

Invited review

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a narrative review of epidemiology, diagnosis, and treatment

Farid Rashidi*

Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 3 Aug 2025

Revised: 4 Oct 2025

Accepted: 7 Oct 2025

ePublished: 3 Nov 2025

Keywords:

- Chronic thromboembolism
- Pulmonary hypertension
- Pulmonary artery

Abstract

Background. Pulmonary hypertension is an abnormal hemodynamic condition classified into 5 major groups. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the main representative of group 4 and the only potentially curable form. This review aimed to summarize current evidence on the epidemiology, pathophysiology, diagnostic approaches, and treatment options for CTEPH.

Methods. In this narrative review, we searched PubMed, Scopus, and Google Scholar databases up to June 2025 using the keywords “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension”, “CTEPH”, “diagnosis”, and “treatment”. Relevant review articles, original studies, clinical guidelines, and authoritative Persian-language sources published in English or Persian were screened, and pertinent data were extracted.

Results. CTEPH can occur at any age and in both genders, and early diagnosis is challenging because of its non-specific symptoms. Organized residual thrombi and small-vessel involvement constitute the core pathophysiology. Risk factors include coagulation disorders, prior splenectomy, and the presence of lupus anticoagulant. Diagnosis begins with echocardiography and ventilation–perfusion scanning and is confirmed by right-heart catheterization and detailed imaging. Treatment consists of pulmonary endarterectomy as the first-line option, balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients, and medical/supportive therapy such as lifelong anticoagulation.

Conclusion. CTEPH is a treatable cause of pulmonary hypertension, and early detection combined with appropriate treatment strategies can significantly improve disease course and patient survival. Multidisciplinary management in specialized centers, advanced imaging, and regular follow-up are essential to optimize outcomes and minimize complications.

Practical Implications. Timely recognition in patients with a history of pulmonary embolism or persistent dyspnea is critical. Prompt referral to experienced centers for surgery or endovascular intervention can significantly enhance survival and quality of life.

How to cite this article: Rashidi F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a narrative review of epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(5):490-499. doi: 10.34172/mj.025.35111. Persian.

Extended Abstract

Background

Pulmonary hypertension (PH) is not a single disease but a hemodynamic condition characterized by elevated pulmonary arterial pressure. It is classified into 5 major groups based on

pathophysiology and management strategies. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) represents Group 4 PH and is unique among these categories because it is the only potentially curable subtype. CTEPH occurs when

*Corresponding author; Email: fr2652@yahoo.com

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

organized thromboembolic material persists in the pulmonary arteries, leading to progressive vascular obstruction, secondary remodeling of distal small vessels, and increased pulmonary vascular resistance. Although it can occur at any age and in both genders, the true incidence remains underestimated due to non-specific symptoms and delayed diagnosis. Early recognition is critical, since timely surgical or interventional treatment dramatically improves prognosis and survival. This narrative review summarizes current evidence on the epidemiology, pathophysiology, diagnostic approaches, and therapeutic options for CTEPH, highlighting the importance of multidisciplinary care and advanced imaging in optimizing patient outcomes.

Methods

This study was designed as a narrative review to synthesize and critically analyze the available literature on CTEPH. A comprehensive search of PubMed, Scopus, and Google Scholar databases was performed up to June 2025 without language restrictions for English or Persian sources. The following keywords and Medical Subject Headings (MeSH) were used alone and in combination: “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension”, “CTEPH”, “diagnosis”, “treatment”, “management”, “epidemiology”, and “pathophysiology”. Eligible publications included original research articles, clinical guidelines, observational studies, case series, and narrative or systematic reviews that addressed at least one of the following domains: (1) epidemiology and risk factors, (2) pathophysiological mechanisms, (3) diagnostic evaluation and imaging modalities, and (4) therapeutic interventions including surgery, balloon pulmonary angioplasty, or pharmacologic therapy. In addition, relevant Persian-language resources, notably national clinical guidelines and peer-reviewed articles, were screened to ensure regional relevance. Reference lists of key papers were hand-searched to capture additional evidence. Data were extracted and organized into 4 main thematic sections: epidemiology, pathophysiology and risk factors, diagnostic evaluation, and

therapeutic strategies. Particular attention was paid to studies providing quantitative data on incidence, prevalence, diagnostic accuracy of imaging modalities, and outcomes of treatment approaches. Given that this review is narrative rather than systematic, no formal quality-assessment scoring was applied, but landmark trials and high-quality cohort studies were prioritized in the synthesis.

Results

Epidemiology

The precise global incidence of CTEPH remains uncertain. Data indicate that approximately 600000 patients are diagnosed with acute pulmonary embolism (PE) each year in the United States. Prospective studies report that 0.1–9.1% of survivors of acute PE subsequently develop CTEPH, corresponding to approximately 300–1500 new cases annually. Both men and women of all ages may be affected. Underestimation is common because symptoms are non-specific and many patients lack a clear history of venous thromboembolism. Imaging studies reveal that up to 25% of patients show residual perfusion defects months after acute PE, placing them at higher risk.

