

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση: Σύγχρονη Ταξινόμηση

Λεωνίδας Ε. Πουλημένος, FESC

Καρδιολόγος, Επιμελητής Ε.Σ.Υ.

Αντιπρόεδρος Ο.Ε. Βαλβιδοπαθειών Ε.Κ.Ε.



Καρδιολογική Κλινική
Γ.Ν. “Ασκληπιείο” Βούλας
Διευθυντής: Καθ. Αθ. Ι. Μανώλης

Ταξινόμηση ΠΥ

- First WHO meeting, Geneva, 1973
- Second WHO meeting, Evian, France, 1998
- Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice, 2003
- Fourth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Dana Point , 2008

Ορισμός ΠΥ και ΠΑΥ

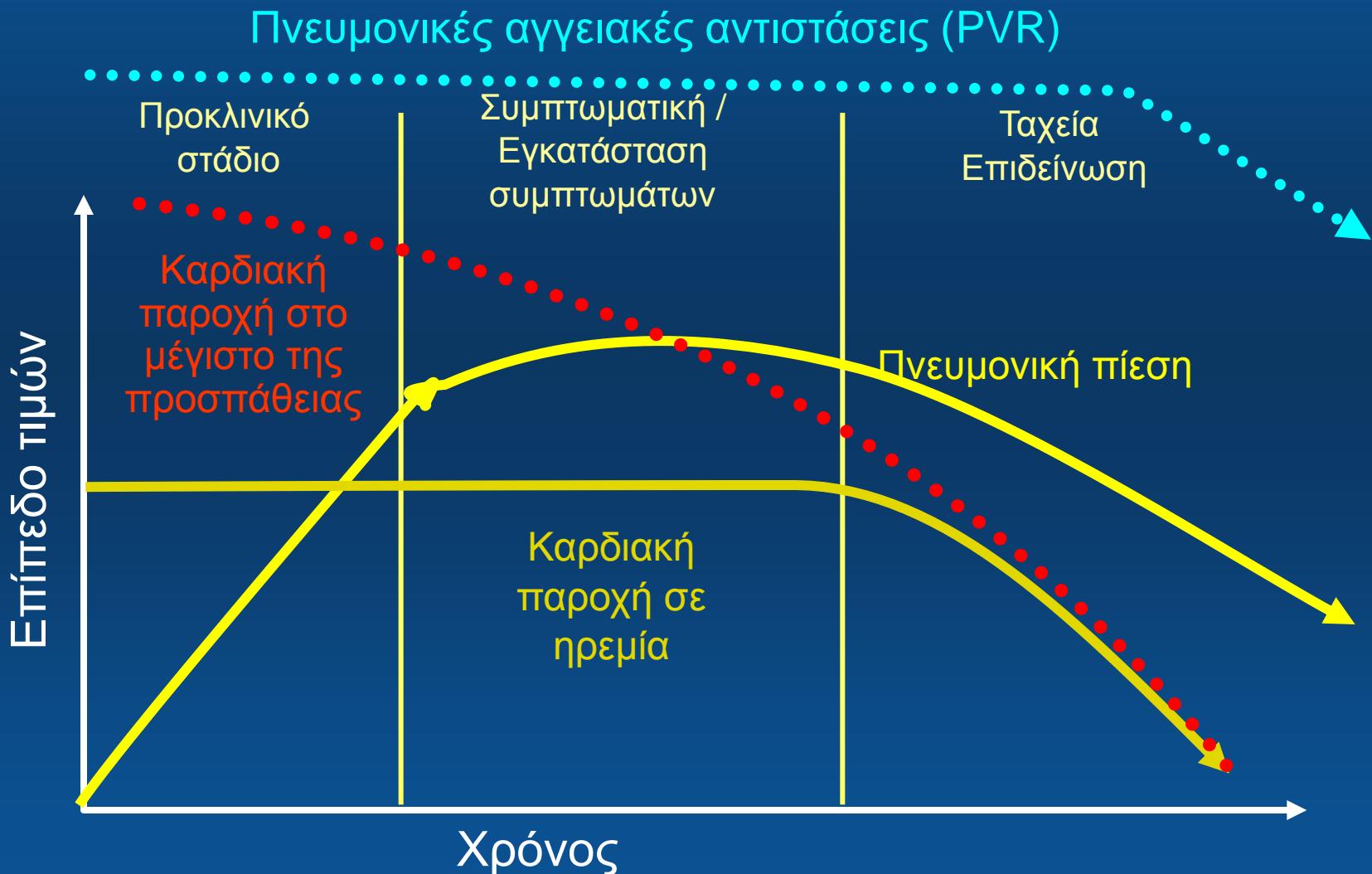


CO: cardiac output

PAP: pulmonary arterial pressure

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

Η ΠΑΥ αρχικά είναι ασυμπτωματική παρά τις αιμοδυναμικές μεταβολές

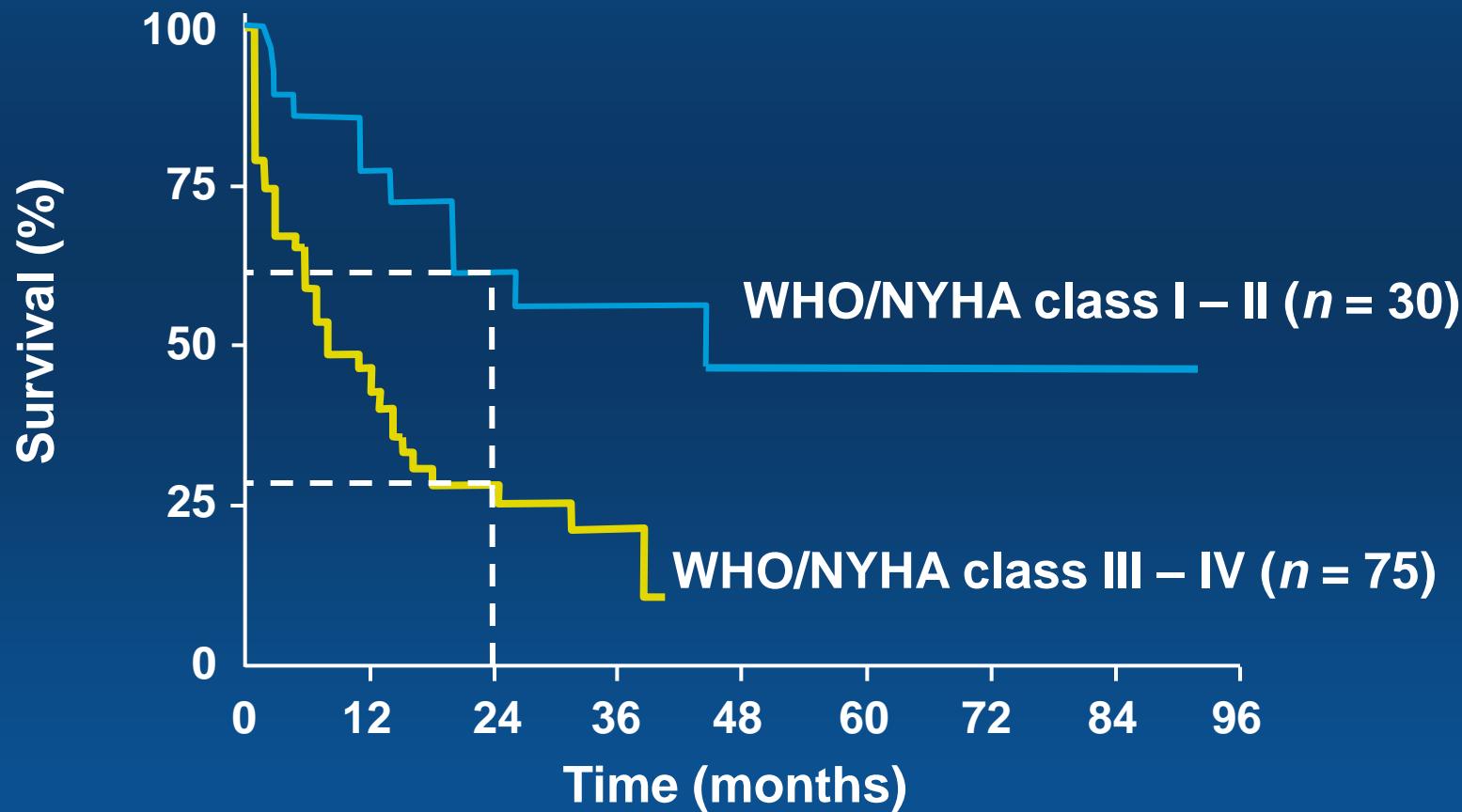


Πνευμονική Υπέρταση – Συνέπειες

- Υπερτροφία δεξιάς κοιλίας
- Δεξιά ΚΑ
- Δύσπνοια, στηθάγχη, (προ-)συγκοπή
- (Αιφνίδιος) Θάνατος

