

4. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση σε Ασθενή με HIV Λοίμωξη.

Αλέξανδρος Στεφανίδης, Ιωάννης Πλαιτάκης, Έκτορας Βαγενάς, Μιχάλης Πυκνής, Ευάγγελος Παπαστεριάδης

Α' Καρδιολογικό τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ) είναι μία αρκετά σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και στην περίπτωση που δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα οδηγεί γρήγορα στο θάνατο. Σχετικά πρόσφατα αναγνωρίστηκε υποκατηγορία του νοσήματος που συνδέεται με HIV λοίμωξη. Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποδεικνύονται εξαιρετικά ωφέλιμες και πρέπει να εφαρμόζονται άμεσα μετά τη διάγνωση. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς, σε συνάφεια με τη σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική παρέμβαση.

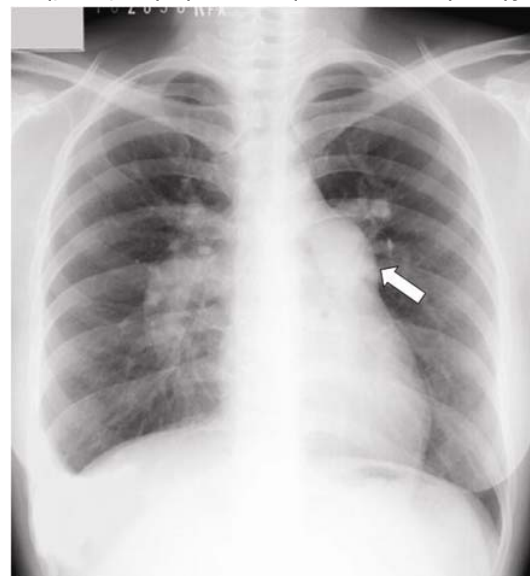
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ασθενής 33 ετών παρουσιάζεται αναφέροντας σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας από εβδομάδων. Από πενθημέρου επιπροστίθεται προκάρδιος δυσφορία και αίσθημα παλμών. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται συχνές κυστίτιδες και μία αποβολή προ 12 ετών. Κατά την εισαγωγή αν και η ασθενής ήταν σχετικά ελαφρώς πάσχουσα, με φυσιολογική θερμοκρασία 36,7ο C, εμφάνιζε 17 αναπνοές το λεπτό, με αρτηριακή πίεση 85/50 mmHg και καρδιακή συχνότητα 120/λεπτό. Διαπιστώθηκε επίσης ζυμώδες οίδημα κάτω άκρων όπως και διόγκωση των σφαγιτίδων φλεβών. Η ακρόαση των πνευμόνων ανέδειξε εξάλειψη αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιάς βάσης, ενώ κατά την ακρόαση της καρδιάς παρατηρήθηκε συστολικό φύσημα παλινδρόμησης 3/6 αριστερά παραστερνικά. Το ήπαρ ήταν ψηλαφητό και ελαφρώς επώδυνο περί τα 3 cm κάτωθεν του δεξιού υποχονδρίου.

Από τον απλό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε νεφρική δυσλειτουργία, μειωμένη τιμή αλβουμίνης αίματος και αύξηση της τιμής των τρανσμινασών και της γ-GT (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Βιοχημικές μετρήσεις			
Αιματοκρίτης	36%	Na	138 mEq/l
Αιμοσφαιρίνη	11,7 gr/dl	K	5,5 mEq/l
Λευκά	7000 (P:70%, L:25%, M:3%)	LDH	356 U/l
Αιμοπετάλια	267000 / μl	AST	79 U/l
Χρόνος προθρομβίνης	11,7 sec (M:12 sec)	ALT	116 U/l
aPTT	31 sec	γ-GT	131 U/l
Ουρία	86 mg/dl	Ολικό λεύκωμα	6,9 mg/dl
Κρεατινίνη	1,8 mg/dl	Αλβουμίνη	2,0 mg/dl