Pathophysiology and Risk Factors

CTEPH is characterized by persistent organized thrombi adherent to the pulmonary arterial wall. Histopathology demonstrates fibrotic collagen-rich yellow thrombi with inflammatory cells and occasional calcification, distinct from fresh red clots of acute PE. Progressive fibrosis and endothelial dysfunction create webs and bands that obstruct flow, while secondary microvasculopathy, intimal thickening, fibro-muscular proliferation, and small-vessel remodeling, resembles idiopathic pulmonary arterial hypertension (iPAH). Hereditary or acquired thrombophilia, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, splenectomy, chronic inflammatory disorders, non-O blood groups, indwelling cardiac devices, thyroid hormone therapy, and malignancy have been reported as risk factors. Recurrent embolic events and inadequate anticoagulation also contribute.

Diagnostic Evaluation

Clinical presentation is insidious: progressive exertional dyspnea, fatigue, palpitations, and occasionally hemoptysis. The mean diagnostic delay in specialized centers is 14 months. Initial screening relies on transthoracic echocardiography to estimate pulmonary artery pressure. Ventilation–perfusion (V/Q) scintigraphy remains the most sensitive test to rule out the disease: a normal or low-probability scan effectively excludes CTEPH. Typical findings include segmental perfusion defects with preserved ventilation, distinguishing it from small-vessel disorders such as iPAH. Limitations include poor distinction between acute and chronic emboli and underestimation of disease extent. SPECT V/Q provides three-dimensional imaging and greater sensitivity. Definitive confirmation requires right-heart catheterization demonstrating pre-capillary pulmonary hypertension and high-resolution CT pulmonary angiography or digital subtraction angiography to delineate surgical anatomy. CT findings include mosaic attenuation, webs or bands within pulmonary arteries, wedge-shaped scars, bronchial artery hypertrophy, and enlargement of the main pulmonary artery (>29 mm).

Therapeutic Strategies

CTEPH is unique among pulmonary hypertension subtypes because it is potentially curable. Management is individualized based on location of vascular obstruction, hemodynamic severity, and operability. Pulmonary Endarterectomy (PEA): It is the treatment of choice for surgically accessible disease, capable of normalizing hemodynamics and improving functional class. When performed in experienced centers, the three-year survival rate exceeds 90–95%. Postoperative complications include reperfusion pulmonary edema (10–40%) and bleeding (6–17%), usually managed with supportive care. Balloon Pulmonary Angioplasty (BPA): It is recommended for patients deemed inoperable or with persistent/recurrent PH after PEA. Advances in

this technique have improved safety and efficacy, allowing staged dilation of distal vessels with significant reductions in pulmonary vascular resistance.

Medical Therapy

Lifelong anticoagulation with warfarin or direct oral anticoagulants is mandatory to prevent in-situ thrombosis or recurrent embolism. For patients with residual or inoperable disease, targeted pulmonary arterial hypertension drugs such as riociguat have demonstrated hemodynamic and functional benefits. Supportive measures include oxygen supplementation and diuretics for right-heart failure. Early diagnosis and referral to high-volume centers are pivotal, as delayed treatment markedly worsens prognosis. Multidisciplinary evaluation, integrating pulmonologists, cardiologists, radiologists, and cardiothoracic surgeons, is essential for optimal outcomes.

Conclusion

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a distinct potentially curable cause of pulmonary hypertension. Despite its rarity, delayed recognition leads to significant morbidity and mortality. Organized thromboembolic obstruction combined with small-vessel remodeling underscores the need for vigilant screening after acute pulmonary embolism and timely hemodynamic assessment. Pulmonary endarterectomy remains the definitive therapy, while balloon pulmonary angioplasty and modern pharmacologic agents expand options for non-surgical or residual disease. Successful management demands early referral to experienced multidisciplinary centers, advanced imaging for precise anatomical mapping, and lifelong anticoagulation. Prompt diagnosis and tailored intervention dramatically improve survival and quality of life, transforming what was once a fatal condition into a highly treatable disease.

فشارخون ریوی ناشی از آمبولی مزمن: مرور روایتی بر اپیدمیولوژی، تشخیص و درمان

فرید رشیدی*

بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۵/۱۲
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۷/۱۲
پذیرش: ۱۴۰۴/۷/۱۵
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۸/۱۲

کلید واژه‌ها:

- ترومبوآمبولی مزمن
- فشارخون ریوی
- شریان ریوی

چکیده

زمینه. فشارخون ریوی یک وضعیت همودینامیک غیرطبیعی است که به پنج گروه تقسیم می‌شود. فشارخون ریوی ناشی از آمبولی مزمن (CTEPH)، مهم‌ترین نماینده گروه چهارم و تنها نوع بالقوه درمان‌پذیر این بیماری است. این مطالعه با هدف مرور شواهد موجود در زمینه اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی، روش‌های تشخیص و گزینه‌های درمانی CTEPH انجام شد.

