

ЕДНА ЗАБРАВЕНА БОЛЕСТ - ИДИОПАТИЧНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Дилиана Тонкова^{1,2}, Радосвета Ангелова¹,
Светослав Георгиев^{1,2}, Йото Йотов^{2,3}

¹Втора клиника по кардиология - инвазивна,
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

²Първа катедра „Вътрешни болести“,
Медицински университет – Варна

³Втора клиника по кардиология - неинвазивна,
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION – A FORGOTTEN DISEASE

Dilyana Tonkova^{1,2}, Radosveta Angelova¹,
Svetoslav Georgiev^{1,2}, Yoto Yotov^{2,3}

¹Second Cardiology Clinic–Department of Invasive
Cardiology, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna

²First Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna

³Second Cardiology Clinic–Department of Non-
Invasive Cardiology, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Идиопатичната пулмонална артериална хипертония (ПАХ) е рядко и прогресивно заболяване, което засяга предимно млади жени и е свързано с чести усложнения и висока преждевременна смъртност. Представяме случай на 37-годишна жена, диагностицирана с идиопатична ПАХ след регистрирани от дясна сърдечна катетеризация (ДСК) средно пулмонално артериално налягане 54 mmHg и хемодинамични данни за прекапиларна болест. След проведен отрицателен вазореактивен тест е стартирана монотерапия с ендотелинов антагонист, а година по-късно към терапията е добавен фосфодиестеразен инхибитор поради влошаване на физическия капацитет и някои показатели. В рамките на четири години пациентката е със стабилно протичане на заболяването, като от началото на 2024 г. е с данни за декомпенсирана десностранна сърдечна недостатъчност, в хода на която реализира множество усложнения. В резултат на ритъмна и проводна патология е имплантиран електрокардиостимулатор, проведено е лечение по повод тромбоза на югуларна вена, а впоследствие е проведена хемотрансфузия поради кървене. Лечението на пациентите с ПАХ група I е комплексно поради динамичната природа на заболяването и необходимостта от индивидуален подход, което често изисква общите усилия на един мултидисциплинарен екип.

Ключови думи: идиопатична пулмонална артериална хипертония, дясна сърдечна катетеризация, ендотелинов антагонист, фосфодиестеразен инхибитор

ВЪВЕДЕНИЕ

Пулмоналната хипертония група I е рядко и прогресивно заболяване, засягащо между 48 и 55 души за милион население в световен мащаб (1).

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rare and progressive disease, which affects predominantly young women and is associated with frequent complications and high rates of premature death. We present a case of a 37-year-old woman, diagnosed with IPAH after undergoing right heart catheterisation (RHC) with registered mean pulmonary arterial pressure of 54 mmHg and other haemodynamic data suggesting precapillary disease. After a negative vasoreactive test was acquired, monotherapy with endothelin antagonist was initiated. A year later a phosphodiesterase inhibitor was added to the treatment due to worsening of the physical capacity and some other markers. For a period of four years the patient was with a stable clinical course, but since the beginning of 2024 she has started showing signs of decompensated right-sided heart failure and experienced multiple complications. As a result of rhythm and conduction pathology, an electrocardiostimulator was implanted. She was treated for jugular vein thrombosis and later on a haemotransfusion due to bleeding was performed. Treatment of patients with PAH group I is complex because of the dynamic nature of the disease and the need for individual approach, which often requires the united efforts of a multidisciplinary team.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, right heart catheterisation, endothelin antagonist, phosphodiesterase inhibitor

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension group I is a rare and progressive disease, which affects between 48 and 55 people for a million globally (1). Normally those are women in active age (30–60 years) and the reason for this

Обичайно засяга жени в активна възраст (30–60 г.), като не е известна причината за тази предиспозиция (2). Патолофизиологията е многофакторна и включва нарушена вазореактивност с увеличаване на периферната съдова резистентност в белия дроб (3). Нарушената вазодилатация в комбинация с увеличени вазоконстриктивни и митогенни ефекти се дължи на промени в три основни сигнални механизма: на азотния оксид (NO), на простаглицина (PGI₂) и тромбоксан А₂ (TXA₂) и на ендотелин-1 (ET-1) (4). Наблюдават се повишен артериоларен тонус, ендотелна дисфункция, ремоделиране и пролиферация на ендотелни и гладкомускулни клетки, формират се *in situ* тромби. В резултат се стига до парциална оклузия на малките пулмонални артерии (5). Това е причина за развитие на деснокамерна дилатация с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност (5). Отличителна част от патохистологията на пулмоналната хипертония е формирането на т.нар. плексиформни лезии - комплексни гломерулоподобни васкуларни формации на ремоделираните артерии, водещи до облитерация на малките съдове (6).

В периода 1981–1985 г. е създаден регистър на заболяването от Националния здравен институт, САЩ, който включва 187 пациенти с различна етиология на ПАХ и средна възраст 36 г. Установено е, че средната преживяемост на тези болни е била едва 2,8 г. (1-ва година 68%, 3-та година 48%, 5-а година 34%) (7,8). Значителен напредък в лечението на заболяването настъпва със създаването на таргетна терапия. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) е един от най-големите мултицентрови регистри за ПАХ, базиран в САЩ през 2006 г. (9). Той включва 2967 пациенти, от които 79% са от женски пол (отношение жени:мъже 4,8:1) (9,10). Около половината са диагностицирани с идиопатична ПАХ (46%) (11). При известна вече специфична терапия данните от REVEAL показват една значително подобрена преживяемост на болните (на 1-ва година - 91%, на 3-та година - 85%, на 5-а година - 68% от поставянето на диагнозата) (12,13).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на жена на 37 г., постъпваща в Кардиологичната клиника през ноември 2018 г. поради оплаквания от прогресиращ задух при рутинни дейности, а по-късно с поява през нощните часове. Отрича да е имала гръдна болка, както и синкопална симптоматика. В амбулаторни усло-

