

9. Schiebler M., Bhalla S., Runo J., Jarjour N. et al., Magnetic Resonance and Computed Tomography Imaging of the Structural and Functional Changes of Pulmonary Arterial Hypertension. J. Thorac Imaging, 2013 May;28(3):178-195.

10. Schmidt H., Kauczor H., Schild H., et al. (1996) Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery. Eur Radiol;6:817-26.

11. Woodruff W., Hoeck B., Chitwood W., Lyster H., Sabiston D., Chen J., Radiographic findings in pulmonary hypertension from unresolved embolism. Am J Radiol., 1985;4:681-6.

12. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. –М.: НЬЮДИАМЕД, 2009, с. 373.

PARTICULARITĂȚILE HIPERTENSIUNII PULMONARE ARTERIALE LA PACIENȚII CU BRONHOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ ȘI MALADIILE DE SISTEM

Irina Cepoida

Catedra Radiologie și imagistică medicală, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Pulmonary arterial hypertension peculiarities in patients with chronic obstructive pulmonary disease and connective tissue diseases

Speciality literature review regarding the analysis pulmonary arterial hypertension in patients with predominantly obstructive as well as restrictive lung pathology was supplemented by 96 abstracts from PubMed database. Although, from pathogenetic point of view pulmonary arterial hypertension has different pathogenesis in both nosological groups, this complication is associated with unfavorable prognosis in connective tissue diseases and contributes to the formation of the chronic pulmonary heart in chronic obstructive pulmonary disease.

Rezumat

Revista literaturii de specialitate cu analiza problemei hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu patologie pulmonară preponderent obstructivă și preponderent restrictivă a fost suplimentată 96 de abstracte din baza de date PubMed. Cu toate că hipertensiunea pulmonară arterială patogenetic se dezvoltă diferit în aceste grupe nozologice, această complicație este asociată cu prognostic nefavorabil în maladiile de sistem și contribuie la dezvoltarea cordului pulmonar cronic în bronhopatie cronică obstructivă.

Actualitatea

Patologiile pulmonare obstructive și restrictive reprezintă cauzele cele mai frecvente și potențial prevenibile ale hipertensiunii pulmonare arteriale (HPA). După estimările National Health Survey (2002) în SUA a fost peste 12 de milioane de bolnavi de bronhopatie cronică obstructivă în vârstă peste 25 de ani [7]. Cu toate că nu există studii populaționale suficient de vaste pentru a aprecia incidența și distribuție după gravitate a hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu BPCO, în diferite studii transversale ponderea pacienților cu HPA printre cei cu BPCO se apreciază la nivel de 10-30% în funcție de în special de gravitatea maladiei și vârsta pacienților investigați. Procentul pacienților cu HPA în grupa bolnavilor cu maladiile de sistem se apreciază între 0,5% și 17,5% în LES (majoritatea studiilor apreciază prevalența HPA la plafonul 5%) și între 10 și 50% (convențional – circa 25%) - în sclerodermie de sistem [6]. HPA secundară, indiferent de cauză etiologică, contribuie la avansarea hipoxemiei și dezvoltare consecutivă a insuficienței cardiace, încheind astfel cercul vicios. La momentul actual sunt

puține studii care au analizat comparativ particularitățile clinico-biologice ale HPA la pacienții cu pneumopatiile preponderent obstructive și restrictive.

Obiectivele

Analiza particularităților clinico-biologice și imagistice ale hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu bronhopatie cronică obstructivă și maladiile de sistem.

Material și metode

A fost efectuat studiul literaturii de specialitate împreună cu analiza datelor prezente în baza de date PubMed, căutare fiind executată cu următoarele formule: "pulmonary arterial hypertension" AND "chronic obstructive"[Title] (a returnat 55 de abstracte) și "pulmonary arterial hypertension" AND ("sclerodermia"[Title] OR "lupus"[Title] OR "rheumatoid"[Title] OR "pneumonitis"[Title]) (a returnat 41 de abstracte).

Rezultate și discuții

Cauza principală a hipertensiunii pulmonare arteriale în BPCO este hipoxemie, care duce la vasoconstricție și astfel însărăcirea patului vascular pulmonar. Inițial acest reflex poartă un rol fiziologic, micșorând fluxul de sânge prin regiunile slab aerate, iar în continuare vasele afectate petrec procesul de remodelare patologică [7]. Inițial se apreciază defectul funcției endoteliale cu eliberare insuficientă a substanțelor biologice active cu proprietăți vasodilatatoare, în primul rând – oxidului nitric și prostaciclinii. Simultan crește sintetizarea factorilor de creștere. În continuare, în cadrul remodelării patologice în pereții arterelor afectate se proliferază miocitele slab diferențiate simultan cu o depozitare excesivă a elastinei și colagenului [2]. În rezultat, se majorează stratul muscular și astfel crește rezistența vasculară pulmonară și presiunii arteriale în circuitul mic.

