

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Cauză rară de hipertensiune pulmonară severă

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sircu^{1*}, Victoria Jocot¹

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Dr. Victoria Sircu

Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Pacientă de 57 de ani, pensionară, nefumătoare, s-a adresat pentru dispnee la efort fizic minim, fatigabilitate cronică marcată, somnolență diurnă, insomnii, somn intrerupt asociat cu sforăit și perioade de apnee, nicturie (2-3 ori/noapte), cefalee matinală și xerostomie, dureri periodice în zona periumbilicală. Din anamnezic: obezitate din tinerețe (100 kg), hipertensivă de 7 ani, de peste 10 ani prezintă dereglări de somn și sforăit zgomotos. Examenul obiectiv evidențiază tegumente uscate, pastozitatea gambelor, acrocianoză ușoară (buze, gambe), obezitate cu IMC=47 kg/m² (m=118 kg, h=154 cm), circumferința gâtului de 43 cm, circumferința abdomenului – 140 cm, hernie ombilicală 3×4 cm, respirație nazală liberă, murmur vezicular diminuat, hemodinamică stabilă (FCC=68/min; TA=130/80 mmHg), scor Mallampati III [1] și 17 puncte pe scala somnolenței diurne Epworth [2].

Radiografia toracelui normală, ECG cu semne de supraîncărcare a ventriculului drept. EcoCG a arătat dilatarea ușoară a ambilor atrii (până la 56 mm), cu ventriculul stâng de dimensiuni normale și fracția de ejeție păstrată (50%), ventriculul drept (VD) dilatat mult (46 mm) și hipertensiune pulmonară severă (presiunea sistolică în artera pulmonară – 80 mmHg). SpO₂ în repaus 95%. Spirometric VEMS – 81%; CVF – 80%; VEMS/CVF – 109%, iar gazimetric, pH – 7,43; PaO₂ – 96 mmHg; PaCO₂ – 44 mmHg.

Întrebări:

1. Considerând datele anamnestice și examenul clinic, care sunt cauzele probabile ale hipertensiunii pulmonare?
2. Ce investigații sugerați pentru confirmare?
3. Care tratament este cel mai indicat?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

The rare cause of severe pulmonary hypertension

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sircu^{1*}, Victoria Jocot¹

¹Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Dr. Victoria Sircu

Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Female patient, aged 57, retired, non-smoking, presents dyspnea on exertion, at minimal effort, chronic severe fatigue, daytime sleepiness, insomnia, broken sleep associated with snoring and apneas, nocturia (2-3 times/night), morning headaches and xerostomia, periodic pain in the periumbilical region. From history: juvenile obesity (100 kg), hypertensive since the age of 50, presents sleep disturbances and noisy snoring for over 10 years. The physical examination reveals dry skin, mild inferior limbs edema, acrocyanosis (lips, legs), obesity with the BMI=47 kg/m² (m=118 kg, h=154 cm), neck girth – 43 cm, abdominal circumference – 140 cm, umbilical hernia 3×4 cm, free nasal breathing, diminished vesicular sounds, stable hemodynamics (HR=68 bpm; BP=130/80 mmHg), Mallampati III score [1] and 17 points on the Epworth Sleepiness Scale [2].

Chest X-ray was normal, ECG revealed signs of right ventricular strain. The EcoCG revealed slight dilation of both atria (up to 56 mm) with the left ventricle of normal dimensions and preserved ejection fraction (50%), severe right ventricle (RV) dilatation (46 mm) and severe pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure 80 mmHg). SpO₂ at rest is 95%. Spirometric and blood gases values are as follows FEV1 – 81%; FVC – 80%; FEV1/FVC – 109%, pH – 7,43; PaO₂ – 96 mmHg; PaCO₂ – 44 mmHg.

Questions:

1. Considering the anamnesic data and the physical examination, which are the probable causes of pulmonary hypertension?
2. What tests do you suggest for confirmation?
3. Which treatment is the most suitable?



