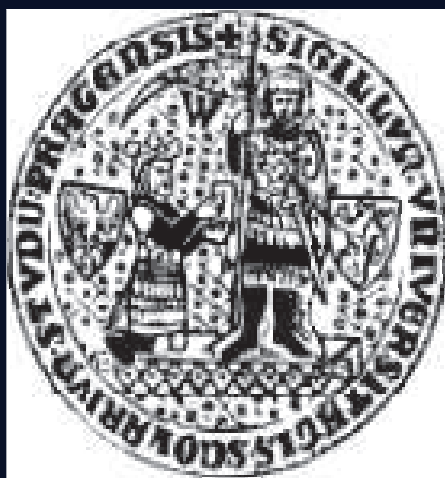


Definice, klasifikace a epidemiologie plicní hypertenze

Michael Aschermann, Pavel Jansa



Centrum pro plicní hypertenzi
II. interní klinika VFN a 1.LF UK

České kardiologické dny 2015



Definice plicní hypertenze

- první „normy“ tlaků v plicnici Wood 1958
- katetrizace 60 normálních osob
- tlaky PA od 8/2 do 30/15, střední 20 mmHg
- jako závažnou PH určil mPAP 25 mmHg
- katetrizace přispěly k poznání, že vyšší PAP mohou být u řady chorob příčinou dušnosti a únavnosti

Definice plicní hypertenze

- PVR definována:

$$PVR = (mPAP - LAP)/Q$$

- z toho vyplývá:

$$mPAP = PVR \times Q + LAP$$

- plicní hypertenze tedy při:
 - - zvýšení Q
 - - zvýšení LAP
 - - zvýšení PVR

nutná identifikace příčiny!

Definice PAH

- **PAH – prekapilární PH střední tlak AP ≥ 25 + PAWP ≤ 15 mmHg + PVR < 3 Woodovy jed.**
- **nemocní s mPAP mezi 21 – 24 mmHg nutně pečlivé sledování, především u rodin s IPAHA nebo HPAHA a u nemocných s postižením pojiva**
- **termín „hraniční PH“ nesprávný, neužívat!**

Plicní hypertenze definice

Definice	Charakteristika	Klinická skupina
<u>Plicní hypertenze</u>	<u>PAP střední ≥ 25 mmHg</u>	<u>všechny</u>
<u>Prekapilární PH</u>	<u>PAP střední ≥ 25 mmHg + PAWP stř. ≤ 15 mmHg CO normální nebo snížený</u>	<u>1. PAH 3. PH u plic. on. 4. CTEPH 5. PH multifakt.</u>
<u>Postkapilární PH</u>	<u>PAP střední ≥ 25 mmHg + PAWP stř. ≥ 15 mmHg CO normální nebo snížený</u>	<u>2. PH u LHD</u>
<u>Isolovaná postkapil.:</u>	<u>diastolický gradient < 7 mmHg</u>	
<u>Kombi pre+post kap.:</u>	<u>diastolický gradient ≥ 7 mmHg</u>	

PREVALENCE PAH

Obecná populace

15–50 případů na milion (0.0015–0.0050%)

Riziková populace

Vrozené vady: 4–15%

Systémová skleróza: 8–10%

Portální hypertenze: 0.5–10%

HIV: 0.5%

BMPR2 mutace: 20%

Klasifikace plicní hypertenze

1973



1998



2003



2008



2013



KLINICKÁ KLASIFIKACE PLICNÍ HYPERTENZE (2015)

Plicní arteriální hypertenze (PAH) (1-2%)

- idiopatická a hereditární

- asociovaná (s VSV, systém. onemocněním, HIV)

PH u srdečních onemocnění (70-80%)

PH u plicních onemocnění (10-20%)

Chronická tromboembolická PH (5%)

Ostatní – multifaktoriální příčiny

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

I. Pulmonary arterial hypertension

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
 - 1.2.1 BMPR2 mutation
 - 1.2.2 Other mutations
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
 - 1.4.5 Schistosomiasis

I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- I'.1 Idiopathic
- I'.2 Heritable
 - I'.2.1 EIF2AK4 mutation
 - I'.2.2 Other mutations
- I'.3 Drugs, toxins and radiation induced
- I'.4 Associated with:
 - I'.4.1 Connective tissue disease
 - I'.4.2 HIV infection