Η ΠΑΥ εξελίσσεται ταχύτατα ακόμα και σε ασθενείς FC II

Η έγκαιρη αναγνώριση & θεραπευτική αντιμετώπιση βελτιώνει την πρόγνωση



Original WHO classification of pulmonary hypertension (PH) – Evian 1998

- **Group 1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ - PAH)**
 - **Πρωτοπαθής ΠΑΥ**
 - Ιδιοπαθής ΠΑΥ
 - Κληρονομική ΠΑΥ
 - **Δευτεροπαθής ΠΑΥ**
 - Αγγειακές νόσοι Συνδετικού ιστού
 - Συγγενείς καρδιοπάθειες
 - Πυλαία υπέρταση
 - HIV λοίμωξη
 - Φάρμακα – Τοξίνες (πχ., ανορεξιογόνα, τοξικό λάδι ελαιοκράμβης, L-tryptophan, methamphetamine, cocaine)
 - Εμένουσα ΠΥ του νεογνού
- **Group 2. Πνευμονική Φλεβική υπέρταση**
- **Group 3. ΠΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του αναπνευστικού και/ή υποξαιμία**
- **Group 4. ΠΥ από χρόνια θρομβωτική νόσο και/ή εμβολική νόσο**
- **Group 5. ΠΥ οφειλόμενη σε νοσήματα που επηρεάζουν απευθείας τα πνευμονικά αγγεία**

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ - ΡΑΗ)

1. Ιδιοπαθής ΠΑΥ
2. Κληρονομική ΠΑΥ
3. Σχετιζόμενη με (ΣΠΑΥ)
 1. Νόσους Συνδετικού ιστού
 2. Συγγενείς επικοινωνίες συστηματικής με πνευμονική κυκλοφορία
 3. Πυλαία υπέρταση
 4. HIV λοίμωξη
 5. Φάρμακα – Τοξίνες (anorexigens, rapeseed oil, L-tryptophan, methamphetamine, and cocaine)
 6. Άλλα (Θυρεοειδοπάθειες, Νοσήματα αποθήκευσης, Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, αιμοσφαιρινοπάθειες, μυελουπερπλαστικά, σπληνεκτομή)
4. Σχετιζόμενη με σημαντική φλεβική ή τριχοειδική συμμετοχή
 1. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος
 2. Πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση
5. Εμένουσα ΠΥ του νεογνού

2. Πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με παθήσεις της αριστερών κοιλοτήτων

1. Αριστερές καρδιοπάθειες του κόλπου ή της κοιλίας
2. Αριστερές βαλβιδικές παθήσεις

3. ΠΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του αναπνευστικού και/ή υποξαιμία

1. ΧΑΠ
2. Διάμεση πνευμονοπάθεια
3. Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο
4. Νοσήματα κυψελιδικού υποαερισμού
5. Χρόνια έκθεση σε υψόμετρο
6. Αναπτυξιακές διαταραχές

4. ΠΥ από χρόνια θρομβωτική νόσο και/ή εμβολική νόσο

1. Θρομβοεμβολική απόφραξη των εγγύς πνευμονικών αρτηριών
2. Θρομβοεμβολική απόφραξη των άπω πνευμονικών αρτηριών
3. Μη θρομβωτική πνευμονική εμβολή (όγκοι, παράσιτα, ξένα σώματα)

5. Διάφορα

Σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση X, λεμφαγγειωμάτωση, συμπίεση πνευμονικών αγγείων

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ - ΡΑΗ)

Venice 2003

- 1. Ιδιοπαθής ΠΑΥ**
- 2. Κληρονομική ΠΑΥ**
- 3. Σχετιζόμενη με (ΣΠΑΥ)**
 1. Νόσους Συνδετικού ιστού
 2. Συγγενείς επικοινωνίες συστηματικής με πνευμονική κυκλοφορία
 3. Πυλαία υπέρταση
 4. HIV λοίμωξη
 5. Φάρμακα – Τοξίνες (anorexigens, rapeseed oil, L-tryptophan, methamphetamine, and cocaine)
 6. Άλλα (Θυρεοειδοπάθειες, Νοσήματα αποθήκευσης, Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, αιμοσφαιρινοπάθειες, μυελουπερπλαστικά, σπληνεκτομή)
- 4. Σχετιζόμενη με σημαντική φλεβική ή τριχοειδική συμμετοχή**
 1. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος
 2. Πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση
- 5. Εμμένουσα ΠΥ του νεογνού**

Clinical classification of PH-Dana point USA 2008

1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH)

1. Ιδιοπαθής ΠΑΥ
2. Κληρονομική ΠΑΥ
3. Φάρμακα – Τοξίνες
4. Σχετιζόμενη με (ΣΠΑΥ)
 1. Νόσους Συνδετικού ιστού
 2. HIV λοίμωξη
 3. Πυλαία υπέρταση
 4. Συγγενείς καρδιοπάθειες
 5. Σχιστοσωμάση
 6. Χρόνια αιμολυτική αναιμία
5. Εμμένουσα ΠΥ του νεογνού

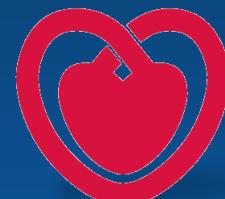
1' Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος /Πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση



2. ΠΥ λόγω παθήσεων αριστερών κοιλοτήτων

1. Συστολική δυσλειτουργία
2. Διαστολική δυσλειτουργία
3. Βαλβιδικές παθήσεις
3. ΠΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του αναπνευστικού και/ή υποξαιμία
4. Χρονία θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH)
5. Από αδιευκρίνιστους ή άγνωστους μηχανισμούς Σαρκοείδωση

Definition	Characteristics	Clinical group(s) ^b
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO normal or reduced ^c	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP >15 mmHg CO normal or reduced ^c	2. PH due to left heart disease
Passive Reactive (out of proportion)	TPG ≤ 12 mmHg TPG >12 mmHg	

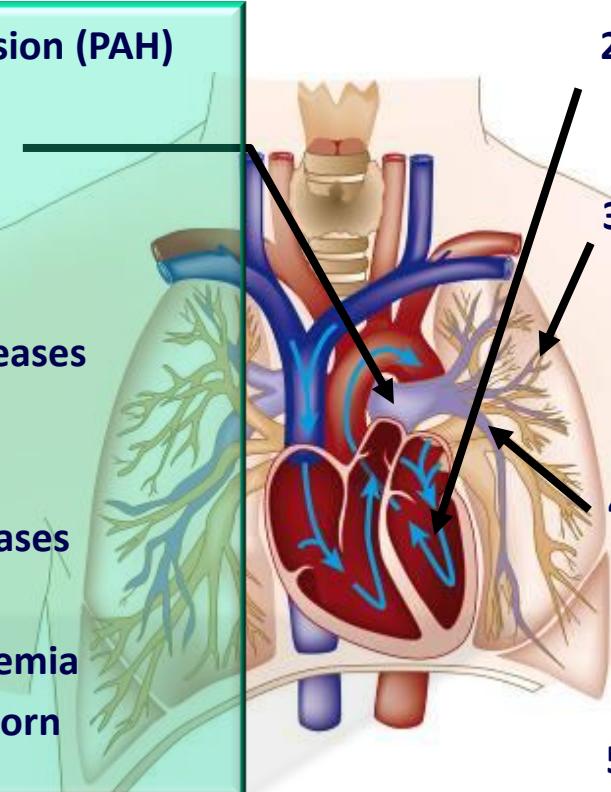


Clinical classification of PH

Dana point USA 2008

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- ◆ Idiopathic PAH (IPAH)
- ◆ Heritable PAH
- ◆ Drug- and toxin-induced
- ◆ Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - Congenital heart diseases
 - Schistosomiasis
 - Chronic hemolytic anemia
- ◆ Persistent PH of the newborn



2. PH due to left heart disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

- COPD
- Interstitial lung disease

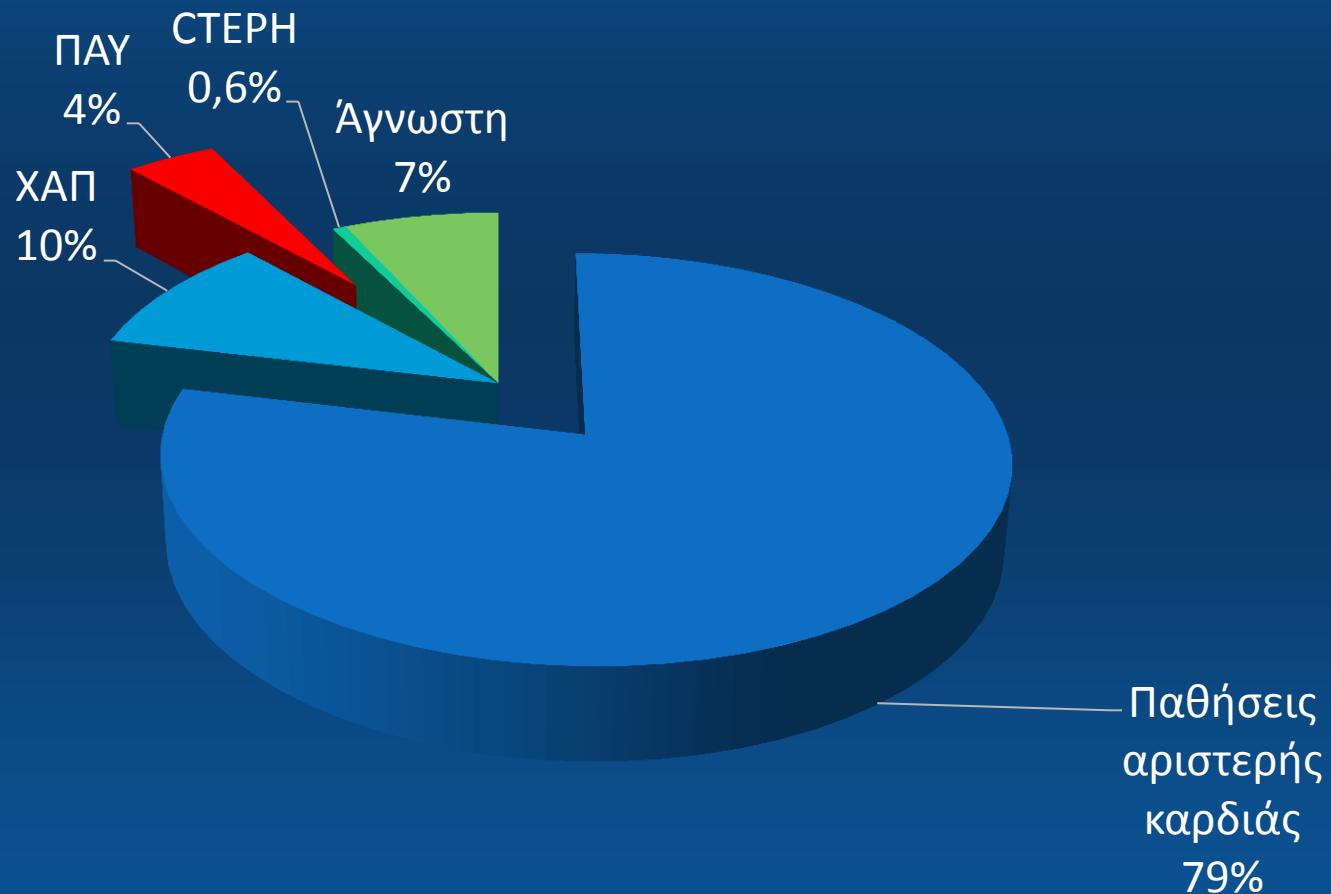
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

