

Σύγχρονη προσέγγιση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, απότοκη καρδιακών επικοινωνιών

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΟΛΥΜΕΡΟΥ, MD, ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΤΖΙΦΑ, MD(RES), FRCPC

Κλινική Παιδοκαρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων, Νοσοκομείο 'ΜΗΤΕΡΑ'

Λέξεις Ευρετηρίου: mPAP: Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, PVR: Πνευμονική αγγειακή αντίσταση, PVRI: Πνευμονική αγγειακή αντίσταση αναγόμενη σε επιφάνεια σώματος, ΣΚ: Συγγενείς Καρδιοπάθειες, Qp:Qs: Λόγος της πνευμονικής προς τη συστηματική αιματική παροχή, XMR: Υβριδικό αιμοδυναμικό εργαστήριο με δυνατότητα διενέργειας μαγνητικής καρδιάς

Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί μια όχι πλήρως κατανοητή παθολογική οντότητα με πολυάριθμες αιτιολογίες. Ορίζεται ως η παρουσία αυξημένης μέσης αρτηριακής πίεσης η-ρεμίας, της πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) σε επίπεδο ≥ 20 mmHg και πνευμονικών αντιστάσεων $PVR \geq 3$ Wood units, μετρημένα με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό¹.

Μια από τις πιο εκτενώς περιγεγραμμένες και μελετημένες μορφές της είναι αυτή που σχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες που προκαλούν αριστεροδεξιά διαφυγή αίμα-τος, κυρίως μεσοκοιλιακές επικοινωνίες, αλλά και άλλων μορφών αριστεροδεξιών διαφυγών όπως περιγράφονται κατωτέρω.

Η αιμοδυναμική επιβάρυνση του ασθενούς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι ανεξάρτητη από την εντόπιση του ελλείμματος (απουσία άλλων καρδιαγγειακών διαμαρτιών) και σχετίζεται μόνο με το μέγεθός του -και συγκεκριμένα τη σχέση μεγέθους του ελλείμματος με τη διάμετρο της αορτικής βαλβίδας- αλλά και με την κλίση πίεσης μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας που καθορίζουν το μέγεθος του shunt. Τα ελλείμματα μπορούν να χαρακτηριστούν ως μικρά (διάμετρος $< 25\%$ της διαμέτρου της αορτικής βαλβίδας), μεσαία (25-

75% της διαμέτρου) και μεγάλα ($> 75\%$). Η πιθανότητα αυτόματης σύγκλεισης εξαρτάται τόσο από την εντόπιση όσο και από το μέγεθος του ελλείμματος.

Τα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους ελλείμματα προκαλούν υπερφόρτωση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και κατά συνέχεια της αριστερής κοιλίας. Εάν παραμείνουν χωρίς χειρουργική διόρθωση σταδιακά προκαλούν αρχικά υπερφόρτωση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αύξηση των πνευμονικών πιέσεων στη συνέχεια, η οποία με το χρόνο δημιουργεί μη αναστρέψιμες βλάβες στο αγγειακό δίκτυο των πνευμόνων με επακόλουθη πνευμονική υπέρταση. Όταν πλέον η αρτηριακή πίεση στο δίκτυο των πνευμόνων και κατά επέκταση της δεξιάς κοιλίας γίνει ίση ή ξεπεράσει την πίεση της συστηματικής κυκλοφορίας, η διαφυγή αίματος στο μεσοκοιλιακό έλλειμμα αλλάζει φορά και γίνεται δεξιο-αριστερή, με αποτέλεσμα της είσοδο μη οξυγονωμένου αίματος στη συστηματική κυκλοφορία και την πτώση του κορεσμού, δηλαδή σε φυσιολογία συνδρόμου Eisenmenger.

Λιγότερο συχνά, η αριστεροδεξιά διαφυγή (shunt), μπορεί να οφείλεται σε έναν μεγάλο ανοιχτό βοτάλειο πόρο, αορτοπνευμονικό

παράθυρο, μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών ή σε μια μεγάλη μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Η φυσιολογία της εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης στην περίπτωση του ανοιχτού βοταλείου πόρου ή του αορτοπνευμονικού παραθύρου είναι όμοια με αυτήν στις μεσοκοιλιακές επικοινωνίες. Η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης λόγω αδιάγνωστης ή παραμελημένης μεγάλης μεσοκοιλιακής επικοινωνίας είναι πολύ πιο ήπιας εξέλιξης και συμβαίνει συνήθως μετά την 4^η δεκαετία της ζωής, με εξαίρεση τα ελλείμματα του φλεβώδους κόλπου (sinus venosus) στα οποία περιγράφεται εγκατάσταση πνευμονικής υπέρτασης νωρίτερα, στην 3^η ή ακόμα και στη 2^η δεκαετία της ζωής². Το ίδιο συμβαίνει και με τη μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών.