Fig. 1 Dispozitiv pentru tratamentul cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

Aparatul în mod automat menține presiunea pozitivă continuă în căile aeriene. Acest fapt previne obstrucția căilor aeriene superioare în timpul somnului, funcționând ca o atelă pneumatică respiratorie, având, ca și mecanism, aplicarea, la acest nivel, de aer cu presiune pozitivă. AutoCPAP este un CPAP care are un algoritm propriu, inclus în memoria aparatului și care, pe baza unor informații asupra variațiilor fluxului de aer sau presiunii de la nivelul circuitului format de mască și tubulatură, identifică limitările de flux aerian (hipopneile sau apneile) și crește, progresiv, presiunea până la dispariția acestora, urmând a o scade, progresiv (dar nu la valori mai mici de 4 cm H₂O), în caz că acestea nu mai apar. La autoCPAP, se fixează o presiune de start, minimă (nu mai mica de 4 cm H₂O) și una maximă (sub 20 cm H₂O), între care aparatul menține presiunea utilă, conform algoritmului propriu. Presiunea pozitivă utilă variază de la o noapte la alta sau în cursul aceleiași nopți, în funcție de stadiul somnului. Aparatul autoCPAP are un card propriu de memorie, care înregistrează numărul de apnee, hipopneei reziduale. După descărcarea și citirea datelor cardului, medicul alege presiunea utilă, la care IAH este sub 10 pe oră.

Fig. 1 Device used for the continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

The machine automatically maintains the continuous positive pressure in the airways, which prevents the obstruction of upper airways during the sleep, functioning like a pneumatic respiratory splint, applying, at this level, air with positive pressure. AutoCPAP is a CPAP that has an own algorithm embedded in the memory of the machine and that, based on data about the variations of the airflow or of the pressure at the level of the circuit formed by a mask and tubes, decelerates the limits of airflow, hypopneas or apneas and progressively increases the pressure until they disappear, then progressively decreasing the pressure (not lower than 4 cm H₂O) if they do not appear. A minimal starting pressure is assigned to autoCPAP (not lower than 4 cm H₂O and not higher than 20 cm H₂O) for the device to maintain the optimal pressure according to its own algorithm. The positive pressure varies from one night to another or throughout the same night, depending on the stage of the sleep. AutoCPAP has its own memory card, which records the number of residual apneas and hypopneas. After downloading and analyzing the data from the card, the doctor chooses the pressure at which the AHI <10/hour.

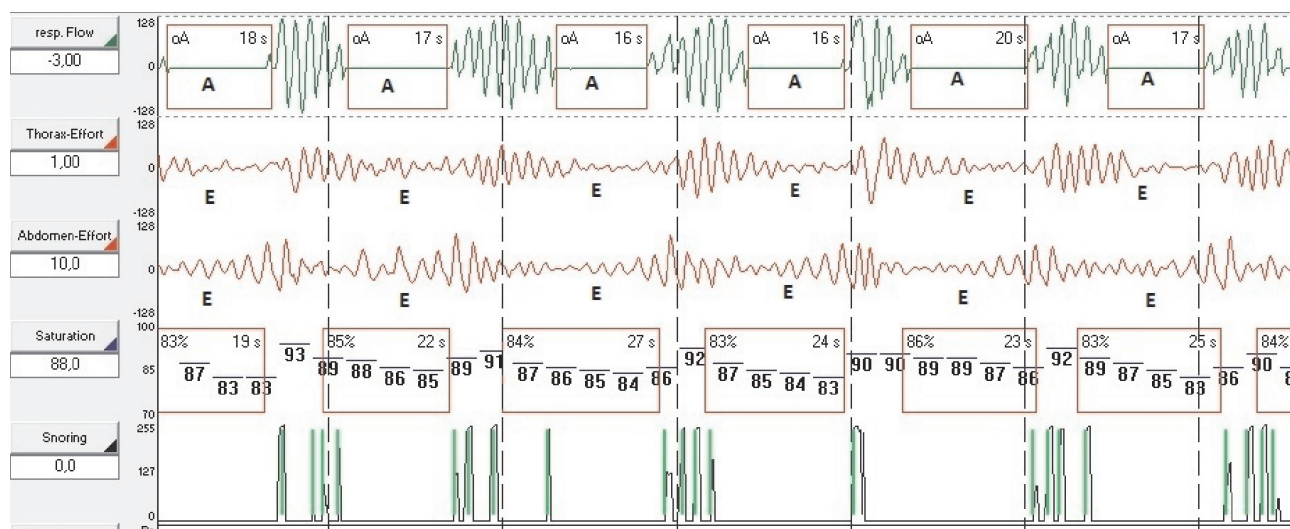


Fig. 2 (a) Înregistrare poligrafică. Consemnate mai multe episoade de sistare a fluxului oro-nazal cu durată peste 10 secunde – apnee (marcate cu A), însoțite de efort respirator prezent (marcate E pe traseul efortului abdominal și al efortului toracic), continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative (SpO₂ sub 84-85%).

