

ARTICOL DIN EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

Hipertensiunea pulmonară și hipertensiunea arterială pulmonară: este nevoie de clarificare

N. Galiè, M. Palazzini, A. Manes

Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy.

Traducere în limba română: Dr. Irina Strâmbu

Interesul în creștere pentru hipertensiunea pulmonară (HP) în multe specialități medicale printre care cardiologia, reumatologia și medicina respiratorie se poate datora recente accesibilități a medicamentelor specifice aprobate pentru un grup rar de entități definite ca hipertensiune arterială pulmonară (HAP). Termenii „hipertensiune pulmonară” și „hipertensiune arterială pulmonară” par similari, ceea ce a condus la confuzie și ambiguitate atât în practica curentă cât și în literatura de specialitate¹. De aceea este important să clarificăm diferențele definițiilor ale HP, relația dintre măsurătorile hemodinamice și estimările ecocardiografice și metodele suplimentare de diagnostic necesare diagnosticului clinic final. În plus, este important să accentuăm rolul semnificativ al cateterismului cordului drept în algoritmul diagnostic al unui pacient cu HP.

HP este o entitate hemodinamică și fiziopatologică

HP nu poate fi considerată o „maladie” bine precizată. HP a fost definită drept creșterea presiunii medii în artera pulmonară ($P_{pa} \geq 25$ mmHg în repaus, măsurată prin cateterism al cordului drept²⁻⁵. O reevaluare recentă a datelor existente a arătat că $P_{pa} \pm SD$ normală în repaus este de 14 ± 3 mmHg cu o limită superioară a normalului de aproximativ 20 mmHg^{6,7}. Semnificația unei P_{pa} de 21-24 mmHg este neclară. Pacienții cu P_{pa} în acest domeniu necesită în viitor evaluare în studii epidemiologice. Definiția HP la efort ca $P_{pa} > 30$ mmHg, măsurată prin cateterism al inimii drepte, nu este susținută de datele publicate, iar indivizii sănătoși pot atinge valori mult mai ridicate^{6,8}. Prin urmare, în prezent nu se poate formula o definiție a HP la efort măsurată prin cateterizarea cordului drept. Un parametru hemodinamic suplimentar foarte important ce caracterizează definiția HP este presiunea capilară blocată (*pulmonary capillary wedge pressure* - P_{pcw}). De fapt, conform diverselor combinații ale valorilor P_{pcw} , rezistenței vasculare pulmonare (RVP) și debitului cardiac, se pot identifica diferite tipuri hemodinamice de HP, enumerate în tabelul I. Distincția dintre HP precapilară (cu P_{pcw} normală) și postcapilară (cu P_{pcw} crescută)⁹ este extrem de importantă, deoarece strategia terapeutică poate diferi marcat între cele două situații hemodinamice, tratamen-

te eficiente în forma precapilară putând fi dăunătoare în tipul postcapilar și invers.

Ecocardiografia Doppler poate estima probabilitatea HP

Ecocardiografia Doppler nu poate măsura presiunea arterială pulmonară (P_{pa}) dar oferă o estimare a ei folosind ecuația de continuitate Bernoulli și viteza regurgitației tricuspidiene, ceea ce include multiple aproximări teoretice. Chiar dacă există o corelație statistic semnificativă între estimarea ecocardiografică și măsurarea hemodinamică a P_{pa} , intervalele largi de confidență

Tabel I.

Definițiile hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare (HP)

Definiție	Caracteristici	Grup clinic
HP	$P_{pa} \geq 25$ mmHg	Toate
HP precapilară	$P_{pa} \geq 25$ mmHg $P_{pcw} \leq 15$ mmHg DC normal sau scăzut	1. HAP 3. HP datorată bolilor pulmonare 4. HPCTE 5. HP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale
HP postcapilară	$P_{pa} \geq 25$ mmHg $P_{pcw} > 15$ mmHg DC normal sau scăzut	2. HP datorată afectării cordului stâng
Pasivă	GPT ≤ 12 mmHg	
Reactivă (disproporționată)	GPT > 12 mmHg	