Με την πρόοδο της απεικόνισης μέσω των υπερήχων και την καλύτερη πρόσβαση του πληθυσμού στις ιατρικές υπηρεσίες, το σύνδρομο Eisenmenger τείνει να εκλείψει στις αναπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, η μετακίνηση πληθυσμών από λιγότερο προηγμένες χώρες φέρνει μαζί της έναν αριθμό ασθενών με παραμελημένες συγγενείς καρδιοπάθειες και πνευμονική υπέρταση, που καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποσκοπεί στην αποσαφήνιση της παθοφυσιολογικής εξέλιξης της πνευμονικής υπέρτασης που οφείλεται σε συγγενείς καρδιοπάθειες και στην βήμα προς βήμα αξιολόγηση του ασθενούς και ανάλογη θεραπευτική παρέμβαση, βάσει των σύγχρονων μεθόδων διάγνωσης, χειρουργικής ή επεμβατικής αντιμετώπισης και φαρμακοθεραπείας.

Κατηγοριοποίηση και παθοφυσιολογία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης

Η πνευμονική υπέρταση έχει ποικίλες αιτιολογίες και διάφορους τύπους. Βάσει της ταξινόμησης των τύπων της πνευμονικής υπέρτασης που περιγράφησαν από τους Simonneau et al³ και αναθεωρήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας το 2015, η πνευμονική υπέρταση από αριστερο-δεξιές διαφυγές χαρακτηρίζεται ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και μπαίνει στην υποκατηγορία 1.4.4 ως πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες μπορούν να προκαλέσουν και άλλους τύπους πνευμονικής υπέρτασης, όπως αυτούς που σχετίζονται με νόσο της αριστερής κοιλίας από αποφρακτικές παθήσεις της αριστερής καρδιάς, για παράδειγμα της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, ή ακόμα και τμηματική πνευμονική υπέρταση σε περιοχές των πνευμόνων όπως στην περίπτωση αορτοπνευμονικών παράπλευρων αγγείων σε ατρησία πνευμονικής ή τριγλώχινας βαλβίδας ή σε περιπτώσεις ανώμαλης έκφυσης μιας πνευμονικής αρτηρίας από την αορτή.

Οι Simonneau et al και μετέπειτα η ESC κατηγοριοποίησαν κλινικά την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που σχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες περαιτέρω σε 4 κατηγορίες:

1. Σύνδρομο Eisenmenger.

Εδώ εντάσσονται όλες οι περιπτώσεις με μεγάλες ενδο- ή εξωκαρδιακές επικοινωνίες που στην αρχή έχουν ροή από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία και με τον καιρό

λόγω σημαντικής αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και πιέσεων μετατρέπονται σε αμφίπλευρες ή επί το πλείστον πνευμονικές προς συστηματικές διαφυγές (shunts) με επακόλουθα κυάνωση, δευτεροπαθή πολυερυθραιμία και συνήθως πολυοργανική συμπτωματολογία.

2. Πνευμονική υπέρταση με κυρίως συστηματική προς πνευμονική διαφυγή. Διαχωρίζεται περαιτέρω σε διορθούμενη και μη διορθούμενη. Εδώ εντάσσονται περιπτώσεις με μετρίου-μεγάλου μεγέθους επικοινωνίες και ήπια-μέτρια αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Εδώ δεν παρατηρείται κυάνωση στην ηρεμία.

3. Πνευμονική υπέρταση με μικρά ελλείμματα/διαφυγές που συνήθως αποτελούν τυχαία ευρήματα και δεν μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνα για την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης, όπως μικρές μεσοκοιλιακές επικοινωνίες ή μεσοκολπικές επικοινωνίες. Η συμπεριφορά της νόσου προσομοιάζει με αυτήν της ιδιοπαθούς μορφής και αντενδείκνυται πλήρως η σύγκλιση των ελλειμμάτων.

4. Πνευμονική υπέρταση μετά από τη διόρθωση της καρδιοπάθειας. Εδώ η πνευμονική υπέρταση είτε επιμένει μετά από τη διόρθωση της συγγενούς καρδιοπάθειας είτε αναπτύσσεται προοδευτικά μήνες ή και χρόνια μετά τη διόρθωσή της, παρά την απουσία αιμοδυναμικά σημαντικών υπολειπόμενων επικοινωνιών.

