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
12. Rubin J. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111.
13. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channels blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
14. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
15. Fuster V, Steele PM, Edward WD, Gersh BJ, Mcgoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
16. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.
17. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.