Fig. 2 (a) Polygraphic recording. Multiple episodes of oro-nasal airflow cessation are recorded, lasting over 10 seconds – apneas (marked with A), accompanied by respiratory effort (marked with E on the trail of abdominal and thoracic efforts), persisting during the entire period of cessation of the airflow and associated with significant desaturations (SpO₂ below 84-85%).

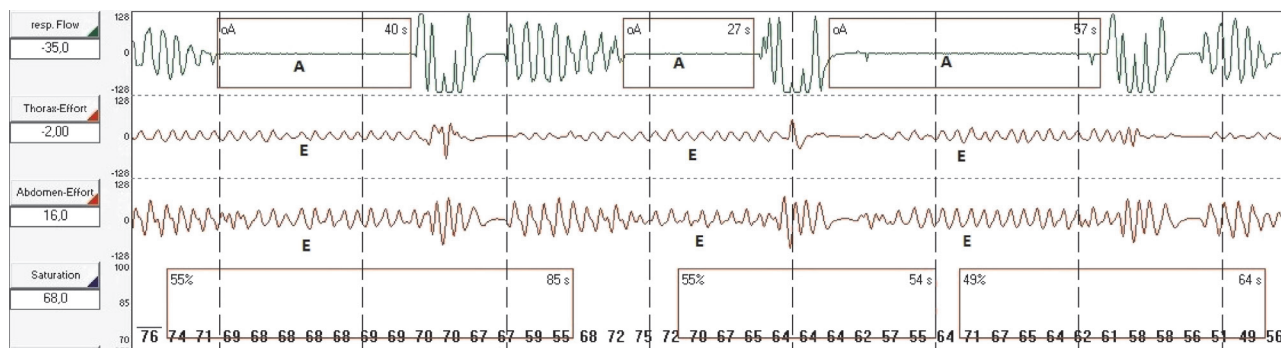


Fig. 2 (b) Înregistrare poligrafică din perioada somnului cu apnei (A) de durată mai mare (27-40-57 secunde), însoțite de efort respirator (E) și asociate cu desaturări foarte semnificative (până la 49%).

Fig. 2 (b) Polygraphic recording during the sleep with longer-lasting (27-40-57 seconds) apneas (A), accompanied by respiratory effort (E), and associated with highly significant desaturations (till 49%).

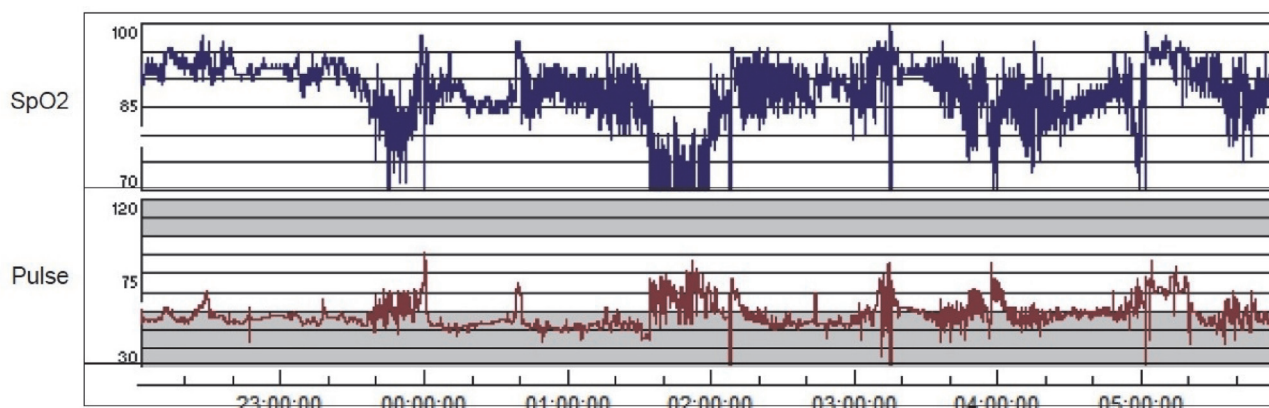


Fig. 3 (a) Traseul puls-oximetrie și frecvență cardiacă din timpul poligrafiei. De notat desaturările intermitente semnificative până la 70%, asociate cu tahicardie 90-100 bătăi pe minut.