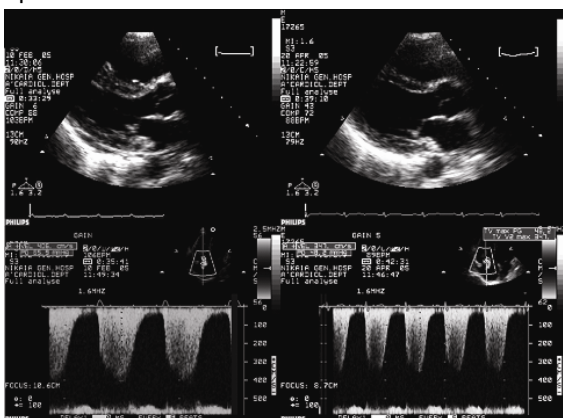
Η γενική εξέταση ούρων αποκάλυψε νεφρωσικό σύνδρομο με συνολικό αποβαλλόμενο λεύκωμα 24ώρου άνω των 9 γραμμαρίων. Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη με σαφή αύξηση της σιλουέτας της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της, ενώ υπήρχε και μικρή ετερόπλευρη πλευριτική συλλογή (εικόνα 1). Το ηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε διάταση και υπερτροφία δεξιάς κοιλίας με σοβαρά επηρεασμένη τη συνολική συσταλτικότητα της.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα με εμφανή την αύξηση της σιλουέτας της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της (βέλος).

Διαπιστώθηκε επίσης σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινας με μέγιστη κλίση πίεσης 81 mmHg,

ενώ η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας εκτιμήθηκε στο επίπεδο των 95 mmHg. Η συστολική απόδοση της αριστεράς κοιλίας ήταν φυσιολογική αν και ήταν σαφής η παραμόρφωση της ανατομίας της λόγω της μετατόπισης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ενδεικτική σοβαρής φόρτισης πίεσης των δεξιών κοιλοτήτων (εικόνα 2). Ελικοειδής υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία (CT) θώρακος με χρήση σκιαγραφικού δεν ανέδειξε παθολογία από πνευμονικό παρέγχυμα ή θρόμβους στην πνευμονική κυκλοφορία. Η CT κοιλίας ανέδειξε ελαφρώς διατεταμένο ήπαρ, μικρή ασκίτικη συλλογή και ως επιπρόσθετο τυχαίο εύρημα έναν νεφρό. Τέλος, οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.



Εικόνα 2. Υπερηχογραφικές εικόνες προ (αριστερά) και 10 εβδομάδες μετά τη λήψη Bosentan (δεξιά). Διακρίνεται ευχερώς η μετά τη θεραπεία αύξηση των διαστάσεων της αριστεράς κοιλίας (άνω δεξιά) λόγω μείωσης της φόρτισης πίεσης των δεξιών κοιλοτήτων. Επίσης τεκμηριώνεται η αξιόλογη πτώση (κάτω δεξιά) της ταχύτητας της τριγλωχινικής ανεπάρκειας από 4,1 σε 3,5 m/sec.

Σε πρώτη φάση η ασθενής αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά με διουρητική αγωγή και χορήγηση αλβουμίνης ενδοφλεβίως με σαφή βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Επισημαίνεται ότι οι τιμές των τρανσαμινασών επανήλθαν στο φυσιολογικό.

Ακολούθησε νέος εργαστηριακός έλεγχος με αποκάλυψη HIV λοίμωξης η οποία είχε ήδη προσβάλλει τη σχέση των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων (CD4/CD8 = 0.29). Η PCR εκτίμησε το ιικό φορτίο σε 10.000 αντίγραφα/ml. Ο λοιπός ιολογικός έλεγχος ήταν χωρίς ευρήματα. Δεν διαπιστώθηκαν επίσης εργαστηριακές ενδείξεις κολλαγονικών νοσημάτων ή θρομβοφιλίας. Τα αέρια αίματος ήταν εντός φυσιολογικών

ορίων.

Ακολούθως προτάθηκε δεξιός καθετηριασμός για άμεση εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων της πνευμονικής κυκλοφορίας κάτι το οποίο η ασθενής αρνήθηκε. Εναλλακτικά έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος μετά σταδιακή χορήγηση υπογλώσιας νιφεδιπίνης χωρίς ωστόσο διαφοροποίηση των τιμών της πνευμονικής πίεσης και της καρδιακής παροχής. Η θεραπεία συνεχίστηκε με μικρές δόσεις διουρητικών, κουμαρινικά και δακτυλιπίδα ενώ έγινε έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής (Zidovudin, Lamivudin, Adefovir) και αναστολέα υποδοχέων ενδοθηλίνης (Bosentan) (η εικόνα 2 και ο πίνακας 2 εκθέτουν υπερηχογραφικές εικόνες και μετρήσεις προ και 10 εβδομάδες μετά την έναρξη των αντιρετροϊκών και του Bosentan αντίστοιχα). Η λευκωματουρία υποχώρησε σταδιακά και σε διάστημα ενός μηνός ήταν αμελητέα. Η ασθενής 5 μήνες μετά την έναρξη του Bosentan είναι πρακτικά ασυμπτωματική, βρισκόμενη σε στάδιο NYHA I, ενώ παρακολουθείται σε εξωτερική βάση στο ιατρείο λοιμώξεων και στο καρδιολογικό ιατρείο αντίστοιχα.

