КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ НА БЕЛОДРОБНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ ПРИ САРКОИДОЗА

Евгени Меков[1], Теодора Михалова[2], Неделина Куртелова[2], Николай Янев[2], Йорданка Ямакова[3], Росен Петков[2]

[1]Катедра по професионални болести, Медицински факултет, Медицински университет – София
[2]Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София
[3]Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицинстки факултет, Медицински университет – София

CLINICAL CASES OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM IN SARCOIDOSIS

Evgeni Mekov[1], Teodora Mihalova[2], Nedelina Kurtelova[2], Nikolay Yanev[2], Yordanka Yamakova[3], Rosen Petkov[2]

[1]Department of Occupational Diseases, Faculty of Medicine, Medical University–Sofia
[2]Department of Pulmonary Diseases, Faculty of Medicine, Medical University–Sofia
[3]Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Medical University–Sofia

РЕЗЮМЕ

Саркоидозата е системна грануломатозна болест с неизвестна етиология и патогенеза, при която се наблюдава повишен риск от възникване на белодробна тромбоемболия (БТЕ). Настоящата статия представя два клинични случая на БТЕ при пациенти със саркоидоза.

Пациентите със саркоидоза са рискова група за развитие на БТЕ. Всички пациенти със саркоидоза и влошаване на дихателната функция, особено тези с тежко и хронично заболяване, трябва да бъдат внимателно изследвани за наличие на БТЕ поради потенциално фаталния характер на усложнението.

Ключови думи: *саркоидоза, белодробна тромбоемболия, ехокардиография, торакална ехография, ехография на дълбоки вени*

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology and pathogenesis, in which there is an increased risk of pulmonary thromboembolism (PE). This manuscript presents two clinical cases of PE in patients with sarcoidosis.

Patients with sarcoidosis are at risk of developing PE. All patients with sarcoidosis and impaired respiratory function, especially those with severe and chronic disease, should be closely monitored for the presence of PE due to the potentially fatal nature of the complication.

Keywords: *sarcoidosis, pulmonary thromboembolism, echocardiography, thoracic ultrasound, deep vein ultrasound*

ВЪВЕДЕНИЕ

Саркоидозата е системна грануломатозна болест с все още неизвестна етиология и патогенеза, която обичайно засяга пациенти на възраст под 40 години с най-висока честота между 20 и 29 години. Симптомите са неспецифични, с основно ангажиране на белите дробове (>90% от случаите) (1). Пациентите с белодробна саркоидоза обичайно съобщават за кашлица, задух и болка в гърдите. Няма специфичен тест, който да диагностицира заболяването категорично. В резултат на това диагнозата се основава на комбинация от клинични, образни и хистологични находки.

Белодробната тромбоемболия (БТЕ) е значим медицински проблем с честота 1-2/1000 (2,3). Традиционните рискови фактори за БТЕ са имобилизация, хоспитализация, хирургия, активна неоплазма, възраст, тромбофилия и употреба на някои медикаменти (4). Наличието на хронично възпаление с активация на коагулационната каскада от инфламаторни цитокини се счита за важно звено в патогенезата на БТЕ (5). Според различни епидемиологични проучвания пациентите със саркоидоза имат сигнификантно 2 до 3 пъти повишен риск от развитие на БТЕ в сравнение с общата популация ((HR) 2,0 - 3.04 (95% CI, 1.47-6.29)) (6,7).

Настоящата статия представя два клинични случая на БТЕ при пациенти със саркоидоза.

Клиничен случай 1

Жена на 68 г. постъпва за пореден път в пулмологична клиника по повод оплаквания от: същата сутрин след физическо усилие почувствала хриптене в гърдите, кашлица с отделяне на необилно количество ясна кръв (около 50 ml), кървене от носа, леко гадене с позив за повръщане, сърцебиене. Повикан екип на спешна помощ и измерено артериално налягане 170/110 mmHg. След приложение на etamsylate i.v. е насочена към клиника по белодробни болести. Последна хоспитализация в същата клиника е преди 2 години по повод тласък на бронхиектазна болест.

