

1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia. Pol Arch Med Wewn. 2005 Jan; 113(1):7-20.

9. Steeds R., Wardle A., Smith P. et al. Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II sub-type 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infraction. Atherosclerosis 2001 Jan; 154(1):123-8.

10. Surber R., Sigusch H.H., Lehmann M.H. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with the severity but not prevalence of coronary artery disease. Clinical Genetics., 2000;58(3):237-38.

11. Ye S., Dhillon S., Seear R. et al. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. Heart., 2003;89(10):1195-99.

HIPERTENSIUNEA PORTOPULMONARĂ

Eugen Tcaciuc

Clinica Medicală nr.1, Departamentul Medicină internă, USMF „Nicolae Testemitanu”

Summary

Portopulmonary hypertension

Portopulmonary hypertension refers to the presence of pulmonary arterial hypertension in patients with portal hypertension. It results from excessive pulmonary vasoconstriction and vascular remodeling that eventually leads to right-heart failure. The author discusses the pathogenesis of portopulmonary hypertension and the therapeutic options in these patients.

Rezumat

Hipertensiunea portopulmonară se referă la prezența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu hipertensiune portală. Ea rezultă din vasoconstricția pulmonară excesivă și remodelare vasculară care duce la insuficiența cardiacă dreaptă. Autorul discută patogeneza și opțiunile terapeutice la acești pacienți.

Introducere

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică au o importanță majoră în evoluția ulterioară a acestei maladii. Dereglările hemodinamicii hepatice apar inițial în ciroza hepatică din cauza fibrozei difuze și formarea de noduli de regenerare în ficat cu dezvoltarea hipertensiunii portale sinusoidale, iar ulterior se asociază efectele hemodinamice cauzate de modificările metabolismului a mai multor substanțe vasoactive (monoxidul de azot, endotelina-1 etc.). În rezultatul creșterii presiunii în sistemul portal se deschid șunturile portocave, însă, paradoxal, urmare acestui fenomen nu are loc micșorarea presiunii portale, dar invers – ea avansează, producând hemoragii din varicele eso-gastrice, ascită, encefalopatie porto-sistemică etc. De rând cu avansarea procesului cirotic în ficat, progresarea hipertensiunii portale este favorizată pe de o parte de creșterea debitului cardiac, iar pe de altă parte de vasodilatația periferică. Vasodilatația arteriolară splanhnică contribuie esențial la creșterea debitului portal și, respectiv, a presiunii portale. Paralel apare o tendință către hipotensiune arterială, care induce activizarea sistemelor renin-angiotensin-aldosteron și adrenergic, eliberarea factorului natriuretic atrial, noradrenalinei, endotelinei-1.

Modificări hemodinamice pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală cel mai frecvent se manifestă sub două forme: sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea portopulmonară.

Hipertensiunea portopulmonară reprezintă asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară și hipertensiunea portală, cu sau fără afectare hepatică. Nu atât disfuncția hepatică în sine, cât însuși hipertensiunea portală pare să fie factorul determinant pentru dezvoltarea hipertensiunii portopulmonare [4].

Hipertensiunea arterială pulmonară se definește printr-o presiune medie în artera pulmonară (PAPm) > 25 mmHg în repaus sau > 30 mmHg la efort, apreciată prin cateterism cardiac drept și creșterea rezistenței vasculare pulmonare > 120 dyn.s.cm⁻⁵. Ultimii ani nu mai este acceptată definirea hipertensiunii arteriale pulmonare în dependență de PAPm după efort, deoarece s-a observat că la multe persoane după 50 ani nivelul presiunii în artera pulmonară la efort depășește, de regulă, valoarea de 30 mmHg.

Hipertensiunea pulmonară este un sindrom sau, mai corect, o etapă evolutivă a mai multor boli care la un moment dat duc la creșterea presiunii în circulația pulmonară. Cauzele hipertensiunii pulmonare sunt bine elucidate în clasificarea Dana Point (2008) reactualizată în decembrie 2009 [2,8]:

Grupul 1. Hipertensiunea pulmonară arterială:

1.1. Idiopatică;

1.2. Ereditară:

1.2.1. BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2 gene),

1.2.2. ALK1(activin receptor-like kinase type-1 gene), endoglin (cu sau fără telangiectazie hemoragică ereditară),

1.2.3. fără un factor clar cunoscut;

1.3. Indusă de medicamente și substanțe toxice;

1.4. Asociată cu:

1.4.1. boli de țesut conjunctiv;

1.4.2. infecție HIV;

1.4.3. hipertensiune portală;

1.4.4. sunturi congenitale sistemice – pulmonare;

1.4.5. schistosomiaza;

1.4.6. anemia hemolitică cronică;

1.5. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului;

Grupul 1' .Hipertensiunea asociată cu afectare venoasă/ capilară semnificativă:

-maladia venoocluzivă pulmonară;

-hemangiomatoză capilară pulmonară.