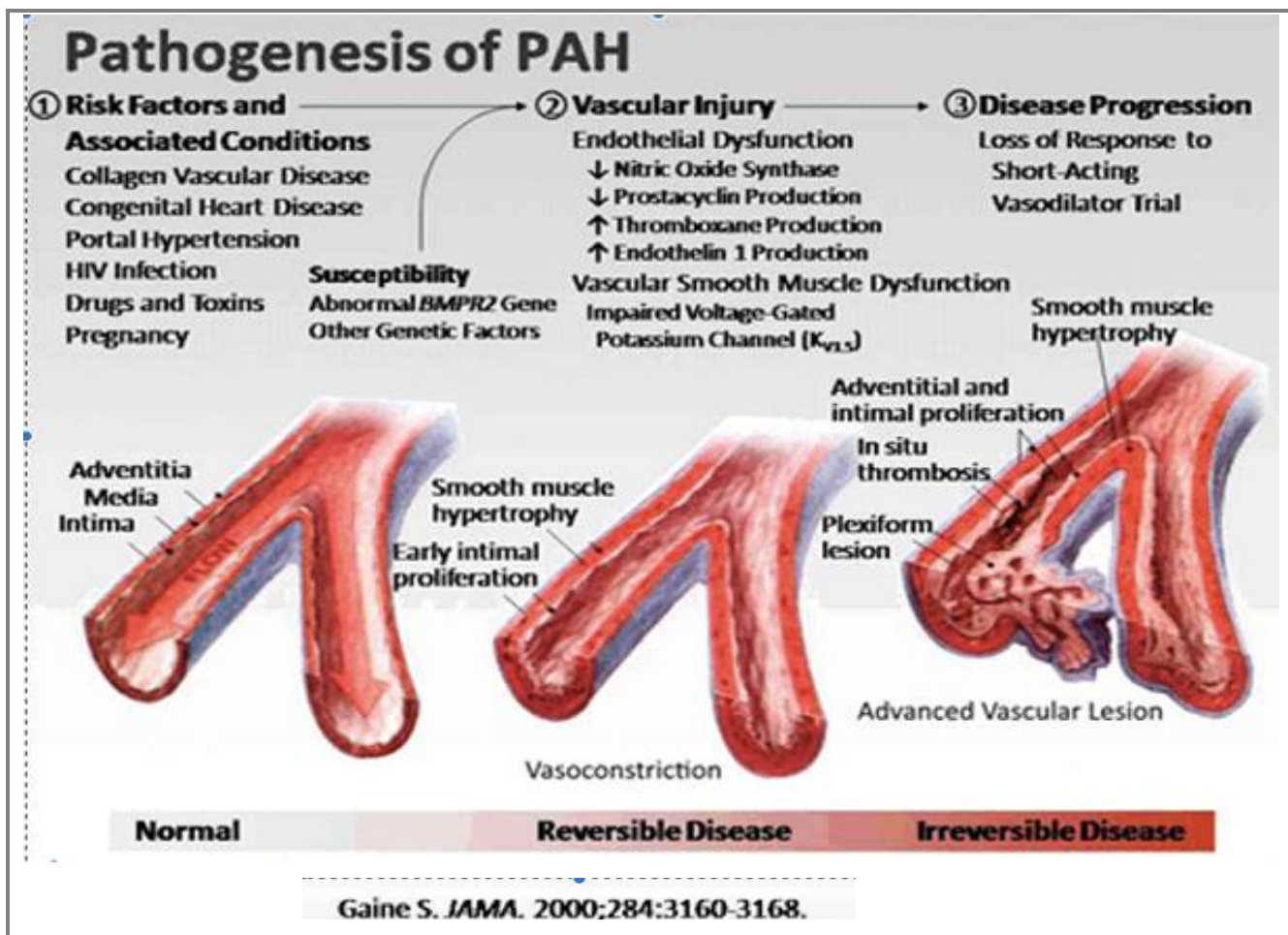
Στην περίπτωση αριστεροδεξιών διαφυγών λόγω ΣΚ, η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εγκαθίσταται σταδιακά. Η αυξημένη ροή αίματος προς τους πνεύμονες λόγω του shunt ($Q_p > Q_s$) προκαλεί διαδοχικές αλλοιώσεις του τοιχώματος των αγγείων των πνευμόνων. Πιο

συγκεκριμένα προκαλείται αρχικά υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών και πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ενδοθηλίου των πνευμονικών αρτηριών που βιοχημικά σχετίζονται με αυξημένη τοπική παραγωγή αγγειοσυσταλτικών και ελαττωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, με επακόλουθη αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Μέχρι αυτό το σημείο οι αλλοιώσεις θεωρούνται αναστρέψιμες, αλλά στο επόμενο στάδιο, όπου παρατηρούνται επιπλέον αύξηση των κυττάρων του ενδοθηλίου και του έξω αγγειακού χιτώνα, τοπικές θρομβώσεις και πλεγματοειδείς αλλοιώσεις των πνευμονικών αρτηριών, θεωρείται πως η πνευμονική υπέρταση είναι πλέον εγκατεστημένη και μη αναστρέψιμη με μόνη εξέλιξη την προοδευτική επιδείνωση. Η εικόνα 1 περιγράφει τη διαδοχική εξέλιξη των ιστολογικών αλλοιώσεων.

Αξιολόγηση για πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς με επικοινωνίες μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας χρειάζεται προσεκτική και εξατομικευμένη αξιολόγηση. Μπορούμε να χωρίσουμε τους ασθενείς σε 4 κατηγορίες:

1. Ασθενείς με μικρού-μεσαίου μεγέθους ελλείμματα χωρίς σημεία πνευμονικής υπέρτασης στο υπερηχοκαρδιογράφημα
2. Ασθενείς με μεσαίου-μεγάλου μεγέθους ελλείμματα χωρίς σημεία πνευμονικής υπέρτασης στο υπερηχοκαρδιογράφημα



Εικόνα 1. Παθογένεση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

3. Ασθενείς με εγκατεστημένο σύνδρομο Eisenmenger
4. Ασθενείς με μεσαίου-μεγάλου μεγέθους ελλείμματα και με σημεία πνευμονικής υπέρτασης στο υπερηχοκαρδιογράφημα