Съобщава за преживяна БТЕ преди 10 години, лекувана с acenocoumarol. Преди 9 г. по повод изменения в двата бели дроба е извършена VATS с верификация на саркоидоза, като диагнозата е потвърдена и при фибробронхоскопско (ФБС) изследване, а впоследствие и от консултация с дерматолог по повод кожни лезии. От поставянето на диагнозата до момента болната е провела няколко курса на лечение с prednisolone по схема. При хоспитализацията пациентката е на поддържащо лечение с prednisone 5/7,5 mg алтернираш режим дневно, spironolactone 25 mg, omeprazole 20 mg. През 2017 г. е извършен Квантиферонов тест с отрицателен резултат. От 2018 г. е с диагностицирана ХОББ, с прояви на хронична дихателна недостатъчност и хронично белодробно сърце, оттогава приема поддържаща инхалаторна терапия със Symbicort 160/4.5 mcg 2x2 инхалации и Incruse 55 mg x1 инхалация. Съобщава още за артериална хипертония с максимални стойности 180/100 mmHg, на лечение с candesartan 2x8 mg; пристъпно предсърдно мъждене, на терапия с propafenone 2-3x150 mg и bisoprolol x5 mg.

От статуса прави впечатление леко скъсен перкуторен тон базално вляво. Дишането е везикуларно, с прибавени двустранно, повече вдясно дребни влажни звънливи хрипове. Артериално налягане 140/80 mmHg. Долни крайници с варикозни промени, лека оточност на лява подбедрица.

Лабораторните изследвания при постъпването са представени на табл. 1-3.

Табл. 1. Параметри от пълната кръвна картина и коагулационните показатели

СУЕ, mm/h	Хемоглобин, g/L	Еритроцити, 10^{12}/L	Левкоцити, 10^9/L	Тромбоцити, 10^9/L	ККВ, sec	INR	D-dimer, mg/L
35	127	4.34	4.34	215	25.8	1.17	4.13

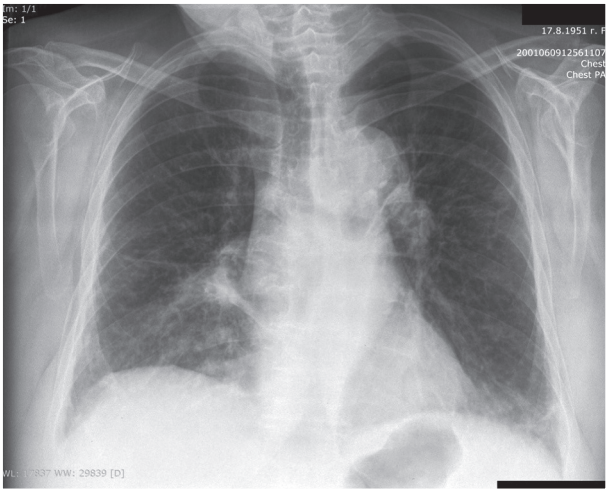
Табл. 2. Биохимични параметри

Глюкоза, mmol/L	Креатинин, μmol/L	Урея, mmol/L	Калий, mmol/L	Натрий, mmol/L	Хлор, mmol/L	ASAT, U/L	ALAT, U/L	CPK, U/L	CPK – MB, U/L
9.65	95.6	8.3	4.56	147.3	108.8	25	13	64	19

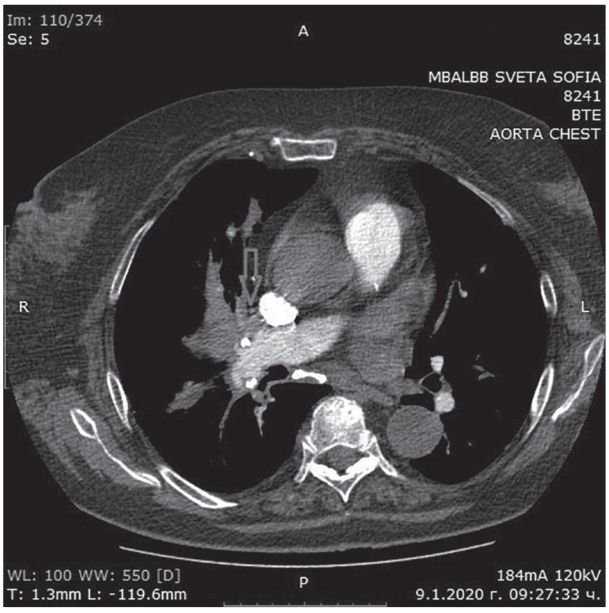
Табл. 3. Параметри от кръвно-газовия анализ