Πίνακας 2:

ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

	Προ	Μετά		Προ	Μετά
LV ED mm	35	40	TR max m/s	4.1	3.5
LV ES mm	19	21	IVCT ms	80	75
RV ED mm	42	40	ET ms	265	285
LA mm	32	33	IVRT ms	95	95
RA mm	42 x 41	39 x 37	Tei	0.66	0.59
IVC ex mm	23	20	L-VTI cm	14	15
IVC ins mm	22	17	R-VTI cm	12	11
Ecc-ind	0.60	0.67	Acc T ms	75	80

Συντημήσεις: LV-ED: Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LV-ES: Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, RV-ED: Τελοδιαστολική διάμετρος δεξιάς κοιλίας, LA: Αριστερός κόλπος, RA: Δεξιός κόλπος, IVCex: Διάμετρος κάτω κοιλίας στην εκπνοή, IVCins: Διάμετρος κάτω κοιλίας στην εισπνοή, Ecc ind: δείκτης εκκεντρότητας, TR max: μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας, IVCT: Χρόνος ισοογκωτικής συστολής, ET: χρόνος εξώθησης, IVRT: Χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, Tei: Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης δεξιάς κοιλίας, LVTI: Ολοκλήρωμα ταχύτητας χρόνου ροής αίματος χώρου εξόδου αριστεράς κοιλίας, RVTI: Ολοκλήρωμα ταχύτητας χρόνου ροής αίματος χώρου εξόδου δεξιάς κοιλίας, Acc t: χρόνος επιτάχυνσης ροής στην πνευμονική αρτηρία

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίπτωση ΠΑΥ σε ασθενείς με HIV λοίμωξη εκτιμάται σε 1/200 και είναι κατά πολύ μεγαλύτερη του αριθμού 1/200.000 που αποτελεί την επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό [1,2,3]. Ως εκ τούτου θα πρέπει ο κλινικός ιατρός να είναι ευαισθητοποιημένος σε πρώιμες εκδηλώσεις του νοσήματος που το προαναγγέλουν συχνά μήνες πριν τη σαφή κλινική του εκδήλωση. Αρχικά συμπτώματα όπως επιδείνωση της ανοχής κόπωσης, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, ήπια οιδήματα σφυρών είναι τα προεξάρχοντα. Η κλινική εξέταση είναι εξαιρετικής σημασίας για την αρχική εκτίμηση των ασθενών αυτών. Από τον παρακλινικό έλεγχο ο ρόλος του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος είναι εξαιρετικά σημαντικός, κατ' αρχήν για την διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης και την επίλυση του διαφοροδιαγνωστικού αλγορίθμου, ως προς τον αποκλεισμό άλλων μυοκαρδιοπαθειών, βαλβιδοπαθειών και συγγενών καρδιοπαθειών, αλλά και για την εκτίμηση της βαρύτητας του νοσήματος και την παρακολούθηση των ασθενών αυτών [4]. Η υπερτροφία και διάταση της δεξιάς κοιλίας απαντάται γενικά σε πνευμονικές νόσους που προκαλούν αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, όπως οι υποτροπιάζουσες βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις που είναι συχνότερες σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Έχει διαπιστωθεί ωστόσο τύπος πνευμονικής υπερτάσεως που συνδέεται άμεσα με τη λοίμωξη HIV χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών ή προηγμένων πνευμονικών λοιμώξεων [5]. Τα συμπτώματα και η έκβαση αυτών των ασθενών επηρεάζονται αξιολογικά από τη βαρύτητα της πνευμονικής υπερτάσεως και της ακόλουθης δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, ενώ κυμαίνονται από ήπια σχεδόν ασυμπτωματική νόσο που διαγιγνώσκεται υπερηχογραφικά, μέχρι και εξέλιξη σε πνευμονική καρδιά και θάνατο. Με βάση δεδομένα Ελβετικής μελέτης η επιβίωση ασθενών με HIV λοίμωξη που αναπτύσσουν πνευμονική υπέρταση μειώνεται δραματικά σε σχέση με ασθενείς χωρίς πνευμονική υπέρταση [6]. Τα αποτελέσματα των νέων συνδυασμένων αντιρετροϊκών θεραπειών στην επίπτωση και κλινική

πορεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης λόγω HIV λοίμωξης είναι αρκετά ενθαρρυντικά [7]. Η αξιοσημείωτη ωστόσο πρόοδος στη θεραπεία αυτών των ασθενών έχει επιτευχθεί με τη χρήση νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων (ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης, σιλδεναφίλη, προστακυκλίνη και ανάλογα αυτής), τα οποία στοχεύουν άμεσα στη μείωση των πνευμονικών αντιστάσεων μειώνοντας τη νοσηρότητα και θνητότητα της νόσου.

Η ασθενής που περιγράφηκε αντιμετώπιστηκε συμπτωματικά και αιτιολογικά με βάση τις τρέχουσες οδηγίες αντιμετώπισης της ΠΑΥ [8]. Αν και δεν έγινε αρχικός αιμοδυναμικός έλεγχος της πνευμονικής κυκλοφορίας της ασθενούς, υπερηχογραφικά δεν διαπιστώθηκε αιμοδυναμική βελτίωση της πνευμονικής κυκλοφορίας στη χορήγηση νιφεδιπίνης κάτι το οποίο επέβαλε ως επόμενο θεραπευτικό βήμα τη χορήγηση σύγχρονων εναλλακτικών αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων. Η χρήση αναστολέων υποδοχέων ενδοθηλίνης είναι μία νέα θεραπευτική προσέγγιση που υποστηρίζεται από αρκετές κλινικές μελέτες [8]. Ιδιαίτερα σε ΠΑΥ συνδεδεμένη με HIV πιθανολογείται συνέργεια με την αντιρετροϊκή θεραπεία. Από βιοχημικής πλευράς η βελτίωση της αιμοδυναμικής της πνευμονικής κυκλοφορίας (πτώση των πνευμονικών αντιστάσεων) εξηγείται από την άρση του παθογόνου ρόλου της ενδοθηλίνης-1 στο ενδοθήλιο των ασθενών αυτών. Σαφής κλινική βελτίωση αναμένεται συνήθως μετά πάροδο μερικών εβδομάδων. Η τρανσαμιναιμία είναι μία γνωστή αντένδειξη για τη χορήγηση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας. Στην παρούσα ωστόσο περίπτωση η χορήγηση φουροσεμίδης μείωσε τις κατ' αρχήν ψηλές τιμές των τρανσαμινασών στο φυσιολογικό και έτσι κατέστη δυνατή η μετά 10ημέρου έναρξη του Bosentan. Τέλος, η διαπίστωση παροδικού νεφρωσικού συνδρόμου μπορεί να έχει ως αίτιο σπειραματονεφρίτιδα συνδεδεμένη με HIV λοίμωξη [9]. Δεν προτάθηκε βιοψία νεφρού λόγω επικινδυνότητας της πράξης σε ασθενείς με μονόνεφρο. Η βιοχημική βελτίωση της νεφρικής επιπλοκής αποδώθηκε στην αντιρετροϊκή θεραπεία.

SUMMARY

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a rare disease that is characterized by high morbidity and mortality and if not treated promptly leads rapidly to death. Recently, a subgroup of these patients have been found to suffer from HIV infection. New therapeutic approaches have been proved to be extremely useful and should be initiated promptly immediately after the diagnosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McLaughlin V. Pulmonary Arterial Hypertension: current diagnosis and management. *ACC Curr J Review* 2002; 11(3): 17-21.
2. Pellicelli A, Barbaro G, Palmieri F, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV disease: a systematic review. *Angiology* 2001; 52:31–41.
3. Seoane L, Shellito J, Welsh D, de Boisblanc BP. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. *South Med J* 2001; 94:635–639.
4. Α Στεφανίδης, Γ Κουτρούλης, Γ Κόλλιας, SR Gibbs, Π Νιχογιαννόπουλος. Ο ρόλος της ηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή και χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση. *Ελλ Καρδιολ Επιθεώρηση* 2004; 45: 54-62
5. Golpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez-Rozas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. *Postgrad Med J* 1998; 74:400–404.
6. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care* 1997; 155:990–995.
7. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Related to HIV Infection: Improved Hemodynamics and Survival Associated with Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2004; 38: 1178-1185
8. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.
9. Kimmel P, Phillips T, Centeno AF, et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney International* 1993; 44: 1327–1340