Fig. 3 (a) Pulse oximetry and heart rate chart during the polygraphy. Significant intermittent desaturations up to 70%, associated with tachycardia 90-100 bpm, should be noted.

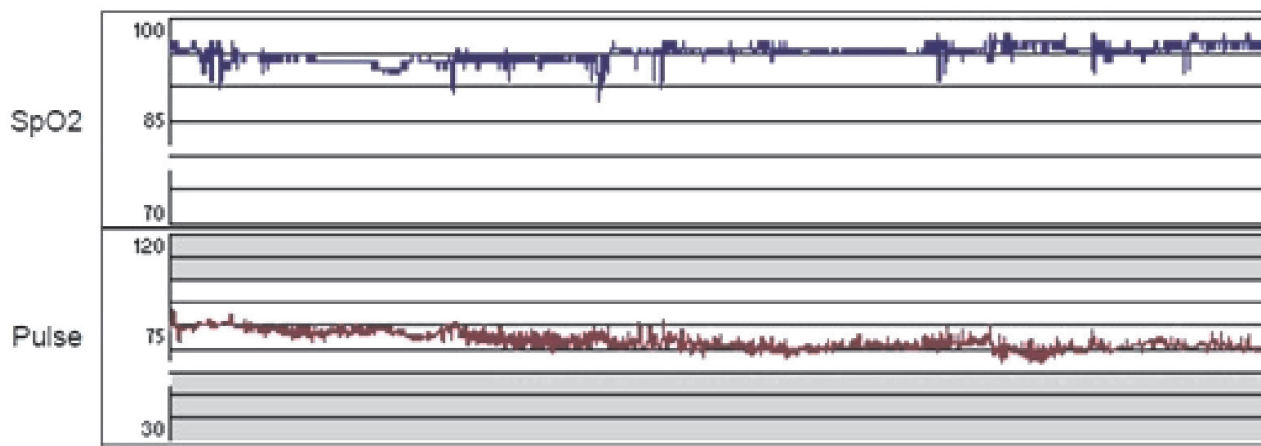


Fig. 3 (b) Traseul puls-oximetrie și frecvență cardiacă în timpul tratamentului cu presiune continuă în căile aeriene (CPAP). De notat saturația normală pe toată durata somnului.

Fig. 3 (b) Pulse oximetry and heart rate chart during the CPAP therapy. The normal saturation throughout the sleep should be noted.

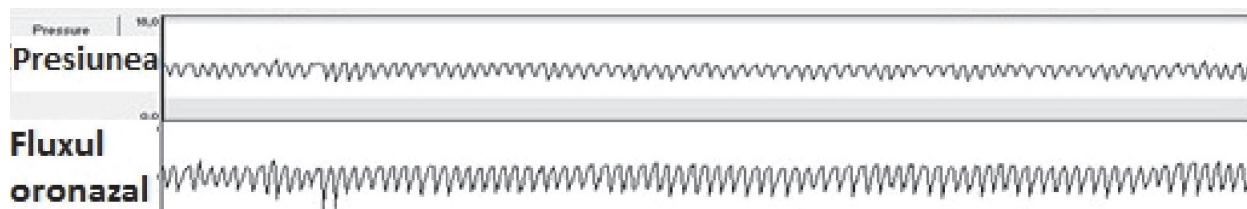


Fig. 4 Traseu din timpul titrării auto-CPAP (de notat normalizarea fluxului oro-nazal). La pacienta prezentată, prin poligrafie respiratorie repetată, a fost titrată o presiune medie de 7,5 cm H₂O (relativ joasă), capabilă să prevină evenimentele obstructive cu o toleranță bună a CPAP terapiei.

