



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
1^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Πνευμονική υπέρταση σε ασθενή με νόσο του συνδετικού ιστού

Φραντζέσκα Φραντζεσκάκη
Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος
ΜΕΘ ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Διακλινικό Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης

Case report

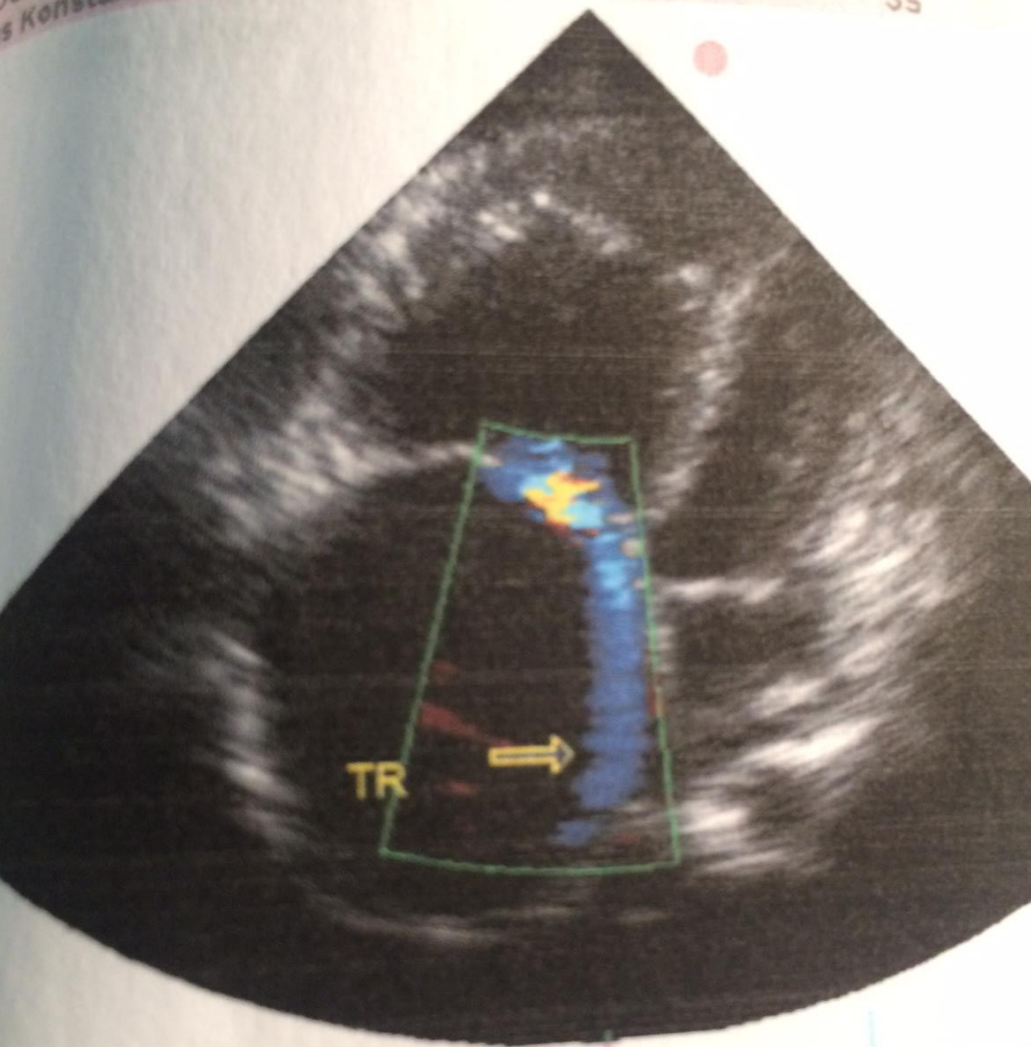


- Γυναίκα 21 ετών (2009)
- Δύσπνοια προσπάθειας και οιδήματα κάτω άκρων (WHO-FC: III)
- Tripplex καρδιάς: TVR: 2+/3+, PASP:90mmHg, D-shape αριστερή κοιλία λόγω υπερφόρτισης από δεξιές κοιλότητες, RV:55mm, RA:61mm