Toate valorile sunt măsurate în repaus. P_{pa} : presiunea arterială pulmonară medie; P_{pcw} : presiunea capilară pulmonară blocată (*pulmonary capillary wedge pressure*); DC: debitul cardiac; GPT: gradientul de presiune transpulmonar ($P_{pa} - P_{pcw}$ medie); HAP: hipertensiunea arterială pulmonară; HPCTE: HP cronică tromboembolică. #: conform tabelului III; †: DC crescut poate fi prezent în stări hiperkinetice, cum ar fi șunturi sistemic-pulmonare (numai în circulația pulmonară), anemie, hipertiroidism etc.

Articol tradus din Eur Respir J 2010; 36: 986-990, cu permisiunea European Respiratory Society, FPM087-2010-11.

Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content”.

Contact: N. Galiè, Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Via Massarenti 9, 40138-Bologna, Italy.
E-mail: Nazzareno.galie@unibo.it

Tabel II.

Criterii arbitrare de estimare a probabilității de hipertensiune pulmonară (HP) pe baza velocității de vârf a regurgitației tricuspidiene, presiunii pulmonare sistolice de repaus corespunzătoare calculate prin Doppler (presupunând o presiune în atriu drept normală de 5 mmHg) și variabilelor ecocardiografice suplimentare sugestive de HP

HP prezentă?	Velocitatea de vârf a regurgitației tricuspidiene m·s ⁻¹	Presiunea arterială pulmonară sistolică mmHg	Semne ecocardiografice suplimentare de HP
Improbabil	≤2.8	≤35	Nu
Posibil	≤2.8 2.9–3.4	≤35 36–50	Da Nu/da
Probabil	>3.4	>50	Nu/da

pot sta în calea unei comparații confidente la un pacient individual¹⁰. Prin urmare, evaluarea HP prin ecocardiografie Doppler expune la riscul diagnosticilor atât fals negative, cât mai ales fals pozitive^{11–13}. Cateterismul cordului drept ar trebui efectuat ori de câte ori măsurarea exactă a P_{pa} este considerată relevantă. Cateterismul cordului drept poate oferi și o evaluare confidentă a P_{pcw} , ceea ce permite identificarea precisă a tipului hemodinamic de HP. Ghidul recent de HP al European Society of Cardiology (ESC) și al European Respiratory Society (ERS)^{4,5} a propus criterii arbitrare de apreciere a probabilității de HP pe baza velocității de vârf a regurgitației tricuspidiene, a P_{pa} sistolice de repaus corespunzătoare calculată prin Doppler și a unor parametri ecocardiografici suplimentari, care ar putea ridica sau întări suspiciunea de HP (tabel II). Criteriile derivă atât din datele existente^{12,13} cât și din opinia experților, fiind nevoie de o validare prospectivă corectă.

Alte variabile ecocardiografice care ar putea ridica sau întări suspiciunea de HP independent de viteza regurgitației tricuspidiene sunt o viteză crescută a regurgitației valvei pulmonare și un timp scurt de accelerație a ejecției ventriculare către artera pulmonară. Dimensiunile crescute ale camerelor drepte, forma și funcția anormale ale septului interventricular, îngroșarea peretelui ventriculului drept și dilatarea trunchiului arterei pulmonare sunt de asemenea sugestive pentru HP, dar au tendința să apară târziu în evoluția bolii.

