

Casi clinici

Somministrazione di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante in bolo durante rianimazione cardiopolmonare nell'embolia polmonare massiva complicata da arresto cardiaco. Descrizione di due casi e revisione della letteratura

Claudio Moretti, Francesco De Felice*, Antonio Mazza**, Francesco Pinneri**

U.O. A.D.U. di Cardiologia, A.S.O. San Giovanni Battista "Molinette", Torino, *U.O. di Cardiologia Interventistica, A.S.O. San Camillo-Forlanini, Roma, **U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, ASL 7, Chivasso (TO)

Key words:

Cardiopulmonary resuscitation;
Pulmonary embolism;
rt-PA (Recombinant tissue-type plasminogen activator);
Sudden cardiac death.

In the early phase of fulminant pulmonary embolism mortality is extremely high, with 50% of all deaths occurring within 2 hours after the onset of symptoms.

We describe 2 cases of massive pulmonary embolism accompanied by cardiac arrest requiring cardiopulmonary resuscitation. The patients received 100 mg of recombinant tissue-type plasminogen activator in bolus injection and showed a definite improvement in the clinical-hemodynamic status.

In our opinion, bolus lysis made a definitive contribution to the success of resuscitation.

Several other case reports and small series showed successful treatment of pulmonary embolism during similar circumstances using high-dose bolus injection of thrombolytic agents.

We conclude that bolus administration of thrombolytic agents during cardiopulmonary resuscitation for massive pulmonary embolism may be an acceptable and successful technique, available also in community hospitals.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (5): 420-423)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 28 novembre 2002; nuova stesura il 10 febbraio 2003; accettato il 14 febbraio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Moretti

Via Bonaccini, 32
10034 Chivasso (TO)
E-mail:
drclamore@yahoo.it

Introduzione

Secondo Anderson et al.¹, l'incidenza di embolia polmonare (EP) fatale in pazienti ospedalizzati può raggiungere il 12% del totale dei decessi intraospedalieri.

Tuttavia, in base ai dati di alcune serie autoptiche^{2,3} solo un terzo degli episodi embolici sono stati clinicamente diagnosticati *antemortem*.

Vi è evidenza del fatto che almeno la metà dei pazienti che decedono per EP durante il ricovero in ospedale muore entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi: in questi pazienti, in effetti, la morte improvvisa è la prima ed unica manifestazione di un'EP massiva e, paradossalmente, non è nota quale sia la migliore strategia terapeutica, in quanto questo sottogruppo è stato sistematicamente escluso da tutti gli studi randomizzati fino ad ora condotti.

Vengono di seguito presentati 2 casi clinici in cui l'arresto cardiaco per asistolia è stata la prima manifestazione di EP massiva. Durante la rianimazione cardiopolmo-

nare (RCP) è stato confermato mediante ecocardiografia transtoracica il sospetto diagnostico di EP massiva, sulla base del riscontro di segni ecografici di sovraccarico acuto di pressione del ventricolo destro, ed è stata somministrata con successo una terapia trombolitica.

Viene quindi presentata una rassegna dei casi di somministrazione di terapia trombolitica durante RCP presenti in letteratura.

Descrizione dei casi

Caso 1. Una donna di 70 anni, obesa, portatrice nota di insufficienza mitralica lieve da prolasso, accusava nei 2 mesi antecedenti il ricovero dispnea per sforzi ordinari e cardiopalmo, con documentazione di flutter atriale e di fibrillazione atriale parossistica, regredita in un caso con amiodarone endovena. Al controllo ecocardiografico si evidenziava insufficienza mitralica grave da prolasso del lembo anteriore

mitralico per rottura cordale con eversione del lembo; l'atrio sinistro non era significativamente dilatato e la funzione sistolica del ventricolo sinistro era normale. Le cavità destre risultavano nei limiti e la pressione sistolica derivata in arteria polmonare risultava di 15 mmHg.

Data la severità del vizio mitralico la paziente veniva quindi ricoverata per l'esecuzione di cateterismo cardiaco per via percutanea arteriosa e venosa femorale destra che dimostrava l'assenza di lesioni coronariche significative ed un normale regime pressorio polmonare. La procedura risultava complicata da crisi vagale e formazione di circoscritto ematoma sottocutaneo nella sede dell'accesso vascolare senza anemizzazione, che richiedeva una medicazione compressiva protratta per 6 ore; per tale motivo la cineventricolografia sinistra veniva eseguita il giorno successivo. La paziente rimaneva pertanto allettata per 36 ore consecutive.