5. PH with unclear multifactorial mechanisms

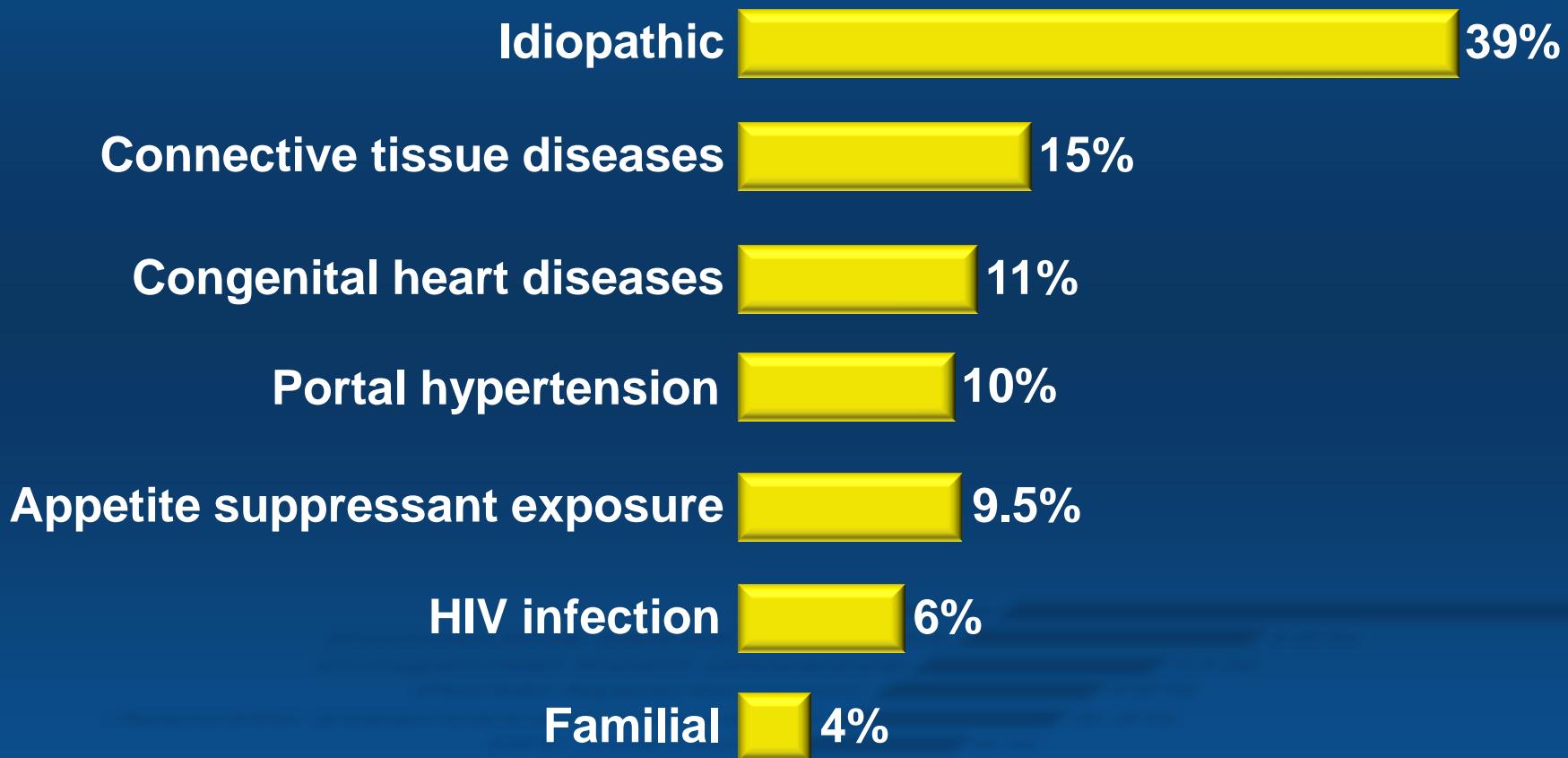
- Sarcoidosis

1' Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and /or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

Αιτιολογία ΠΥ



Distribution of PAH aetiologies: French registry data



Clinical classification of PH

Dana point USA 2008

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- ◆ Idiopathic PAH (IPAH)
- ◆ Heritable PAH
- ◆ Drug- and toxin-induced
- ◆ Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - Congenital heart diseases
 - Schistosomiasis
 - Chronic hemolytic anemia
- ◆ Persistent PH of the newborn



2. PH due to left heart disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

- COPD
- Interstitial lung disease

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

5. PH with unclear multifactorial mechanisms

- Sarcoidosis

1' Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and /or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

Adapted from Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43-54.

PAH-CTD in Registries

French Registry
(674 PAH patients)¹

Idiopathic	39.2%
CTD	15.3%
CHD	11.3%
Portal hypertension	10.4%
Anorexigens	9.5%
HIV	6.2%
2 co-existing risk factors	4.3%
Familial PAH	3.9%



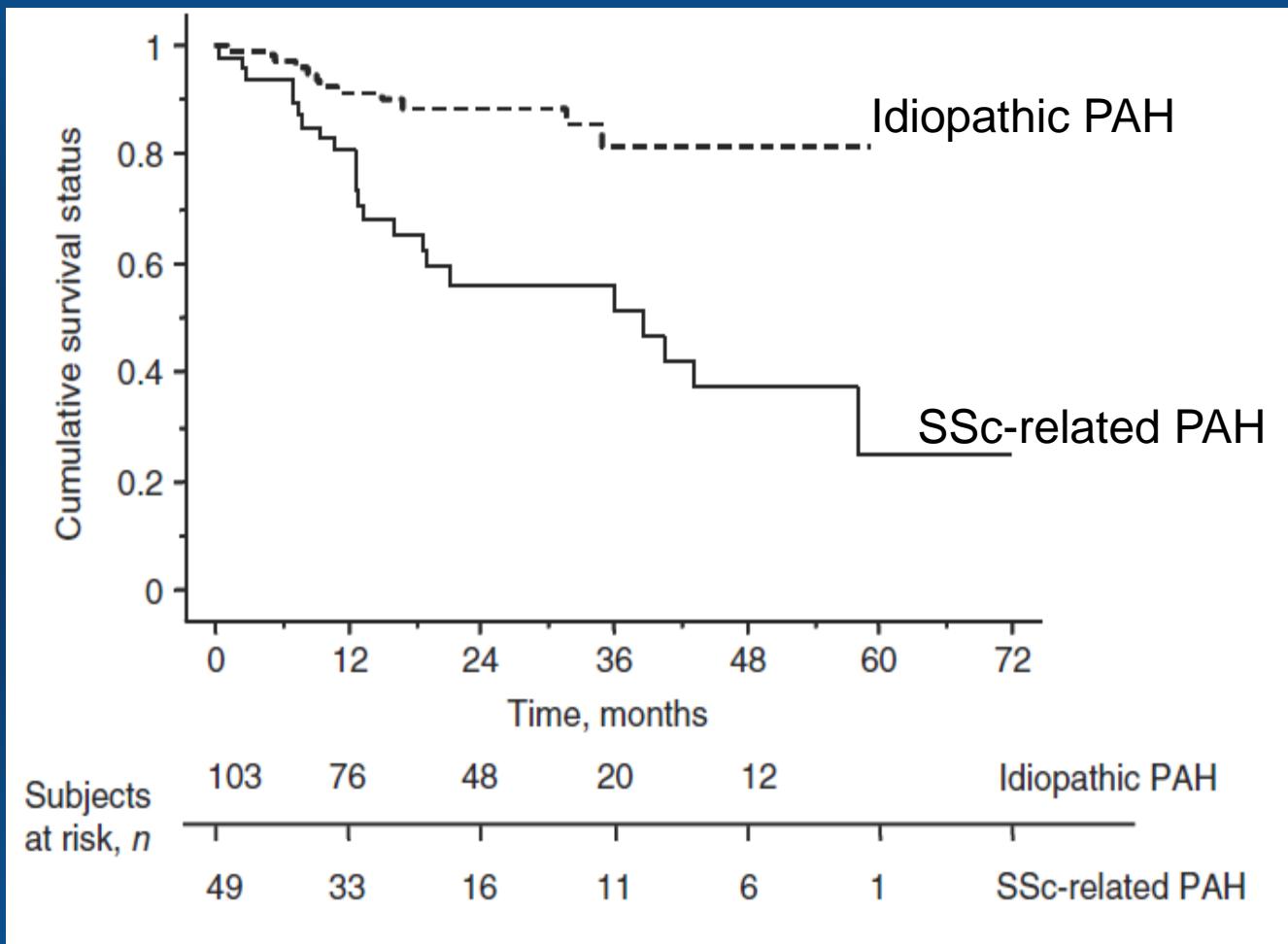
SSc	76%
SLE	15%
MCTD, Sjögren's, RA, polymyositis	9%