Fig. 4 Chart from the auto-CPAP titration (note the normalization of the oro-nasal airflow). At the repeated respiratory polygraphy, an average pressure of 7.5 cm H₂O was titrated (relatively low), capable to prevent obstructive events with a good tolerance of the CPAP therapy.

Răspunsuri:

1. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică

Prin examenul ecocardiografic s-au exclus șunturile intracardiace congenitale și HTP secundară afecțiunilor inimii stângi, iar testele funcționale respiratorii și radiografia toraceului infirmă afecțiunile pulmonare în calitate de factor etiologic. HTAP idiopatică este o afecțiune foarte rară și, de regulă, debutează la o vârstă mai tânără. Ar mai exista posibilitatea HTAP din hepatopatie oligosimptomatică, boli ale țesutului conjunctiv oculte, infecție HIV, dar cea mai probabilă este hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT), care reprezintă o patologie caracterizată prin remodelare vasculară pulmonară, ca și consecință a trombembolismului arterelor pulmonare mari. Incidența cumulată a HTPCT în primii doi ani după un episod tromboembolic simptomatic a fost raportată a fi cuprinsă în intervalul 0,1-9,0% [3]. Unii pacienți, în mod particular cei cu obstrucție vasculară unilaterală completă, pot avea, în repaus, o hemodinamică pulmonară normală, contrastând cu simptomatologia bolii; se consideră, totuși, că și acești pacienți au HTPCT, iar managementul lor este similar [3].

Sindromul de apnee obstructivă în somn

Pacienta prezintă manifestări evidente ale sindromului de apnee obstructivă în somn (SASO). Pacienții cu SASO frecvent dezvoltă în timpul somnului episoade de creștere a presiunii pulmonare. La pacienții cu SASO, instalarea hipertensiunii pulmonare semnalează un prognostic nefavorabil, influențând atât mortalitatea, cât și calitatea vieții. Mecanismul patogenetic cel mai probabil al HTP în relație cu SASO este hipoxemia, care induce, reflex, o creștere a presiunii în circulația pulmonară.

De regulă, SASO determină creșteri ușoare/moderate ale presiunii în artera pulmonară, în special, la persoanele fără afecțiuni pulmonare. Modificările sunt mai pronunțate la pacienții cu hipoxemie diurnă (din sindromul obezitate-hipoventilație sau din asocierea cu BPOC).

2. Investigații suplimentare recomandate:

- d-dimerii;
- dopplerografia vaselor membrelor inferioare;
- poligrafia cardio-respiratorie;
- testele pentru excluderea sindromului antifosfolipidic (anticorpi anticardiolipinici IgG și anticoagulantul lupic);
- testele de coagulare (proteina S, proteina C, antitrombina III).

Answers:

1. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

The EcoCG examination excluded congenital cardiac shunts and PHT secondary to left heart diseases, while the pulmonary function tests and the chest X-ray refute pulmonary diseases as an etiologic factor. Idiopathic PAH is a very rare disease and, usually, starts at a younger age. There could also be the chance of PAH due to oligosymptomatic liver disease, occult connective tissue diseases, the HIV infection, but the most probable is the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which is a disorder characterized by pulmonary vascular remodeling as a consequence of the thromboembolism of large pulmonary arteries. The cumulative incidence of CTEPH during the first two years following an episode of symptomatic thromboembolism was reported to be within the range 0.1-9.0% [3]. Some patients, particularly those with unilateral complete vascular occlusion, can have normal pulmonary hemodynamics at rest, contrasting with the symptoms of the disease; yet these patients are also considered to have CTEPH, and their management is similar [3].

The syndrome of obstructive sleep apnea

There are obvious manifestations of the obstructive sleep apnea syndrome (OSA) in this case. Patients with OSA present frequent episodes of increase of the pulmonary pressure during their sleep. The development of hypertension in patients with OSA means unfavorable prognosis, influencing both the mortality and the quality of life. The most presumptive pathogenetic mechanism of PHT associated with OSA is hypoxemia, which induces an increase of the pressure in the pulmonary circulation.

Usually, OSA determines slight/mild increases of pulmonary artery pressure, especially in people without pulmonary diseases. The changes are more obvious in patients with daily hypoxemia (from the obesity-hypoventilation syndrome or from associated COPD).