La mattina seguente il completamento dell'esame, durante l'iniziale mobilizzazione, si osservava l'insorgenza di episodio sincopale per asistolia. Per tale motivo la paziente veniva sottoposta a RCP e ad intubazione oro-tracheale. Un ecocardiogramma eseguito durante massaggio cardiaco evidenziava una cospicua dilatazione del ventricolo destro in assenza di ripresa elettromeccanica all'atropina e adrenalina inizialmente somministrate. Dopo circa 10 min di RCP venivano somministrati 100 mg di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) in 15 min attraverso l'accesso venoso giugulare con comparsa quasi immediata di attività elettrica e meccanica.

Nell'ora successiva all'infusione del trombolitico si osservava lo sviluppo di un imponente ematoma nella sede dell'accesso femorale con severa anemizzazione che richiedeva espansione volêmica mediante cristalloidi e l'infusione di otto sacche di emazie concentrate.

Oltre ad un incremento patologico del D-dimero e della latticodeidrogenasi, veniva osservato all'elettrocardiogramma la presenza di verticalizzazione dell'asse elettrico, e all'ecocardiogramma di controllo, una parziale riduzione della dilatazione ventricolare destra in presenza di una pressione sistolica derivata in arteria polmonare di 45 mmHg. La scintigrafia polmonare non veniva eseguita perché non disponibile nel nostro Ospedale e per le condizioni cliniche della paziente, che da un lato scoraggiavano il trasporto presso un'altra struttura, e dall'altro risultavano pienamente compatibili con l'ipotesi diagnostica di EP.

La paziente è stata estubata in terza giornata e dimessa in terapia con warfarin, nadololo ed enalapril in buon compenso ed in assenza di reliquati neurologici clinicamente obiettabili.

Caso 2. Una donna di 75 anni, obesa, ipertesa, diabetica di tipo 2, veniva ricoverata in unità coronarica per infarto miocardico acuto inferiore e sottoposta a terapia trombolitica (inclusione nello studio randomizzato ASSENT-2). Il decorso clinico risultava complicato

dalla comparsa in prima giornata di fibrillazione atriale intermittente con bassa penetrazione ventricolare, per cui veniva posizionato un pacemaker temporaneo per via transvenosa giugulare interna destra. In ottava giornata la paziente veniva sottoposta ad indagine emodinamica per via percutanea arteriosa femorale destra (con riscontro di stenosi critica della coronaria discendente anteriore distale, subcritica della coronaria destra prossimale e lieve riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra) e a studio elettrofisiologico (via percutanea transvenosa femorale destra) risultato nella norma. Dopo la procedura la paziente veniva sottoposta a medicazione compressiva per 6 ore e mobilizzata dopo 12 ore.

In quindicesima giornata la paziente accusava improvvisamente dispnea e dolore toracico con successiva sincope per asistolia documentata all'elettrocardiogramma.

Malgrado la pronta esecuzione delle manovre rianimatorie e dell'intubazione oro-tracheale non si otteneva il ripristino dell'attività cardiaca, per cui, documentata ecocardiograficamente una grave dilatazione del ventricolo destro, dopo circa 20 min di soccorso veniva deciso di somministrare rt-PA alla dose di 100 mg in bolo (15 min circa) seguito da eparina endovena e si assisteva alla comparsa di fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare con aspetto a blocco di branca destra. Il controllo ecocardiografico eseguito durante l'infusione di trombolitico (Fig. 1) mostrava, oltre alla dilatazione delle sezioni destre, ecocontrasto spontaneo in atrio destro e ventricolo destro, ipocinesia del ventricolo destro con movimento paradossale del setto interventricolare ed incremento del regime pressorio polmonare (la pressione polmonare sistolica derivata era di 30 mmHg).

Il quadro emodinamico rimaneva stabile nelle ore successive e pertanto la paziente veniva estubata il giorno dopo senza che venissero rilevati reliquati neurologici e segni di anemizzazione.



Figura 1. Ecocardiogramma bidimensionale in proiezione quattro camere apicale: marcata dilatazione delle cavità destre ed ecocontrasto spontaneo.

La presenza di un incremento patologico dei livelli di D-dimero e la dimostrazione di aree di disomogeneità su tutti gli ambiti polmonari ad una successiva scintigrafia polmonare perfusionale confermavano la diagnosi di EP massiva.

La paziente veniva dimessa 10 giorni più tardi.

Discussione

L'EP massiva può essere considerata una delle principali cause di morte nei pazienti ospedalizzati.

Dal momento che un discreto numero di episodi embolici è complicato all'esordio da arresto cardiaco per asistolia o dissociazione elettromeccanica, è certamente elevato il numero dei pazienti che richiedono la RCP prima che venga fatta una diagnosi definitiva ed iniziato un regime terapeutico. Non è inoltre ovviamente possibile, data la drammaticità della presentazione, condizionare il trattamento alla precisazione diagnostica con scintigrafia miocardica o angiografia (metodiche peraltro non ubiquitariamente disponibili).