HP poate fi întâlnită în cel puțin 37 sindroame clasificate în șase grupuri clinice

Heterogenitatea situațiilor clinice cu HP (tabel III) este cu siguranță mult mai mare decât varietatea hemodinamică a HP (tabel I). În clasificarea clinică actualizată a HP (tabel III)¹⁴, 37 de situații clinice cu HP sunt clasificate în șase grupuri, după caracteristicile lor morfopatologice, fiziopatologice și terapeutice: HAP (grupul 1), boala pulmonară veno-ocluzivă (grupul 1'), HP datorată afectării inimii stângi (grupul 2), HP datorată bolilor pulmonare (grupul 3), HP cronică tromboembolică (HPCTE, grupul 4) și HP cu mecanisme neclare sau multifactoriale (grupul 5). În ciuda creșterilor posibil comparabile al Ppa și RVP în diferitele grupuri clinice, mecanismele care le stau la bază, abordul diagnostic, implicațiile prognostice și terapeutice sunt complet diferite. Nu există date epidemiologice comparative asupra prevalenței diferitelor grupuri de HP. Într-un studiu efectuat într-un laborator de ecocardiografie¹⁵, prevalența HP (definită ca presiunea sistolică în artera pulmonară (AP) > 40 mmHg) într-un lot de 4.579 pacienți a fost de 10,5%. Dintre cele 483 cazuri cu HP, 78,7% aveau afectare a cordului stâng (grupul 2), 9,7% aveau boli pulmonare și hipoxemie (grupul 3), 4,2% aveau HAP (grupul 1), 0,6% aveau HPCTE (grupul 4) și la 6,8% diagnosticul nu a putut fi definit.

Tabel III.

Clasificarea actualizată a hipertensiunii pulmonare (HP)

1. HAP
1.1. HAP idiopatică
1.2. Moștenită
1.2.1 Mutatia genei BMPR2
1.2.2 Mutatia genei ALK1, endoglin (cu sau fără teleangiectazie hemoragică ereditară)
1.2.3 Necunoscută
1.3. Indusă medicamentos sau toxic
1.4. HAPA
1.4.1. Boli de colagen
1.4.2. Infecție HIV
1.4.3. Hipertensiune portală
1.4.4. Cardiopatii congenitale
1.4.5. Schistosomiază
1.4.6. Anemie hemolitică cronică
1.5. HP persistentă a nou-născutului
1'. Boala pulmonară veno-ocluzivă și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară
2. HP datorată afectării cordului stâng
2.1. Disfuncție sistolică
2.2. Disfuncție diastolică
2.3. Valvulopatii
3. HP datorată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei
3.1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă
3.2. Pneumopatii interstițiale difuze
3.3. Alte boli pulmonare cu pattern mixt restrictiv și obstructiv
3.4. Tulburări respiratorii în timpul somnului
3.5. Hipoventilație alveolară
3.6. Expunere cronică la altitudine
3.7. Anomalii de dezvoltare
4. HPCTE
5. HP cu mecanism neclar și/sau multifactorial
5.1. Boli hematologice: sindroame mieloproliferative și splenectomie
5.2. Boli sistemice, sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoză, neurofibromatoză și vasculite
5.3. Tulburări metabolice: boala de depunere de glicogen, boala Gaucher și bolile tiroidiene
5.4. Altele: obstrucție tumorală, mediastinită fibrozantă și insuficiența renală cronică necesitând dializă

HAP: hipertensiunea arterială pulmonară; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor, tip 2; ALK1: activin receptor-like kinase 1; HAPA: HAP asociată; HPCTE: HP cronică tromboembolică.

Tabel IV.

Probabilitatea clinică de diagnostic de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) și abordul diagnostic recomandat conform șansei de hipertensiune pulmonară (HP) prin ecocardiografie Doppler (tabel II), prezenței simptomelor și factorilor de risc și bolilor asociate (tabel III)

Șansa de HP conform ecocardiografiei	Simptome	Factori de risc/BA	Probabilitatea HAP	Abord
Improbabil	Nu	Da/nu	Joasă	Nu
	Da	Da	Joasă	Monitorizare ecocardiografică
	Da	Nu	Joasă	Alte cauze
Posibil	Nu	Nu	Intermediară	Monitorizare ecocardiografică
	Da	Da	Intermediară	Cateterism cardiac drept
	Da	Nu	Intermediară	Monitorizare ecocardiografică*
Probabil	Da	Da/nu	Înaltă	Cateterism cardiac drept
	Nu	Da/nu	Înaltă	Cateterism cardiac drept

BA: boli asociate. #: se iau în considerare și alte cauze și, dacă simptomele sunt cel puțin moderate, se face și cateterism cardiac drept.