De asemenea, se micșorează lumenul arterelor afectate. Acest mecanism patofiziologic a fost confirmat într-un studiu morfologic, care a analizat 3 grupe de pacienți: fără BPCO și HPA, cu BPCO și fără HPA și cu prezența simultană a BPCO și HPA. Examenul morfologic a determinat că modificările pulmonare vasculare corelează cu avansarea procesului patologic pulmonar și sunt prezente în preparate morfologice înainte de dezvoltare a HPA, devenind mai evidente în grupa pacienților cu asocierea BPCO și HPA [14]. Autorii acestui studiu au arătat că indicele proliferativ este cel mai mare (de 5 ori în comparație cu valorile grupei-martor), iar indicele apoptozei este cel mai mic în grupa cu asociere a BPCO și HPA (de 2 ori în comparație cu valorile grupei-martor). Astfel, a fost demonstrată evoluție progredientă a HPA la pacienții cu BPCO. În rezultatul remodelării vasculare se dezvoltă cordul pulmonar cronic, care, împreună cu modificările patologice în parenchimul pulmonar, potențează hipoxemia și disfuncția compartimentelor drepte ale cordului, încheind astfel cercul vicios [7]. Este necesar de menționat, că cu toate că în formele ușoare BPCO HPA poate lipsi în repaus, această complicație se manifestă în caz de efort fizic. Astfel, ponderea pacienților, aflați sub influență patologică a acestei complicații poate fi în realitate încă mai mare, în comparație cu datele, raportate de studii transversale ale pacienților cu BPCO [2].

Mecanismul dezvoltării HPA în maladiile de sistem este diferite de cel demonstrat pentru BPCO: rolul major au trombozele in situ ale arterelor mici (sugestie susținută de o asociere statistic veridică cu anticorpii fosfolipidici), microemboliile repetate și fibroza pulmonară interstițială. Toate aceste procese conduc la reducerea rețelei vasculare pulmonare cu redistribuirea fluxului sanguin și creștere secundară a presiunii în artera pulmonară [4]. Rolul fibrozei interstițiale este în special important în sclerodermie de sistem, când se determină și formarea neovaselor în rețele plexiforme (clinic apreciate ca teleangiectaziile) [6]. Aceste procese patologice sunt mediate pe calea inflamației autoimune. În final, ca și în BPCO, se dezvoltă cordul pulmonar cronic, eventual cu decompensare consecutivă.

Ponderea HPA la pacienții cu diferite maladii de sistem variază semnificativ în funcție de lotul analizat. În lupusul eritematos de sistem prezența HPA a fost apreciată într-un studiu analitic recent [4] cu prevalența de la 0,5% până la 17,5%. Studiile transversale simple de obicei determină ecografic HPA la circa 5% din paciente examinate. Există o tendință spre asociere a HPA cu scorul SLICC ($p \approx 0,08$) și asociere certă cu avansare în vârstă ($p < 0,001$). Prognosticul este de obicei benefic, cu toate că supraviețuire este mai mică în comparație cu lotul omogen fără HPA (94%) [4]. În revista sistematică a 23 de studii observaționale a fost precizat că HPA este unul din factori asociați cu prognosticul nefavorabil la paciențele cu LES [3]. Luând în considerație că HPA la acești pacienți este de obicei ușoară sau moderată cu prezentare clinică oligosimptomatică această complicație poate indica evoluție nefavorabilă a procesului patologic, ci nu *per se* contribuie la evoluția nefavorabilă a cazului [8].

HPA la pacienții cu sclerodermie de sistem se apreciază ca unul din cei mai importanți ai marcherii prognosticului nefavorabil. Dezvoltarea HPA clinic semnificative este asociată cu supraviețuire mediană egală numai cu 5 ani. Rolul pronostic independent negativ al HPA în sclerodermie de sistem a fost confirmat de studiul REVEAL. Factorii prognostici, care corelează cu evoluție nefastă a HPA la pacienții cu sclerodermie de sistem cuprind: vârsta, antigenele HLA (DRw6, DRw52), decompensarea cordului drept, creșterea rezistenței vasculare periferice, gradul de hipoxemie, rezistența vasculară pulmonară, clasa funcțională OMS și prezența insuficienței renale [6]. Cu toate că la pacienții cu artrită reumatoidă de obicei se apreciază HPA ușoară, prevalența ei în populațiile neselectate poate atinge 27%, conform datelor ecocardiografice. HPA la pacienții cu artrită reumatoidă de obicei evoluează fără manifestări clinice evidente, și, frecvent, chiar fără o leziune clinico-imagistic perceptibilă a plămânilor și cordului (în 75% din cazuri). Prezența și gradul HPA la pacienții cu artrită reumatoidă corelează direct cu durata anamnezelor reumatologice [13].