In questi casi l'ecocardiogramma fornisce indicazioni sufficientemente accurate, tempestive e di generale disponibilità (in ambito ospedaliero) per decidere il trattamento immediato.

Nei pazienti con arresto cardiaco per EP fulminante, la RCP in assenza di terapia specifica è raramente risolutiva, e l'esecuzione di un'embolectomia chirurgica può essere effettuata solo in una minoranza dei pazienti e presenta comunque un tasso di sopravvivenza del 20-55%⁴.

L'esecuzione di un'"embolectomia medica" mediante la somministrazione di un farmaco fibrinolitico durante la RCP costituisce un possibile valido approccio terapeutico che potrebbe essere disponibile in tutti gli ospedali.

I 2 casi sopra descritti ci hanno indotto a verificare i dati esistenti in letteratura di terapia trombolitica somministrata durante arresto cardiaco per sospetta EP massiva.

Mediante "medline" sono state identificate descrizioni di casi singoli e tre piccole serie di complessivi 34 casi.

Casi clinici. Il primo caso di impiego con successo di streptochinasi durante RCP per EP è stato descritto da Renkes-Hegendorfer e Hermann⁵ nel 1974.

Negli anni successivi sono comparsi in letteratura altri 7 casi clinici⁶⁻¹² in cui la streptochinasi, in dose variabile da 750 000 a 3 milioni di unità aveva consentito di trattare con successo l'EP complicata da arresto cardiaco.

Anche l'urochinasi è stata impiegata in questo difficile contesto clinico^{13,14} a dosi variabili tra 1.5 e 3 milioni di unità, in bolo oppure in corso di infusioni prolungate fino a 24 ore.

In tempi più recenti il trombolitico più impiegato è certamente l'rt-PA. Abbiamo raccolto 7 casi clinici¹⁵⁻²⁰ riportanti dosaggi e velocità di infusione variabili: in alcuni casi è stato impiegato lo schema classico mentre in altri sono stati impiegati dosaggi più elevati.

Serie di casi clinici. Uno studio prospettico non controllato di Kohle et al.²¹ che ha coinvolto 20 pazienti ha riportato una sopravvivenza del 55% dopo somministrazione di 1 milione di unità di streptochinasi in arteria polmonare seguiti da 100-150 000 U/ora per 3 giorni: non è stato riportato alcun sanguinamento maggiore.

La seconda serie (retrospettiva) è stata raccolta nel 1990 da Scholz et al.²²: in questo caso sono stati descritti 9 pazienti trattati con dosaggi variabili di streptochinasi o urochinasi; anche qui la sopravvivenza è stata elevata (78%) e solo 3 pazienti hanno richiesto emotrasfusione.

Westhoff-Bleck et al.²³, infine, hanno descritto 5 casi di pazienti trattati con 100 mg di rt-PA in 3 ore con una sopravvivenza iniziale del 100%, ma tre recidive emboliche a breve termine. Inoltre un paziente è deceduto per emorragia cerebrale attribuita al trombolitico.

La scarsità delle pubblicazioni riguardanti la somministrazione di trombolitico in corso di RCP per EP fulminante è stata segnalata anche in una rassegna recentemente pubblicata da Bailen et al.²⁴.

In conclusione, riteniamo di poter affermare che nei casi in cui si verifica un arresto cardiaco attribuibile con elevata probabilità ad EP massiva (preferibilmente confermata dall'esecuzione di un'ecocardiogramma transtoracico) ed il paziente non risponde rapidamente alle comuni manovre rianimatorie potrebbe trovare indicazione la somministrazione di rt-PA in bolo. Sottolineiamo che la dose da noi somministrata in questo protocollo super rapido è stata di 100 mg, una posologia nettamente superiore a quella descritta in letteratura (0.6 mg/kg) in casi simili. Segnaliamo inoltre che sembra indispensabile un lungo protrarsi della RCP, in quanto sono stati descritti casi di stabilizzazione delle condizioni emodinamiche anche dopo 1.5 ora di massaggio cardiaco e ventilazione.

Riteniamo che potrebbe essere utile raccogliere in un registro policentrico tutti i casi di EP massiva con arresto cardiaco meccanico, diagnosticati con il supporto dell'ecografia transtoracica, trattati con schema definito di infusione di rt-PA in bolo. Tale approccio non dovrebbe invece essere esteso ai pazienti in cui l'arresto cardiaco è di incerta eziologia, come dimostrato dal recente studio di Abu-Laban et al.²⁵.