I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
- 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease
- 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
- 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Other intravascular tumors
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
 - 4.2.5 Parasites (hydatidosis)

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Klasifikace 2015

První skupina – PAH

- familiární PAH – 80% rodin mutace BMPR2
- 5% - activin-like receptor kinase-1 (ALK1)
+ endoglin (ENG) – všechny z „rodiny“ TGF β
- **nově 2 mutace**
 - caveolin-1 (CAV1), protein přítomný v endoteliích v plicních cévách
- - KCNK3 – gén kódující kaliový kanál

Klasifikace PAH 2015

zařazeny nově léky a toxiny, považované za rizikové pro rozvoj PH, 4 skupiny

- **riziko jisté**
- **riziko velmi pravděpodobné**
- **riziko možné**
- **riziko málo pravděpodobné**

Klasifikace PAH 2015

riziko jisté

- aminorex
- fenfluramin
- dexfenfluramin
- toxický olej
- **benfluorex**
- **selektivní serotoninové re-uptake inhibitory**

Klasifikace PAH 2015

- **benfluorex** – schválen v roce 1976 jako hypolipidemikum, hypoglykemikum
- derivát fenfluraminu, v Evropě zakázán 1998
- ve Francii do 2009, kdy popsány prvních 5 případů těžké PAH
- 2012 souhrn 85 nemocných s PAH v registru Francie, medikace \varnothing 30 měsíců, k diagnóze celkem \varnothing 108 měsíců (=9 roků!)

Klasifikace PAH 2015

selektivní inhibitory „re-uptake“ serotoninu

- podávány v těhotenství a jsou rizikem pro vznik PH u novorozenců
- 30 000 žen s podáváním v posledním trimestru
⇒ riziko vzniku PPHN 2x vyšší!

Klasifikace PAH 2015

riziko velmi pravděpodobné

- kokain
- phenylpropanolamin
- třezalka
- chemoterapeutika
- **interferon α a β**

Klasifikace PAH 2015

- **interferon α nebo β** – 1998 – 2012 celkem 53 nemocných v registru ve Francii
- léčba pro chron. hepatitis, roztr. skleróza
- od počátku podávání k dg. PH cca 3 roky
- mechanismus účinku: \uparrow ET-1 v plicnici
- kauzální spojení INF podávání a PH pouze pravděpodobné

Klasifikace PAH 2015

riziko možné

- **L-tryptofan**
- **amfetaminy**
- **metamfetaminy**
- **dastinib**

Klasifikace PAH 2015

- **dasatinib** - používán v léčbě chronických myeloproliferativních onemocnění
- u nich PH řadou mechanismů (5. skupina)
 - vysoký CO, splenektomie, CTEPH, portální hypertenze, CHF, léčba imatinib, nilotinib
- **dasatinib** – PH u 0,54% léčených pacientů
- v registru ve Francii až 100 případů s PH
- je nově zařazován k rizikům pro vznik PH

Klasifikace PAH 2015

amfetaminy, metamfetaminy + látky podobné

- fenteremin/topiramát (léčba obezity)
 - metylfenidát (poruchy koncentrace)
 - ropinirol (Parkinsonova choroba)
 - mazindol (narkolepsie)
-
- při jejich podávání monitorace echokardio!

Klasifikace PAH 2015

riziko málo pravděpodobné

- **perorální antikoncepce**
- **estrogeny**
- **kouření cigaret**

- **zatím není doporučována kontrola echo**

Klasifikace PAH 2015

- **sklerodermie** – výskyt PAH 7-12%
roční mortalita až 30%
- vyšší riziko vzniku PAH do 3 let u nemocných s mPAP 21-24 mmHg

Valerio C, Arthritis Rheum 2013;65:1074-84

- **HIV** - prevalence PAH 0,5%, dříve 50% úmrtí do 1 roku, při specifické léčbě obou chorob je dnes 5 let přežití 70%

Sitbon O, Eur Heart J 2011;32:suppl 1:675

Klasifikace PAH 2015

- **portální hypertenze:** 2%-6% nemocných PAH
- výskyt nezávislý na závažnosti hepatopatie
- prognóza: hepatopatie + srdeční postižení

- registr REVEAL: mortalita POPH 3 roky 64%
PAH 40%
- registr Francie: přežívání POPH 68% ~ jako PAH
- rozdíl: závažnost onemocnění nemocných