روش کار. این تحقیق یک مرور روایتی است. پایگاه‌های PubMed، Scopus و Google Scholar تا خرداد ۱۴۰۴ با کلید واژه‌های «Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension»، «CTEPH»، «تشخیص» و «درمان» جست‌وجو شدند. مقالات مروری، مطالعات اصلی، دستورالعمل‌های بالینی و منابع فارسی معتبر به زبان انگلیسی یا فارسی بررسی و اطلاعات مرتبط استخراج گردید.

یافته‌ها. CTEPH می‌تواند در هر سن و جنس رخ دهد و به دلیل علایم غیراختصاصی، تشخیص زود هنگام آن دشوار است. باقی‌ماندن ترومبوزهای ارگانیزه و درگیری عروق کوچک اساس پاتوفیزیولوژی بیماری است. عوامل خطر مانند اختلالات انعقادی، اسپلنکتومی و وجود لوپوس آنتی‌کواگولان با بروز آن ارتباط دارند. تشخیص با اکوکاردیوگرافی و اسکن پرفیوژن آغاز و با کاتتریزاسیون قلب راست و تصویربرداری دقیق تأیید می‌شود. درمان شامل ترومبوآنندارتکتومی شریان ریوی به‌عنوان روش انتخابی، آنژیوپلاستی پولمونر در بیماران غیرقابل جراحی و درمان دارویی و حمایتی مانند آنتی‌کواگولاسیون مادام‌العمر است.

نتیجه‌گیری. CTEPH یک علت قابل درمان فشارخون ریوی است که تشخیص زود هنگام و انتخاب صحیح استراتژی درمانی می‌تواند سیر بیماری و بقا بیماران را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد. همکاری چند تخصصی در مراکز مجهز، استفاده از تصویربرداری پیشرفته و پیگیری منظم، کلید موفقیت درمان و کاهش عوارض است.

پیامدهای عملی. تشخیص به‌موقع در بیماران با سابقه آمبولی ریوی یا تنگی نفس پایدار اهمیت حیاتی دارد. ارجاع سریع به مراکز تخصصی با تجربه جراحی و مداخله اندوواسکولار می‌تواند بقا و کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل‌توجهی افزایش دهد.

مقدمه

سنین مختلف و هر دو جنس را درگیر کند. تشخیص به‌موقع آن اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا، برخلاف بسیاری از انواع دیگر فشارخون ریوی، با مداخله مناسب اعم از جراحی ترومبوآنندارتکتومی، آنژیوپلاستی پولمونر یا درمان دارویی قابل درمان یا کنترل پایدار است.^{۱-۳} با وجود مطالعات متعدد، بروز و شیوع واقعی این بیماری همچنان به‌طور دقیق مشخص نیست و تخمین‌های موجود بسیار متغیر است.^{۴-۶} عوامل خطر گوناگون، از جمله برخی اختلالات انعقادی و بیماری‌های همراه، در عدم جذب لخته و تداوم انسداد عروقی نقش دارند.^{۷-۱۳} با این حال، علت اصلی پیشرفت بیماری در بسیاری از بیماران همچنان ناشناخته باقی

فشارخون ریوی یک بیماری مستقل نیست، بلکه بیانگر وضعیت همودینامیک غیرطبیعی در گردش خون ریوی است که نیاز به شناسایی علت زمینه‌ای دارد.^۱ بر اساس آخرین طبقه‌بندی بین‌المللی، فشارخون ریوی به پنج گروه اصلی تقسیم می‌شود که هر کدام مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک و رویکردهای درمانی متفاوتی دارند.^۱ یکی از مهم‌ترین این گروه‌ها گروه چهارم است که شامل اختلالات ناشی از انسداد شریان ریوی بوده و «فشارخون ریوی ناشی از آمبولی مزمن» یا Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) مهم‌ترین نماینده آن به شمار می‌آید.^{۲،۱} CTEPH بیماری نادری است که می‌تواند افراد در