GA, ELENI
s Konstantinidis

ID:1346

*Cardiac
3S



75 BPM

1 TRpeakV= 4.11 m/s
PeakPG = 67.47 mmHg

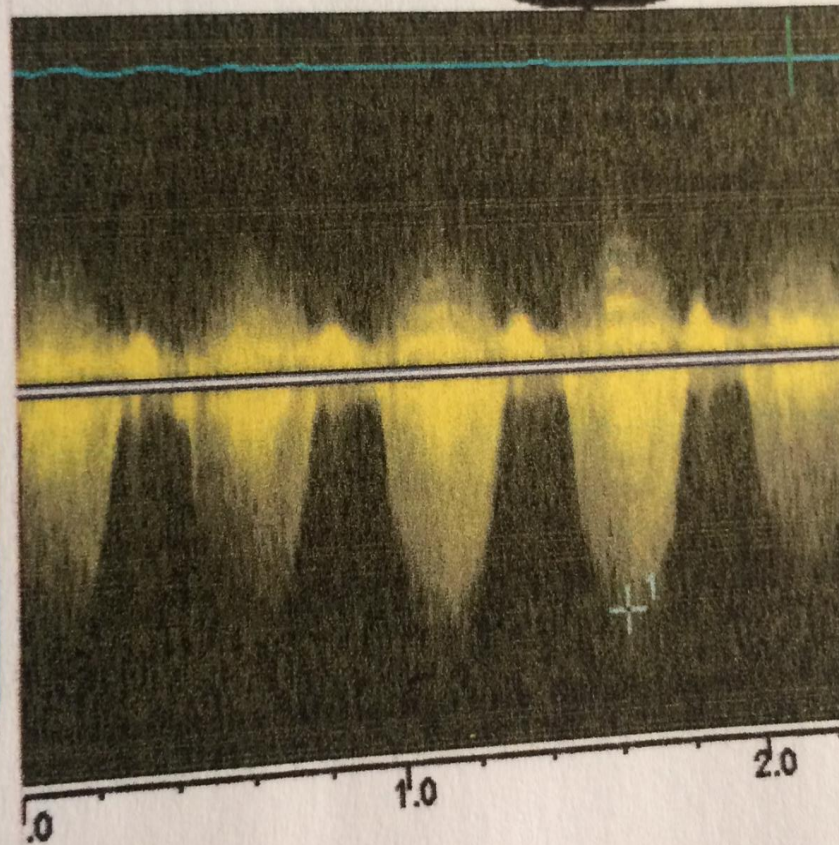
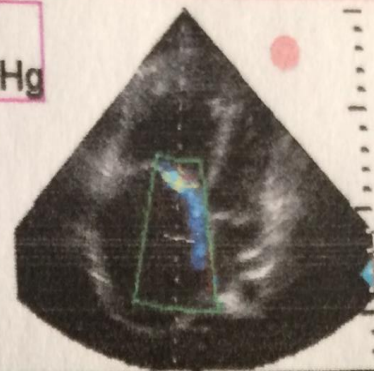
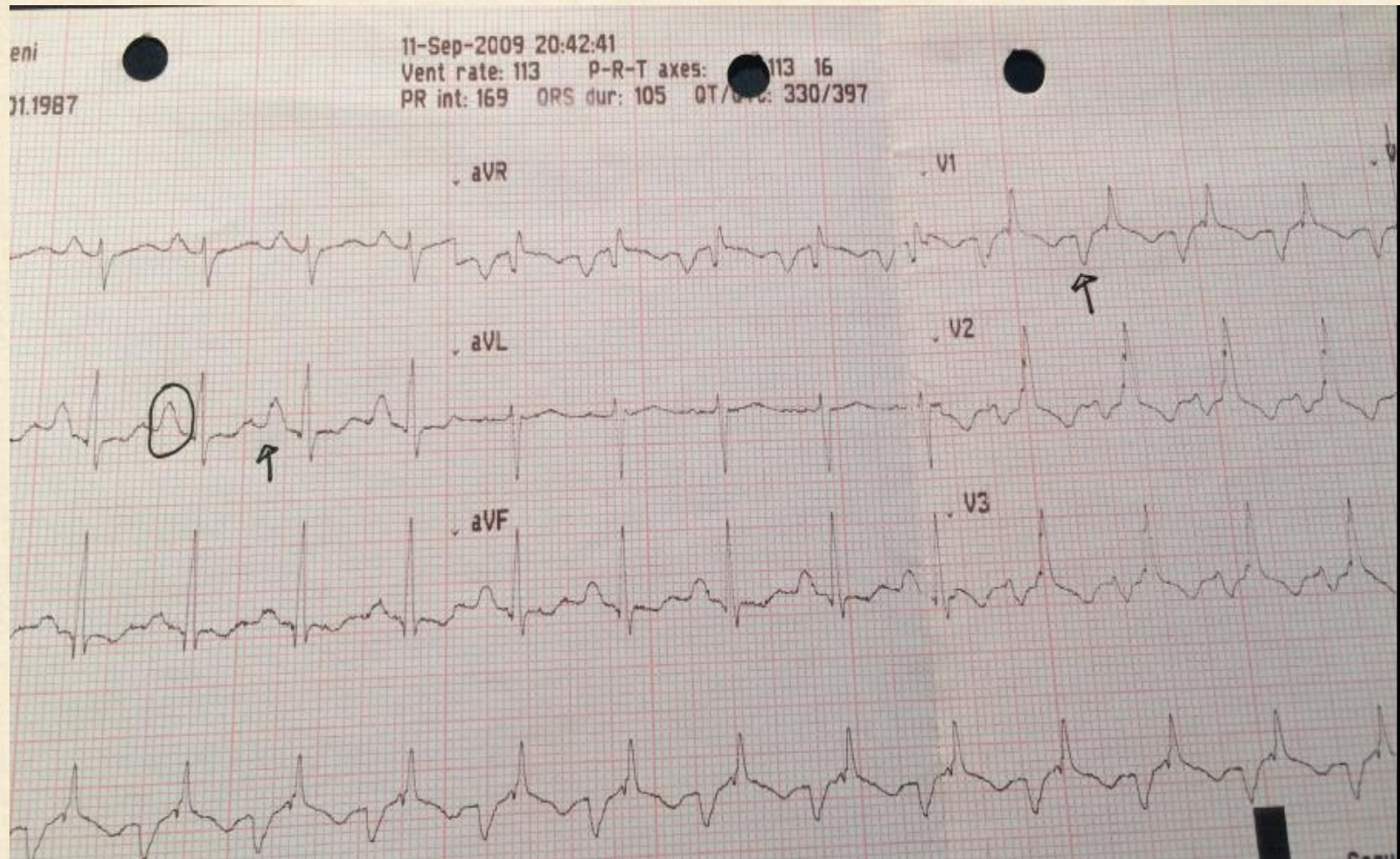