VROZENÉ SRDEČNÍ VADY- PAH

prevalence 1,6-12,5/ 1 mil. dospělých

Eisenmengerův syndrom

Velký defekt se zkratem systémového-plicního oběhu, vede k velkému zvýšení PVR a k výslednému obrácení průtoku ve zkratu (pulmonální-systémový) nebo k bidirekcionálnímu kratu = cyanosis, erythrocytosis

PAH u zkratu systémová-plicní cirkulace

Střední až velké defekty, zvýšení PVR mírné až střední, převládá tedy zkrat levo-pravý, bez cyanózy v klidu

PAH s malými defekty

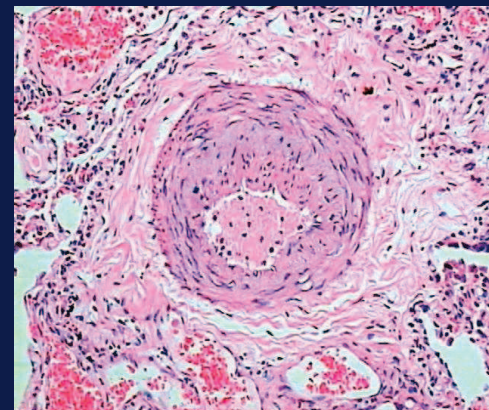
Obvykle VSD < 1 cm a ASD < 2 cm efektivní průměr na echu, klinický obraz velmi podobný idiopatické PAH.

PAH po chirurgické korekci vady

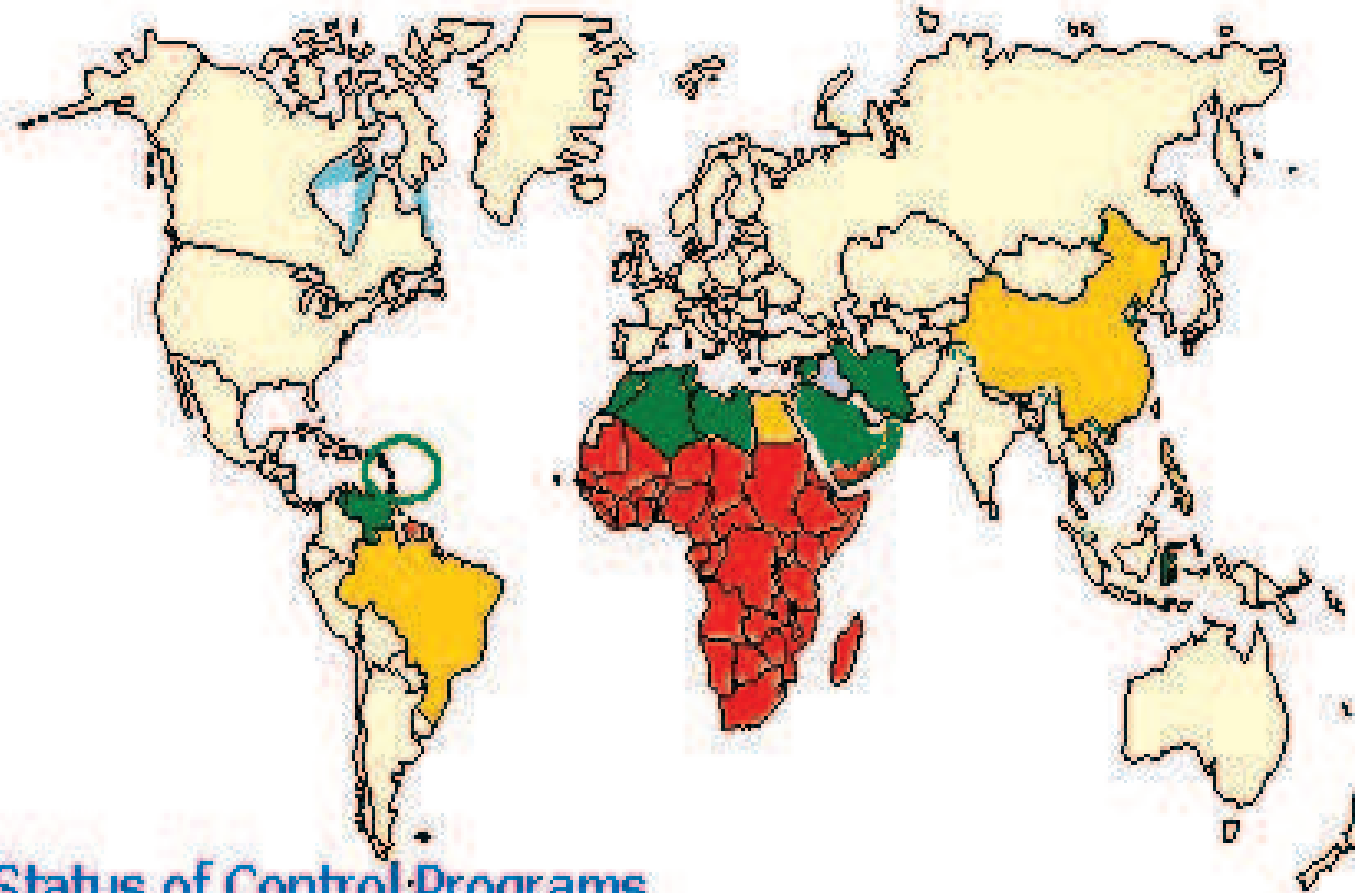
Kongenitální srdeční vada operována, ale PAH po operaci přetrvává, nebo se objeví v dalším průběhu