*نویسنده مسؤول: ایمیل: fr2652@yahoo.com

پاتوفیزیولوژی و عوامل خطر

تا پیش از سال ۱۹۹۸ تصور می‌شد که در بیماران مبتلا به CTEPH تنها عروق پروگزیمال و دیستال شریان ریوی درگیر هستند. با این حال، در اواخر همان سال فرضیه جدیدی مبنی بر درگیری عروق کوچک (small vessel) مطرح شد که مسیرهای درمانی تازه‌ای را پیش رو قرار داد.^۵ برای سال‌های طولانی CTEPH به‌عنوان یکی از عوارض شناخته شده آمبولی حاد مطرح بوده است،^۶ اما مکانیسم ایجاد فشارخون ریوی ثانویه به این بیماری تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد. بررسی نمونه‌های پاتولوژیک نشان می‌دهد لخته‌های ناشی از آمبولی حاد با مواد استخراج شده پس از جراحی CTEPH تفاوت آشکاری دارند. لخته‌های حاد قرمز و به راحتی از جدار عروق جدا می‌شوند و عمدتاً از گلبول‌های قرمز و پلاکت در بستری از فیبرین تشکیل شده‌اند، در حالی که در CTEPH لخته‌های زرد رنگ، به جدار شریان ریوی چسبندگی زیادی داشته و حاوی کلاژن، الاستین، سلول‌های التهابی و در مواردی نادر کلیفیکاسیون هستند.^۸ ارگانیزه شدن و فیبروز این ترومبوزهای باقیمانده که در آنژیوگرافی پولمرن به صورت «webs» و «bunds» دیده می‌شوند، موجب اختلال جریان خون و پیشرفت بیماری می‌گردد.^۹ در اتوپسی ریه مبتلایان به CTEPH نیز بقایای ترومبوز ارگانیزه شده در جدار عروق بزرگ (با قطر بیش از ۵۰۰ میکرون) مشاهده می‌شود. این ضایعات که غالباً به صورت چسبنده و نامنظم در جدار عروق وجود دارند، از کلاژن، فیبروبلاست‌های متعدد و سلول‌های التهابی شامل لنفوسیت و ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین تشکیل شده‌اند و گاه فقط به طور نسبی توسط عروق جدید رکانالیزه می‌شوند. علت بروز این تغییرات در همه بیماران پس از آمبولی حاد یکسان نیست و هنوز کاملاً روشن نشده است. از عوامل مطرح شده می‌توان به گستردگی لخته اولیه به دلیل ناکارآمدی سیستم فیبرینولیتیک، آمبولی مکرر و دریافت ناکافی آنتی‌کوآگولان اشاره کرد، هرچند این موارد در بسیاری از بیماران به‌تنهایی توجیه‌کننده بیماری نیستند.^{۱۰، ۱۱} برخلاف بیماران مبتلا به سایر انواع فشارخون شریان ریوی (PAH)، در CTEPH همراهی با بیماری‌های اتوایمونی و اختلالات هماتولوژیک شایع‌تر است.^{۱۲} در یک مطالعه مهم در سال ۲۰۰۹ روی ۴۳۳ بیمار مبتلا به CTEPH، عواملی چون شنت‌های دهلیزی-بطنی، اسپلنکتومی، سابقه آمبولی یا شنت‌های مکرر، گروه‌های خونی غیر O، وجود لوپوس آنتی‌کوآگولان، آنتی‌بادی فسفولیپید، دریافت هورمون تیروئید و سابقه سرطان به‌عنوان عوامل خطر مهم معرفی شدند.^{۱۳} ارتباط ابتلا به سرطان با CTEPH به‌ویژه به دلیل ایجاد حالت hypercoagulable و افزایش خطر آمبولی حاد در مطالعات اروپایی نیز تأیید شده است.^{۱۳} مطالعات پس از سال ۱۹۹۳ نشان

مانده است. با توجه به دشواری تشخیص زودهنگام، تنوع عوامل خطر و پیامدهای قابل توجه درمانی، این مطالعه مروری با هدف بررسی شواهد موجود درباره اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی، روش‌های تشخیص و گزینه‌های درمان CTEPH انجام شده است.

روش کار

این مطالعه یک مرور روایتی است که با هدف گردآوری و تحلیل شواهد موجود درباره CTEPH انجام شد. برای این منظور پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar تا تاریخ خرداد ۱۴۰۴ با واژگان کلیدی «Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension»، «CTEPH»، «تشخیص» و «درمان» جستجو شدند. همچنین منابع معتبر فارسی شامل مقالات چاپ‌شده در مجلات علمی-پژوهشی و راهنماهای بالینی داخلی بررسی شد. مطالعات مروری، مقالات اصلی، دستورالعمل‌های بین‌المللی و گزارش‌های بالینی مهم که به زبان انگلیسی یا فارسی منتشر شده بودند در این مرور مورد استفاده قرار گرفتند.

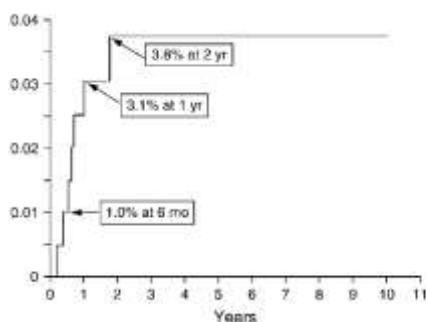
یافته‌ها

یافته‌های به‌دست‌آمده از جستجوی مقالات و مرور منابع موجود، در چهار محور اصلی شامل اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی و عوامل خطر، ارزیابی و تشخیص و رویکردهای درمانی طبقه‌بندی و ارائه شده است.