Grupul 2 . Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng:

-disfuncție sistolică;

-disfuncție diastolică;

-valvulopatii.

Grupul 3. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipoxemie:

3.1. boală pulmonară cronică obstructivă;

3.2. boală interstițială pulmonară;

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 înaltă;

3.7. anomalii de dezvoltare.

Grupul 4. Hipertensiunea arterială pulmonară cronică postembolică:

-obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale;

-obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare distale;

-embolism pulmonar non-trombotic (tumori, paraziți, materiale străine).

Grupul 5. Hipertensiune pulmonară cu mecanism neclar/multifactorial:

5.1. suferințe hematologice: boli mieloproliferative, splenectomia;

5.2. boli sistemice: sarcoidoza, histiocitoza X, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, vasculite;

5.3. boli metabolice: glicogenoze, boala Gaucher, afectiuni tiroidiene;

5.4. altele: compresia extrinsecă a vaselor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă), insuficiența renală cronică cu dializă.

Hipertensiunea portopulmonară a fost descrisă inițial de Mantz și Craige în anul 1951 [6] la o pacientă de 53 ani la care s-au depistat varice esofagiene, arteră pulmonară lărgită, care avea pulsații asemănătoare aortei. La autopsie s-au decelat șunturi portocave și vena portă stenozată. Examinarea microscopică a plămânilor a evidențiat embolizarea arterelor terminale și a arteriolelor, proliferare endotelială și îngroșarea intimei la nivelul arterelor pulmonare medii și largi. Această comunicare a stârnit numeroase dezbateri: asociația este cauzală sau e o simplă coincidență [3,7]. Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertensiune portală este mult mai mare decât incidența estimată a hipertensiunii pulmonare idiopatice în populația generală [2]. Cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală este ciroza hepatică și doar o mică parte din pacienți au o altă etiologie a hipertensiunii portale. Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică este de aproximativ 2 – 5 %, pe când în centrele de transplant hepatic este de 8,5%, iar la pacienții cu ascită de 16,1% .

Morfopatologie

Este necesar de menționat că în hipertensiunea portopulmonară modificările histopatologice sunt aproape identice cu cele decelate în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică: modificări la nivelul arterelor pulmonare distale cu proliferare intimală, hipertrofia mediei, leziuni plexiforme și tromboză *in situ* [9,16]. Au fost descrise trei subtipuri de arteriopatie pulmonară în hipertensiunea portopulmonară: hipertrofia mediei (o formă precoce și potențial reversibilă), arteriopatia pulmonară plexiformă (forma mai avansată și adesea ireversibilă) și arteriopatia pulmonară trombotică.

Patogeneză

Mecanismul prin care hipertensiunea portală favorizează dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare rămâne încă necunoscut. Rezistența la fluxul arterial este determinată în primul rând de proliferarea vasculară excesivă. Paralel se asociază scăderea producției prostaciclinelor, niveluri serice anormale ale substanțelor vasoconstrictoare (noradrenalină, renină-angiotensină-aldosteron) și vasodilatatoare (oxidul nitric, glucagon, calcitonină, factor natriuretic atrial, peptidul intestinal vasoactiv și substanța P). Aceste substanțe sunt găsite în concentrații elevate în hipertensiunea portală și datorită șunturilor porto-sistemice sau dereglărilor de metabolism a acestor substanțe din cauza insuficienței hepatocelulare – ajung în circulația pulmonară și determină leziuni vasculare [13].

Dereglarea capacității de fagocitare a ficatului determină pătrunderea bacteriilor circulante sau endotoxinelor din tractul digestiv în circulația pulmonară. Activarea macrofagilor sub acțiunea bacteriilor și endotoxinelor duce la aderarea lor la endoteliul pulmonar determinând eliberarea a multor citokine (TNF- β , factorul de creștere și monoxidul de azot). Se presupune, că anume acest proces ar sta la baza hipertensiunii portopulmonare.

În hipertensiunea portală cresc nivelurile plasmatice de serotonină și endotelină-1, care se datorează pe de o parte șuntării sângelui prin colateralele porto-sistemice, iar pe de alta parte datorită alterării metabolismului acestor substanțe în ciroza hepatică. În așa fel acești neurohormoni ajung în concentrații mari la nivelul musculaturii netede ale arterelor pulmonare. De regulă, serotonină este stocată la nivelul trombocitului, însă din cauza trombocitopeniei din hipersplenism are loc acumularea suplimentară a acestui hormon atât în plasmă, cât și la nivelul musculaturii netede arteriale. În cele din urmă, afectarea vasculară va determina hipertensiunea portopulmonară [13].