predisposition is not known (2). The pathophysiology is multifactorial and includes impaired vasoreactivity with increase in the peripheral vascular resistance of the lungs (3). The decrease in the vasodilation, in combination with a rise in the vasoconstrictive and mitogenic effects, is due to changes in three main signalling mechanisms: the nitric oxide (NO), the prostacycline (PGI₂) and thromboxane A₂ (TXA₂), and the endothelin-1 (ET-1) pathways (4). Increased arteriolar tonus, endothelial dysfunction, remodelling, and proliferation of endothelial and smooth-muscle cells are observed, *in situ* thrombi are formed. The result is partial occlusion of the small pulmonary arteries (5). This is the reason for the subsequent right ventricular dilation with signs of right-sided heart failure (5). The pathognomic part of the pathophysiology of pulmonary hypertension is the formation of the so-called plexiform lesions – complex glomerulus-like vascular formation of remodelled arteries, leading to obliteration of the small vessels (6).

Between 1981 and 1985 a registry for the disease was created by the National Institutes of Health, USA, which comprised 187 patients with various etiology of PAH and mean age of the participants 36 years. It concluded that the mean survival for these patients was only 2.8 years (1 year – 68%, 3 years – 48%, 5 years – 34%) (7,8). Significant progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) occurred when targeted therapy was created. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) is one of the biggest multicentre registries for PAH, based in USA and initiated in 2006 (9). It includes 2967 patients, 79% of which are women (women:men – 4.8:1) (9,10). Almost half of them are diagnosed with idiopathic PAH (IPAH) (46%) (11). Already with access to targeted therapy, the data from REVEAL show a much improved mean survival rate (1 year – 91%, 3 years – 85%, 5 years – 68%, from the diagnosis) (12,13).

CLINICAL CASE

We present a case of woman at 37 years of age, who was admitted to a cardiology clinic in November 2018 with complaints of progressing dyspnoea when performing routine tasks, later worsening with symptoms appearing during the night. She declined having chest pain and syncope. In outpatient settings, on ECG, episodes of atrial flutter were registered. The patient was non-smoker and did not have a familial history of cardiovascular disease. When she was a child, she was diagnosed with Silver-Russell syndrome (Fig. 1), which is a congenital disturbance in the growth and is

вия са регистрирани на ЕКГ епизоди на предсърдно трептене. Болната е непушач и отрича известна фамилна анамнеза за сърдечносъдови заболявания. При пациентката в детска възраст е установен синдром на Силвер-Ръсел (фиг. 1), който представлява конгенитално нарушение в растежа и е един от видовете нанизъм (14). Предполага се, че е свързан с нарушения в хромозома 7 и хромозома 11 (15). Характерни белези на синдрома са широ-

око на чело на фона на малко триъгълно лице и тясна брадичка, ниско телесно тегло и ръст, епизоди на хипогликемия, асиметрия между двете половини на тялото (15). За поставяне на диагнозата е нужен клиничният скор на Харбисън-Нетчин, като нашата болна покрива необходимите 4 от общо 6 критерия (табл. 1).



Fig. 1. A child with Silver-Russell syndrome (16).

A clinical diagnosis is considered if a patient has at least four of six criteria. BMI, body mass index; SGA, small for gestational age; SRS, Silver-Russell syndrome

Table 1. Netchine-Harbison clinical score (17).

Clinical Criteria	SRS-s01	SRS-s03	SRS-s04	SRS-s09	SRS-s011
SGA (birth weight and/or length)	✓	✓	✓	✓	✓
Postnatal growth failure		✓	✓	✓	✓
Relative macrocephaly at birth	✓		✓	✓	✓
Protruding forehead	✓	✓	✓		✓
Body asymmetry	✓	✓			✓
Feeding difficulties and/or low BMI		✓	✓	✓	
Age	2 years	3 years	10 years	2 years	1 year 6 months
Sex	Female	Male	Male	Male	Female

ко чело на фона на малко триъгълно лице и тясна брадичка, ниско телесно тегло и ръст, епизоди на хипогликемия, асиметрия между двете половини на тялото (15). За поставяне на диагнозата е нужен клиничният скор на Харбисън-Нетчин, като нашата болна покрива необходимите 4 от общо 6 критерия (табл. 1).

Пациентката съобщава за две нормално протекли бременности, които са родоразрешени посредством Цезарово сечение, като е установен и гестационен диабет. Тя е с известна желязодефицитна

ко чело на фона на малко триъгълно лице и тясна брадичка, ниско телесно тегло и ръст, епизоди на хипогликемия, асиметрия между двете половини на тялото (15). За поставяне на диагнозата е нужен клиничният скор на Харбисън-Нетчин, като нашата болна покрива необходимите 4 от общо 6 критерия (табл. 1).

She reported two normal pregnancies, which ended with Caesarian births, and had a gestational diabetes diagnosis. A known iron deficiency anaemia is periodically treated with supplementation. The examination revealed that the patient was in a slightly poor state with perioral cyanosis, without increased jugular venous pressure. The face was triangular, BMI was 22 kg/m² (height – 154 cm, weight – 53 kg), slightly more developed right side of the body with longer right extremities. The lungs had normal percussion and two-sided vesicular breathing, with no

анемия, за която периодично приема желязни препарати.