PAH U SCHISTOSOMIÁZY




- **plexiformní léze: patologické studie**
- **úloha portální hypertenze**
- **vajíčka jako spouštěcí mechanismus (trigger):**
 - **oxidativní stres**
 - **zánět**
 - **endotheliální dysfunkce**



Global Distribution of Schistosomiasis



Status of Control Programs

-  almost eradicated
-  ongoing large-scale control programmes
-  limited or no control

Source: WHO

PAH U SCHISTOSOMIÁZY

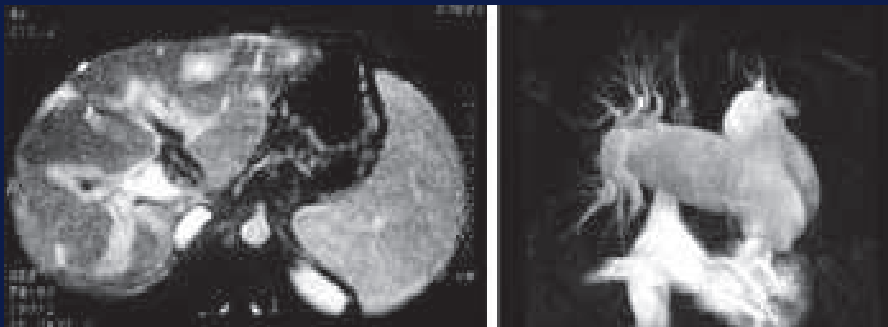
Prevalence

> 200 miliónů osob¹

120 miliónů – symptomatické onemocnění *Schistosoma*^{1,2}

4% to 8% vyvine periportální fibrózu²

7.7% (95% CI, 3.3% to 16.7%) nemocných s
hepatosplenickou chorobou - PH (RHC data)³



1. Gryseels B, et al. Lancet 2006;368:1106-18.
2. Ross AG, et al. N Engl J Med 2002;346:1212-20.
3. Lapa M, et al. Circulation 2009;119:1518-23.

2. skupina

PH U CHOROB LEVÉHO SRDCE

70-80% všech PH	PAWP	Diastolický gradient PAP – PAWP
Izol. postkapilární PH	> 15 mmHg	< 7 mmHg
Kombin. postkapilární a prekapilární PH	> 15 mmHg	≥ 7 mmHg

3. skupina

PH U CHOROB PLIC/HYPOXIE

- Chronická obstrukční plicní nemoc
- Intersticiální plicní choroby
- Vývoj. Abnormality, jiná plicní onemocnění
- Spánková apnoe,
- Chronická expozice vyšší nadmořské výšce, alveolární hypoventilace