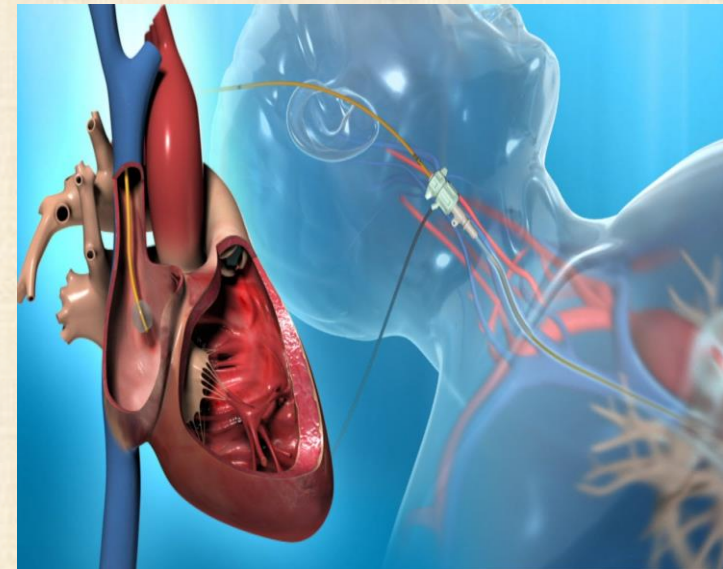
Image 2

ECG Sept 2009



RHC: Sept 2009

- RAP: 4mmHg
- PAP:104/53/70 mmHg (S/D/M)
- Pwedge: 12 mmHg
- CO:3,9 L/min, CI:2,3 L/min/m²
- PVR: 14,9 Wood Units
- SVO₂: 74%





Λοιπές εξετάσεις

- **6MWD:** 453 m
- **HRCT:** Διάταση του κώνου ΠΑ (3,5 εκ). Αυξημένες διαστάσεις δεξιών κοιλοτήτων
- **Scanning αιμάτωσης:** κφ
- Ανοσολογικός έλεγχος και έλεγχος θρομβοφιλίας αρνητικός
- Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής: κφ
- **Εργοσπιρομετρία:** VO_2 max: 7,4 ml/kg/min (20% predicted), VE/VCO_2 max: 47 (<34)
- **NT-proBNP:** 2945 ng/L