UK Registry
(429 PAH-CTD patients)²

SSc	74%
MCTD	8%
SLE	8%
DM/PM	4%
RA	3%
UCTD	2%
Sjögren's	1%

1. Humbert M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1023
2. Condliffe R, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179:151

SSc-PAH survival in the current era



Clinical classification of PH

Dana point USA 2008

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- ◆ Idiopathic PAH (IPAH)
- ◆ Heritable PAH
- ◆ Drug- and toxin-induced
- ◆ Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - Congenital heart diseases
 - Schistosomiasis
 - Chronic hemolytic anemia
- ◆ Persistent PH of the newborn



2. PH due to left heart disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

- COPD
- Interstitial lung disease

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

5. PH with unclear multifactorial mechanisms

- Sarcoidosis

1' Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and /or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

Adapted from Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43-54.

Από φάρμακα – τοξίνες

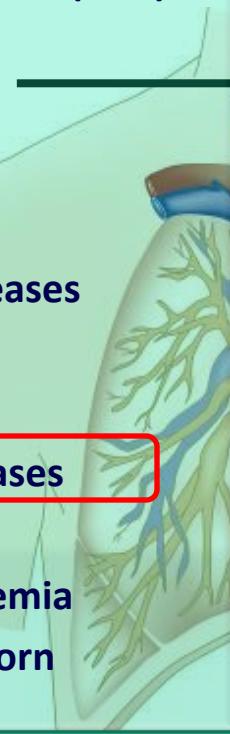
Definite <ul style="list-style-type: none">• Aminorex• Fenfluramine• Dexfenfluramine• Toxic rapeseed oil• Benfluorex	Possible <ul style="list-style-type: none">• Cocaine• Phenylpropanolamine• St John's Wort• Chemotherapeutic agents• Selective serotonin reuptake inhibitors• Pergolide
Likely <ul style="list-style-type: none">• Amphetamines• L-tryptophan• Methamphetamines	Unlikely <ul style="list-style-type: none">• Oral contraceptives• Oestrogen• Cigarette smoking
<ul style="list-style-type: none">• Μεθαμφεταμίνες• Γ-αλβετοφεν	<ul style="list-style-type: none">• Κιγαρέτες σmοκίνιο• Οεστροφ <p>Galie N, et al EHJ 2009;30(20):2493–537.</p>

Clinical classification of PH

Dana point USA 2008

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- ◆ Idiopathic PAH (IPAH)
- ◆ Heritable PAH
- ◆ Drug- and toxin-induced
- ◆ Associated PAH (APAH)
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - Portal hypertension
 - **Congenital heart diseases**
 - Schistosomiasis
 - Chronic hemolytic anemia
- ◆ Persistent PH of the newborn



2. PH due to left heart disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

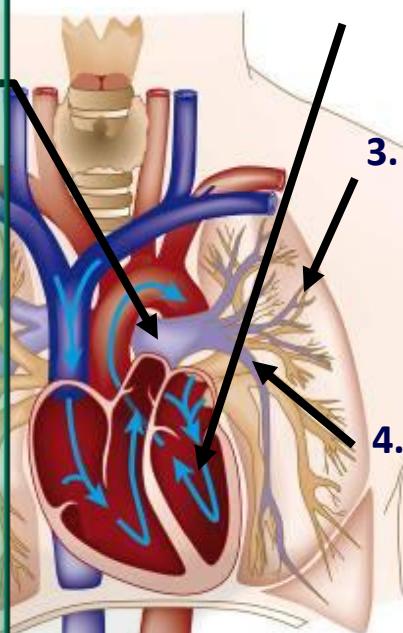
- COPD
- Interstitial lung disease

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

5. PH with unclear multifactorial mechanisms

- Sarcoidosis

1' Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and /or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)



Σύνδρομο Eisenmenger

Το σύνδρομο Eisenmenger περιλαμβάνει όλες τις διαφυγές από τη συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία λόγω μεγάλων ελλειμμάτων που οδηγούν σε σημαντική αύξηση των ΠΑΑ και έχουν ως αποτέλεσμα ανεστραμμένη ή αμφίδρομη διαφυγή. Παρατηρείται κυάνωση, ερυθροκυττάρωση και προσβολή πολλαπλών οργάνων

ΠΑΥ σχετιζόμενη με διαφυγές από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία

Σε αυτούς τους ασθενείς με μέτρια έως μεγάλα ελλείμματα, η αύξηση στις ΠΑΑ είναι ήπια έως μέτρια, η διαφυγή από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία παραμένει σε μεγάλο βαθμό και δεν παρουσιάζεται κυάνωση στην ηρεμία

ΠΑΥ σχετιζόμενη με μικρά* ελλείμματα

Σε περιστατικά με μικρά ελλείμματα (συνήθως VSDs <1 cm και ASDs <2 cm λειτουργικής διαμέτρου εκτιμηθείσας με υπέρηχο) η κλινική εικόνα μοιάζει πολύ με ΙΠΑΥ

ΠΑΥ μετά από διορθωτική χειρουργική επέμβαση

Η ΣΚ έχει διορθωθεί αλλά η ΠΑΥ είτε παραμένει αμέσως μετά το χειρουργείο ή επανεμφανίζεται απουσία σημαντικών μετεγχειρητικών υπολειμματικών συγγενών βλαβών ή ελλειμμάτων τα οποία προκύπτουν ως επιπλοκές του προηγούμενου χειρουργείου

*σε ενήλικο πληθυσμό

Διαφυγές προκαλούμενες από ΣΚ: Ανατομικο-παθοφυσιολογική ταξινόμηση

Τύπος διαφυγής

Απλές διαφυγές πριν το επίπεδο της τριγλώχινας

Έλλειμμα μεσοκολπικού διαφράγματος (Secundum, sinus venosus, Primum)
Ολική ή μερική μη αποφρακτική ανώμαλη επιστροφή των πνευμονικών φλεβών

Απλές διαφυγές μετά το επίπεδο της τριγλώχινας

Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Ανοιχτός αρτηριακός (βοτάλειος) πόρος

Συνδυασμένες διαφυγές

Σύνθετη συγγενής καρδιοπάθεια

Έλλειμμα κολποκοιλιακού διαφράγματος
Κοινό αρτηριακό στέλεχος
Μονήρης κοιλία
Μετάθεση των μεγάλων αρτηριών
Άλλα σύνθετα ελλείμματα

Διαφυγές προκαλούμενες από ΣΚ: Ανατομικο-παθοφυσιολογική ταξινόμηση

Διαστάσεις

Αιμοδυναμικός προσδιορισμός (Ορισμός Qp/Qs)

Περιοριστικές (Κλίση πίεσης εκατέρωθεν του ελλείμματος)
Μη περιοριστικές

Ανατομικός

Μικρά έως μέτρια ($ASD \leq 2,0\text{ cm}$ και $VSD \leq 1,0\text{ cm}$)
Μεγάλα ($ASD > 2,0\text{ cm}$ και $VSD > 1,0\text{ cm}$)