Στην πρώτη περίπτωση των μικρών-μεσαίων σε μέγεθος ελλειμμάτων και ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό συνιστάται παρακολούθηση με εκτίμηση της αιμοδυναμικής σημασίας του ελλείμματος και των πνευμονικών πιέσεων υπερηχοκαρδιογραφικά. Μεσοκοιλιακές και μεσοκολπικές επικοινωνίες τείνουν να περιορίζονται σε μέγεθος ή και να κλείνουν με το χρόνο, με εξαίρεση τις supracristal μεσοκοιλιακές και τα

μεσοκολπικά ελλείμματα του φλεβώδους κόλπου (sinus venosus) ή τα πρωτογενή μεσοκολπικά ελλείμματα. Σύγκλιση συστήνεται κυρίως επί υπερφόρτωσης όγκου των αριστερών κοιλοτήτων ή παρατεταμένη ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής. Ο μικρός ανοιχτός βοτάλειος πόρος μπορεί να κλείσει μέχρι και τους 6 μήνες ή ακόμα και τους 12 μήνες εάν πρόκειται για πρόωρο νεογνό. Μετά την ηλικία αυτή η συνήθης πρακτική είναι να κλείνονται αιμοδυναμικά σημαντικοί βοτάλειοι πόροι ή αυτοί που συνοδεύονται από ακουστό φύσημα. Τα αορτοπνευμονικά παράθυρα σπάνια είναι μικρού μεγέθους και συνήθως πάντα χρήζουν διόρθωσης.

Τα μεσαίου-μεγάλου μεγέθους μεσοκοιλιακά ελλείμματα χωρίς ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης συνήθως διορθώνονται στον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ τα μεσοκολπικά ελλείμματα μπορούν να διορθωθούν αργότερα στην παιδική ηλικία ή ακόμα και στην ενήλικη ζωή σε περίπτωση καθυστερημένης διάγνωσης.

Σε ασθενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο Eisenmenger η σύγκλιση των ελλειμμάτων αντενδείκνυται πλήρως. Οι αλλοιώσεις των πνευμονικών αγγείων είναι μόνιμες και επιδεινούμενες, ενώ τα ελλείμματα πλέον δεν επιτείνουν το πρόβλημα αλλά αντιθέτως, βοηθούν στην μακροήμερευση της δεξιάς κοιλίας δρώντας σαν μια βαλβίδα αποσυμπίεσης αυτής και διατηρώντας τον όγκο παλμού, εις βάρος βέβαια του κορεσμού οξυγόνου. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι περίπλοκη λόγω της συμμετοχής στη νόσο πολλών συστημάτων. Γι' αυτό, αλλά και λόγω της σπανιότητας της πάθησης και της δυσκολίας συγκέντρωσης επαρκούς εμπειρίας στην αντιμετώπισή της, συνιστάται διεθνώς η ίδρυση κέντρων αναφοράς για πνευμονική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια και η παραπομπή και διαχείριση των ασθενών από αυτά. Ως εκ τούτου, η ανάλυση της θεραπευτικής αντιμετώπισης του συνδρόμου Eisenmenger δεν θα παρουσιαστεί στην ανασκόπηση αυτή.

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει -και ίσως είναι και ο βασικός σκοπός της ανασκόπησης αυτής- η προσέγγιση των ασθενών με μεσαίου-μεγάλου μεγέθους ελλείμματα και με σημεία πνευμονικής υπέρτασης στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η σύγκλιση ελλειμμάτων παρουσία μη αναστρέψιμης πνευμονικής

υπέρτασης μπορεί να είναι καταστροφική για τον ασθενή, αφού είναι γνωστό πως το προσδόκιμο επιβίωσης σε έναν ασθενή ο οποίος έχει φτάσει να αναπτύξει σύνδρομο Eisenmenger, είναι καλύτερο από αυτό ασθενών με πνευμονική υπέρταση που επιμένει ή εξελίσσεται μετά από επιτυχημένη (;) χειρουργική διόρθωση⁴.

Μέθοδοι Αξιολόγησης

1. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να δώσει πληροφορίες για το μέγεθος και τη θέση της επικοινωνίας, τη φορά του shunt και την κλίση πίεσης μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας (ενδεικτική των πνευμονικών πιέσεων), να εκτιμήσει τη διάταση και λειτουργικότητα των καρδιακών κοιλοτήτων και τυχόν υπερτροφία του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και να εκτιμήσει τις πνευμονικές πιέσεις μέσω του Doppler της τριγωνικής ή πνευμονικής ανεπάρκειας και της γεωμετρίας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (eccentricity index). Διάταση του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων αυτής είναι επίσης ενδεικτική πνευμονικής υπέρτασης.