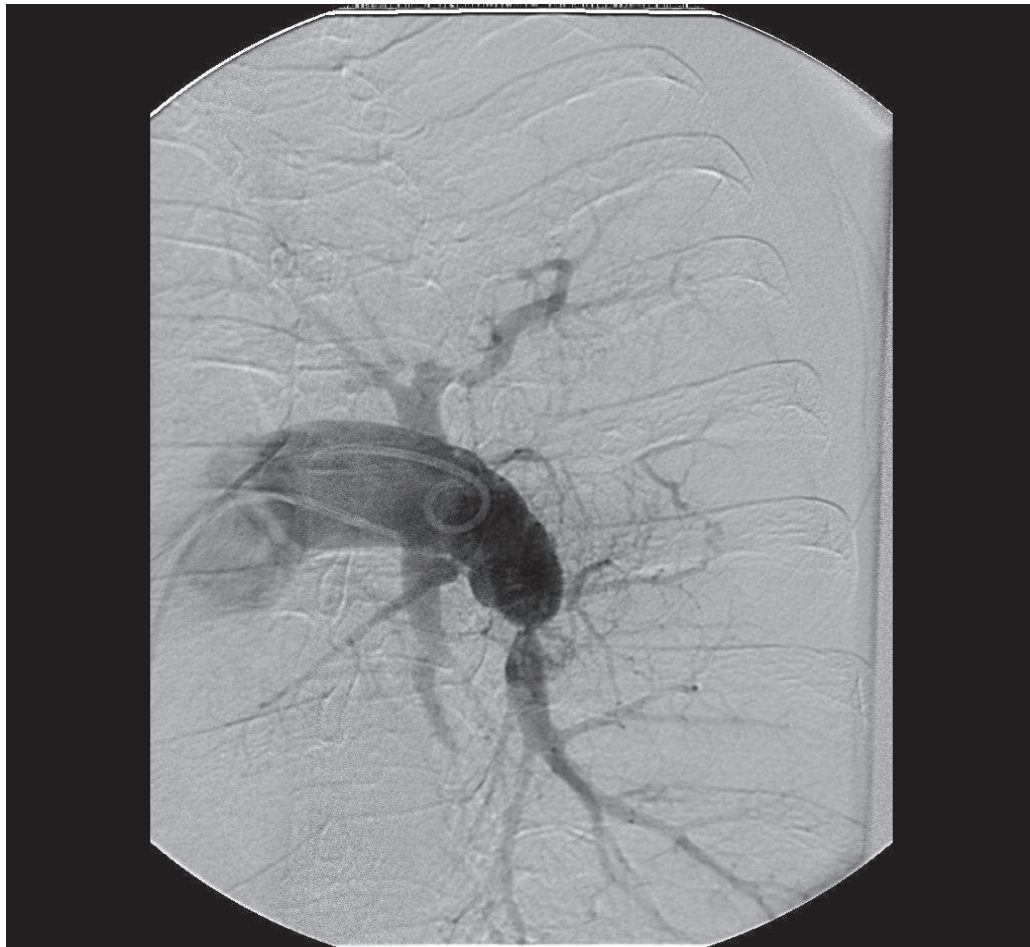
PH: PAMP \geq 25 mmHg

Těžká PH: PAMP \geq 35 mmHg

PAMP \geq 25 mmHg, CI $<$ 2.5 L/min/m²

4. skupina

CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PH



5. Skupina MULTIFAKTORIÁLNÍ PŘÍČINY

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Other intravascular tumors
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
 - 4.2.5 Parasites (hydatidosis)

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

CENTRUM PRO PH 1. LF UK a VFN PRAHA

PS plicní cirkulace ČKS
předseda: doc. Jansa, PhD.

ECHO + klinika

Dr. Paleček, prof. Linhart, dr. Ambrož
Dr. Votavová, Dr. Kuchař

Hemodynamika

Doc. Jansa
prof. Aschermann,

Funkční vyšetření

Prac. Lékařství, dr. Votavová

Anesteziologie

Dr. Kunstýř

Revmatologie

Doc. Bečvář



Kardiochirurgie, torakochirurgie

prof. Lindner, prof. Lischke,
prof. Mayer (SRN)