Deasemenea există o predispoziție genetică către dezvoltarea hipertensiunii portopulmonare.

Aprecierea gradului de severitate a hipertensiunii portopulmonare se face în dependență de valoarea mPAP: ușoară (25–35 mmHg), medie (35–45 mmHg) și severă (>45 mmHg).

Diagnostic

Simptomul de bază în hipertensiunea portopulmonară este dispneea la efort sau chiar în repaus. Alte simptome, cum ar fi astenia, palpitații, sincope și dureri retrosternale se întâlnesc mai rar. La examenul fizic se depistează accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, prezența jugularelor turgescente, edeme periferice. Nu a fost găsită o corelație între etiologia bolii hepatice, gradul hipertensiunii portale, stadiul evolutiv al cirozei hepatice Child-Pugh și severitatea hipertensiunii portopulmonare [2].

Diagnosticul hipertensiunii portopulmonare se bazează pe metode invazive și neinvazive care au ca scop de a detecta presiunea elevată în artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară crescută la pacienții cu hipertensiune portală în absența altor cauze care pot duce la hipertensiune pulmonară arterială.

Ecocardiografia Doppler transtoracică descoperă primele semne de hipertensiune portopulmonară relevând prezența regurgitării tricuspidiene, mișcarea paradoxală a septului interventricular, hipertrofie ventriculară dreaptă, presiune ventriculară dreaptă sistolică crescută.

Cateterismul inimii drepte este indicat în cazul când diagnosticul de hipertensiune pulmonară arterială este dubios.

Deasemenea sunt utile metode adjuvante: măsurarea gazelor sanguine poate să releve hipoxie moderată, electrocardiografia prezintă semne de hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă, deviație axială dreaptă.

Prognostic

Pacienții cu hipertensiune portopulmonară au o mortalitate perioperatorie înaltă și o supraviețuire de aproximativ 15 luni [5]. Deoarece hipertensiunea portopulmonară crește mortalitatea perioperatorie, screening-ul ei este obligatoriu la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Tratament

Pacienții cu grad ușor de hipertensiune portopulmonară nu necesită tratament, însă este nevoie de ai supraveghea pentru a exclude progresarea bolii (inclusiv efectuarea ecocardiografiei Doppler 1 dată în an). Hipertensiunea portopulmonară moderată-severă necesită tratament direcționat spre ameliorarea simptomatologiei, scăderea presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare.

Terapia anticoagulantă este binevenită, îndeosebi pentoxifilina, care posedă în plus și proprietăți anti-TNF, dar necesită a fi administrată cu mare atenție, având în vedere contraindicațiile ei în hipocoagularea cauzată de trombocitopenie și insuficiență hepatocelulară.

Diureticele sunt indicate în hipertensiunea portală și hipertensiunea portopulmonară, în special la pacienții cu ascită sau edeme periferice. Oxigenoterapia ameliorează hipoxemia.

Tratamentul hipotensor portal joacă un rol important, având în vedere faptul că hipertensiunea portală este cauza principală de apariție a hipertensiunii portopulmonare. β -blocantele sunt utile în profilaxia hemoragiilor variceale. Totuși, utilizarea β -blocantelor în hipertensiunea portopulmonară este controversată, deoarece poate agrava semnificativ capacitatea de efectuare a exercițiului fizic la această categorie de pacienți [11]. Inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor AT₁ ai angiotenzinei II ameliorează atât sindromul de hipertensiune portală, cât și hipertensiunea portopulmonară [15].

Au fost utilizate multe preparate cu efect vasodilatator. Prostacilinele și analogii lui scad presiunea în artera pulmonară în hipertensiunea portopulmonară (*epoprostenol*, *iloprost*). Blocantele receptorilor endotelinei (*bosentan*, *tesosentan*, *enrasentan*) sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, iar bosentanul este aprobat de FDA în tratamentul hipertensiunii portopulmonare, datorită hepatotoxicității reduse. Ambrisentanul a fost recent aprobat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare [1].

Inhibitorii de 5-fosfodiesterază (*sildenafil*) – selectiv inhibă fosfodiesteraza-5 și contracarează distrugerea GMPc, nivelurile crescute ale căruia scad concentrația calciului și relaxează musculatura netedă. Sildenafilul crește debitul cardiac și micșorează presiunea în artera pulmonară și rezistența vasculară periferică fără careva reacții adverse serioase [12, 14].

Spre deosebire de sindromul hepatopulmonar, hipertensiunea portopulmonară nu constituie o indicație pentru transplantul de ficat. Riscurile mortalității perioperatorie sunt crescute la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară moderată – severă (mPAP>35 mmHg). Este necesară identificarea pacienților într-un stadiu precoce a hipertensiunii portopulmonare pentru transplant hepatic [14].