اپیدمیولوژی

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که بروز و شیوع واقعی فشارخون ریوی ناشی از CTEPH هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست.^۱ این بیماری افراد در سنین مختلف را درگیر کرده و هر دو جنس زن و مرد را ممکن است مبتلا کند. بر اساس داده‌های ایالات متحده، بروز سالانه آمبولی حاد حدود ۶۰۰ هزار مورد گزارش شده است و تعداد موارد جدید CTEPH سالانه بین ۵۰۰ تا ۲۵۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. بررسی‌های آینده‌نگر بروز بیماری را بین ۱/۰ تا ۱/۹ درصد پس از یک رویداد آمبولی حاد -معادل حدود ۳۰۰ الی ۱۵۰۰ مورد جدید سالانه در آمریکا- گزارش کرده‌اند.^{۳، ۴} که نشان‌دهنده تفاوت قابل‌توجه میان مطالعات است. یکی از دلایل اصلی برآورد کمتر از واقع، علایم غیراختصاصی و نبود شواهد ترومبوز وریدی عمقی یا آمبولی حاد در شرح حال بیماران است.^۶ داده‌های حاصل از بررسی‌های تصویربرداری نیز نشان داده‌اند که تا ۲۵ درصد بیماران ماه‌ها پس از آمبولی حاد هنوز ناهنجاری‌های اکوی قلبی یا اسکن پرفیوژن دارند که می‌تواند آنها را در معرض خطر CTEPH قرار دهد.^۲

پذیرد. اسکن پرفیوژن ونتیلاسیون حساس‌ترین آزمون غربالگری CTEPH محسوب می‌شود. یک اسکن با احتمال پایین (Low-Probability) عملاً بیماری را رد می‌کند. یافته تیپیک در این بیماران وجود حداقل یک نقص سگمنتال یا نقص بزرگ mismatch است که آن را از بیماری‌های عروق کوچک مانند iPAH یا PVOD متمایز می‌کند.^{۲۰،۲۱} در عین حال که اسکن پرفیوژن بهترین تست غربالگری برای بررسی اولیه مبتلایان CTEPH می‌باشد، ولی همواره سایر علل که باعث نقص‌های سگمنتال می‌گردد، از جمله واسکولیت عروق بزرگ مثل آرتریت تاکایاسو و یا درگیری عروق ریوی به دنبال پرتودرمانی، تومورهای داخل عروقی، فشار خارجی به عروق به دلیل کارسینوم برونکونژیک، آدنوپاتی یا فیروز مدیاستن و در موارد نادر بیماری PVOD نیز در نظر گرفته می‌شوند.^{۲۱} اسکن پرفیوژن-ونتیلایسیون همچنان حساس‌ترین آزمون غربالگری CTEPH است، اما محدودیت‌هایی دارد. این روش نمی‌تواند به‌طور دقیق موارد حاد و مزمن را از هم تفکیک کند و به دلیل عبور نسی ذرات رادیودار از انسدادهای نسی، میزان و گستره انسداد عروقی را کمتر از واقع برآورد می‌کند. همچنین به دلیل هم‌پوشانی نواحی سالم و درگیر، تعیین محل دقیق و قابلیت جراحی با اسکن دوبعدی دشوار است.^{۲۱} برای رفع این محدودیت‌ها از SPECT استفاده می‌شود که تصاویر سه‌بعدی آگزیکال و کروئال ارائه می‌دهد و حساسیت بالاتری نسبت به اسکن دوبعدی دارد، هرچند از نظر اختصاصیت تفاوتی دیده نمی‌شود.^{۲۲} این روش علاوه بر تشخیص اولیه، در پیگیری بیماران پس از جراحی ترومبوآنندارتکتومی نیز ارزشمند است؛ بهبود نقایص سگمنتال در اسکن شش ماه پس از عمل نشانه موفقیت جراحی محسوب می‌شود. پس از اسکن پرفیوژن، برای تعیین دقیق مورفولوژی عروق ریوی، ارزیابی مدیاستن و پارانشیم ریه و شناسایی بیماری‌های همراه، CT آنژیوگرافی انجام می‌شود. در این تصویربرداری استفاده از تنظیمات اختصاصی (window width = 700 HU، window level = 100 HU) مشاهده ضایعاتی مانند web و band را بهبود می‌بخشد.^{۲۳}



شکل ۱. میزان بروز CTEPH در طول زمان بعد از اولین آمبولی حاد بدون سابقه ترومبوز عمقی وریدهای عمقی