2. Ακτινογραφία θώρακος

Αυτή η απλή και φθηνή εξέταση μπορεί να προσφέρει πληθώρα πληροφοριών για την θεραπευτική προσέγγιση. Οι ασθενείς με σοβαρή αρτηριακή πνευμονική υπέρταση έχουν εξάλειψη των αγγειακών στοιχείων στην περιφέρεια του πνευμονικού παρεγχύματος ('pruning') με αποτέλεσμα η ακτινογραφία να φαίνεται πιο σκοτεινή λόγω της μείωσης της διαμέτρου των περιφερικών πνευμονικών αγγείων και της

μειωμένης αιμάτωσης στην περιφέρεια των πνευμόνων στα πλαίσια της νόσου. Επιπλέον, η κορυφή της καρδιάς είναι ανασηκωμένη από το διάφραγμα λόγω της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας, ενώ η πνευμονική αρτηρία και συχνά ο δεξιός κόλπος είναι διατεταμένοι. Εικόνα υπερφόρτωσης των πνευμόνων και αύξησης του καρδιοθωρακικού δείκτη συνάδει με αυξημένο Qr:Qs και συνεπώς με χαμηλότερες πνευμονικές αντιστάσεις και πιθανότατα διορθούμενη συγγενή καρδιοπάθεια.

3. Κορεσμός οξυγόνου και αιμοσφαιρίνη

Φυσιολογικός κορεσμός αίματος στην ηρεμία και στην άσκηση (π.χ. στην περιπατητική δοκιμασία των 6 λεπτών) συνεπάγονται αποκλειστικά αριστεροδεξιά διαφυγή αίματος και χαμηλές πνευμονικές πιέσεις. Εάν ο κορεσμός είναι χαμηλός ή πέφτει ακόμα περισσότερο στην άσκηση, μπορούμε να αποκτήσουμε μια αίσθηση για την έκταση της δεξιοαριστερής διαφυγής από την τιμή της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, προϋποθέτοντας ωστόσο πως ο ασθενής μας έχει φυσιολογικά αποθέματα σιδήρου και φερριτίνης. Στα ίδια πλαίσια, κλινικά μπορούμε να εξετάσουμε για πληκτροδακτυλία η οποία για να είναι κλινικά εμφανής προϋποθέτει ύπαρξη κυάνωσης για τουλάχιστον 3 μήνες για τα δάκτυλα των χεριών και για 6 μήνες για τα δάκτυλα των ποδιών. Σημειώνεται εδώ πως σε περιπτώσεις συνδρόμου Eisenmenger από ανοιχτό βοτάλειο πόρο, η πληκτροδακτυλία και η κυάνωση περιορίζονται κυρίως στα κάτω άκρα λόγω της φυσιολογίας της δεξιοαριστεράς διαφυγής μετά την έκφυση των βραχιοκεφαλικών αγγείων.

4. Περιπατητική δοκιμασία των 6 λεπτών και δείκτης δύσπνοιας Borg

Στα πλαίσια της αξιολόγησης της σοβαρότητας της πνευμονικής υπέρτασης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται και η περιπατητική δοκιμασία των 6 λεπτών, με την οποία αξιολογείται η απόσταση που μπορεί να περπατήσει ο ασθενής σε 6 λεπτά και ο κορεσμός/αποκορεσμός. Η εξέταση είναι εύκολη, οικονομική και εύκολα αναπαραγώγιμη εφόσον τηρούνται οι απλές προϋποθέσεις της εξέτασης^{1,3}.

5. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση των ασθενών με καρδιοπάθεια και πνευμονική υπέρταση, αλλά ενέχει αναγνωρισμένους κινδύνους, κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την πολυπλοκότητα της ερμηνείας των αποτελεσμάτων παρουσία καρδιακών shunt, αλλά και της περιορισμένης βιβλιογραφίας, βάζουν συχνά την εξέταση σε δεύτερο λόγο και χρησιμοποιείται μόνο συγκριτικά για κάθε ασθενή ως ένδειξη ανταπόκρισης στη θεραπεία ή επιδείνωσης.

6. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς με παραμαγνητική ουσία

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς προσφέρει λεπτομερείς ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες, ογκομετρία των καρδιακών κοιλοτήτων και υπολογισμό της σχέσης πνευμονικής/συστηματικής παροχής Qr:Qs. Αιμοδυναμικά σημαντικές θεωρούνται οι επικοινωνίες όπου Qr:Qs>1.5. Είναι κρίσιμης σημασίας σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν διαδοχικές μελέτες

μαγνητικής τομογραφίας να εκτιμάται το Qp: Qs σε βάθος χρόνου. Ένδειξη σταδιακής μείωσης αυτού μπορεί να αποτελεί ένδειξη αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων και ως εκ τούτου, ανάγκης επανεκτίμησης των θεραπευτικών χειρισμών.

7. Καρδιακός καθετηριασμός

Γενικότερα, ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός είναι προαπαιτούμενος για τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης (Recommendation 1C) και για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ασθενείς με ενδοκαρδιακά ελλείμματα (Recommendation 1C). Λόγω των τεχνικών απαιτήσεων αλλά και της αυξημένης πιθανότητας επιπλοκών, συνιστάται να γίνεται σε κέντρα αναφοράς (Recommendation 1B), όπου η θνητότητα καταγράφεται σε 0.055% και οι επιπλοκές σε 1.1%⁵.