От прегледа се установява леко увредено общо състояние с периорална цианоза, без шиен венозен застой. Лицето е триъгълно, BMI 22 kg/m² (ръст 154 см, тегло 53 кг), с леко по-развита дясна половина на тялото като десните крайници са подълги. Белият дроб е със сонорен перкуторен тон и двустранно везикуларно дишане, без прибавени хрипове. От сърдечната аускултация се регистрира ритмична дейност с честота 65/мин и систолен шум 2/6 степен в деснокамерна зона, както и акцентуирана пулмонална съставка на втория сърдечен тон. Артериалното налягане е 110/70 mmHg. Липсват данни за органомегалия, както и периферни отоци. Установява се клинодактилия на V пръст двустранно.

На ЕКГ се регистрира синусов ритъм с данни



Fig. 2. ECG at admission.

за обременени десни сърдечни кухини (фиг. 2). Рентгенография показва увеличен над 50% кардио-торакален индекс, хилусна хиперволемиа и проминараща дъга на пулмоналната артерия по левия сърдечен контур (фиг. 3). Лабораторните изследвания са с данни за хипоксемия (sO₂ 86%, pO₂ 7,30 mmHg, pCO₂ 4,05 mmHg), потвърждава се известният анемичен синдром (хемоглобин 108 g/l, серумно желязо 3,5), отхвърлен е алфа-1 анти-трипсинов дефицит, както и епизод на белодробна тромбоемболия, повишени са натриуретичните пептиди (BNP 877 pg/ml).

От проведената ехокардиография се установяват нормални размери и функция на лява камера (ЛК), която обаче е с D-образна форма. Дилатирани са десните сърдечни кухини - площ на дясно предсърдие (ДП) 19 cm², диаметър на дясна камера (ДК) парастернално 32 мм и 40 мм апикално, регистрира се деснокамерна хипертрофия със стена

additional sounds. Heart auscultation showed rhythmic heart sounds with frequency of 65/min., a systolic murmur 2/6 grade in the right ventricular region, and accentuated pulmonary part of the second heart tone. The blood pressure was 110/70 mmHg. There were no signs of organomegaly and peripheral oedema. The patient had clinodactily on the V hand fingers. The ECG showed sinus rhythm with markers for dilation of the right heart chambers (Fig. 2). An X-ray showed an increased cardiothoracic index of > 50%, hilar hypervolemia, and a prominent arch of the pulmonary artery on the left heart silhouette border (Fig. 3). Laboratory tests revealed hypoxemia (sO₂ – 86%, pO₂ – 7.30 mmHg, pCO₂ – 4.05 mmHg) and confirmed anaemic syndrome (haemoglobin – 108 g/L, serum iron – 3.5), alpha-1 antitrypsin deficiency was ruled out, but the natriuretic peptides were elevated (BNP – 877 pg/mL).

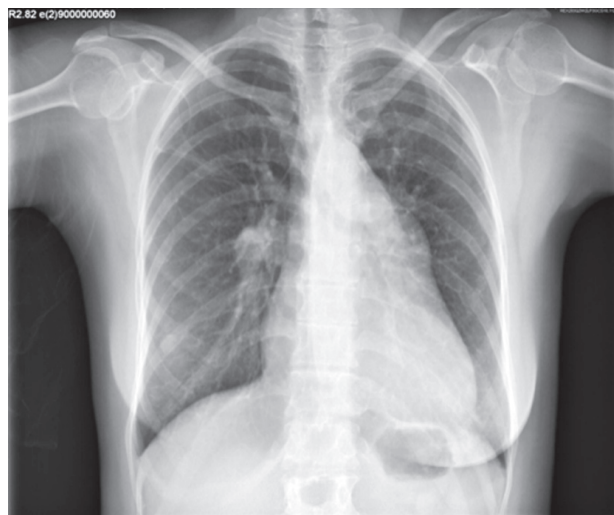


Fig. 3. X-ray of the thorax.

The conducted echocardiography showed normal diameters and function of the left ventricle, but it had a D-shape structure. The right heart was enlarged – right atrial area of 19 cm², right ventricular diameter – 32 mm parasternally and 40 mm from apical position, right ventricular hypertrophy with wall of 7 mm. The fractional area change for the right ventricle was 37%, TAPSE was 20 mm. Mild pulmonary and tricuspid regurgitations were present, expected systolic pulmonary artery pressure was around 85 mmHg, the TAPSE/sPAP index was 0.23 (Fig. 4). The inferior vena cava diameter was 18 mm with preserved inspiratory collapse. Mild pericardial effusion was measured 6 mm behind the posterior left ventricular (LV) wall and 4 mm in front of the right ventricle (RV) in diastole. No interatrial or interventricular shunts were

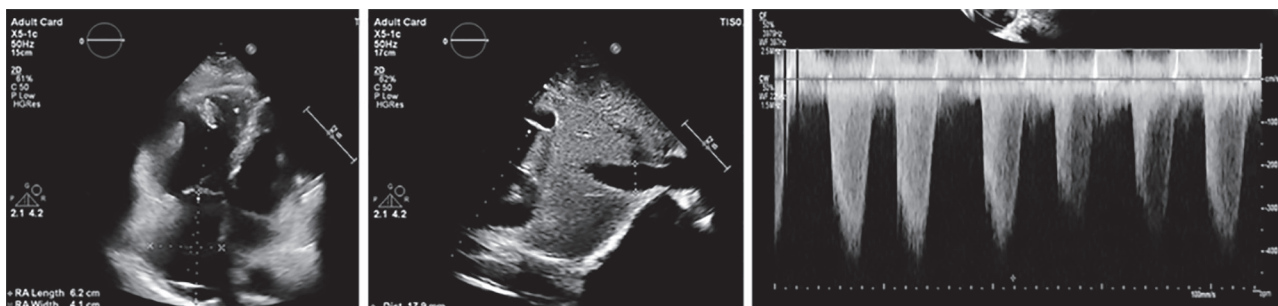


Fig. 4. Echocardiography (from left to right: diameter of right atrium, diameter of inferior vena cava, registered gradient right ventricle (RV)/right atrium (RA) from tricuspid regurgitation velocity).