Riassunto

Secondo alcuni studi l'embolia polmonare (EP) è responsabile del 12% dei decessi in pazienti ospedalizzati; inoltre è noto che in almeno la metà dei casi il decesso si verifica entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Vengono descritti 2 casi clinici in cui un'EP massiva complicata da arresto cardiaco è stata trattata mediante infusione di 100 mg di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante in bolo durante rianimazione cardiopolmonare (RCP).

Entrambi i pazienti hanno presentato un netto miglioramento clinico pochi minuti dopo aver ricevuto la terapia litica.

Viene quindi presentata una rassegna dei casi di somministrazione di terapia trombolitica durante RCP per EP massiva presenti in letteratura.

A nostro parere la somministrazione di trombolitico in bolo durante RCP in questo particolare gruppo di pazienti rappresenta una terapia efficace ed accettabile sotto tutti i punti di vista.

Parole chiave: Embolia polmonare; Morte cardiaca improvvisa; Rianimazione cardiopolmonare; rt-PA.

Bibliografia

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
2. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-24.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-70.
4. Schmid C, Zietlow S, Wagner TOF, Laas J, Borst HG. Fulminant pulmonary embolism: symptoms, diagnostics, operative technique, and results. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1102-7.
5. Renkes-Hegendorfer U, Hermann K. Successful treatment of a case of fulminant massive pulmonary embolism with streptokinase. *Anaesthesist* 1974; 23: 500-1.
6. Borst RH. First results of emergency treatment in massive fulminant lung embolism by means of a rapidly injected streptokinase in a high initial dose. *Anaesthesist* 1980; 29: 39-45.
7. Unseld HM, Hillenbrand F, Heinsius P. Streptokinase in pulmonary embolisation with cardiac arrest. *Anaesthesist* 1978; 27: 333-5.
8. Schaffer R. Fulminante Lungenembolie – ein kasuistischer Beitrag. *Fortschr Anasth* 1988; 2: 7.
9. Popp J, Geiger R. Lysis therapy with rt-PA in fulminant pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 958-9.
10. Trenkwalder P, Nawrath J, Lydtin H. Thrombolysse bei reanimierten Patienten mit Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 1534.
11. Harke H. Fibrinolytic therapy in surgically treated intensive care patients. *Klin Wochenschr* 1991; 69 (Suppl 26): 150-6.
12. Klinge U, Klosterhalfen B, Tons C, Schumpelick V. A bleeding complication as a consequence of bolus lysis after resuscitation. (letter) *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 1293.
13. Bottiger BW, Reim SM, Diezel G. Successful treatment of a fulminant pulmonary embolism using a high-dose bolus injection of urokinase during cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26: 29-36.
14. Soltesz S, Berg K, Molter G. Successful thrombolysis of a fulminant lung embolism during cardiopulmonary resuscitation. *Anaesthesist* 1997; 46: 890-4.
15. Langdon RW, Swicegood WR, Schwartz DA. Thrombolytic therapy of massive pulmonary embolism during prolonged cardiac arrest using recombinant tissue-type plasminogen activator. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 678-80.
16. Hopf HB, Grote B, Becker H, Breulmann M. A successful lytic treatment of a perioperative pulmonary embolism necessitating resuscitation using recombinant tissue-type plasminogen activator. *Anaesthesist* 1990; 39: 50-2.
17. Schulte-Sinkus D, Standl T. Successful resuscitation after bolus injection of tissue-type plasminogen activator in emergency admission. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 124-8.
18. Onoyama Y, Minamitani M, Takeuchi H, Sakai S, Eguchi H. Use of recombinant tissue-type plasminogen activator to treat massive pulmonary embolism after cesarean section: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 201-8.
19. Oneglia C, Rusconi C. Successful thrombolysis with rt-PA after syncope and protracted cardiopulmonary resuscitation in massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 509-11.
20. Greco F, Misuraca G, Serafini O, Guzzo D, Plastina F. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation for acute massive pulmonary embolism. A case report. *Minerva Cardioangiol* 2001; 49: 433-6.
21. Kohle W, Nechwatel W, Stauch M, Rasche H. Hochdosierte Streptokinasetherapie bei fulminanter Lungenarterienembolie. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1989: 517-9.
22. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, Wojcik J, Kreuzer H, Tebbe U. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 930-5.
23. Westhoff-Bleck M, Gulba DC, Claus G, Rafflenbleu W, Lichtlen PR. Lysetherapie bei protrahierter kardio-pulmonaler Reanimation: Nutzen und Komplikationem. *Z Kardiol* 1991; 80 (Suppl 3): 139.
24. Bailen MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2211-9.
25. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002; 346: 1522-8.