2. Suggested tests for confirmation:

- the d-dimers;
- lower limb vessels Doppler ultrasound;
- cardiorespiratory polygraphy;
- tests for antiphospholipid syndrome (anti-cardiolipin IgG antibodies and lupus anticoagulant);
- coagulation tests (protein S, protein C, antithrombin III).

3. Odată ce un pacient a fost diagnosticat cu SASO, cu un IAH ce depășește 15 evenimente pe oră sau mai mare de 5, dar cu somnolență excesivă diurnă și/sau comorbidități cardiovasculare, are indicația pentru tratamentul cu presiune pozitivă continuă. Terapia constă în utilizarea unui aparat numit CPAP (l. engl. *continuous positive airway pressure*), care furnizează aer cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene printr-un ansamblu de tubulatură și mască (Figura 1).

Comentarii

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică a fost exclusă în baza d-dimerilor negativi, testelor pentru sindromul antifosfolipidic, dopplerografiei normale a vaselor membrului inferior.

La pacienta prezentată, pe traseul poligrafiei respiratorii (Figurile 1a și 1b), au fost înregistrate mai multe episoade de sistare a fluxului oro-nazal, cu durata peste 10 secunde (apnee), însoțite de efort respirator prezent, continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative. A fost stabilit diagnosticul de Sindrom de apnee/hipopnee obstructivă în somn, forma severă, cu Index de Apnee Hipopnee (IAH) de 69 pe oră de înregistrare, cu hipoxemie nocturnă severă intermitentă, în strânsă corelație cu evenimentele respiratorii, având un Index de Desaturare (ID) de 61 pe ora de înregistrare. SpO₂ medie nocturnă: 87%; SpO₂ minimă: 49%; SpO₂<90% timp de 4 ore 20 minute.

A fost efectuată titrarea cu aparatul autoCPAP (reglarea presiunii la care sunt supimate apneile/hipopneile în toate stadiile somnului). S-a obținut o titrare optimă, cu un indice IAH restant de 2,9/oră (Figurile 3 și 4), la o presiune medie de 7,5 cm H₂O. SpO₂ medie nocturnă 94%; SpO₂ minimă: 89%. La evaluarea pacientei la 1 lună de terapie cu CPAP, complianța foarte bună – 100%, cu o medie de utilizare a aparatului de 8 ore 20 minute în 24 de ore. Scala de evaluare a somnolenței Epworth a aratat un scor de 5 puncte. Pacienta a slăbit cu 10 kg.

Majoritatea pacienților cu SASO nu primesc un diagnostic cert și nu sunt tratați la timp [4]. Confirmarea prezenței HTP la pacienții cu SASO este extrem de importantă din mai multe motive: (1) SASO este asociat cu o mortalitate mai mare la pacienții cu HTP față de cei fără HTP; (2) o modalitate specifică de tratament trebuie efectuată în SASO; (3) trebuie să se determine o posibilă coexistență a unei alte etiologii a HTP, care poate necesita o strategie de management diferit.

În cazul pacienților diagnosticați cu HTP, poligrafia cardiorespiratorie/polisomnografia trebuie să reprezinte o etapă obligatorie în evaluare, înainte ca diagnosticul de HTP să fie afirmat. Poligrafia cardiorespiratorie este o metodă simplă, ieftină și puțin laborioasă, folosită pentru diagnosticul SASO, identificând la fel de sigur ca și polisomnografia prezența și caracterul apneilor sau hipopneilor. Se realizează prin înregistrarea continuă, pe durata unei nopți, a fluxului aerian oro-nazal sau nazal, a sforăitului, mișcărilor respiratorii și abdominale, a pulsoximetriei (SpO₂) și alurei ventriculare, a poziției corpului.

Scopul tratamentului SASO este menținerea deschisă a căilor aeriene superioare (CAS) în timpul somnului, suprimarea apneelor, hipopneelor, microtrezirilor și hipoventilației în toa-

3. Once a patient is diagnosed with OSA, with the AHI of over 15 events per hour or more than 5, but with excessive daytime sleepiness and/or cardiovascular comorbidities, he is suitable for treatment with continuous positive airway pressure (CPAP): a machine is delivering air with continuous positive pressure into the airways through a combination of tubes and a mask (Figure 1).