7 мм. Fractional area change на дясна камера е 37%. Трикуспидалната ануларна систолна екскурзия (TAPSE) е 20 мм. Налични са данни за лекостепенни пулмонална и трикуспидална регургитации, а очакваното систолно налягане в артерия пулмоналис (sPAP) е около 85 mmHg, отношението TAPSE/sPAP е 0,23 (фиг. 4). Долна празна вена е 18 мм, като е запазен инспираторният колапс. Регистрира се малък перикарден излив, отстояващ 6 мм зад свободната стена на ЛК и 4 мм пред ДК. Липсват данни за шънт на междупредсърдно и междуклапечно ниво от проведена контрастна ехокардиография. Функцията на пулмоналната клапа е нормална.

При болната се проведе 6-минутен тест с вървене, при който тя измина 383 м, като в края му се отчете 1 т. по Борг скалата и минимална десатурация (sO₂ 88%→85%). Показателите от проведената спирометрия бяха в норма. DLCO се отчете пони-

observed after the performed contrast echocardiography. The pulmonary valve had normal function.

A 6-minute walk test was done and the covered distance was 383 m. At the end the patient had 1 point on the Borg scale and minimal desaturation (sO₂ 88%→85%). Spirometry revealed normal function. DLCO was low (50.9%), but a possible reason could be the anaemic syndrome.

For further diagnostic evaluation a high-resolution CT with contrast was performed. The results showed lack of significantly enlarged lymph nodes, infiltrative changes, tumour masses, cavity lesions, and solid nodules. Both sides had perihilar and peripheral smaller zones of ground-glass consolidation. Truncus pulmonalis was dilated – 38 mm proximally and 40 mm distally, the right main pulmonary artery branch was 28–29 mm and the left main pulmonary artery branch was 25–26 mm, also dilated. No changes suggesting clots in RA, RV, and the pulmonary artery were ob-

Table 2. Haemodynamic measurements from RHC.

(PA – pulmonary artery, PVR – pulmonary vascular resistance, PCWP – pulmocapillary wedge pressure, TPG – transpulmonic gradient, CO – cardiac output, CI – cardiac index)

RA: 14 mmHg (mean)	PCWP: 12 mmHg
RV: 103/6/34 mmHg	TPG: 45 mmHg
PA: 97/41/54 mmHg	CO: 3.5 L/min
PVR: 12.8 WU	CI: 2.3 L/min/m ²

жено (50,9%), което вероятно е свързано с известната анемия при пациентката.

С оглед диагностично уточняване се проведе високоразделителна КТ с контраст, като резултатите показват липса на сигнификантно увеличени лимфни възли, инфилтративни промени, туморни маси, кухинни лезии и солидни нодули. Налични са двустранно пръснати перихилерно и периферно неголеми зони на консолидация тип „матово стъкло“. Дилатирани са трункус пулмоналис - до 38 мм проксимално и до 40 мм дистално, както и десният главен клон до 28–29 мм и левият главен клон до 25–26 мм. Липсват дефекти суспектни за



Fig. 5. Haemodynamic curves from PA, registered from RHC.

тромби в ДП, ДК и в АП, липсват промени по типа на хронична тромбоемболична болест и на венооклузивна болест. Установява се вариант на отделяне на клоновете на аортна дъга, при който дясна артерия субклавия се отделя като последен клон на аортната дъга и преминава надясно от срединната линия зад хранопровода.

Пациентката е насочена за провеждане на дясна сърдечна катетеризация (ДСК) през януари 2019 г., от която се регистрират показатели, характерни за прекапилярна пулмонална хипертония (табл. 2). Проведе се вазореактивен тест с илопрост, който беше отрицателен с незначителен спад в средното пулмонално налягане (4mmHg) (фиг. 5).

При пациентката се постави диагноза идиопатична пулмонална артериална хипертония, като рискът за смърт в рамките на една година според тристепенния модел на Европейското дружество по кардиология се оцени като умерен, след което се

served, and no changes typical for chronic thromboembolic and veno-occlusive diseases were present. As an anatomical variation for the branches of the aortic arch, the right subclavian artery was a last branch, going behind the oesophagus from the median line.

The patient was sent for RHC in January 2019. The registered data showed precapillary type of pulmonary hypertension (Table 2). The vasoreactive test with iloprost was negative with minimal drop in the mean pulmonary pressure (4 mmHg) (Fig. 5).

A diagnosis of IPAH was established and a moderate 1-year mortality risk according to the three-strata model of the European Society of Cardiology was calculated (Table 3). Afterwards, the treatment started with the endothelin antagonist bosentan. Home therapy also includes torasemide, eplerenone, amiodarone, iron supplementation, and apixaban.

In January 2020, due to a jump in the natriuretic levels and worsening of the functional capacity and physi-

Table 3. Three strata model for 1-year mortality risk assessment at diagnosis (18).

Determinants of Prognosis (Estimated 1-Year Mortality)	Low Risk (<5%)	Intermediate Risk (5–20%)	High Risk (>20%)
Clinical Observations and Modifiable Variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncore	No	Occasional syncope	Repeated syncope
WHO-FC	I,II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ > 15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/CO ₂ slope > 44
Biomarkers BNP or NTproBNP	BNP <50 ng/L NTproBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NTproBNP 300–1100 ng/L	Bnp >800 NG/L NTproBNP >1100 NG/L
Echocardiography	RA area <18 m ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40mL/m ² RVESVI 42–54mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI > 54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg SI ≥ 2.5 L/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² ScO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

стартира монотерапия с ендотелинов антагонист - босентан (табл. 6). Терапията за дома включваше още тораземид, еплеренон, амиодарон, железен препарат и аписабан.