СУЕ, mm/h	Хемоглобин, g/L	Еритроцити, 10^{12}/L	Левкоцити, 10^9/L	Тромбоцити, 10^9/L	D-dimer, mg/L
55	146	4.52	5.05	315	6.08

На рентгенографията на гръден кош се установяват повишена просветляемост на горните белодробни полета, уплътнена дясна хилусна сянка и петнисто нехомогенно засенчване, свързано с нея. Подобно засенчване се представя и в горния полюс на лявата хилусна сянка, налице са и петнисти разнокалибрени сенки вдясно долно белодробно поле. Левият косто-диафрагмален синус е воалиран, а сърдечната сянка лежи на широка основа, с удължена левокамерна дъга (фиг. 1).



Фиг. 1. Рентгенография на гръден кош при хоспитализацията



Проведено е ултразвуково изследване на сърце, бял дроб и долни крайници. Направената ехокардиография установява: лека симетрична хипертрофия на лявата камера, без нарушения в сегментната кинетика, с фракция на изтласкване (ФИ) 54%; нормална кинетика на митралната клапа, съхранена левокамерна диастолна функция (E/e` = 4,5); размер на лявото предсърдие 35 mm; теледиастолен размер на дясна камера 30 mm при свободна стена 8 mm; TAPSE 21 mm, PAPs 40 mmHg, PAPm 30 mmHg; долна празна вена с размери в експириум и инспириум – 19/18 mm, без инспираторен колапс. Диаметърът на дясната пулмонална артерия е 34 mm. Обобщено: индиректни данни за умерена прекапилярна пулмонална хипертония с хипертрофия и лека дилатация на ДК, леко повишено системно венозно налягане.

Ултразвуковото изследване на торакс установи: висок стоеж на десния диафрагмален купол и B7-интерстициални промени двустранно, с малки (до 6 mm) субплеврални консолидации.

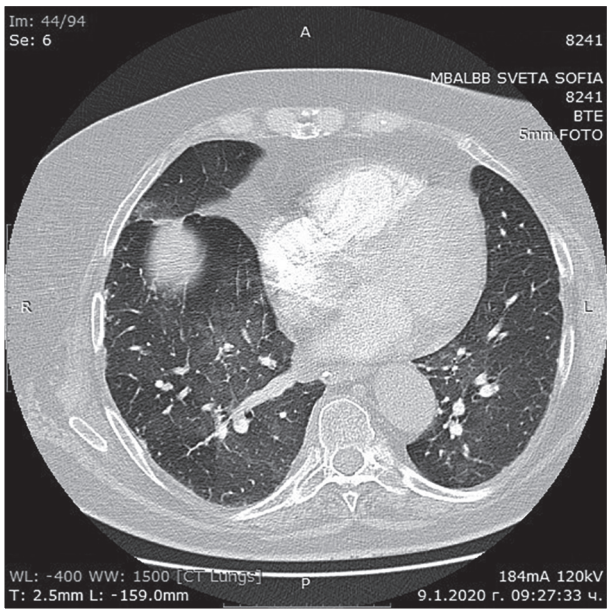
Ултразвуковото изследване на долни крайници визуализира частично реканализирана феморална флеботромбоза вляво (v. femoralis superficialis sin.), наличие на подвижен, пресен, хипоехогенен съсирек, достигащ v. femoralis comm. - образ както при активен тромботичен процес в подостър стадий.

КТ пулмоангиографията показва пристенни интралуменни тромботични депозити в проследяемите разклонения на долнолобарната лява и горнолобарната дясна пулмонална артерия (фиг. 2). В двата горни белодробни дяла се визуализират множествени микронодуларни лезии с перибронхиално и перивазално разположение, перибронхиални и перивазални интерстициални уплътнения, задебелени интерлобуларни септи. В двата долни белодробни дяла се установяват



Фиг. 2. КТ пулмоангиография. А - данни за тромбоза на разклонение на дясната пулмонална артерия; В – визуализация на дефект в изпълването в коронарна проекция

бронхи с лекостепенно разширен лумен и плаковидни плеврални задебелявания, зони тип „матово стъкло“ (фиг. 3). Увеличени двустранно хилусни и медиастинални лимфни възли, някои от тях със зърнисти вкалцявания.



