

Ενδοπερικαρδιακή Ενστάλαξη Σισπλατίνης σε Υποτροπιάζον Μετεμφραγματικό Καρδιακό Επιπωματισμό

**Ν. ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΤΣΙΑΜΠΑΛΗΣ
Δ. ΜΑΡΙΤΣΑ, Ι. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ
Δ. ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ**

Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Τρικάλων

Η περικαρδίτιδα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (σύνδρομο Dressler) είναι μια μορφή φλεγμονώδους περικαρδιακού συνδρόμου που σπάνια εμφανίζεται (<1%) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εκδηλώνεται κλινικά ως εμπύρετη κατάσταση καθυστερημένης έναρξης (συνήθως 1-2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου), πιθανώς δευτερογενής, που οφείλεται σε ανοσολογικής αιτιολογίας προσβολή του περικαρδίου οφειλόμενη στο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το σύνδρομο Dressler μπορεί σπάνια να περιπλέκεται με παρατεταμένη νοσηλεία του ασθενή, συχνότερες υποτροπές της περικαρδιακής συλλογής τον καρδιακό επιπωματισμό και την συμπιεστική περικαρδίτιδα. Μεταξύ αυτών, ο καρδιακός επιπωματισμός είναι η πιο επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή. Η θεραπεία του οποίου θα μπορούσε να γίνει εξαιρετικά δύσκολη, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες.

Παρουσιάζεται περίπτωση ενός ασθενούς με υποτροπιάζουσα συμπτωματική μετεμφραγματική περικαρδιακή συλλογή, στην οποία δεν μπορούσε να χορηγηθεί η ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή λόγω ενεργού αιμορραγίας του πεπτικού. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με ενδοπερικαρδιακή ενστάλαξη του χημειοθεραπευτικού - κυτταροστατικού παράγοντα, σισπλατίνης. Από την εμπειρία μας, αυτή η παρέμβαση μπορεί να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση του καρδιακού επιπωματισμού μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, όταν η ενδεδειγμένη ιατρική θεραπεία δεν μπορεί να γίνει ανεκτή και η άμεση χειρουργική επέμβαση δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται.

Παρουσίαση Περιστατικού

Άνδρας ηλικίας 76 ετών με ατομικό αναμνηστικό παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, αρτηριακής υπέρτασης και ιστορικό πρόσφατου πρόσθιου εμφράγματος του μυοκαρδίου από 3 εβδομάδων προ της προσέλευσης (για το οποίο είχε εμφυτευτεί ένα Bare Metal Stent στον πρόσθιο κατόντα) προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου μας με προκάρδιο άλγος, μέλαινες κενώσεις, δεκατική πυρετική κίνηση, ταχυκαρδία, υπόταση και ανουρία. Ο ασθενής ελάμβανε ήδη DAPT + Warfarin, με ασπιρίνη (100 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg) και Warfarin 2 mg / ημέρα.

Το ΗΚΓ ανέδειξε φλεβοκομβική ταχυκαρδία και παθολογικά Q-κύματα στις προκάρδιες απαγωγές, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις νέου οξέου στεφανιαίου συνδρόμου.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αναιμία (Hct = 22%, Hb = 6,8 g / dL), μειωμένο ινωδογόνο (0,08 g / L), ήπια παρήταση του INR (2.4) και ευρήματα πιθανής παρόξυνσης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ουρία = 68 mg / dL, κρεατινίνη = 2.1 mg / dL). Τα συμπτώματα αρχικά αποδόθηκαν στην αιμορραγία του πεπτικού και την επακόλουθη αιμορραγική καταπληξία.