През януари 2020 г. с оглед отчетени нарастване на стойностите на натриуретичните пептиди, вло-

cal data for decompensated right-sided heart failure, the continued assessment showed moderately-high mortality risk according to the four-strata model (used during the follow-up of the patients) (Table 4). The treatment is escalated to dual combination with a phosphodiesterase inhibitor – sildenafil.

Table 4. Four strata model for 1-year risk mortality assessment for follow-up (18).

Determinants of Prognosis	Low Risk	Intermediate-Low Risk	Intermediate-High Risk	High Risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II	/	III	IV
6MWD,m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NTproBNP, ng/L	<50	50–199	200–800	>800

шаване на функционалния капацитет и физикални данни за обострена десностранна сърдечна недостатъчност, както и оценен умерено висок риск по четиристепенни модел (използван в хода на проследяване на пациентите) (фиг. 7), терапията се ескалира до двойна комбинация, включваща фосфодиестеразен инхибитор - силденафил.

В края на 2022 г. болната беше хоспитализирана по повод изява на кордарон-индуцирана тиреотоксикоза със стойности на TSH 0,01, започнато бе лечение с тирозол, в хода на което се постигна еутироидно състояние. Амиодаронът беше заменен с ниска доза бизопролол поради изразена тенденция към синусова брадикардия.

In the end of 2022, our patient was admitted to a hospital because of amiodarone-induced thyrotoxicosis with a TSH of 0.01. Thyrozol treatment was started and euthyroid state was achieved. Amiodarone was switched to a low-dose bisoprolol due to tendency for sinus bradycardia.

In a course of a four-year follow-up and re-evaluation, the patient had a generally stable clinical state and good influence from the prescribed medication (Table 5).

Since the beginning of 2024 a few syncopal events during mild physical activity have occurred. A head CT and EEG from a neurologist showed no abnormalities. A cardiologist performed Holter-ECG and

Table 5. Markers, followed for a six-year period (red – periods of worsening).

	2019		2020		2021		2022		2023		2024	
WHO-FC	II-III	I	II	I	I	I	I	I-II	I-II	II	II	II
6MWT (m)	383	440	318	390	420	380	426	381	399	414	435	360
NTproBNP (pg/mL)	-	1534	1149	365	437	480	408	503	461	1672	1605	1042
RA area (cm ²)	19	19	20	20	-	-	19	-	19	21	20	-
sPAP echo (mmHg)	85	80	90	80	90	85	80	90	85	90	90	85
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	0.22	-	0.18	-	-	-	0.21	-	0.22	0.19	0.16	0.18
sPAP RHC (mmHg)	97	-	91	-	100	-	98	-	96	-	91	-
mPAP (mmHg)	57	-	61	-	48	-	-	-	54	-	56	-

В хода на последващо четиригодишно проследяване и преценка на състоянието болната остава в относително стабилно състояние и с добро повлияване от провежданата терапия (табл. 8).

От началото на март 2024 г. пациентката реализира неколkokратно синкопи на фона на леки физически натоварвания. Проведени са КТ на глава,

established multiple episodes of atrial fibrillation, one episode of wide-complex tachycardia, sinus bradycardia up to 28/min, and three episodes of sinus arrest with pauses up to 9 seconds during sleep (Fig. 6). The patient was sent for urgent implantation of electrocardiostimulator DDD(R) with titration of the bisoprolol dose to 2x5 mg afterwards.

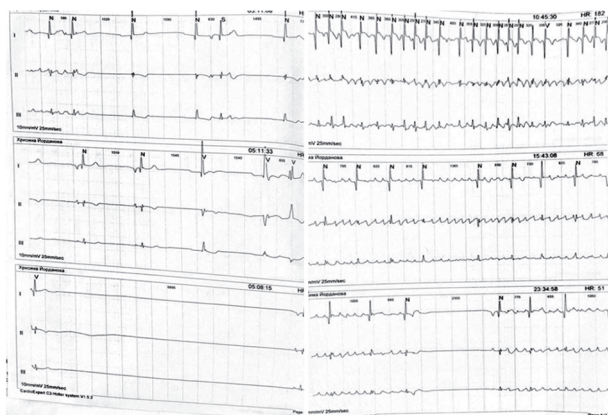


Fig. 6. Holter-ECG recording.

както и ЕЕГ след консултация с невролог, които не установяват патологични отклонения. От проследявания амбулаторен кардиолог на Холтер-ЕКГ се регистрират множество епизоди на предсърдно мъждене, един епизод на широко комплексна тахикардия, синусова брадикардия до 28/мин, три епизода на синус арест с паузи до 9 секунди по време на сън (фиг. 6). Болната е насочена по спешност за имплантация на електрокардиостимулатор в режим DDD(R), след което е титрирана доза на бисопролол до 2x5 мг.

Около месец по-късно пациентката е повторно хоспитализирана с оток и болка в областта на шията, като от ендокринолог е отхвърлен рецидив на щитовидна патология. Проведен е КТ на шия, който показва данни за тромбоза на лява югуларна вена. В Клиниката по съдова хирургия е проведено лечение с нискомолекулярен хепарин, след което е назначен ривароксабан в доза 20 мг за дома.