Comments

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension was excluded based on the negative d-dimers, the tests for the antiphospholipid syndrome, and the normal results of the lower limb vessels Doppler examination.

The patient's respiratory polygraphy (Figures 2a and 2b) shows multiple episodes of oro-nasal airflow cessation, lasting over 10 seconds (apneas), accompanied by respiratory effort, persisting during the entire period of cessation of the airflow and associated with significant desaturations. The diagnosis of Severe Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome was made, with an Apnea Hypopnea Index (AHI) 69/hour of recording, with severe nocturnal intermittent hypoxemia, closely correlated with the respiratory events, with an Oxygen Desaturation Index (ODI) 61/hour of recording. Average nocturnal was SpO₂ – 87%; minimal SpO₂ – 49% and SpO₂<90% – 4 hours 20 minutes.

The patient has undergone titration with the autoCPAP machine (automatic adjusting of pressure at which the apneas/hypopneas are suppressed in all sleep stages). An optimal titration was achieved, with a residual AHI of 2.9/hour (Figures 3 and 4), at an average pressure of 7.5 cm H₂O. Average nocturnal SpO₂ – 94%; minimal SpO₂ – 89%. At the follow-up visit after 1 month of CPAP therapy, according to memory card the patient's compliance is very good – 100%, with an average usage of 8 hours 20 minutes/24 hours. The Epworth Sleepiness Scale showed a score of 5 points. The patient lost 10 kg.

Most of the patients with OSA are not diagnosed correctly and are not treated in time [4]. Confirmation of PHT in patients with OSA is extremely important for many reasons: (1) OSA is associated with a higher mortality in patients with PHT, compared to those without PHT; (2) a specific way of treatment must be established in OSA; (3) a possible coexistence of another etiology of PHT, which may require a different management strategy, must be pointed out. In the case of patients diagnosed with PHT, the cardiorespiratory polygraphy/polisomnography must be a compulsory step in the evaluation, prior to declaring the diagnosis of PHT. The cardiorespiratory polygraphy is a simple, cheap and less laborious method, used for the diagnosis of OSA, identifying just as accurately the presence and the features of apneas and hypopneas. It is achieved by continuous recording, during one night, of the oro-nasal or nasal airflow, snoring, respiratory and abdominal movements, pulse oximetry (SpO₂) and ventricular rate, the body posture.

The purpose of the treatment of OSA is to maintain the upper airway (UA) open during the sleep, to suppress apneas, hypopneas, micro-awakenings and hypoventilation in all the stages of sleep, to stabilize the curve of nocturnal oximetry, and to abolish snoring. The CPAP therapy must last at least

te stadiile somnului, stabilizarea curbei oximetriei nocturne, abolirea sforăitului. Terapia cu CPAP trebuie să fie de minimum 4-6 ore pe noapte pentru a fi eficientă prin reducerea somnolenței, a evenimentelor cardiovasculare și creșterea calității vieții [3].

Există multiple studii care au demonstrat scăderea nivelului presiunii pulmonare după inițierea CPAP, dar rezultatele sunt discordante în alte serii de pacienți [5]. Efectele sunt dependente de valorile inițiale ale presiunii în circulația pulmonară, precum și de coexistența inițială a disfuncției diastolice a ventricolului stâng.

4-6 hours per night in order to be efficient in the reduction of sleepiness and cardiovascular events, as well as the improvement of the quality of life [3].

There are many studies that proved the reduction of pulmonary pressure levels after starting CPAP, but the results are inconsistent in other series of patients [5]. The effects depend on the baseline values of pressure in the pulmonary circulation, as well as the initial coexistence of the left ventricular diastolic dysfunction.

Referințe / references

1. Mallampati S., Gatt S., Gugino L., Desai S., Waraksa B., Freiburger D. *et al.* A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 1985; 32 (4): 429-34.
2. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991; 14 (6): 540-5.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2015.
4. Kholdani C., Fares W., Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulmonary Circulation*, 2015; 5 (2): 220-7.
5. Sun X., Luo J., Xiao Y. Continuous positive airway pressure is associated with a decrease in pulmonary artery pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Respirology*, 2014; 19 (5): 670-4.