دادند که تنها انسداد عروق بزرگ مسئول افزایش فشار ریوی نیست. موزر و همکاران در سال ۱۹۹۳ با نمونه‌برداری از بیماران کاندید جراحی اندارتکتومی، شواهدی از درگیری عروق کوچک به‌صورت میکروواسکولوپاتی یافتند.^{۱۴} این درگیری از نظر هیستوپاتولوژیک مشابه تغییرات بیماران مبتلا به iPAH است و شامل افزایش ضخامت اینتیمای فیبروز و پرولیفواسیون فیبروماسکولار در آرتریول‌ها ونول‌های با قطر کمتر از ۰/۵ میلی‌متر می‌شود. این تغییرات احتمالاً در اثر توزیع مجدد جریان خون به بخش‌های مسدود نشده و ایجاد shear stress، اختلال عملکرد اندوتلیال و در نهایت افزایش پیشرونده مقاومت عروق ریوی ایجاد می‌گردد.^{۱۵،۱۶}

ارزیابی و تشخیص

علائم CTEPH بالینی اغلب غیراختصاصی است و بیماران در مراحل اولیه ممکن است کاملاً بدون علامت باشند. حتی در مراکز تخصصی، فاصله میان بین شروع علائم تا تشخیص به‌طور میانگین، حدود ۱۴ ماه گزارش شده است.^{۱۶} شایع‌ترین تظاهرات بیماری شامل تنگی نفس فعالیتی پیشرونده، خستگی، تپش قلب فعالیتی و سرفه خشک است و در موارد دیررس، هموپتیزی ناشی از هیپرتروفی عروق برونکیال مشاهده می‌شود.^{۱۷} افتراق CTEPH از فشار خون شریان ریوی ایدیوپاتیک (iPAH) و آمبولی حاد ریوی مهم‌ترین چالش تشخیصی است. وجود عوامل خطر مانند ترومبوآمبولی‌های مکرر، آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید یا لوپوس آنتی‌کواگولان، بیماری التهابی روده، شنت‌های دهلیزی-بطنی، پیس‌میکر قلبی، سابقه آمبلکتومی، دریافت هورمون و آپنه خواب مرکزی بدون علت قلبی یا نورولوژیک، ظن بالینی ابتلا را تقویت می‌کند.^{۱۸} اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک همچنان بهترین تست غربالگری فشارخون ریوی است. این روش گرچه اختصاصی برای CTEPH نیست، در تشخیص افزایش فشار شریان ریوی و همچنین رد سایر علل (مانند شنت‌های داخل قلبی یا بیماری قلب چپ) کاربرد دارد. بیماران بر اساس حداکثر سرعت بازگشت تریکوسپید (TRV) به سه گروه احتمال بالا (بیمارانی با TRV بالای ۳/۴ m/s)، متوسط (بیماران با TRV بین ۲/۹ m/s تا ۳/۴ m/s) و پایین تقسیم می‌شوند و در صورت احتمال بالا یا وجود علائم بالینی قوی، انجام کاتتریزاسیون قلب راست برای تأیید تشخیص ضروری است.^۱ در صورت قرارگیری بیمار در دسته احتمال بالا، باید جهت اثبات و بررسی دقیق همودینامیک بیمار تحت کاتترسیم قلب راست قرار گیرد. همچنین، اگر بیماران در گروه احتمال متوسط قرار گیرد. در صورت ظن بالینی قوی و وجود عوامل خطر جهت ابتلا به CTEPH نظیر سابقه آمبولی قبلی باید تحت بررسی‌های تکمیل‌تر و احیاناً کاتترسیم قلب صورت



شکل ۲. تصاویر کروئال، سائیتال و ترانس آگزیتال در روش SPECT از یک بیمار CTEPH با نقص‌های متعدد سگمنتال

یافته‌های شاخص در CT شامل:

علائم پارانشیم ریه‌ها

- الگوی موزائیک در پارانشیم ریه که گرچه اختصاصی نیست، اما شایع‌ترین علامت در CTEPH است و در بیماری‌های مجاری هوایی کوچک یا پنومونی حساسیتی نیز دیده می‌شود.^{۲۴}
- برونشکتازی سیلندریک در مجاورت شریان‌های باریک‌شده و حاوی ترومبوز.^{۲۵}
- نواحی اسکار wedge-shape ناشی از انفارکت مزمن که ممکن است همراه با ضخیم‌شدگی پلور یا تجمع مایع لوکالیزه باشد.^{۲۶}
- گشادی تنه شریان ریوی به قطر بیش از ۲۹ میلی‌متر که نشانگر افزایش مقاومت عروقی است.^{۲۷}
- در برخی بیماران، پریکاردیال افیوژن یا ضخامت پریکارد (نشانه پیش‌آگهی ضعیف) ^{۲۸-۳۰} و بزرگی غدد لنفاوی مدیاستن نیز گزارش شده است.^{۳۱} پریکاردیال افیوژن ممکن است نشاندهنده پروگنوز بد باشد.^{۳۰}