Actualmente sunt studii științifice izolate, care au examinat diferența între hipertensiunea pulmonară arterială la pacienții cu insuficiență respiratorie preponderent obstructivă și restrictivă. Analiza morfologică efectuată de grupa lui Mihailoia L. et al. (2008) [16] a demonstrat că în bronhopatie cronică obstructivă se determină o afectare mai pronunțată a arterelor pulmonare în comparație cu alveolita fibrozantă idiopatică. Modificările patologice ale patului vascular au fost similare la pacienții cu BPCO și astma bronșică atopică. Studiul morfologic a depistat că modificările histopatologice au fost mai evidente la nivelul arterelor pulmonare în comparație cu cele bronhiale. Analiza cazurilor examinate de asemenea a sugerat prezența corelației între agravarea emfizemului pulmonar și avansarea semnelor de hipertensiune pulmonară arterială.

Grupa Tănăseanu C. et al. [12] din România a studiat rolul posibil prognostic al factorilor de creștere și celor patogenetici la pacienții cu BPCO și lupus eritematos de sistem (LES). Au fost determinate valorile serice ale factorului de creștere endotelială (VEGF), sP-selectiniei, fosfolipazei asociate cu lipoproteina (PLA2-LDL) și anticorpilor antifosfolipidici (APLA). Autorii au determinat o creștere simultană statistic nesemnificativă a VEGF în ambele grupe de pacienți studiați cu HPA. Nivelul VEGF la pacienții cu HPA nu a variat statistic veridic în funcție de patologie de bază, BPCO sau LES, și a fost de 3 ori mai mare în comparație cu grupele pacienților cu BPCO sau LES, dar fără HPA. Situația similară autorii au observat și în cercetarea sP selectiniei. APLA au fost prezente la 100% pacienți cu LES asociat cu HPA și numai la jumătate din cei cu LES fără HPA. Rata APLA la pacienții cu BPCO a fost mai mică, dar, totuși, semnificativ mai mare la pacienții cu BPCO și HPA asociată: 33% versus 11%. Referitor la concentrația PLA2-LDL a fost observată anumită tendință spre creștere în grupele pacienților cu HPA. Din datele prezentate de autorii române se poate de tras concluzie că atât factorii de creștere (VEGF, sP selectină), cât și factorii patogenetici (APLA) contribuie la manifestare și progresie a HPA atât la pacienții cu BPCO, cât și cu LES [12]. În studiul Kamel S. a fost depistat un nivel comparativ sporit al factorului reumatoid și anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu asocierea LES și HPA, indicând astfel rolul major al procesului imunopatologic în

dezvoltarea și progresia HPA în acest subgrup de pacienți [8]. Studiul Lian F. et al. (2012) a confirmat rolul patologic al anticorpilor antifosfolipidici, anticorpilor antiU1RNP și fenomenului Raynaud în dezvoltarea HPA la pacienți cu LES. Situația similară a fost descrisă de Marie I. et al. [10] referitor la patogeneza determinărilor vasculare în sclerodermie de sistem: anticorpii anticardiolipinici și anti- β 1glicoproteină au fost semnificativ mai des prezente și în caz de diagnosticare – un titru mai mare la pacienții cu HPA asociată.

Deoarece hipertensiunea pulmonară arterială nu are semne patognomonice, care o pot diferenția de la manifestările patologiei pulmonare propriu-zise, în practică clinică actuală a diagnosticului pozitiv și diferențial hipertensiunii pulmonare arteriale se utilizează un număr mare de metode imagistice. Ecocardiografia este recomandată ca testul screening pentru depistare a hipertensiunii pulmonare arteriale [7]. Metodele radiologice sunt mai mult recomandate pentru diagnosticul diferențial al cauzelor hipertensiunii pulmonare arteriale, cu toate că cateterismul cardiac rămâne standardul de aur în determinarea nivelului de presiune în trunchiul pulmonar.