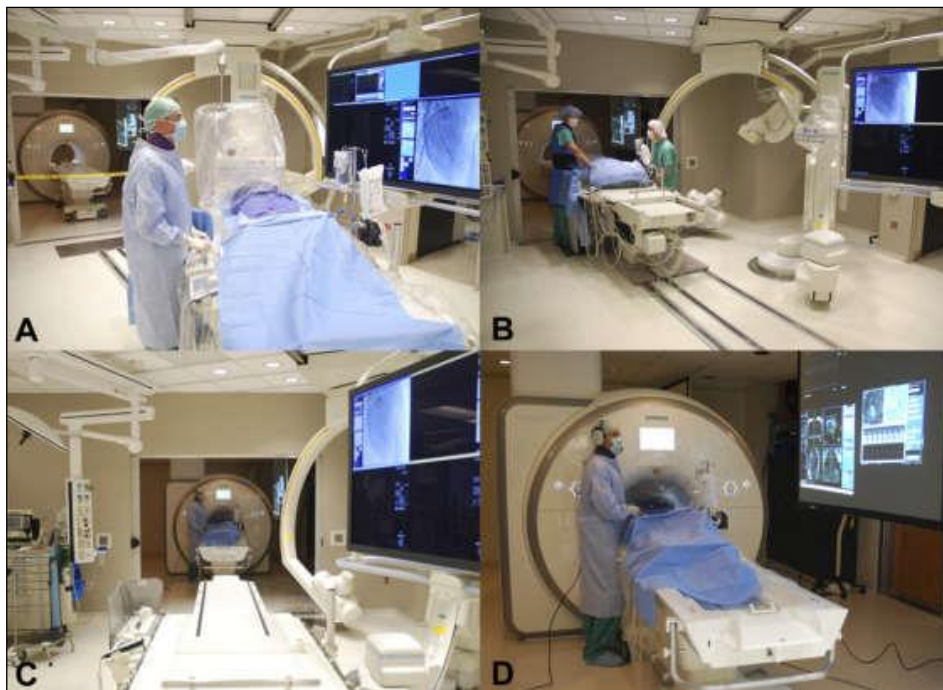
Ο υβριδικός καρδιακός καθετηριασμός με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (XMR) υπερτερεί σημαντικά σε αξιοπιστία σε σχέση με τον απλό καθετηριασμό και τη μέθοδο Fick για τη διάγνωση και σταδιοποίηση ή παρακολούθηση της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια, όπου υπάρχει αναγκαιότητα χορήγησης πνευμονικών αγγειοδιασταλτικών για έλεγχο αναστρεψιμότητας των υψηλών πνευμονικών αντιστάσεων^{6,7,8,9}.

Συνιστάται από το συνδυασμό του κλασσικού δεξιού καρδιακού καθετηριασμού με ταυτόχρονη μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμεύει για αξιόπιστο προσδιορισμό των ροών της πνευμονικής, τμηματικής πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας, εξαλείφοντας την σημαντική πιθανότητα λαθών και παρεκκλίσεων των

κλασσικών μεθόδων υπολογισμού των ροών (άμεση μέθοδος Fick, thermodilution κλπ), ειδικά παρουσία ενδοκαρδιακών διαφυγών και επιτρέποντας ακόμα και υπολογισμό των πνευμονικών αντιστάσεων σε διάφορα πνευμονικά τμήματα. Είναι τεχνολογικά απαιτητική εξέταση αφού προϋποθέτει γειτνίαση του αιμοδυναμικού εργαστηρίου με το μαγνητικό τομογράφο, ώστε να μην υπάρξει χρόνος για αποσταθεροποίηση του ασθενούς και αλλοίωση των μετρήσεων, ενώ και ο ιατρικός εξοπλισμός που θα χρησιμοποιηθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο πρέπει να είναι συμβατός με το μαγνητικό τομογράφο. Η εξέταση γίνεται αποκλειστικά με γενική αναισθησία όταν αφορά παιδιά, αλλά μπορεί να γίνει με τοπική αναισθησία και καταστολή στους ενήλικες.

Οι μετρήσεις γίνονται σε 2 ή 3 καταστάσεις (conditions). Στην πρώτη με τον ασθενή να αναπνέει 21% οξυγόνο, και στη 2 ή 3 με 100% οξυγόνο ή 100% οξυγόνο συν μονοξείδιο του αζώτου (NO) 10-20 ppm ή ενδοφλέβια εποπροστενόλη, που συνιστούν τη δοκιμασία αναστρεψιμότητας για να αποφασιστεί εάν η πνευμονική υπέρταση είναι εγκατεστημένη ή όχι (εικόνα 2).