استراتژی درمان

فشار خون ناشی از آمبولی مرمی یکی از علل قابل درمان فشار خون ریوی است که تشخیص زود هنگام و اقدام درمانی مناسب می‌تواند منجر به بهبود کامل و بازگشت بیمار به زندگی عادی شود. شدت و محل درگیری عروق (شریان‌های اصلی، سگمنتال، ساب‌سگمنتال و میکروواسکولار) و پاتوفیزیولوژی دخیل تعیین‌کننده گزینه درمانی هستند. به‌طور کلی، سه روش درمانی برای بیماران پیشنهاد می‌گردد که شامل درمان جراحی، دارویی و آنژیوپلاستی پولمونر می‌باشد. تصمیم درمانی بر پایه ارزیابی جامع تصاویر CT آنژیوگرافی، اسکن پرفیوژن ریه و میزان اختلال همودینامیک و مقاومت عروق ریوی اتخاذ می‌شود. تشخیص زود هنگام بیشترین تأثیر را در بقا بیماران دارد؛ درمان جراحی می‌تواند بقا سه ساله را به ۹۵-۹۰ درصد افزایش دهد، در حالی که بیماران غیر قابل جراحی ۷۵-۷۰ درصد خواهند بود.^{۳۲}

ترومبوئندارترکتومی شریان ریوی همچنان مؤثرترین روش درمانی برای بیماران CTEPH است و بهبود قابل توجهی در عملکرد بالینی ایجاد می‌کند. علی‌رغم افزایش تدریجی میزان جراحی‌ها، همچنان بسیاری از بیماران واجد شرایط جراحی نمی‌شوند.^{۳۳} انتخاب بیماران برای جراحی نیازمند ارزیابی دقیق شدت فشار شریان ریوی، میزان انسداد عروق و عملکرد بطن راست است. انسداد دیستال عروق ریوی یا سن بالا، مانع جراحی مطلق نیست و تصمیم باید بر اساس داده‌های جامع بالینی و تصویربرداری اتخاذ شود.^{۳۴-۳۶}

عوارض پس از جراحی

ادم ریه ناشی از رپرفیوژن (RPE):

رخداد ۱۰-۴۰ درصد و معمولاً در ساعات اولیه بعد از جراحی، با PVR بالا به عنوان عامل مهم پیش‌بینی‌کننده.^{۳۷-۳۹}

خونریزی:

شایع‌ترین محل‌ها پریکارد و مجاری هوایی هستند، با بروز ۶-۱۷ درصد، نیازمند اقدامات حمایتی و گاهی جراحی یا درناژ.^{۴۰} اگرچه درمان انتخابی CTEPH جراحی می‌باشد و بیماران با درگیری پروگزیمال برای جراحی ارجاع می‌شوند، با این حال، حتی در بهترین شرایط، در حدود ۴۰ درصد بیماران غیرقابل جراحی هستند یا فشارخون ریوی پس از جراحی در آنها باقی می‌ماند (در ۵۰٪ بیماران). درمان دارویی با هدف کاهش مقاومت عروق ریوی و بهبود علائم در این بیماران توصیه می‌شود.^{۴۱-۴۳} با معرفی داروهای جدید iPAH، گزینه‌های دارویی برای CTEPH نیز افزایش یافته است. اخیراً با توجه به افزایش تعداد داروهای معرفی شده برای درمان iPAH، گزینه‌های دارویی نیز برای درمان دارویی CTEPH افزایش پیدا کرده است.

درمان‌های حمایتی

آنتی‌کواگولان‌ها:

درمان مادام‌العمر با وارفارین برای پیشگیری از ترومبوز in-situ و ترومبوآمبولی مجدد ضروری است.^{۴۴}

دیورتیک و اکسیژن:

در موارد نارسایی قلب راست یا هیپوکسی توصیه می‌شود.

بحث

با توجه به اینکه فشارخون ریوی ناشی از آمبولی مزمن یکی از محدود علل قابل درمان فشارخون ریوی می‌باشد، لذا پیگیری روتین بیماران مبتلا به آمبولی حاد حداقل ۳ ماه بعد از ابتلا می‌تواند به تشخیص زود هنگام این بیماران کمک نماید.

نتیجه‌گیری

تشخیص زود هنگام این بیماران می‌تواند نتایج درمان را به طور قابل توجهی بهبود دهد

دسترس‌پذیری داده‌ها

تمام داده‌های مطالعه شده در متن مقاله گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با رعایت تمامی اصول امانت‌داری در استفاده از متون علمی انجام شده است.

قدردانی

از شورای دبیران مجله دانشگاه بابت پیگیری و زحماتشان سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسنده اعلام می‌دارد که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

مشارکت پدیدآوران

فرید رشدی ایده‌پردازی، جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله را بر عهده داشته است.

منابع مالی

این تحقیق هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است.