Фиг. 3. Двустранни изменения тип „матово стъкло"

Резултатите от проведените изследвания насочват в най-голяма степен към рецидив на белодробна тромбоемболия, инфаркт-пневмонична форма с пулмонална хипертония и белодробно сърце, при болна със саркоидоза 2-ри стадий. Започнато е комплексно антикоагулантно, антибактериално, дезобструктивно, кортикостероидно и симптоматично лечение с добро повлияване.

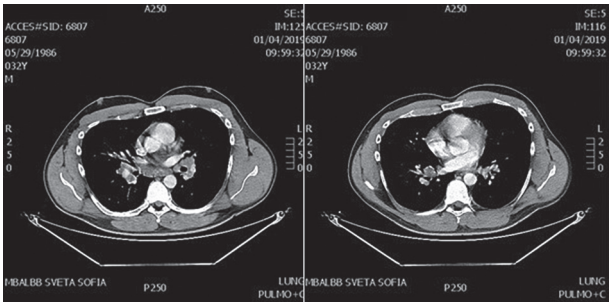
Клиничен случай 2

Мъж на 33 г. постъпва за първи път в клиниката с оплаквания от фебрилитет, отпадналост и кашлица с необилна белезникава експекторация с давност около 2 седмици. Тогава е имал подуване и зачервявания по подбедриците по тип еритема нодозум. От няколко дни е с кръвохрак и обрив по гърба, придружен със сърбеж. Не съобщава за алергии, придружаващи заболявания и приемани медикаменти.

Обективният статус установи белодробен перкуторен тон с везикуларно дишане без хрипове. Визуализират се макулозен обрив по долната част на гърба и дискретни лезии по подбедриците под формата на кафеникави петна.

От ЕКГ - синусов ритъм, AQRS + 15⁰ с непълен десен бедрен блок. Лабораторните изследвания при постъпването са представени на табл. 4–6.

Проведените рентгенография и КТ на гръден кош показват уголемени двустранни хилусни и медиастинални лимфни възли.



Фиг. 4. КТ изследване с контраст. Двустранна хилусна и медиастинална лимфаденомегалия. Емболични промени на дясна долнодялова и субсегментни артерии, двустранно в долни дялове

Лявата камера е с нормални ехокардиографски размери, съхранена систолно-диастолна функция, интактен клапен апарат. Теледиастолният размер на дясната камера на ниво МК е 24 mm; TAPSE 20 mm; гранична стойност на калкулирано PAPm 20 mmHg; долната празна вена е с нормални размери и инспираторен колапс.

При пациента е започнато комплексно антибактериално, антикоагулантно и симптоматично лечение.

От проведената ФБС - гласните връзки са подвижни, трахеята, карината и бронхите двустранно са непроменени. Направи се ТБТАБ на В8, В9, В5 и В4, както и БАЛ от среден дял. БАЛ за БК – негативен от директна микроскопия и посявка.

Табл. 4. Параметри от пълната кръвна картина и коагулационните показатели

CYE, mm/h	Хемоглобин, g/L	Еритроцити, 10^{12}/L	Левкоцити, 10^9/L	Тромбоцити, 10^9/L	D-dimer, mg/L
55	146	4.52	5.05	315	6.08

Табл. 5. Биохимични параметри

Глюкоза, mmol/L	Креатинин, μmol/L	ASAT, U/L	ALAT, U/L
6.9	104.9	42	84

Табл. 6. Параметри от кръвно-газовия анализ

pH	$PaCO_2$, mmHg	PaO_2, mmHg	HCO_3^-, mmol/L	BE, mmol/L	$SatO_2$, %
7.42	33.2	89.9	21.0	2.5	97.4

Хистологичен резултат: не се установяват категорични белези на грануломатозен процес.

Пациентът беше изписан с антикоагулантно (rivaroxaban 2x15 mg за 20 дни, след което 20 mg на ден за 3 месеца), препоръки за контрол от пулмолог и насоки за провеждане на контролен SPECT/CT след 3 месеца.