HAP este un grup clinic de boli rare

HAP este un grup clinic de boli rare caracterizate prin HP precapilară (tabel I) în absența altor cauze de HP precapilară, cum ar fi HP datorată bolilor pulmonare (grupul 3), HPCTE (grupul 4) sau altor boli rare (grupul 5) (tabel III). HAP include diferite forme care împărtășesc un tablou clinic similar și practic modificări morfopatologice identice la nivelul arterelor pulmonare distale (tabel III).

Câteva registre recente au descris epidemiologia HAP^{16,17}. Cea mai scăzută estimare a prevalenței HAP și HAP idiopatice este de 15 cazuri, respectiv 5,9 cazuri la un milion de adulți. Cea mai joasă estimare a incidenței HAP este de 2,4 cazuri la un milion de adulți pe an. Date recente din Scoția și alte țări au confirmat că prevalența HAP se află între 15 și 50 de subiecți la milion în Europa¹⁷.

În registrul francez, 39,2% din pacienți prezentau HAP idiopatică și 3,9% HAP ereditară. Într-un subgrup de HAP asociată, 15,3% aveau boli de țesut conjunctiv (în principal scleroză sistemică), 11,3% prezentau cardiopatii congenitale, 10,4% hipertensiune portală, 9,5% HAP asociată anorexiei și 6,2% aveau infecție HIV¹⁶.

Diagnosticul clinic final al fiecărui pacient cu HP necesită un algoritm diagnostic corect

Confuzia între „hipertensiunea pulmonară“ (o situație fiziopatologică relativ frecventă) și „hipertensiunea arterială pulmonară“ (o situație clinică rară) poate conduce la erori de diagnostic și în consecință și terapeutice serioase la un pacient dat. Diagnosticul clinic final corect pentru un pacient cu HP include identificarea grupului clinic principal, recunoașterea subtipului clinic specific și evaluarea tipului hemodinamic de HP presupus sau cert. O posibilă dificultate se leagă de prezența potențială a diferitelor forme de HP în cadrul unui singur subtip clinic (ex: HP precapilară sau postcapilară la pacienții cu scleroză sistemică) sau de coexistența diferitelor situații clinice care pot conduce la HP la un pacient individual (ex: boală pulmonară, afectare a cordului stâng și infecție HIV).

Algoritmul diagnostic al ghidului de HP al ECS/ERS își propune să faciliteze diagnosticul corect și să optimizeze utilizarea procedurilor diagnostice^{4,5}.

În practica clinică, HP este descoperită prin ecocardiografia Doppler, fie realizată pentru acest scop, fie solicitată pentru altă indicație. La majoritatea pacienților se descoperă unul din cele mai comune două grupuri clinice legate de HP (afectarea cordului stâng și boala pulmonară), fie direct prin examinarea

ecocardiografică (afectarea inimii stângi), fie prin proceduri suplimentare deja disponibile sau efectuate pentru acest scop, cum ar fi radiografia toracică, testele funcționale pulmonare (inclusiv oximetria nocturnă dacă e necesar) și tomografia computerizată cu înaltă rezoluție a toracelui (boli pulmonare). În aceste cazuri, confirmarea invazivă a HP devine necesară numai în circumstanțe specifice, cum ar fi candidații la chirurgie cardiovasculară convențională sau la transplant pulmonar sau cardiac, pentru a aprecia riscul chirurgical. Dacă nu se găsesc boli ale cordului stâng sau pulmonare, sau dacă HP pare „disproporționată“ față de severitatea acestora, trebuie căutate cauze mai puțin comune de HP. Trebuie luată în considerare o scanare pulmonară ventilație/perfuzie. Dacă aceasta pune în evidență multiple defecte de perfuzie segmentare, trebuie suspectat diagnosticul de HPCTE (grupul 4). Diagnosticul final al acestei afecțiuni (și evaluarea pentru posibilitatea endarterectomiei pulmonare) va necesita angiografie pulmonară CT, cateterizarea cordului drept și angiografie selectivă pulmonară. După excluderea afectării cordului stâng, bolilor pulmonare și HPCTE se poate suspecta în mod serios un diagnostic de HAP. În acest caz, confirmarea hemodinamică a HP precapilară devine clinic semnificativă, deoarece aceasta ar justifica indicația medicațiilor aprobate pentru HAP. Totuși, decizia de a realiza o procedură invazivă impune o evaluare mai detaliată a caracteristicilor pacientului. În ghidul ESC/ERS a fost introdus conceptul de „probabilitate clinică de diagnostic de HAP“ pentru a sprijini luarea deciziilor pentru fiecare pacient individual (tabel IV).