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Table 19 Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Measure/treatment			Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Calcium channel blockers			I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	194
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C	196–200
	Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C	201
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	205–208
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	211
	Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	212
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	214
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	229–231
		Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	233
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-	218
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-	241,248



- Έναρξη **treprostenil**, σε προοδευτική αύξηση της δόσης (15ng/kg/min)
- **Ψυχιατρική εκτίμηση**: ψυχωσικά συμπτώματα,, έναρξη amisulpride, αντιψυχωσικό χωρίς επίδραση στους υποδοχείς σεροτονίνης
- **April 2010,RHC**: PAP=87/39/55 mmHg, PVR:13WU, CO:3,5lt/min, CI:2,1lt/min/m²-**Sildenafil**
- **Μέχρι Sept 2012**: Προοδευτική αύξηση του treprostenil μέχρι 68ng/kg/min. -Κλινική και υπερηχογραφική βελτίωση (WHO-FC:II)
- **Jan 2013,RHC**: PAP=48/27/34 mmHg, PVR:6,2WU, CO:5lt/min, CI:3lt/min/m²
- Κατατονικό άτομο



- **Jul 2014:** Κλινική επιδείνωση
- WHO-FC:III
- **U/S:** Σοβαρή έκπτωση της λειτουργικότητας RV, $V_{max}TG$: 4,1m/s, $PASP$:70mmHg
- **RHC:** $PAP=86/31/49$ mmHg, PVR :10.2WU, CO :4lt/min, CI :2.5lt/min/m²
- **6MWD:** 330m
- Προσθήκη στην αγωγή **Abrisentan** 5mg