През септември 2024 г. болната колабира, като е с изразени световъртеж и обща отпадналост от предходните дни. След „обилна менструация“ е отчетен спад в стойностите на хемоглобин - 75 g/l, проведена е една хемотрансфузия и след стабилизиране на състоянието е редуцирана дозата на ривароксабан на 15 мг.

Впоследствие поради рецидивиращи епизоди на сърцебиене и отчетен висок товар на предсърдно мъждене от електрофизиолог е преминало на лечение със сотахексал. След извършени няколко вли-

Almost a month later, another hospitalisation happened due to oedema and pain in the neck region. The endocrinologist outruled a recurrent thyroid pathology. Neck CT revealed thrombosis of the left jugular vein. In a vascular surgery clinic conservative treatment with low-molecular heparin is performed, followed by a daily 20mg rivaroxaban prescription for home treatment.

In September 2024 the patient collapsed after experiencing dizziness and general weakness for a few days. History of abundant menstruation and a significant decline in the haemoglobin levels – 75 g/L, led to haemotransfusion with reduced home dose of 15 mg rivaroxaban after stabilisation.

After recurrent episodes of palpitations and high burden of atrial fibrillation, registered by an electrophysiologist, sotalol was initiated instead of bisoprolol. A couple of iron infusions resulted in haemoglobin levels of 108 g/L in October 2024. The patients reported slight improvement of the clinical symptoms but also persisting limitations in the physical capacity – dyspnoea after climbing one flight of stairs. A question what would the next step in the treatment be.

According to the algorithm presented at the World Congress on Pulmonary Hypertension 2024, our patient required adding a third drug in the face of venous/subcutaneous prostaglandin or activin inhibitor, which at the time were not registered for use in Bulgaria (Fig. 7) (19). As a last resort, patients remaining at moderately-high or high risk should be escalated to

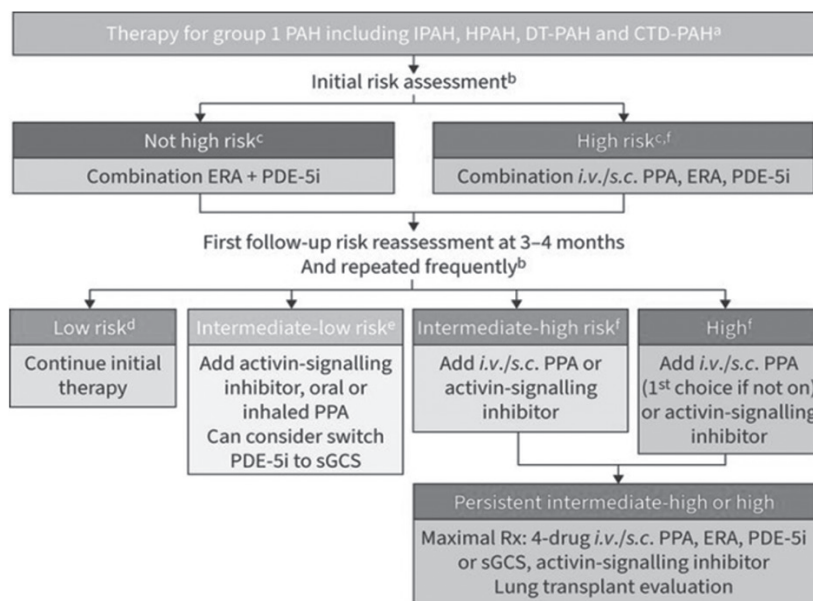


Fig. 7. Treatment algorithm in patients with PAH group I (19).

вания на железен препарат, през октомври 2024 г. стойностите на хемоглобин са нараснали до 108 g/l. Пациентката съобщава за леко субективно подобрение на симптоматиката си, но отчита ограничение във функционалния си капацитет - изява на задух при изкачване на един етаж стълби. Възниква въпросът какви биха били следващите стъпки в лечението на болната.

Според алгоритъма за поведение, представен на Световния конгрес по пулмонална хипертония през 2024 г., при нашата пациентка следва да бъде добавен трети медикамент в лицето на венозен/подкожен простагландин или инхибитор на активина, които към момента не са регистрирани за приложение в България (фиг. 7) (19). Като последна стъпка при пациенти с умерено висок и висок риск терапията се ескалира до четворна комбинация, като се прави и оценка на възможността за провеждане на трансплантация на бял дроб в чужбина.

ОБСЪЖДАНЕ

Първото публикувано описание на пулмоналната васкуларна мрежа е през 1891 г. от фон Ромберг (20), но едва през 1951 г. Дресдейл детайлно описва клиничната картина при идиопатична ПАХ (21). Следва епидемия на заболяването в резултат на употребата на анорексигена аминорекс, водещ до ПАХ през 60-те години на XX век (22). Това води и до първия Световен симпозиум по ПХ през 1973 г. с първата класификация на заболяването (20). ПАХ група I включва различни подгрупи в

quadruple combination and should be evaluated for possible lung transplantation outside the country.

DISCUSSION

The first published description of the pulmonary vascular network is in 1891 by von Romberg (20), but not until 1951 did Dresdale write in detail about the clinical presentation in IPAH (21). An epidemic of PAH followed in the 1960s due to the widespread use of anorexigens, mostly aminorex, causing PAH (22). This was the reason for the first World Congress on PH in 1973 and the first classification of the disease (20). PAH group I includes various subgroups depending on the etiology: idiopathic, hereditary, toxin or drug-associated, due to connective tissue disease, porto-pulmonary hypertension, related to HIV or schistosomiasis, or due to congenital heart malformations (18). The most widespread variant, however, is the idiopathic one (50–60% of the cases) (18).