Διαφυγές προκαλούμενες από ΣΚ: Ανατομικο-παθοφυσιολογική ταξινόμηση

Κατεύθυνση της επικοινωνίας

Κυρίως από τη συστηματική προς την πνευμονική
κυκλοφορία

Κυρίως από την πνευμονική προς τη συστηματική
κυκλοφορία

Αμφίδρομα

Διαφυγές προκαλούμενες από ΣΚ: Ανατομικο-παθοφυσιολογική ταξινόμηση

**Σχετιζόμενες καρδιακές και εξωκαρδιακές
ανωμαλίες**

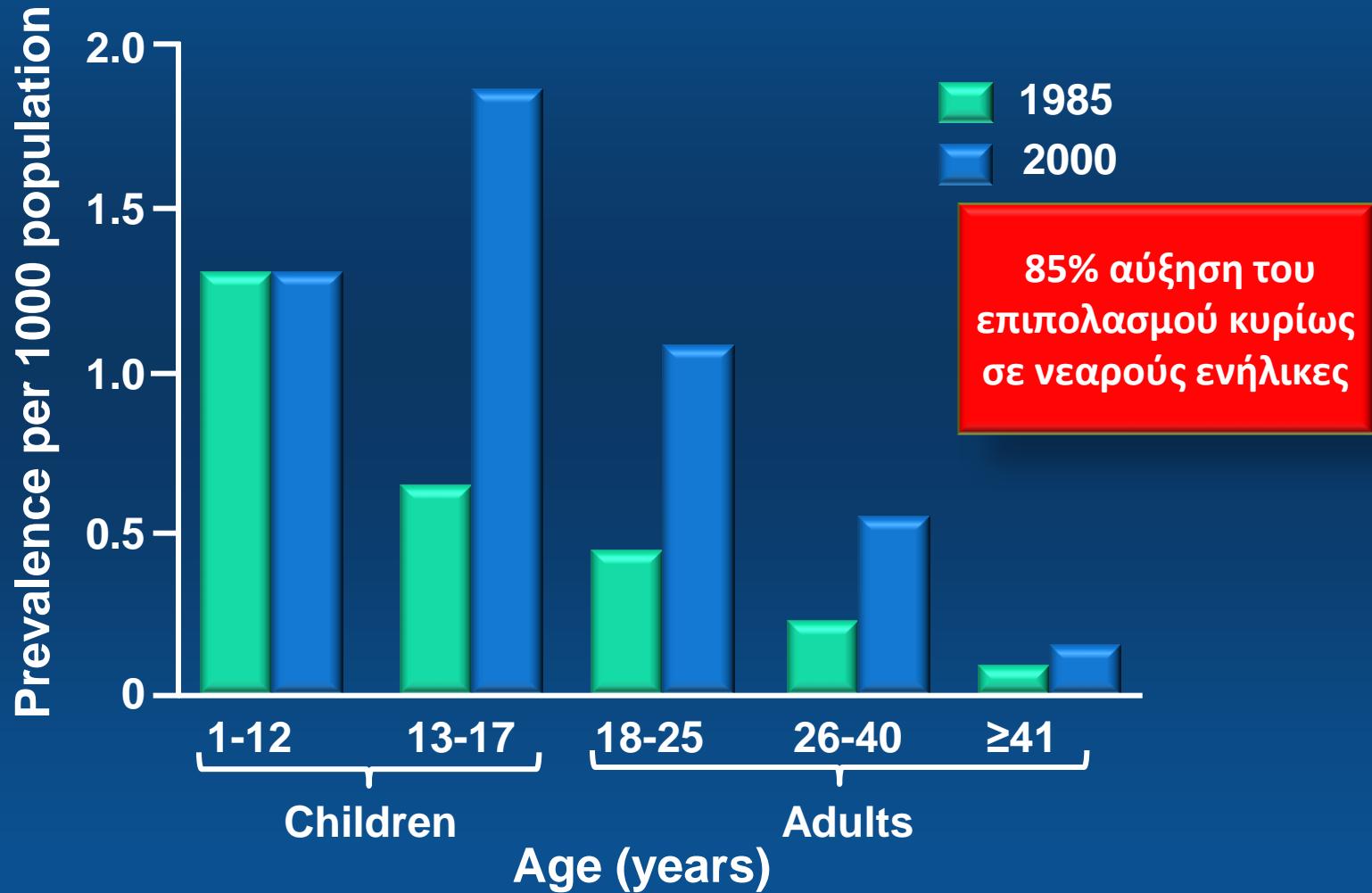
Status επιδιόρθωσης

Ανεγχείρητη

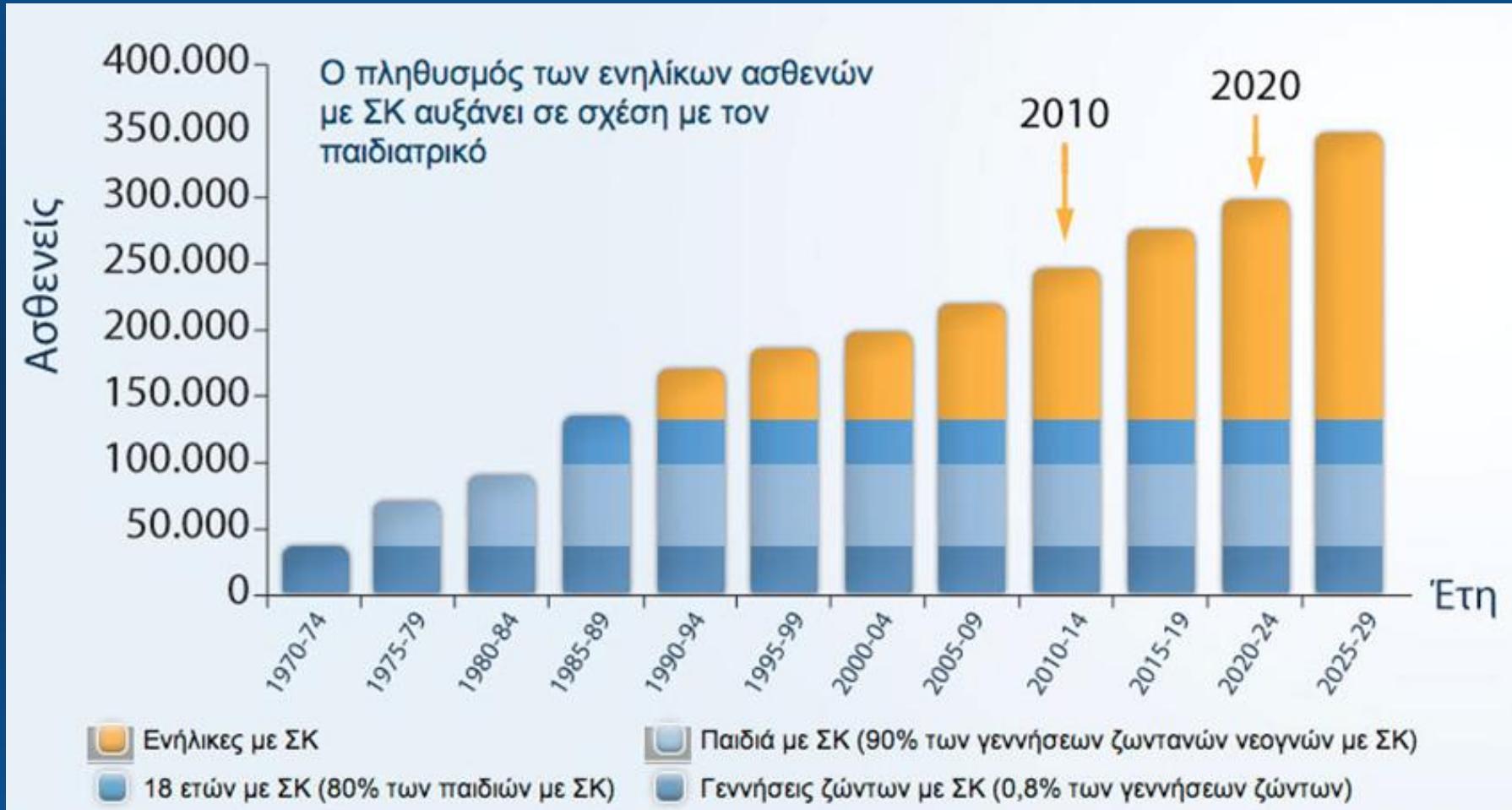
Παρηγορητική επέμβαση

Διορθωμένη

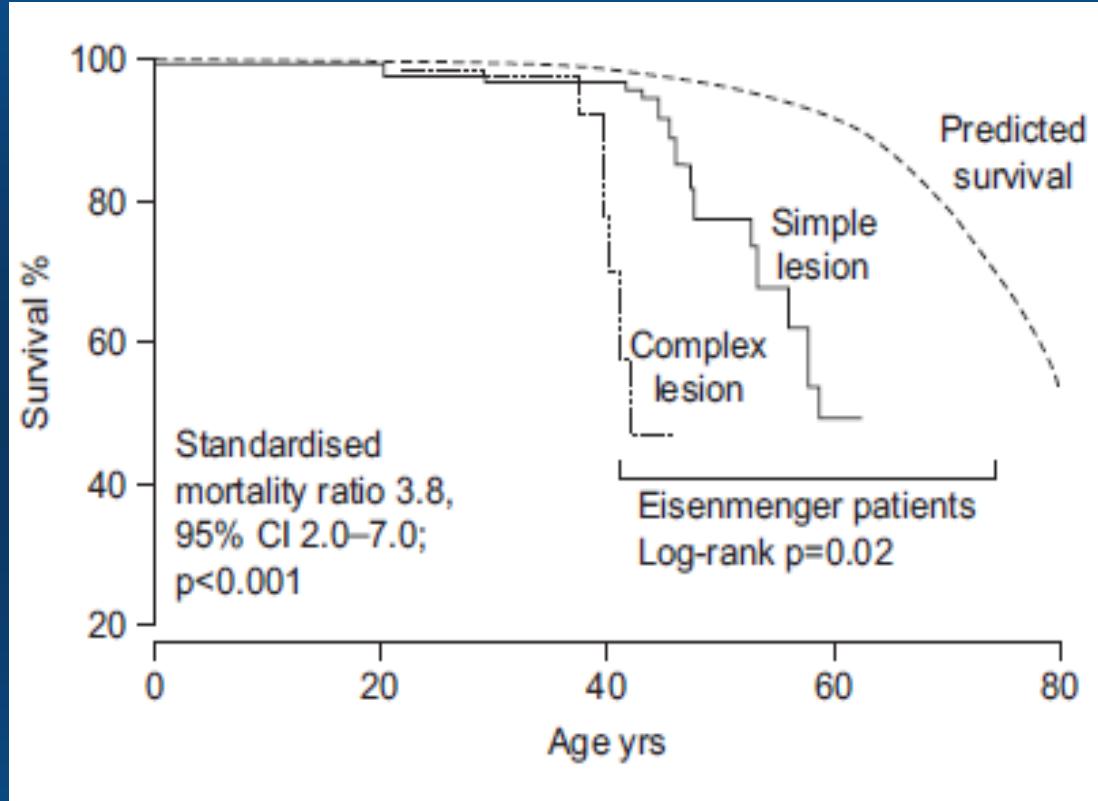
Αλλαγή στα δημογραφικά δεδομένα των συγγενών καρδιοπαθειών