Ωστόσο, τα κλινικά σημεία (διατεταμένες σφαγίτιδες, μειωμένη ένταση S1, S2, εισπνευστική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης > 10mmHg) καταδείκνυαν καρδιακό επιπωματισμό.¹ Η υπερηχοκαρδιογραφία επιβεβαίωσε τη διάγνω-

Λέξεις Ευρετηρίου:

Περικαρδιακή συλλογή, Επιπωματισμός

Αθανάσιος Τσιάμπαλης

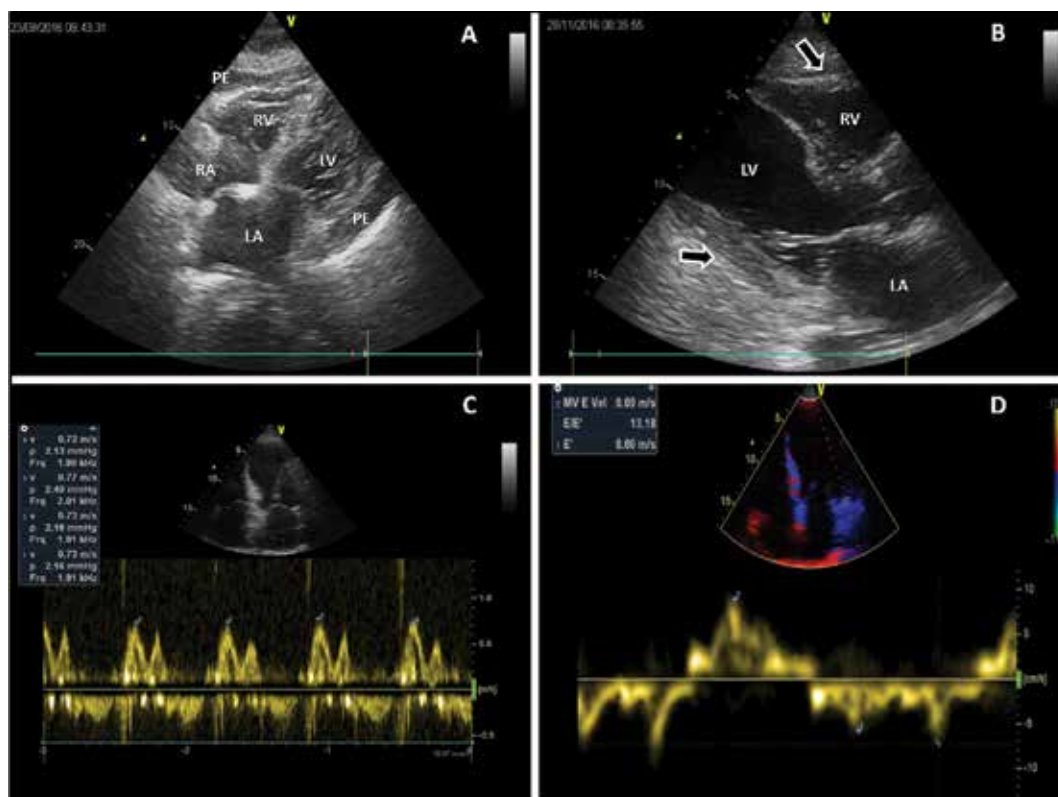
Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Τεώ 74, Γαλάτσι, ΤΚ:11146, Αθήνα

Τηλ.: +30 6947032203

E-mail: thantsab@gmail.com



Εικόνα. Α. Υποξιοφειδική λήψη που καταδεικνύει την παρουσία περικαρδιακής συλλογής (εικόνα μετά την περικαρδιοκέντηση διάσωσης). Β. λήψη παραστερνικού επιμήκη άξονα που καταδεικνύει την πλήρη εξάλειψη της περικαρδιακής συλλογής (βέλη), υπερηχογραφική μελέτη 2 μήνες κατόπιν της ενστάλαξης σισπλατίνης. C,D. Διαμτροειδική ροή και έλεγχος της κίνησης της μιτροειδικής συσκευής με ιστικό Doppler που καταδεικνύει διαστολική δυσλειτουργία ψευδοφυσιολογικού τύπου με μετρίως αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της LV ($E/E' = 13$, χωρίς να παρατηρείται κανένα εύρημα συμβατό με συμπιεστική περικαρδίτιδα, όπως φαίνεται από την αναπνευστική ήπια διακύμανση του κύματος E.
PE = pericardial effusion, RV = right ventricle, RA = right atrium, LV = left ventricle, LA = left atrium