ДИСКУСИЯ

Вихровата триада за БТЕ включва венозна стаза, ендотелна увреда и хиперкоагулация. Известно е, че хроничното възпаление провокира хиперкоагулационно състояние (5,8,9) по няколко механизма, включващи повишена активност на тъканния фактор от инфламаторните цитокини, активиране от комплемент-съдържащите имунни комплекси на мембранните фосфолипиди, стимулиращи коагулацията, потискане на фибринолизата и намалена активност на естествените антикоагуланти като тромбмодулина от тумор некротизиращ фактор α (10,11). Цитокините и оксидативният стрес при хронично възпаление увреждат ендотелните клетки (12,13), а намаленото съотношение между CD4 и CD8 лимфоцитите вероятно потенцира този процес (5,8,10). Към това трябва да се прибави и наличието на антифосфолипидни антитела при около 38% от пациентите със саркоидоза, особено тези с по-лоша прогноза. Някои автори предполагат, че приложението на определени медикаменти (например кортикостероиди и имуносупресори) също повишава риска от БТЕ (10,14). Не на последно място, намалената физическа активност при саркоидоза поради белодробните симптоми в сравнение с общата популация също представлява рисков фактор за венозна стаза (15). Всички тези фактори предразполагат пациентите със саркоидоза към БТЕ и повдигат въпроса дали установяването на венозния тромбоемболизъм при саркоидоза е съвпадение или съвместно съществуване.

Саркоидозата е рядко, системно, грануломатозно възпалително заболяване с мултиорганно ангажиране. Активираните макрофаги и лимфоцити, които са имунологичен маркер на заболяването, са въвлечени в тромбиновото активиране и формирането на фибрина. Настоящата статия описва два клинични случая на белодробна тромбоемболия при пациенти със саркоидоза. Първият клиничен случай касае 68-годишна жена с хистологично верифицирана саркоидоза преди 9 години. При втория случай диагнозата саркоидоза се прие въз основа на клиниката и резултатите от образните методи. Трябва да се отбележи, че и двата случая са преди възникването на пандемията от SARS-CoV-2 и заболяването не следва да бъде интерпретирано.

Вероятността за развитие на БТЕ при саркоидоза е 1.4–3 пъти по-висока (6,7,16). Основната причина за връзката между двете заболявания е в процес на изясняване (8,17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите със саркоидоза са рискова група за развитие на БТЕ и трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено при наличие на положителни антифосфолипидни антитела, предходен епизод на венозна тромбоемболия и намалено съотношение на CD4/CD8 лимфоцити. Всички пациенти със саркоидоза и остро влошаване на дихателната функция, особено тези с тежко и хронично заболяване, трябва да бъдат внимателно изследвани за наличие на БТЕ поради потенциално фаталния характер на усложнението.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-9.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692-9.
3. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med 2004;117:19-25.
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):3-14.
5. Silvarino R, Danza A, Merola V, et al. Venous thromboembolic disease in systemic autoimmune diseases: An association to keep in mind. Autoimmune Rev 2012;12:289-94.
6. Crawshaw AP, Wotton CJ, Yeates DGR, Goldacre MJ, Ho L-P. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study. Thorax 2011;66(5):447–8.
7. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson E. Association of sarcoidosis with increased risk of VTE. A Population-Based Study, 1976 to 2013. Chest 2017;151(2):425-30.
8. Marc K, Bourkadi J, Benamor J, Iraqi G. Thoracic venous thrombosis in the course of sarcoidosis. Rev Mal Respir 2008;25:105–6.

9. Nagareddy P, Smyth SS. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease. Curr Opin hematol 2013;20:457-63.

10. Kolluri N, Elwazir MY, Rosenbaum AN, et al. Effect of Corticosteroid Therapy in Patients With Cardiac Sarcoidosis on Frequency of Venous Thromboembolism. Am J Cardiol 2021;149:112-8.

11. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. Hamostaseologie 2010;30(1):5-6, 8-9.

12. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. Int Angiol 2010;29:226-31.

13. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. Arthritis Care Res 2011;63(2):178-83.

14. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensiv Care Med 2020;46:2284–96.

15. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA 2011;305:391-9.

16. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2015;32(3):182-7.

17. Goljan-Geremek A, Geremek M, Puscinska E, Sliwinski P. Venous thromboembolism and sarcoidosis: Co-incidence or coexistence? Cent-Eur J Immunol 2015;40:477–80.

Адрес за кореспонденция:
Евгени Меков
Медицински университет – София
бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15
София, 1431
e-mail: e.mekov@medfac.mu-sofia.bg