Concluzii

Hipertensiunea portală constituie elementul determinant în apariția hipertensiunii portopulmonare. Hipertensiunea portopulmonară moderată – severă nu constituie o indicație pentru transplantul de ficat. Numai pacienții cu hipertensiune portopulmonară de grad ușor pot fi transplantați. Tratamentul farmacologic este îndreptat în două direcții: tratamentul hipotensor portal și tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale.

Bibliografie

1. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:148-62.
2. Galie N., Hoepper MM, 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) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *EurRespirJ*, 2009, 34(6), 1219-1263.
3. Herve P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-1166.
4. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363:1461-1468.
5. Khan AN, Al-Jahdali H, Abdullah K, Irion K, Sabih Q, Gouda A. Pulmonary vascular complications of chronic liver disease: Pathophysiology, imaging, and treatment. *Annals of Thoracic Medicine*. Vol 6, Issue 2, April-June 2011:57-65.
6. Mantz FA Jr, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol*. 1951 Jul;52(1):91-97.
7. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437 - 441.
8. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S20–S31.
9. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):25S-32S.
10. Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: State of the art. *Ann Hepatol* 2008;7:321-330.
11. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-6.
12. Reichengerger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-567.
13. Stanciu Carol. Esențialul în hipertensiunea portală. Editura Junimea. Iași, 2007; 302 p.
14. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Clin J Med* 2008;75:121-136.
15. Troy PJ. Review: Portopulmonary hypertension: Challenges in diagnosis and management. *Ther Adv Gastroenterol* 2009;2:281-6.

16. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth SG. Development and pathology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S3-S9.

AFECTAREA SUBCLINICĂ DE ORGAN ÎN STRATIFICAREA RISCULUI ADIȚIONAL LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Ion Cucu, Natalia Caproș

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală N 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Subclinical damage organ additional risk stratification patients with arterial hypertension

In order to assess subclinical organ damage in additional risk stratification in patients with hypertension were investigated 80 patients with essential hypertension. The data obtained have shown that patients with essential hypertension is a heterogeneous group of patients, which must be made individually. Most investigated patients showed a wide range of risk factors. Additional risk stratification with subclinical organ damage has proved the practical applicability of this score in predicting negative jumps. Additional risk assessment should be performed in order to select a differentiated approach and optimal treatment regimen. Additional risk optimization has as a consequence rational results in reducing cardiovascular morbidity and mortality, representing challenge for any clinician and scientific organizations that implement this approach useful in developing useful guidelines for detection, evaluation and treatment of essential arterial hypertension.

Rezumat

Cu scopul evaluării afectării subclinice de organ în stratificarea riscului adițional la pacienții cu hipertensiune arterială au fost investigați 80 de pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Datele obținute au demonstrat că pacienții cu hipertensiune arterială esențială reprezintă un grup heterogen de bolnavi, abordarea cărora trebuie realizată în mod individual. Majoritatea pacienților cercetați au prezentat o gamă largă a factorilor de risc. Stratificarea riscului adițional cu includerea afectării subclinice de organ a demonstrat aplicabilitatea practică acestui scor în prognozarea salturilor nefaste. Evaluarea riscului adițional trebuie efectuată în scopul abordării diferențiate și selectării unui regim optim de tratament. Optimizarea riscului adițional, are drept consecință rațională reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, reprezintă o provocare pentru orice clinician și pentru organizațiile științifice ce concretizează acest demers în elaborarea de ghiduri utile în detectarea, evaluarea și tratarea hipertensiunii arteriale esențiale.

Actualitatea

Hipertensiunea arterială (HTA) rămâne o problemă majoră de sănătate publică afectând aproximativ un sfert din populația adultă din țările dezvoltate, iar tendința evolutivă este ascendentă, putând ajunge să avem o lume cu 1,56 miliarde hipertensivi în anul 2025, așa cum se menționa la Conferința Anuală a Societății Europene de Hipertensiune din anul 2012 [1,3,5]. Importanța HTA ca și factor de risc cardiovascular (CV) este bine cunoscută și există o relație liniară între valorile tensiunii arteriale (TA) și probabilitatea de a dezvolta boală cardiovasculară și cerebrovasculară, numeroase studii contribuind la susținerea acestei afirmații, în condițiile în care acestea au demonstrat că tratamentul antihipertensiv reduce în medie cu 20-25% riscul de infarct miocardic și cu 35-40% riscul de accident vascular cerebral (AVC) [1,6].

Astfel, riscul cardiovascular global se poate defini ca probabilitatea statistică pentru ca un eveniment cardiovascular acut major să se manifeste într-o perioadă de timp dată. În general, riscul cardiovascular se raportează pe o perioadă de 5 sau 10 ani, iar evenimentele