References

1. Zhang Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
2. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22(3):453-66. doi: 10.1016/j.ccl.2004.04.006.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17(4):259-70. doi: 10.1016/s0033-0620(75)80017-x.
4. Passarino G, Nobili A, Colombo A, Comino A, Mollo F. Pulmonary thrombo-embolism in medical wards: observations on 546 autopsy cases. *Giornale italiano di cardiologia*. 1982;12(1):11-6.
5. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13. doi: 10.1164/rccm.201011-1854CI.
6. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2236-8. doi: 10.1056/NEJMp048088.
7. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435-41. doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.011.
8. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest*. 1995;107(1 Suppl):10S-7S. doi: 10.1378/chest.107.1_supplement.10s.
9. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(4):319-30. doi: 10.1177/1089253214536621.
10. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64. doi: 10.1056/NEJMoa032274.
11. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S215-21. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
12. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Human Pathology*. 2003;34(12):1290-8. doi: 10.1016/j.humpath.2003.07.003.
13. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-31. doi: 10.1183/09031936.00087608.
14. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103(3):685-92. doi: 10.1378/chest.103.3.685

15. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):25S-32S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.033.
16. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109(1):18-22. doi: 10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4.
17. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
18. Held M, Meintz S, Baron S, Roth C, Wilkens H, Schäfers HJ, Jany B. Surgical cure of central sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):395-6. doi: 10.1164/rccm.201210-1944IM.
19. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Günther S, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2012;40(1):75-83. doi: 10.1183/09031936.00097911.
20. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1983;84(6):679-83. doi: 10.1378/chest.84.6.679.
21. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1988;93(6):1180-5. doi: 10.1378/chest.93.6.1180.
22. Soler X, Hoh CK, Test VJ, Kerr KM, Marsh JJ, Morris TA. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology.* 2011;16(1):131-7. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01867.x.
23. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1255-61. doi: 10.2214/AJR.06.1104.
24. Arakawa H, Stern EJ, Nakamoto T, Fujioka M, Kaneko N, Harasawa H. Chronic pulmonary thromboembolism. Air trapping on computed tomography and correlation with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):735-42. doi: 10.1097/00004728-200309000-00010.
25. Remy-Jardin M, Remy J, Louveigny S, Artaud D, Deschildre F, Duhamel A. Airway changes in chronic pulmonary embolism: CT findings in 33 patients. *Radiology.* 1997;203(2):355-60. doi: 10.1148/radiology.203.2.9114088.
26. Bergin CJ, Rios G, King MA, Belezzuoli E, Luna J, Auger WR. Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(6):1371-7. doi: 10.2214/ajr.166.6.8633450.
27. Schmidt HC, Kauczor HU, Schild HH, Renner C, Kirchhoff E, Lang P, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery. *Eur Radiol.* 1996;6(6):817-25. doi: 10.1007/BF00240678.
28. Berger G, Azzam ZS, Hardak E, Tavor Y, Yigla M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: can we be certain? *Isr Med Assoc J.* 2011;13(2):106-10.
29. Baque-Juston MC, Wells AU, Hansell DM. Pericardial thickening or effusion in patients with pulmonary artery hypertension: a CT study. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(2):361-4. doi: 10.2214/ajr.172.2.9930782.
30. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Hervé P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1997;38(6):980-3.
31. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
32. Klok FA, Tijmens JE, Haeck ML, van Kralingen KW, Huisman MV. Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):625-9. doi: 10.1016/j.ejim.2008.02.006.
33. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloeck J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):702-10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
34. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):263-71. doi: 10.1183/16000617.00000815.
35. Pretorius V, Poch DS, Auger WR, Kerr K, Kim NH, Madani MM, et al. Should we offer pulmonary endarterectomy to octogenarians. In: 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013 (pp. 54-58).

36. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, Pradhan S, Kapelanski DP, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):13-7. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02686-8.
37. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *American Review of Respiratory Disease.* 1986;134(6):1241-5. doi: 10.1164/arrd.1986.134.6.1241.
38. Kerr KM, Auger WR, Marsh JJ, Devendra G, Spragg RG, Kim NH, et al. Efficacy of methylprednisolone in preventing lung injury following pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 2012;141(1):27-35. doi: 10.1378/chest.10-2639.
39. Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM, Hiesmayr M, Muhm M, Herneth A, et al. Pulmonary artery thromboendarterectomy: a comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth Analg.* 2000;90(2):267-73.
40. Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallely MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(5):435-45. doi: 10.5761/atcs.0a.10.01653.
41. Ricou F, Nicod PH, Moser KM, Peterson KL. Catheter-based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1991;67(8):749-52. doi: 10.1016/0002-9149(91)90534-r.
42. Adams A, Fedullo PF. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(3):250-6. doi: 10.1053/j.semtcvs.2006.09.002.
43. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):419-24. doi: 10.1164/rccm.200801-101OC.
44. Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(3):257-64. doi: 10.1053/j.semtcvs.2006.09.008