În general, la pacienții cu BPCO, hipertensiune pulmonară arterială progresează relativ încet. La majoritatea pacienților se înregistrează cazuri ușoare sau moderate de creștere a presiunii arteriale pulmonare [2]. Unii autori au demonstrat că la 1-3% din pacienți cu BPCO se determină formele grave ale hipertensiunii pulmonare arteriale, care nu corelează ca severitate cu boala pulmonară [2]. Această grupă de pacienți demonstrează o mortalitate sporită în comparație cu bolnavii fără hipertensiune pulmonară arterială ușoară sau moderată. Discrepanța între gravitatea manifestărilor clinice dintr-o parte și modificările pulmonare imagistice moderate din altă parte permite suspectarea cazurilor de hipertensiune pulmonară arterială severă și solicită un examen imagistic aprofundat.

În studiul Liu P. et al. (2012) [9] a fost măsurat diametrul trunchiului pulmonar prin intermediul tomografiei computerizate cu rezoluție înaltă (CT spiralată multislice) la 81 de pacienți cu bronhopatie cronică obstructivă și comparată cu 100 de persoane sănătoase. Au fost analizate rapoartele diametrului trunchiului pulmonar față de aorta descendentă, vertebrele toracice și traheea. Acest raport a fost sporit în grupa pacienților cu BPCO și persoane sănătoase, a demonstrat o certă tendință spre mărire odată cu agravarea BPCO, avansare în vârstă și cu creșterea valorilor presiunii sistolice în artera pulmonară peste 50 mm Hg. Studiul statistic a determinat existența unei corelații directe între presiunea pulmonară arterială sistolică și diametrul trunchiului arterial și raportul diametrului trunchiului pulmonar față de diametrul traheii. De asemenea, a fost depistată și o corelație inversă între FEV% și raportul între diametrul arterei pulmonare și diametrul vertebrelor toracice [9]. Studiul științific lui Bagnato G. [9] a cercetat variabilitate în prezentare imagistică a HPA la pacienții cu BPCO și astmă bronșic, care au demonstrat modificările similare ecocardiografice. Schimbările patologice în fluxul sanguin la nivelul cordului drept au fost determinate inclusiv la pacienții cu valorile normale ale presiunii arteriale în artera pulmonară.

Spiropoulos K. et al. [11] au comparat astfel de metode imagistice ca radiografie pulmonară, tomografie computerizată și ecocardiografie în vederea determinării prezenței și gradului HPA la 20 de pacienți cu BPCO. În analiza prin regresie multiplă metoda ecocardiografică a demonstrat $r^2 = 0,954$ și eroarea standardă a metodei egală cu $\pm 5,25$ mm Hg, iar metodele radiologice (indicii radiografici și a tomografiei computerizate) – $r^2 = 0,970$ și eroarea standardă a metodei egală cu $\pm 4,26$ mm Hg. Gradare corectă a HPA a fost corect exercitată bazându-se pe datele CT (diametrul trunchiului pulmonar și arterei pulmonare stângi) la 80% din pacienți studiați.

La capitoulul tratamentului hipertensiunii pulmonare arteriale nu sunt diferențe mari între BPCO și patologii pulmonare cu afectare preponderent restrictivă (ex. maladiile de sistem, alveolite etc.) cu excepția medicației patogenetice, axate la boala de bază propriu-zisă [15]. În maladiile de sistem se administrează preparate imunosupresoare, dezagregante/ anticoagulante și terapie biologică, iar în BPCO – în special bronhodilatatorii și corticosteroizii inhalatori.

Sindromul hipertensiunii pulmonare arteriale este tratat cu ajutorul preparatelor vasodilatatorii, inclusiv nitrații, blocantele canalelor de calciu preponderent dihidropiridinice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, preparatele din grupa Sildenafilului. Se administrează și diuretice de ansă, Spironolacton și glicozide cardiace [6]. Se testează cu efect pozitiv inhibitorii fosfodiesterazei, derivațiile prostaciclina și antagoniștii receptorilor endotelinei I. Oxigenoterapia de asemenea micșorează presiunea în arterele pulmonare și se implementează mai ales la pacienții cu insuficiență respiratorie asociată gravă [5,6]. În acest context este important de menționat că tratamentul reușit al hipertensiunii pulmonare arteriale ameliorează oxigenarea sângelui în circuitul mic și astfel ameliorează evoluția maladiei de bază, micșorând manifestările clinice atât insuficienței respiratorii, cât și celei cordului drept [3].