Nowadays, the management of patients with PAH group I is still one of the challenges in cardiology. They are diagnosed late – the mean period between the beginning of symptoms until reaching the diagnosis is 2.8 years (23). The treatment strategy has changed with time, new medications are introduced, earlier start and fast escalation are recommended. Lately, the use of combination therapy has increased. In 2010 at initiation only 10.0% of patients were on combination therapy, while in 2019 those were 25.0%. During follow-up those who moved to combination therapy were 27.7% in 2010 and 46.3% in 2019. However, more than 50% of the patients remain on monotherapy

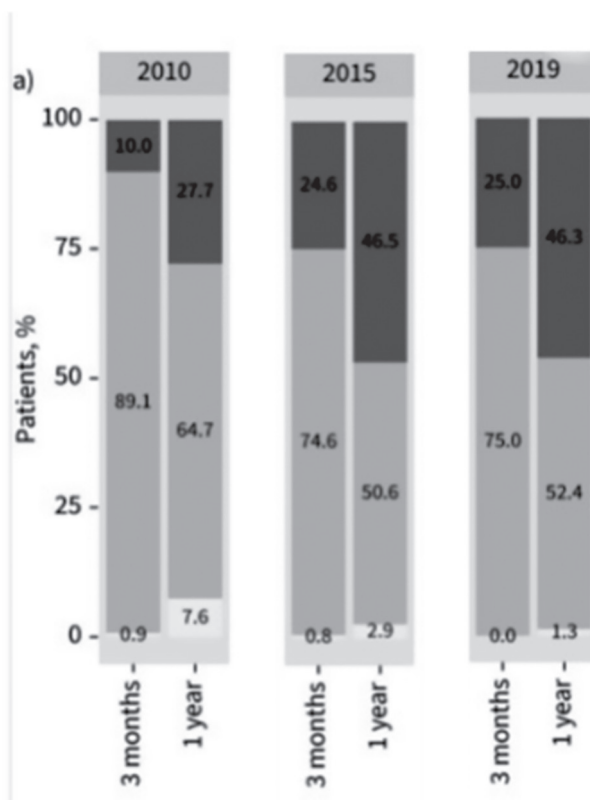


Fig. 8. Percentage of patients on combination therapy at 3 months and at 1 year (24)

зависимост от етиологията: идиопатична, наследствена, асоциирана с токсини и медикаменти, свързана със съединителнотъканни заболявания, порто-пулмонална хипертония, свързана с ХИВ инфекция или шистозомиаза, свързана с вродени сърдечни малформации (18). Най-често срещаният вариант е идиопатичният (50–60% от случаите) (18).

В наше време мениджмънтът на болните с пулмонална хипертония група I остава едно от предизвикателствата в кардиологията. Пациентите биват диагностицирани късно - средният период от началото на симптомите до поставяне на диагнозата е 2,8 г. (23). Стратегията в лечението се променя във времето, въвеждат се нови медикаменти, препоръчва се по-ранно стартиране и ескалиране на терапия. През последните години се наблюдава значително нарастване именно на комбинираната терапия, като при инициация през 2010 г. на такава са били едва 10,0% от пациентите, докато през 2019 г. те са вече 25,0%. В хода на проследяването пациентите преминали на двойна терапия са съответно 27,7 % за 2010 г. и 46,3% за 2019 г. Въпреки това над 50% от пациентите остават на монотерапия повече от една година след диагностицирането им (фиг. 8) (24).

От направената литературна справка установеният синдром на Силвер-Ръсел не се свързва с разви-

more than one year after their diagnosis (Fig. 8) (24). Based on the literature review, the established Silver-Russell syndrome has not been connected with the development of PAH. Despite that it can at times be associated with some congenital heart malformations (25) and thus be an indirect reason, predisposing to PAH. In our patient congenital heart malformations were not found or any other secondary etiological factor for PAH, leading to the decision to consider idiopathic subtype. It has been proven that specific therapy significantly increased survival rate of PAH patients and the maximal survival registered in our PAH expert centre was 15 years after diagnosis.

In the recent 1–2 years, the use of a new medication that targets new pathogenetic mechanism in PAH has been introduced, sotatercept. Through inhibiting the action of activin proteins, it transforms the growth factor TGF- β , which promotes inflammation and excessive proliferation of cells in the vessels, thus preserving the endothelial integrity (26,27). It blocks the extracellular domain of activin type 2 receptor, which is expressed as recombinant protein with immunoglobulin Fc (ACTRIIA-Fc) (26,27). The administration is subcutaneous, every three weeks (27). The phase III of a multicentre double-blind study in 163 stable PAH patients receiving sotatercept versus 160 stable PAH patients receiving placebo in the course of 3 weeks found that the distance on the 6-minute walk test in-

тието на ПАХ. Въпреки това той би могъл рядко да се прояви с някои вродени сърдечни малформации (25) и така да бъде индиректна причина, предразполагаща към ПАХ. При нашата пациентка липсват такива дефекти, както липсват и други вторични причини за развитие на ПАХ група I, което води и до поставения като диагноза идиопатичен подтип. Доказано специфичната терапия значимо повлиява продължителността на живот на пациентите с ПАХ, като максимална такава за нашия център по ПАХ е отчетена 15 г. след поставяне на диагнозата.