Probabilitatea este definită ca joasă, intermediară sau înaltă corespunzător șansei de identificare a HP prin ecocardiografie Doppler (tabel II) și prezenței simptomelor și factorilor de risc (ex: utilizarea anorexigenelor) sau a bolilor asociate (tabel III), propunându-se un abord specific. Acesta poate presupune una din următoarele căi: cateterizarea cordului drept, monitorizarea ecocardiografică Doppler, sugerarea unui diagnostic alternativ, sau investigații suplimentare. Acest abord probabilistic, similar cu algoritmul diagnostic folosit în tromboembolismul pulmonar acut¹⁸, are intenția de a susține indicația cateterismului cardiac drept numai în fața suspiciunii unei situații severe și rare ca HAP. Sugestiile incluse în tabelul IV se bazează pe opinia experților și necesită o validare prospectivă.

Cateterismul cordului drept este de asemenea foarte important în stări asociate, cum ar fi sclerodermia, infecția HIV, cardiopatiile congenitale, hipertensiunea portală și anemiile hemolitice cronice, în care se pot găsi diferite tipuri hemodinamice de HP (ex: precapilară, postcapilară și hiperkinetică).

Concluzii

HP este o stare fiziopatologică și hemodinamică frecventă ce se poate întâlni într-o multitudine de situații clinice, printre care afectarea cordului stâng și bolile pulmonare. Dacă prezența HP poate fi estimată prin ecocardiografie Doppler, diagnosticul clinic corect necesită o serie de investigații, incluse într-un algoritm de diagnostic^{4,5}. HAP este un grup specific de situații rare și severe cu caracteristici morfopatologice, hemodinamice și terapeutice similare. În aceste cazuri, confirmarea diagnosticului prin cateterism al cordului drept este obligatorie, fiind disponibile tratamente cu eficacitate dovedită de evidențe. Lipsa cunoașterii și aplicării unui algoritm diagnostic corect poate duce la confundarea pacienților cu „hipertensiune pulmonară”, o stare hemodinamică frecventă, cu subiecții afectați de „hipertensiunea arterială pulmonară”, o entitate clinică rară. Consecința directă a acestei confuzii poate fi utilizarea de medicamente aprobate pentru pacienții cu HAP la subiecți cu HP datorată afectării cordului stâng sau bolilor pulmonare. Raportul risc-beneficiu al utilizării acestor molecule în aceste condiții încă nu a fost stabilit cu exactitate¹⁹⁻²¹.

Declarație de interes

Declarația de interes a N. Galiè se găsește la www.erj.ersjournals.com/site/misc/statements.xhtml

Bibliografie

1. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007; 153: 1037-1047.
2. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension: Report of a WHO Meeting. Geneva, WHO, 1975.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
4. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, 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). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
5. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
6. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
7. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S56.
8. Naeije R, Melot C, Niset G, et al. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1666-1671.
9. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-241.
10. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-466.
11. Vachiéry JL, Brimiouille S, Crasset V, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 1998; 12: 1476-1478.
12. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
13. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-113.
14. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
15. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
16. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
17. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
18. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
19. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
20. Teerlink JR. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 2002; 8: 124-127.
21. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 181: 270-278.