Με βάση τις μετρήσεις του υβριδικού καθετηριασμού υπολογίζονται οι πνευμονικές αντιστάσεις σε κάθε κατάσταση. Ο ασθενής έχει πνευμονική υπέρταση εάν η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας είναι mPAP \geq 20 mmHg και οι πνευμονικές αντιστάσεις είναι PVR \geq 3 Wood units. Οι πνευμονικές αντιστάσεις στα παιδιά πρέπει πάντα να ανάγονται στην επιφάνεια σώματος πολλαπλασιάζοντας την εκάστοτε μετρούμενη αντίσταση με την



Εικόνα 2. Υβριδικό αιμοδυναμικό εργαστήριο στο National Institute of Health, Maryland, Η.Π.Α. Στο πρώτο στάδιο γίνεται ο καρδιακός καθετηριασμός και τοποθετούνται οι καθετήρες στην πνευμονική αρτηρία και στη θέση ενσφήνωσης και λαμβάνονται οι συνήθεις μετρήσεις πίεσης και αερίων αίματος με σκιαγραφική καθοδήγηση δύο επιπέδων. Ο ασθενής στη συνέχεια παραμένοντας στο ίδιο τραπέζι μεταφέρεται πάνω σε ράγες στη διπλανή αίθουσα όπου βρίσκεται ο μαγνητικός τομογράφος. Καταγράφονται οι ροές και λαμβάνονται ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες από τη μαγνητική, ενώ οι καρδιακοί καθετήρες παραμένουν στη θέση τους μετρώντας τις πιέσεις στην πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία, καθώς και την πίεση ενσφήνωσης των τριχοειδών. Όλος ο εξοπλισμός είναι συμβατός με το μαγνητικό τομογράφο (ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής μένει εκτός της αίθουσας), ενώ οι παρευρισκόμενοι στο χώρο του μαγνητικού τομογράφου παίρνουν μέτρα προστασίας από το θόρυβο¹⁰.

επιφάνεια σώματος και αναγράφοντας την πνευμονική αντίσταση ως PVRi και μετρώντας τη σε Wood units.m² (και όχι Wood units/m² όπως συχνά από παράβλεψη αναγράφεται). Θεωρούμε πως μπορούν με ασφάλεια να συγκλειστούν ελλείμματα σε ασθενείς όπου η PVRi < 4 Wood units.m² – διορθούμενη.

Εάν η PVRi > 8 Wood units.m², η πνευμονική υπέρταση θεωρείται εγκατεστημένη και η σύγκλειση τυχόν ελλειμμάτων αντενδείκνυται – μη διορθούμενη (Recommendation IIaC)¹¹. Γίνεται κατανοητό πως ασθενείς με μετρούμενη PVRi 4-8 Wood units.m² ανήκουν σε μια γκριζα ζώνη. Στην περίπτωση αυτή οι αποφάσεις παίρνονται εξατομικευμένα και προτιμότερα σε

τεταρτοβάθμια κέντρα αναφοράς. Σε αρκετά κέντρα συχνά προχωρούν σε θυριδωτή σύγκλειση των ελλειμμάτων (fenestrated closure), για να περιορίσουν το shunt αλλά να υπάρξει και βαλβίδα διαφυγής σε περίπτωση που η πνευμονική υπέρταση συνεχίσει να εξελίσσεται¹². Ως εκ τούτου, πρέπει προεγχειρητικά να γίνεται δοκιμασία αναστρεψιμότητας (vasoreactivity testing) για υποστήριξη της απόφασης χειρουργικής διόρθωσης. Θετική θεωρείται η δοκιμασία αναστρεψιμότητας όταν επιτυγχάνεται μείωση της μέσης πίεσης της πνευμονικής ≥ 10 mmHg σε απόλυτη τιμή mPAP ≤ 40 mmHg με αύξηση ή διατήρηση του όγκου παλμού. Σε μερικά κέντρα σε αυτούς τους

ασθενείς χορηγείται θεραπεία πνευμονικής υπέρτασης με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5 inhibitors) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERAs) σε μια προσπάθεια ελάττωσης της PVRi και προετοιμασίας για το χειρουργείο, όχι όμως για χρονικά διαστήματα > 3-6 μηνών. Προς το παρόν τουλάχιστον, η Ελλάδα δεν διαθέτει σύγχρονο υβριδικό ΧΜΡ αιμοδυναμικό εργαστήριο. Σε ιδιωτικά κέντρα γίνεται περιορισμένος αναγκαστικά αριθμός υβριδικών καθετηριασμών με τους ασθενείς να υποβάλλονται αρχικά στον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό και μετά να μεταφέρονται στο μαγνητικό τομογράφο. Αναγκαστικά λοιπόν, πολλές φορές οι μετρήσεις της PVR γίνονται με τις κλασσικές μεθόδους (άμεση μέθοδος Fick, thermodilution) οι οποίες ενέχουν εκ των πραγμάτων σημαντικό περιθώριο λάθους.

Σύνοψη

- Ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται η παρουσία αυξημένης μέσης αρτηριακής πίεσης ηρεμίας της πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) σε επίπεδο ≥ 20 mmHg και πνευμονικών αντιστάσεων $PVR \geq 3$ Wood units, μετρημένα με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.
- Η νόσος έχει πολλαπλές αιτιολογίες μια από τις οποίες είναι η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας από αριστεροδεξιά διαφυγή στο επίπεδο της καρδιάς ή των μεγάλων αγγείων.
- Μπορεί να εμφανιστεί σε μη διορθωμένες καρδιοπάθειες, αλλά και μετά τη διόρθωση αυτών.
- Διακρίνεται σε μη αναστρέψιμη και αναστρέψιμη, αναλόγως εάν οι βλάβες του πνευμονικού αγγειακού δικτύου είναι μόνιμες ή όχι.