В последните една-две години навлиза използването на медикамент, таргетиращ нов патогенетичен механизъм на ПАХ, а именно сотатерцепт. Чрез инхибиране действието на протеини (активини) се трансформира растежният фактор TGF- β , който промотира възпалението и ексцесивната пролиферация на клетките в съдовете, в резултат на което се запазва ендотелният интегритет (26,27). Блокира се екстрацелуларният домейн на активин тип 2 рецептора, експресиран като рекомбинантен протеин с имуноглобулин Fc (ACTRIIA-Fc) (26,27). Приложението е подкожно на всеки 3 седмици (27). Във фаза III на мултицентрово двойно заслепено проучване при 163-ма стабилни пациенти с ПАХ, получаващи сотатерцепт, срещу 160 стабилни пациенти, получаващи плацебо, в рамките на 3 седмици е отчетено подобрение в 6-минутния тест с вървене с 34,4 м, а на 24 седмица с 40,8 м в групата на сотатерцепт, а също се наблюдава подобрение и на вторични крайни точки като клас по СЗО, пулмонална съдова резистентност, нива на натриуретични пептиди, Френски рисков скор и други (28).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смъртността при пациентите с ПАХ група I остава висока въпреки наличието на специфична терапия. През последните две десетилетия се наблюдава значителен напредък в разбирането на патофизиологията на това заболяване, като се развиват и иновативни терапии, таргетиращи нови различни сигнални пътища. Целта на лечението е постигане профил на нисък риск при пациентите. В България съществуват три експертни центъра за диагностика и лечение на пулмонална артериална хипертония - два в София (МБАЛ „Света Анна“ и Национална кардиологична болница) и един във Варна (УМБАЛ „Света Марина“), като общият брой диагностицирани болни е около 150 души. Информираността и диференциално диагностич-

creased by 34.4 m, at 24 weeks the increase was 40.8 m in the sotatercept group. It was also observed improvement in secondary endpoints like WHO class, pulmonary vascular resistance, natriuretic peptide levels, French risk score, and others (28).

CONCLUSION

In spite of the presence of specific therapy, the mortality of patients with PAH group I remains high. In the last two decades, significant progress in the pathophysiological understanding of this disease has been observed. Novel therapies targeting new signal pathways are developed. The goal of the treatment in those patients is achieving profile of low risk. In Bulgaria there are three expert centres for diagnosis and treatment of PAH – two in Sofia (Saint Anna Hospital and the National Cardiology Hospital) and one in Varna (Saint Marina University Hospital) and the total number of diagnosed patients is roughly 150. The awareness and differential diagnostic thinking of physicians as well the timely treatment initiation are of key importance for the patients with PAH group I.

Address for correspondence:

Dilyana Tonkova
Second Cardiology Clinic–Invasive
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenski Blvd
9010 Varna
e-mail: Dilyana.Tonkova@mu-varna.bg

ното мислене на здравните специалисти, както и навременното насочване за лечение е от ключово значение за пациентите с ПАХ група I.

Адрес за кореспонденция:

Диляна Тонкова
Втора клиника по кардиология - инвазивна
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: Dilyana.Tonkova@mu-varna.bg

REFERENCES

1. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11:2045894020977300.
2. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1976-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.540
3. Bourgeois A, Omura J, Habbout K, et al. Pulmonary arterial hypertension: new pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;104:9-13. doi: 10.1016/j.biocel.2018.08.015
4. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159–165. doi: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.
5. Tuder R.M., Archer S.L., Dorfmueller P., et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:D4–D12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.025.
6. Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, et al. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. *Am J Pathol*. 2011 Jul;179(1):167-79. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.040. Epub 2011 May 11. PMID: 21703400; PMCID: PMC3123793.
7. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization group I pulmonary hypertension: epidemiology and pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):363-374. doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.001
8. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-223. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216
9. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8-18. doi: 10.1183/09059180.00008211
10. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest*. 2011;139(1):128-137. doi: 10.1378/chest.10-0075
11. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-387. doi: 10.1378/chest.09-1140
12. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-456. doi: 10.1378/chest.11-1460
13. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-172. doi: 10.1161/circulationaha.109.898122
14. Gilbert, Patricia (1996). “Silver—Russell syndrome”. *The A-Z Reference Book of Syndromes and Inherited Disorders* (second ed.). pp. 271–273. doi:10.1007/978-1-4899-6918-7_71. ISBN 978-0-412-64120-6.
15. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):105-124. PMID: 27585961 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585961/.
16. https://en.wikipedia.org/wiki/Silver%E2%80%93Russell_syndrome
17. Ken Higashimoto, Hijiri Watanabe, Yuka Tanoue, Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome, May 2020 *Journal of Medical Genetics* 58(6):jmedgenet-2020-106907, DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-106907
18. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoepfer, et al, ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment

- of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
19. Kelly M. Chin, Sean P. Gaine, Christian Gerges, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension, *European Respiratory Journal* 2024; DOI: 10.1183/13993003.01325-2024
 20. Von Romberg E. Über sklerose der lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med.* 1891;48:197–206.
 21. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951;11:686–705.
 22. Robyn J Barst. Pulmonary hypertension: Past, present and future, *Ann Thorac Med.* 2008 Jan-Mar;3(1):1–4. doi: 10.4103/1817-1737.37832
 23. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
 24. Marius M Hoeper, Christine Pausch, Ekkehard Grünig et al., Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry, *Eur Respir J.* 2022 Jun; 59(6): 2102024. Published online 2022 Jun 2. doi: 10.1183/13993003.02024-2021
 25. Emma L. Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodiye, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement, *Nature*, February 2017, Volume 13
 26. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB: Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1204-1215. doi: 10.1056/NEJMoa2024277
 27. FDA Approved Drug Products: WINREVAIR (sotatercept-csrk) for injection, for subcutaneous use
 28. Marius M. Hoeper, M.D., David B. Badesch, M.D., H. Ardeschir Ghofrani, M.D, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med* 2023;388:1478-1490, VOL. 388 NO. 16, DOI: 10.1056/NEJMoa2213558