ση, αποκαλύπτοντας σημαντική μετεμφραγματική περικαρδιακή συλλογή (σύνδρομο Dressler)² που προκαλεί διαστολικό collarsus της δεξιάς κοιλίας, ενώ η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ήταν σαφώς επηρεασμένη με κλάσμα εξώθησης 32% και παρουσία ανευρυσματικής διάτασης της κορυφής. Η κλοπιδογρέλη και η βαρφαρίνη διακόπτονται και πραγματοποιείται περικαρδιοκέντηση διάσωσης (1η περικαρδιοκέντηση), η οποία απέδωσε 600 mL αιμορραγικού υγρού.

Ωστόσο, η επακόλουθη φαρμακευτική θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και κολχικίνη² διακόπηκε σύντομα λόγω υποτροπής της αιμορραγίας του πεπτικού και αιμοδυναμική κατέρρευση του ασθενούς με αποτέλεσμα την ταχεία υποτροπή της περικαρδιακής συλλογής με εκ νέου συμπτωματολογία καρδιακού επιπωματισμού (Εικόνα 1Α). Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας του πεπτικού αναβλήθηκε λόγω της κρίσιμης κλινικής κατάστασης του ασθενούς

και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.³ Κατά συνέπεια, προγραμματίστηκε νέα περικαρδιοκέντηση (περικαρδιοκέντηση-2) με σκοπό την εκτεταμένη περικαρδιακή παροχέτευση, σε συνδυασμό με ενδοπεριτοναϊκή ενστάλαξη του χημειοθεραπευτικού παράγοντα σκλήρωσης cisplatin.⁴⁻⁶

Το πρωτόκολλο θεραπείας εγκρίθηκε από την Ηθική και Εκπαιδευτική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων και ο ασθενής έδωσε γραπτή συγκατάθεση. Πραγματοποιείται 2η περικαρδιοκέντηση και ο καθετήρας παρέμεινε σε για τρεις συνεχόμενες ημέρες.⁵ Μετά την αποχέτευση περίπου 500mL περικαρδιακού υγρού την 1η ημέρα, ο καθετήρας διατηρήθηκε. Την 2η ημέρα, παροχετεύθηκαν ακόμη 60 mL υγρού και χορηγήθηκε Cisplatin (10 mg σε 20 mL φυσιολογικό ορό) στον περικαρδιακό σάκο και με παράλληλη απόφραξη του καθετήρα παροχέτευσης. Την 3η ημέρα, η αναρρόφηση απέδωσε μόνο 10 mL υγρού, ακόλουθως επαναχο-

ρηγήθηκαν ακόμη 10 mg Cisplatin και ο καθετήρας απομακρύνθηκε.

Κατά τις ακόλουθες ημέρες νοσηλείας του ασθενούς παρατηρείται σταδιακή κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση, με παράλληλη βελτίωση και της νεφρικής λειτουργίας.

Η αιμορραγία του πεπτικού αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με μεταγγίσεις συμπηκνωμένων ερυθρών και παντοπραζόλη (40 mg δύο φορές την ημέρα για 8 ημέρες, κατόπιν 40 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως). Ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει 100 mg ημερησίως ασπιρίνης καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του για μειωθεί η πιθανότητα θρόμβωσης του stent.⁷ Δέκα ημέρες μετά την 2η περικαρδιοπαρακέντηση, γίνεται επανέναρξη της Βαρφαρίνης και της κλοπιδογρέλης 75mg με σκοπό την συμπλήρωση 3 μηνών τριπλής αντιπηκτικής αγωγής.⁷