Pneumologie

prof. Homolka

Angiologie

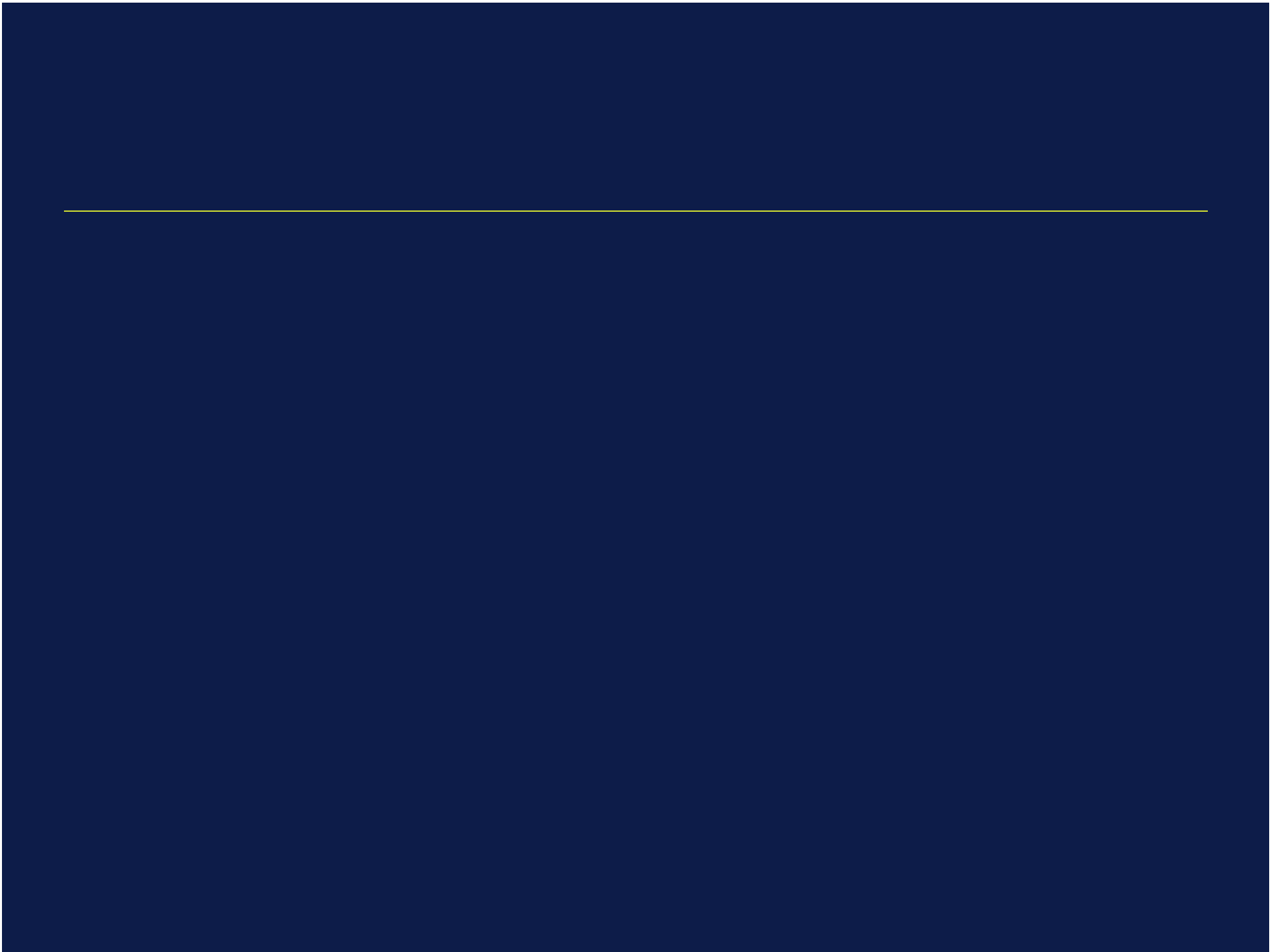
Dr. Heller

Zobrazovací metody

Dr. Mašek Dr. Černý, Dr. Kaván

Patologická anatomie

prim. Dr. Vítková



Plicní cirkulace a zátěž

- první zátěžové testy od roku 1940
- Q stoupá lineárně s V_{O_2}
- Q stoupá s pracovní zátěží
- zdravé osoby: LAP při zátěži beze změny
mPAP lehce stoupá (viz dále)
- normální hodnoty při zátěži do 30 mmHg
- bylo součástí klasifikace do roku 2008

Plicní cirkulace a zátěž

- střední zátěž Q: ↑ mPAP: ~ ↑ ↓
- k výraznému ↑ mPAP – Q zvýšení 3,5x a více
- 1969 Fowler – vztah mPAP a Q při zátěži
lineární až do nejvyššího možného průtoku