Προοδευτική αύξηση του αριθμού των ενηλίκων με Συγγενείς Καρδιοπάθειες

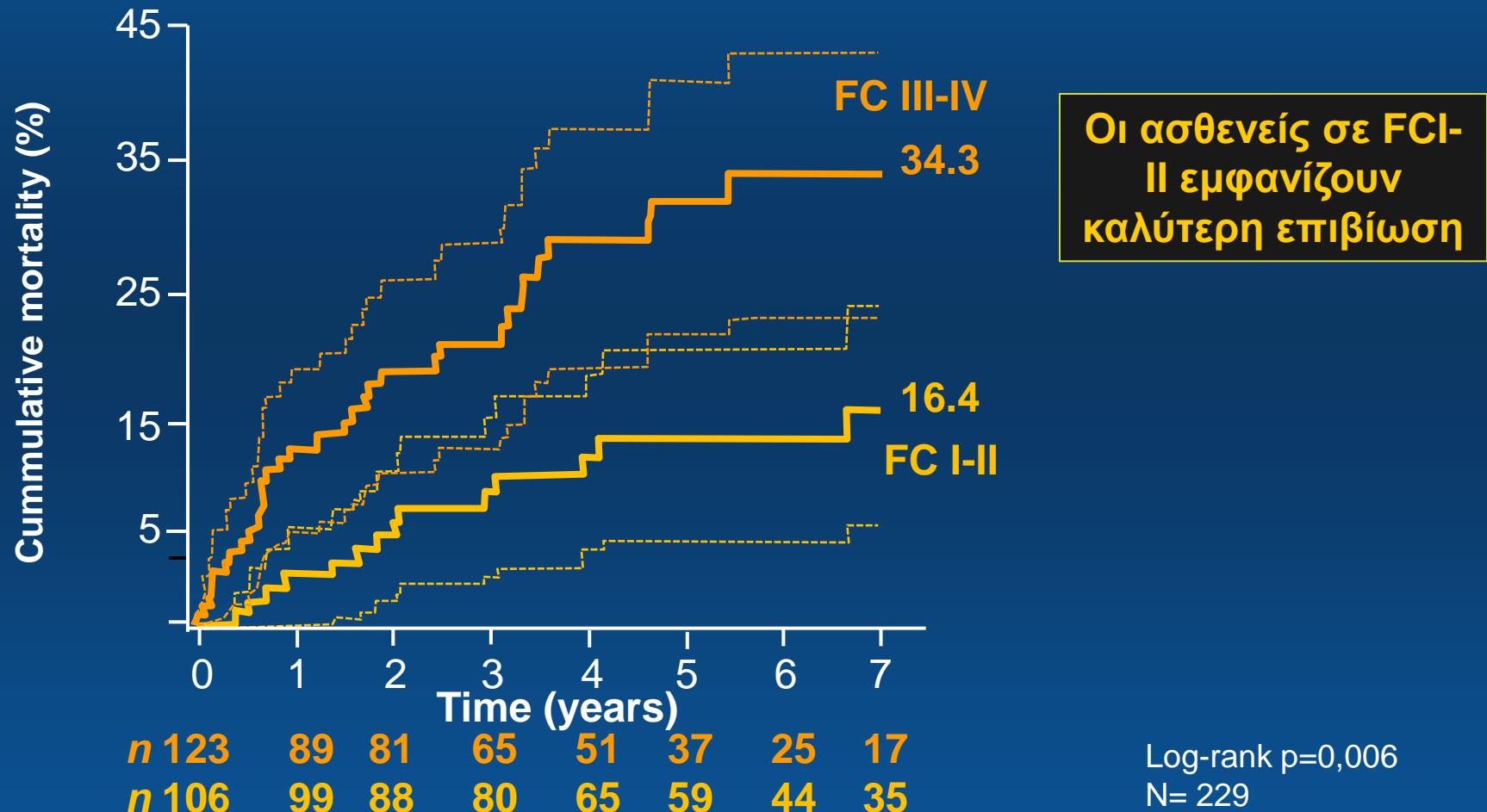


Επιβίωση σε ασθενείς με ES

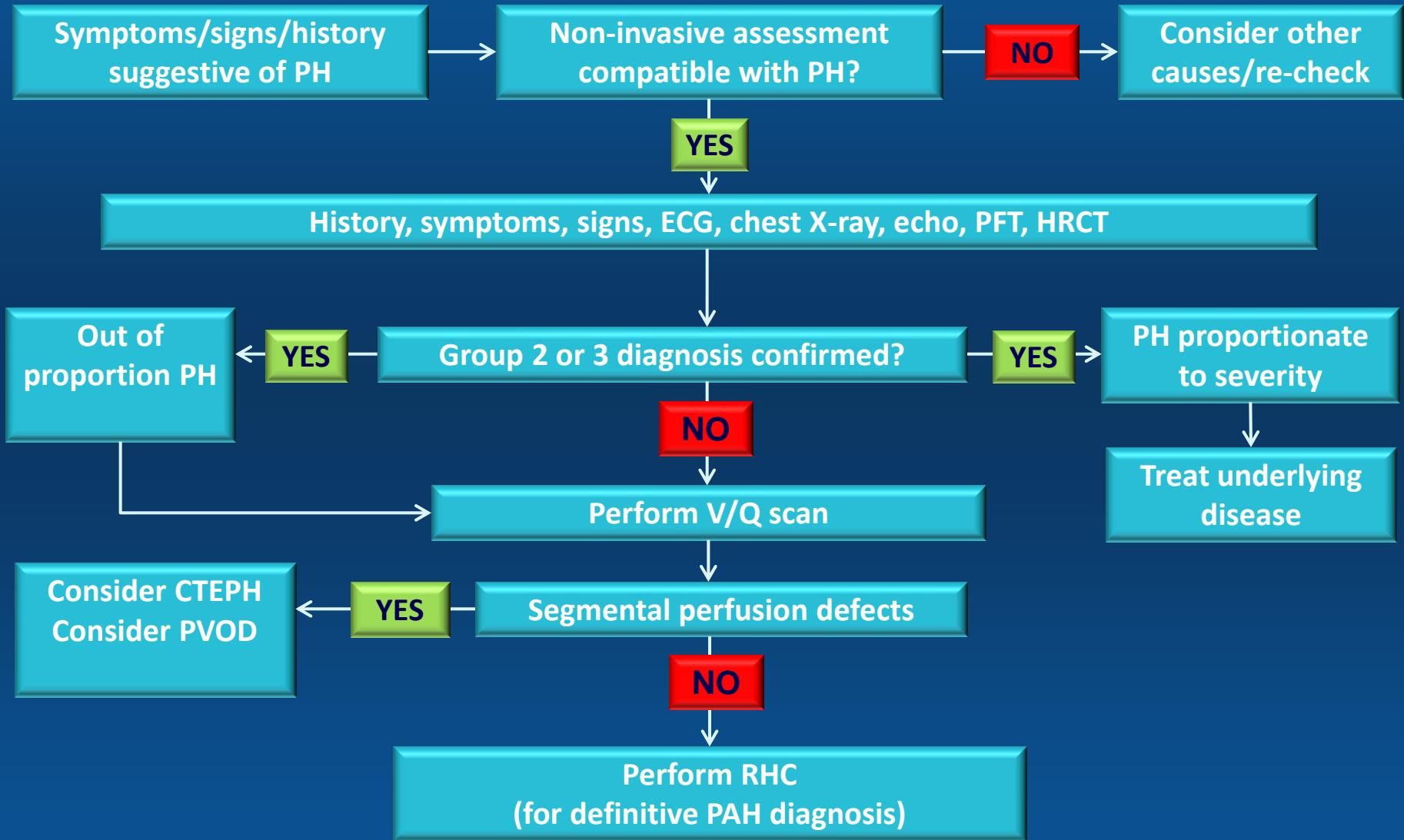


Προβλεπόμενη επιβίωση σε ES συγκριτικά με υγιή πληθυσμό

Η πρόγνωση των ασθενών με Συγγενή Καρδιοπάθεια & ΠΑΥ σχετίζεται με το FC

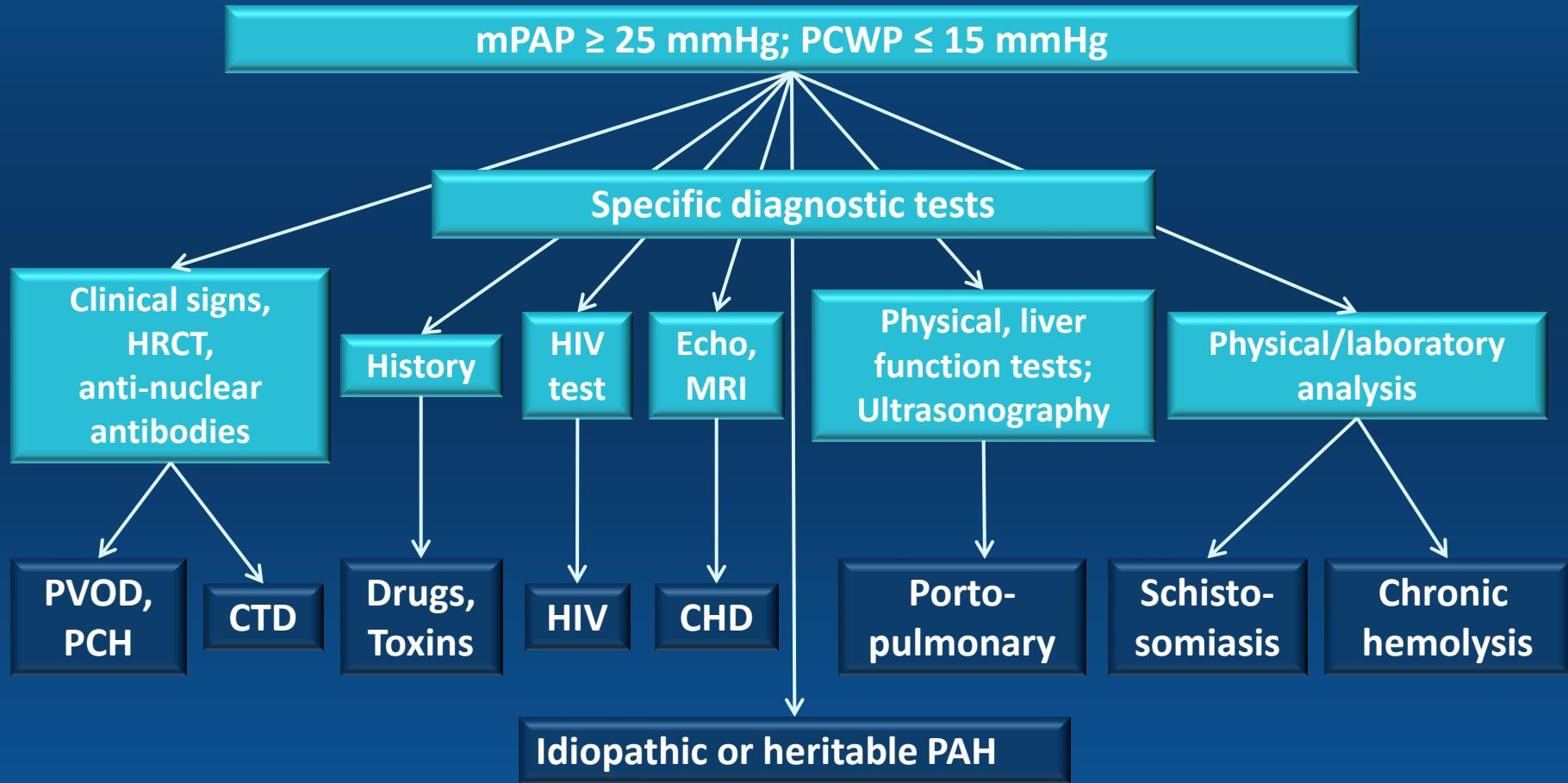


Diagnosis of PAH

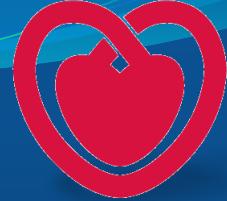


Adapted from Galiè N, et al. Eur Heart J 2009; 30:2493-537.

Differential diagnosis of PAH



Adapted from Galiè N, et al. Eur Heart J 2009; 30:2493-537.

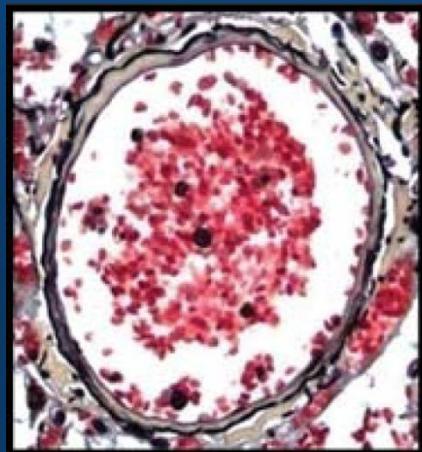


Προγνωστικοί παράγοντες

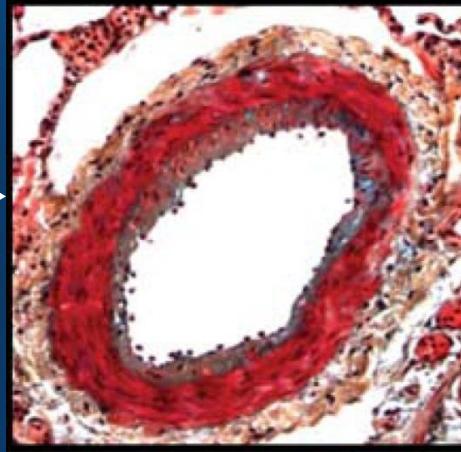
Better prognosis	Determinants of Prognosis	Worse Prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of progression of symptoms	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (> 500 m)*	6 MWT	Shorter (< 300 m)
Peak O ₂ Consumption > 15 ml/min/kg	Cardio-pulmonary exercise testing	Peak O ₂ consumption < 12 ml/min/kg