Concluzii

Cu toate că din punct de vedere patogenetic mecanismul dezvoltării HPA la pacienții cu patologiiile pulmonare obstructive (bronhopatie cronică obstructivă, astmul bronșic) și cu maladiile de sistem (sclerodermia de sistem, lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă ș.a.), manifestările ei clinico-biologice diferă semnificativ între ambele grupe nozologice. În același timp, este necesar de menționat, că patogeneza patologiei de bază influențează factorii de risc de dezvoltare și de progresie a HPA: în BPOC ea corelează cu severitatea emfizemului pulmonar, iar în maladiile de sistem – cu diferiți parametri ai inflamației autoimune. Dacă, dintr-o parte, în BPCO HPA contribuie esențial la dezvoltarea cordului pulmonar cronic, care prezintă una din verigele principale ale decompensării pacientului, în maladiile de sistem HPA din altă parte reprezintă marcherul evoluției nefavorabile ale maladiei de bază și nu contribuie per se la complicațiile potențial letale. În acest context, numai sclerodermia de sistem rareori prezintă excepții.

Bibliografie

1. Bagnato G., Mileto A., Gulli S. et al., Non invasive assessment of cardiac function in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999 Jan-Feb;27(1):5-10.
2. Barberà J., Blanco I., Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*. 2009 Jun 18;69(9):1153-71.
3. Chow S., Chandran V., Fazlzad R., Johnson S., Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus*. 2012 Apr;21(4):353-64.
4. Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:854-941.
5. Higenbottam T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):12-9.
6. Johnson S., Granton J., Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur. Respir. Rev.*, 2011 Dec;20(122):277-86.
7. Jyothula S., Safdar Z., Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2009;4:351-63.
8. Kamel S., Omar G., Darwish A. et al., Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2011;4:77-86.
9. Liu P., Guo S., Lei J. et al., Evaluation of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease by multislice spiral CT *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012 Apr; 35(4):264-8.
10. Marie I., Jouen F., Hellot M., Levesque H., Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br. J. Dermatol*. 2008 Jan;158(1):141-4.

11. Spiropoulos K., Charokopos N., Petsas T., Non-invasive estimation of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 1999;177(2):65-75.
12. Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I., Marta D., Manea G., Moldoveanu E., Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.*, 2007 Apr 26;12(4):145-51.
13. Udayakumar N., Venkatesan S., Rajendiran C., Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis--relation with the duration of the disease. *Int. J. Cardiol.*, 2008 Jul 21;127(3):410-2.
14. Yu W., Guo C., Apoptosis versus proliferation activities of pulmonary artery smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2007 Sep; 30(9):657-61.
15. Батыралиев Т., Махмутходжаев С., Экинси Э., Патарая С., Першуков И., Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть V. Лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких // Кардиология. - 2006. - Т. 46, №6.- С.77-89.
16. Михалёва Л., Черняев А., Быканова А., Самсонова М., Неклюдова Г., Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни лёгких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите *Архив Патологии*, 2008 Янв-Фев; 70(1):35-7.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SIMPATOGANGLIONITEI CERVICALE
Mariana Coteață, Vitalie Baraniuc, Valeriu Pripa, Natalia Râbnova, Elena Cepoida,
Svetlana Basova

Catedra Radiologie și imagistică medicală USMF „Nicolae Testemițanu”, CSF „Galaxia”

Summary

The diagnosis and treatment of cervical sympatoganglionitis

Cervical sympatoganglionitis is a rare disease that can potentially produce a number of complications. This disease's relative rarity and ability to mime different pathologies often prevent early diagnosis and adequate treatment administration. The situation is further complicated due to multitude of possible etiologies. Correspondingly, it all contributes to the more severe course of disease that can sometimes produce permanent sequela in affected persons. Major clinical syndromes include visceral (vegetative, including trophic problems) and somatic (reflexive) functions' deterioration and chronic pain.

Rezumat

Simpatoganglionită cervicală este o maladie rară, care poate condiționa dezvoltarea unui număr mare de complicații. Raritatea acestei maladii și capacitatea ei de a mima patologii diferite frecvent împiedică evident diagnosticare timpurie, precum și administrare a unui tratament adecvat. Aceasta situație devine și mai complicată din cauza unui număr mare de patologii potențial responsabile pentru dezvoltarea simpatoganglionitei. În rezultat, aceste particularități contribuie la o evoluție mai severă a maladii, care poate produce complicații permanente la persoanele afectate. Sindroamele clinice majore cuprind disfuncțiile somatice (reflexogene) și viscerale (vegetative, inclusiv probleme trofice) și sindrom algic cronic.

Actualitatea

Cu toate că problema conduitei simpatoganglionitelor este relativ puțin studiată, această patologie, fiind cauzată de un număr mare de entități nozologice, poate deteriora semnificativ