Plicní cirkulace a zátěž

- 1989 Reeves et al. – review o PAP a zátěži
 - do 60 let věku $\uparrow\uparrow Q$ 1l/min = $\uparrow\uparrow$ mPAP 1 mmHg
 - 60 – 80 let $\uparrow\uparrow Q$ 1l/min = $\uparrow\uparrow$ mPAP 2,5 mmHg
- **dif. dg.:** LHF vs. plicní vaskulární nemoc
nutná znalost všech parametrů hemodynamiky:

mPAP, LAP (=PAW), Q, PVR

Plicní cirkulace a zátěž

- normální hodnoty vzestupu mPAP při zátěži:
od 0,5 do 3 mmHg na 1l/min vzestupu Q
- vzestup mPAP více než 3 mmHg na 1l/min Q
+ při průtoku pod 10 l/min
= **diagnóza plicní hypertenze při zátěži**

Table 4**Criteria for Closing Cardiac Shunts in PAH Patients Associated With Congenital Heart Defects***

PVRI, Wood units/m²	PVR, Wood units	Correctable
<4	<2.3	Yes
>8	>4.6	No
4-8	2.3-4.6	Individual patient evaluation in tertiary centers

PH U ONEMOCNĚNÍ LEVÉHO SRDCE

- pasivní (postkapilární)

PCWP > 15

TPG \leq 12

DPG < 7

- smíšená (kombinovaná)

PCWP > 15

TPG > 12

DPG \geq 7

PH U ONEMOCNĚNÍ PLIC

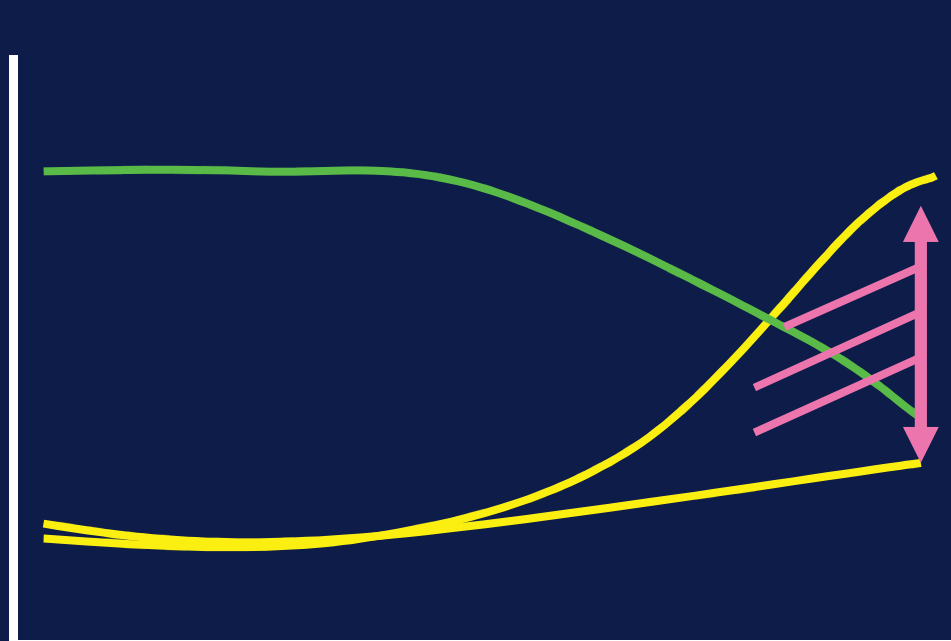
FEV₁ 100%

FEV₁/FVC

TLC

DLCO

SaO₂



PH: PAMP \geq 25 mmHg

Těžká PH: PAMP \geq 35 mmHg

PAMP \geq 25 mmHg, CI $<$ 2.5 L/min/m²

PH U CHRONICKÝCH HEMOLYTICKÝCH ANEMIÍ

- Sickle-cell anemie, thalassemia, sférocytóza, stomatocytosis, microangiopatická hemolytická anemie
- 30% pacientů s SC anemií má změny v echo
- prevalence PH potvrzené RHC je výrazně nižší
- PAH s plexiformními lézemi prokázána u SC anemie
- Mechanizmy vzniku PH:
 - intravaskulární haemolýza vede k NO poklesu (PAH)
 - dysfunkce levého srdce
 - hyperkinetická cirkulace