18/11/1987

17/07/14 12:19:5

ATTIKON HOSPITAL

M4S

M

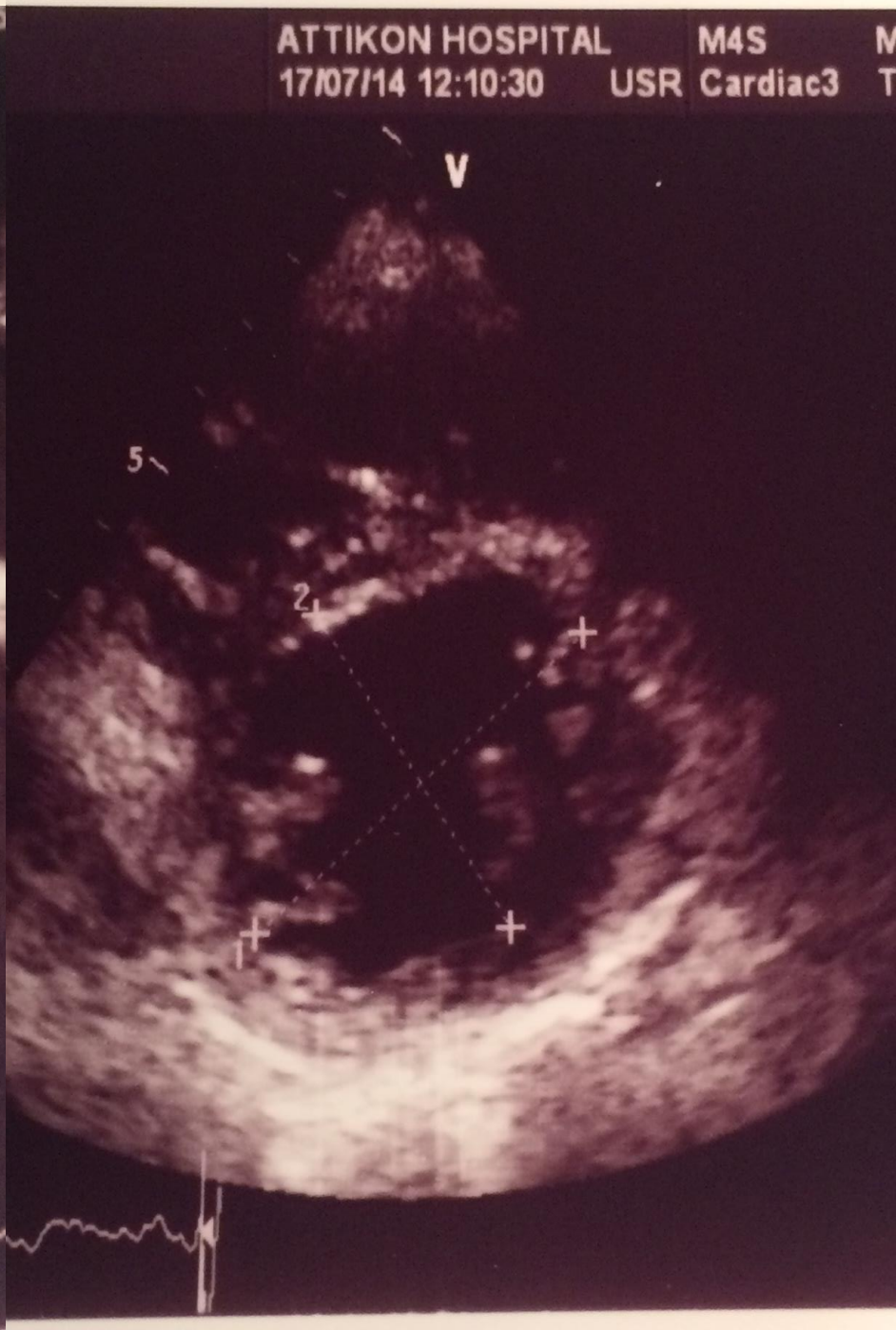
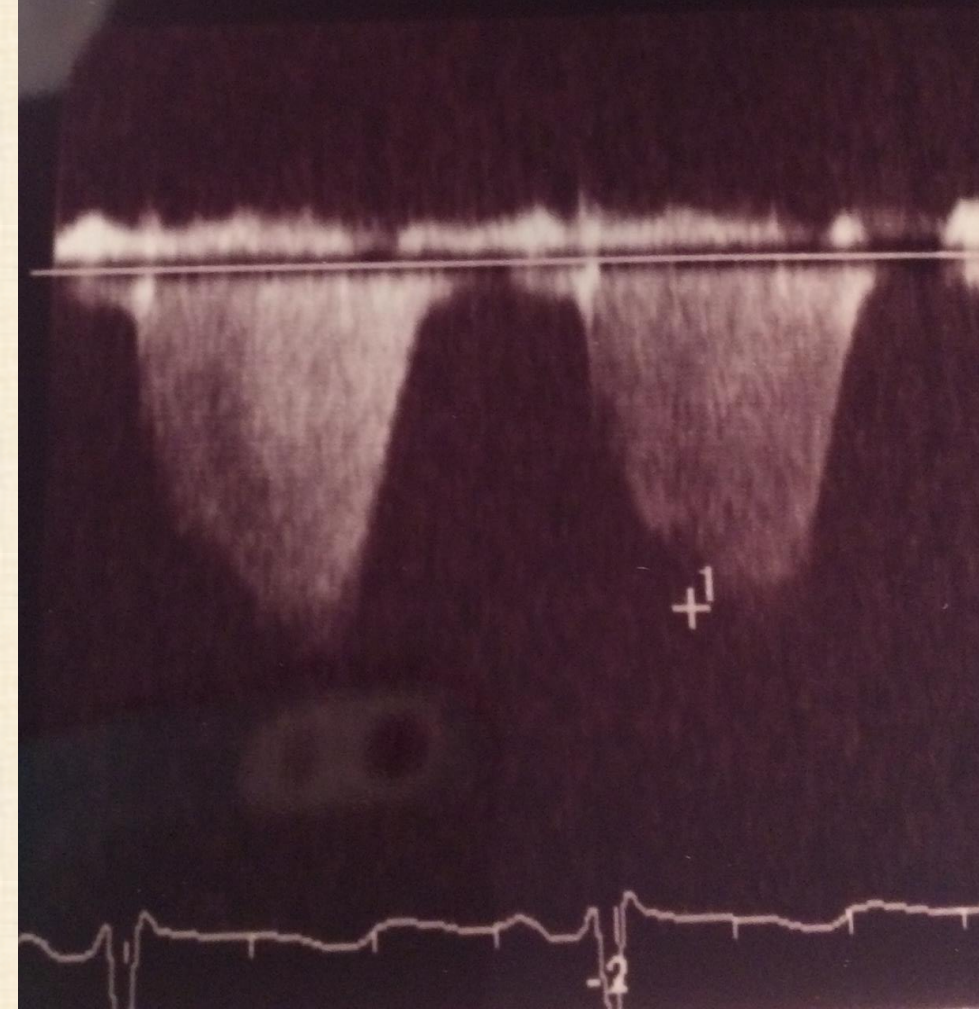
17/07/14 12:10:30