- Θεωρείται αναστρέψιμη εάν η πνευμονικές αντιστάσεις είναι $PVRi < 4$ Wood units.m² και μη αναστρέψιμη εάν είναι $PVRi > 8$ Wood units.m². Η PVRi μεταξύ 4 και 8 Wood units.m² πέφτει σε μια γκριζα ζώνη αναφορικά με την πρόγνωση της πάθησης.
- Ο πιο αξιόπιστος τρόπος μέτρησης της PVR είναι ο υβριδικός καρδιακός καθετηριασμός, αλλά δεν είναι ευρέως διαθέσιμος προς το παρόν.
- Επικουρικά εργαλεία για την εκτίμηση και παρακολούθηση των ασθενών αυτών αποτελούν η απλή μαγνητική τομογραφία με παραμαγνητική ουσία, ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, η ακτινογραφία θώρακος, η περιπατητική δοκιμασία των 6 λεπτών και ο δείκτης δύσπνοιας/προσπάθειας Borg, η λειτουργική τάξη κατά WHO, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και ο κορεσμός του αίματος και φυσικά η κλινική εξέταση και το ιστορικό.
- Σε αναστρέψιμη πνευμονική υπέρταση συνιστάται η διόρθωση της επικοινωνίας, ενώ κάτι τέτοιο αντενδείκνυται πλήρως σε μη αναστρέψιμη πνευμονική υπέρταση.
- Η θυριδωτή σύγκλειση μεσοκολπικών ελλειμμάτων αποτελεί μια επιλογή προς αξιολόγηση κυρίως σε ασθενείς με τιμές PVRi μεταξύ 4 και 8 Wood units.m², ή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας.

Βιβλιογραφία

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1).

2. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999 Jul;82(1):30-3.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S5-S12.
4. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *EurHeartJ*. 2014;35:716-724.
5. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaïs X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *JAmCollCardiol*. 2006;48:2546-2552.
6. Pushparajah K, Tzifa A, Bell A, Wong JK, Hussain T, Valverde I, Bellsham-Revell HR, Greil G, Simpson JM, Schaeffter T, Razavi R. Cardiovascular Magnetic Resonance catheterization derived pulmonary vascular resistance and medium-term outcomes in congenital heart disease. *JCardiovascMagnReson*. 2015; 17(1): 28.
7. Muthurangu V, Taylor A, Andriantsimavona R, Hegde S, Miquel ME, Tulloh R, et al. Novel method of quantifying pulmonary vascular resistance by use of simultaneous invasive pressure monitoring and phase-contrast magnetic resonance flow. *Circulation*. 2004;110:826-34.
8. Razavi R, Hill DLG, Keevil SF, Miquel ME, Muthurangu V, Hegde S, et al. Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *Lancet*. 2003;362:1877-82.
9. Kuehne T, Yilmaz S, Schulze-Neick I, Wellnhofer E, Ewert P, Nagel E, et al. Magnetic resonance imaging guided catheterisation for assessment of pulmonary vascular resistance: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91:1064-9.
10. Rogers, T., Ratnayaka, K., & Lederman, R. J. (2014). MRI Catheterization in Cardiopulmonary Disease. *Chest*, 145(1), 30-36.
11. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei, CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *AmJCardiol*. 1991;68:1491-1497.
12. Talwar S, Choudhary SK, Saxena A, Kothari SS, Juneja R, Airan B. Unidirectional valved patches for closure of septal defects in patients with severe pulmonary hypertension. *AnnPediatrCardiol*. 2008 Jul;1(2): 114-9.
13. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. vol. 166. 2002. pp. 111-7.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Ιωάννης Πολυμέρου,
Παιδοκαρδιολόγος Κλινικής Παιδοκαρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων,
Νοσοκομείο 'ΜΗΤΕΡΑ',
Ερυθρού Σταυρού, Μαρούσι, 15123, Αθήνα,
email: ipolymerou@mitera.gr

The contemporary approach to the patient with congenital heart disease related pulmonary arterial hypertension

IOANNIS POLYMEROU¹, MD, APHRODITE TZIFA^{1,2}, MD(RES), FRCPCH

¹Department of Paediatric Cardiology and Adult Congenital Heart Disease, Mitera Hospital, Athens, Greece, ²Division of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College, London, UK.

Pulmonary arterial hypertension is a multi-factorial condition with a pathology that is not yet fully understood. It can represent a consequence or an association of congenital heart disease with cardiac shunts, whether addressed or not addressed with surgery or interventional therapy. It is of crucial importance for the course and management of the disease to know whether the patient's pulmonary arterial hypertension is reversible or irreversible. This manuscript aims to provide a useful roadmap on identifying and assessing the patient with CHD-related pulmonary arterial hypertension, by utilizing the standard but also the more modern tools that we have at our disposal. It also provides consensus data on the general approach to the patient with CHD and cardiac shunts, regarding the timeline and suitability for repair.

Keywords: mPAP: Mean pulmonary artery pressure, PVR: Pulmonary vascular resistance, PVRI: Pulmonary vascular resistance indexed for body surface area, CHD: Congenital heart disease, Qp/Qs: Pulmonary-Systemic Flow Ratio, XMR: Hybrid cardiac catheter laboratory