Οι συστηματικοί επανέλεγχοι του ασθενούς με διαθωρακικό υπέρηχο κατέδειξαν σταδιακή μείωση της περικαρδιακής συλλογής, η οποία εξαλείφθηκε πλήρως εντός περιόδου 2 μηνών (Σχήμα 1B-D). Ο ασθενής έως προσφάτως που επανελέγχθηκε σε επίπεδο τακτικού ιατρού ήταν πλήρως ασυμπτωματικός, χωρίς παρουσία περικαρδιακού υγρού, ενώ πλέον λαμβάνει διπλή αντιπηκτική αγωγή με Κλοπιδογρέλη 75 mg και Βαρφαρίνη.

Συζήτηση

Η μετεμφραγματική περικαρδίτιδα (σύνδρομο Dressler) είναι μια μορφή φλεγμονώδους περικαρδιακού συνδρόμου καθυστερημένης έναρξης, που παρατηρείται συνήθως 1-2 εβδομάδες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹ Το σύνδρομο Dressler είναι πλέον σπάνιο (<1%) στην εποχή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και η παρουσία του μπορεί να αντανακλά σε μεγαλύτερο μέγεθος εμφράγματος ή σε καθυστερημένη επαναγγείωση.¹ Θεωρείται ότι έχει αυτοάνοση παθογένεση οφειλόμενη στην περικαρδιακή βλάβη που προκαλείται δευτεροπαθώς από την μυοκαρδιακή νέκρωση. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί όταν παρουσιάζεται ασθενής είτε με είτε χωρίς πυρετική κίνηση ακολούθως του έμφραγματος του μυοκαρδίου, η οποία συνδυάζεται με επανεμφάνιση προκαρδίου άλγους, ακρόαση περικαρδιακής τριβής, ευρήματα συμβατά με καρδιακό επιπωματισμό και αυξημένους δείκτες φλεγμονής.¹

Η ενδοκαρδιακή ενστάλαξη της σισπλατίνης, ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα με τοπικές σκληρυντικές ιδιότητες, έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως εκτενώς στη θεραπεία κακοήθων περικαρδιακών συλλογών τόσο από εμάς^{6,9} όσο και από άλλους συναδέλφους.^{4,5} Το σκεπτικό για τη χρήση

του είναι να αποτρέψει την επανασυσσώρευση της συλλογής μετά την παροχέτευση αυτής, μέσω της σύμπτυξης του περίσπλαχνου και περιτόνου πετάλου του περικαρδίου.¹ Ωστόσο, σε μη νεοπλασματικής αιτιολογίας καρδιακό επιπωματισμό, το πιθανό όφελος της περικαρδιακής σκλήρυνσης με σισπλατίνη είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστο.⁸ Στον μοναδικό ασθενή μας με μη νεοπλασματικής αιτιολογίας καρδιακό επιπωματισμό και στεφανιαία νόσο, αρκετοί παράγοντες ευνόησαν την επιλογή της σισπλατίνης ως τοπικού παράγοντα σκληρύνσεως.

Πρώτα απ' όλα, τα δεδομένα που προέρχονται από νεοπλασματικής αιτιολογίας συλλογές αναφέρουν αξιοσημείωτα υψηλά θετικά αποτελέσματα θεραπείας, λιγότερες υποτροπές και εξαιρετικά σπάνια ισχαιμία του μυοκαρδίου που σχετίζεται με την σισπλατίνη.^{4,6,9-11} Επιπλέον, ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι η ενδοπερικαρδιακή θεραπεία με σισπλατίνη δεν προκαλεί πόνο ούτε επηρεάζει το συστηματικό αιματολογικό προφίλ, καθώς απορροφάται ελάχιστα από το περικάρδιο.⁶ Επιπλέον, σε αντίθεση με άλλους παράγοντες σκληρύνσεως, δεν έχει συσχετιστεί με υπερβολική σκλήρυνση του περικαρδίου, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως η συμπίεστική περικαρδίτιδα.⁶ Τέλος, εκτός από την προαγωγή της επιτυχούς σύμπτυξης, οι ανοσοδιαμορφωτικές επιδράσεις της σισπλατίνης ενδέχεται να αντιτίθενται στον ανοσομεσολαβούμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό του συνδρόμου Dressler και να αποτρέπουν την επανασυσσώρευση υγρού στο περικάρδιο.¹²