Better Prognosis	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE > 2.0 cm	Echocardiographic findings†	Pericardial effusion TAPSE < 1.5 cm
Right atrial pressure < 8 mmHg and CI ≥ 2.5 L/min/m ²	Haemodynamics	RAP > 15 mmHg or CI ≤ 2.0 L/min/m ²

Pathological changes in the distal pulmonary arteries in PAH

A. Normal



B. PAH



C. Advanced PAH



FC I

FC II

FC III

FC IV

Time scale
Variable/unknown

Time scale
Months – Years

B and C may represent
initial and advanced phases
of PAH, respectively

Galiè N, et al. *Eur Heart J* 2010; 31:2080-6.
Images courtesy of Dr. Carol Farver, Cleveland Clinic.
By permission of Oxford University Press.

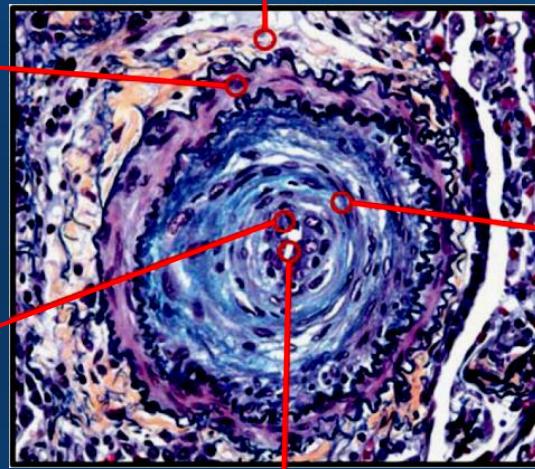
Pathobiological processes in PAH

ADVENTITIA

- Inflammatory cells & fibrosis
- ↑ Cyto/chemokines, matrix metalloproteases, tenascin & B-FGF

MEDIA

- Smooth muscle cell hyperplasia
- Membrane potassium channel dysfunction & ↑ intracellular calcium concentration
- ↓ BMPRs & ↑ angiopoietin



ENDOTHELIUM

- ↑ Endothelin, thromboxane A2, VEGF
- ↓ Prostacyclin, NO/cGMP, BMPRs

INTIMA

- Myofibroblast hyperplasia
- Fibrosis
- ↑ PDGF receptors
- ↑ Cyto/chemokines

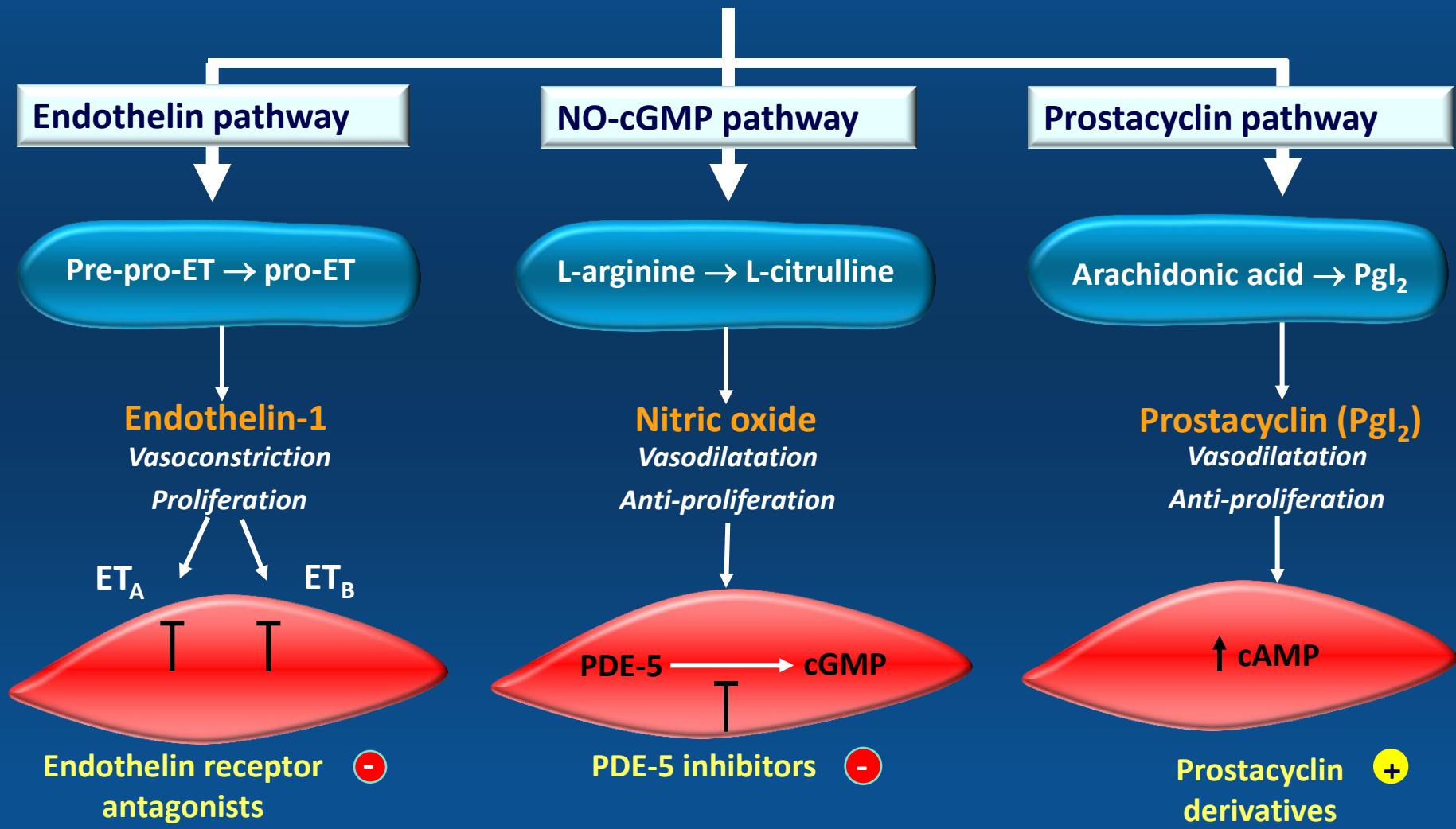
BLOOD

- Hypercoagulability & platelet dysfunction
- ↑ Serotonin & PDGF
- ↓ Vasoactive intestinal peptide

B-FGF: basic fibroblast growth factor; BMPR: bone morphogenetic protein receptor;

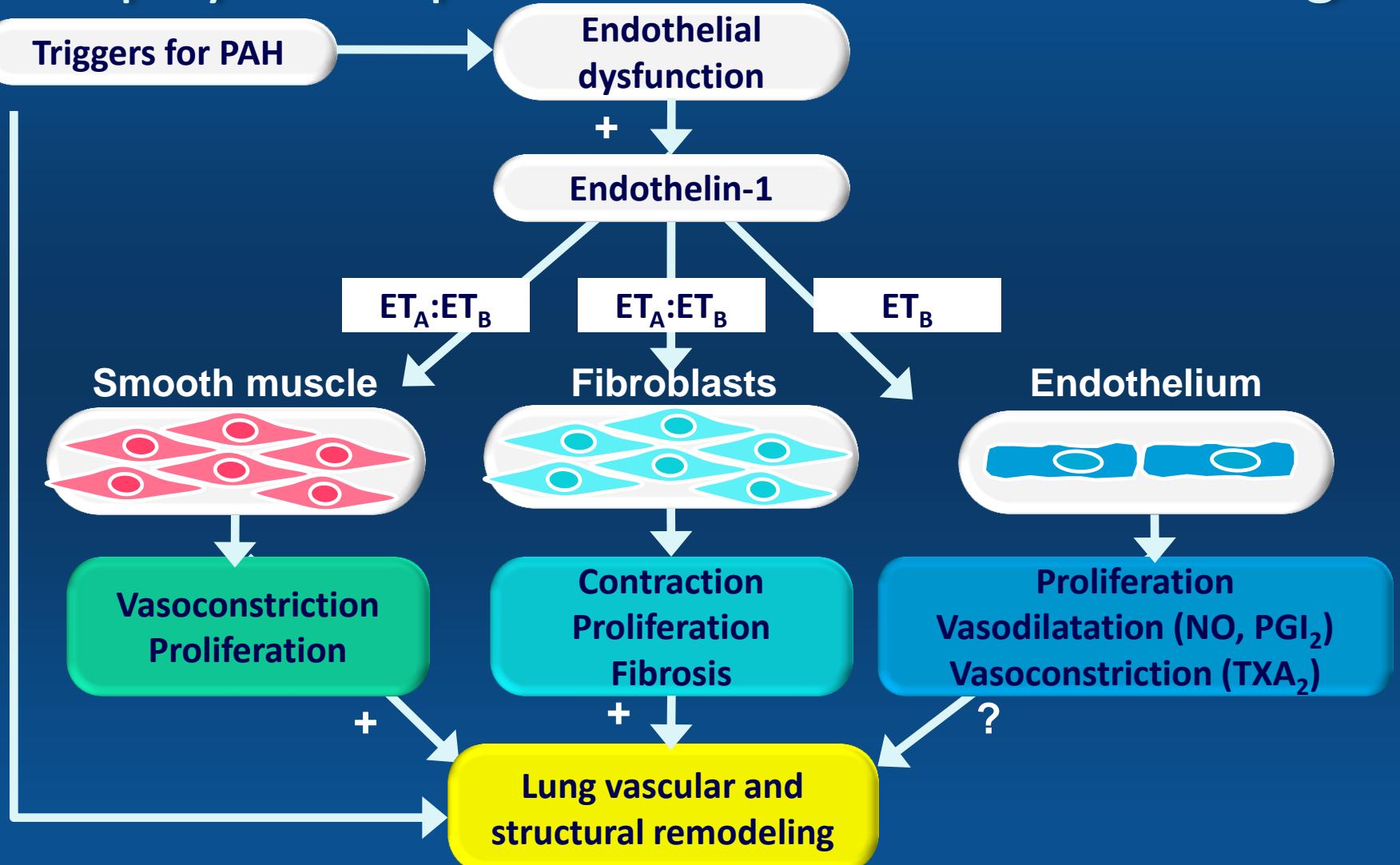
PDGF: platelet-derived growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

The three pathways in PAH pathogenesis

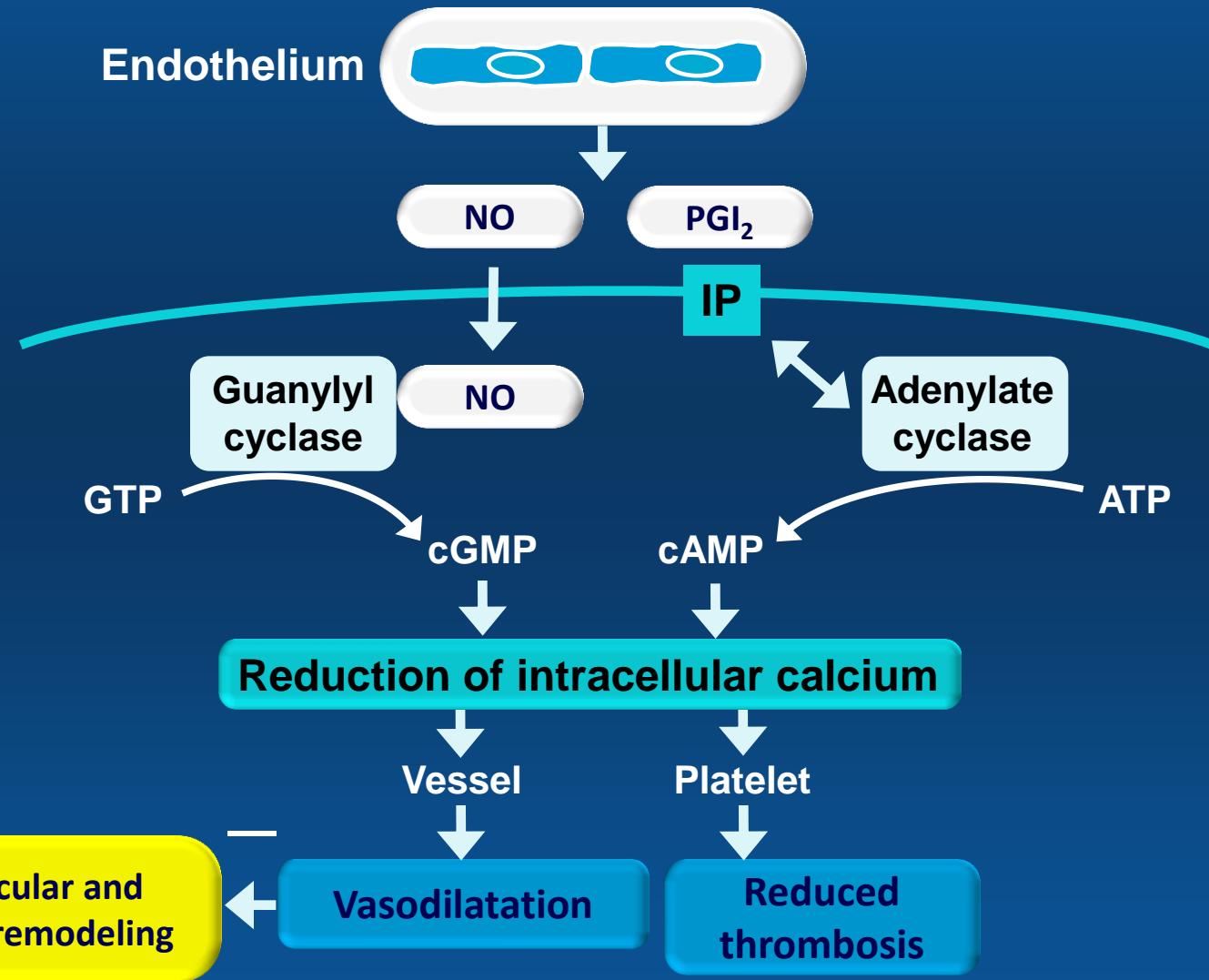


Adapted from Humbert M, et al. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-36.

ET-1 plays an important role in tissue remodeling



Prostacyclin and NO play important roles in vascular function



Adapted from Mitchell JA, et al. *Exp Physiol* 2008; 93:141-7.