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, το περιστατικό που σας παρουσιάζουμε είναι το πρώτο που υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα (όσον αφορά την κλινική ανακούφιση και την πρόληψη της υποτροπής) και την ασφάλεια της ενδοπερικαρδιακής έγχυσης σισπλατίνης σε έδαφος συμπτωματικού συνδρόμου Dressler.

Βεβαίως, οι αναφορές περιστατικών μπορεί να έχουν μικρότερη κλινική αξία στην προώθηση της επιστημονικής γνώσης και στην αναθεώρηση των τρεχόντων θεραπευτικών αλγορίθμων σε σπάνιες ασθένειες.

Ωστόσο, η σπάνια περίπτωση μας αποδεικνύει ότι η εκτεταμένη περικαρδιακή παροχέτευση με την χρήση καθετήρα σε συνδυασμό με την σκλήρυνση που προκαλείται από την σισπλατίνη μπορεί να έχει κλινική αξία στη ρύθμιση του απειλητικού για τη ζωή καρδιακού επιπωματισμού, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρές συνοσηρότητες και επιπλοκές που δεν μπορούν να ανεχθούν χειρουργικές παρεμβάσεις.

Φυσικά, προτού προταθεί μια τέτοια προσέγγιση, θα ήταν χρήσιμη μια μεγαλύτερη και προοπτική

αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εφαρμογής της σισπλατίνης στην αντιμετώπιση του μη νεοπλασματικής αιτιολογίας καρδιακού επιπωματισμού.

Βιβλιογραφία

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318. Epub 2015 Aug 29.
2. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(14):1498-1506.
3. Al-Ebrahim F, Khan KJ, Alhazzani W, Alnemer A, Alzahrani A, Marshall J, Armstrong D. Safety of esophagogastroduodenoscopy within 30 days of myocardial infarction: a retrospective cohort study from a Canadian tertiary centre. *Can J Gastroenterol*. 2012 Mar;26(3):151-4.
4. Maher ER, Buckman R. Intrapericardial installation of bleomycin in malignant pericardial effusion. *Am Heart J*. 1986;111(3):613-614.
5. Oida T, Mimatsu K, Kano H, et al. Pericardiocentesis with cisplatin for malignant pericardial effusion and tamponade. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 14;16(6):740-4.
6. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katseas GP. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(5):324-329.
7. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:1082-1115.
8. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:587-610.
9. Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. *Lung Cancer*. 2011;72(3):340-347.
10. Lestuzzi C, Viel E, Sorio R, Meneguzzo N. Local chemotherapy for neoplastic pericardial effusion. *Am J Cardiol*. 2000 Dec 1;86(11):1292.
11. Maisch B, Ristić AD, Pankuweit S, Neubauer A, Moll R. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J*. 2002 Oct;23(20):1625-31.
12. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014 Jan; 21(1): 15-25.

Intrapericardial Cisplatin Instillation in Recurrent Postinfarction Cardiac Tamponade

N. Platogiannis, A. Tsiampalis, D. Maritsa, I. Papanikolaou, D. Platogiannis

Dressler syndrome post myocardial infarction is an entity potentially related with recurrent pericarditis and occasionally evolving in tamponade.

In the case presented with serious pericarditis complications and concomitant gastrointestinal bleeding predisposition, intrapericardial infusion of cisplatin contributed to the elimination of reactive pericarditis and subsequent hemodynamic stability.

Keywords: Dressler's syndrome; cardiac tamponade; cisplatin; intrapericardial instillation