USR

Cardiac3

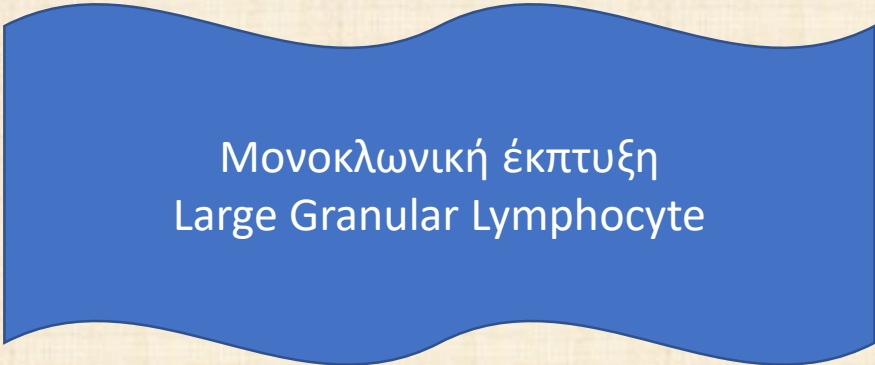
T

v 4.15 m/s
p 69.0 mmHg
Frq 10.65 kHz



Sept 2015: Επίμονη Λευκοπενία, Θρομβοπενία

- Hct:36%, WBC: 2,6 K/ml, Poly:42,5% (1,1), Lympho:44,9% (1,2), Eos:0%, Mono:12,2%, PLTs:138 K/ml
- CRP<3mg/L
- Οστεομυελική βιοψία: CD8 T-λεμφοκύτταρα, **T-LGL**
- Υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων: **Μονοκλωνικός πληθυσμός CD3 CD8 T**



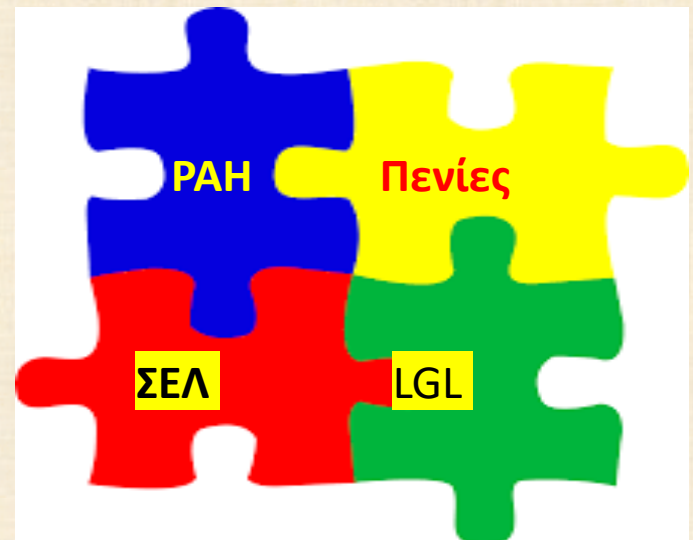
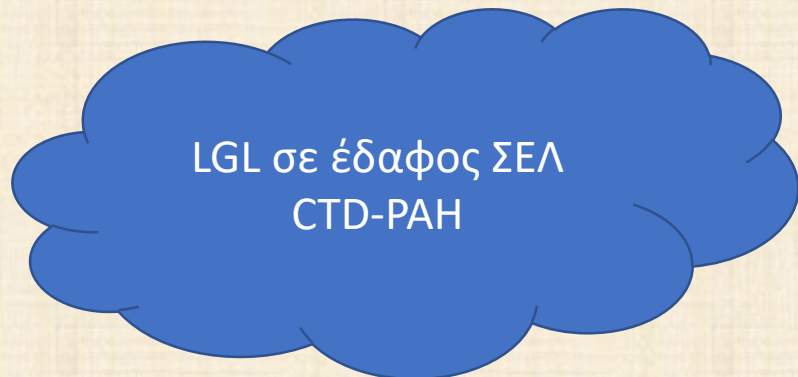
Μονοκλωνική έκπτυξη
Large Granular Lymphocyte

ΑΝΟΣΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Περιγραφή εξέτασης	Ερμηνεία Τιμή	Τιμές Αναφοράς
Αντιπυρηνικά αντισώματα	ΘΕΤΙΚΑ (1:640)	< 1:80
Είδος Φθορισμού ANA	ΣΤΙΚΤΟΣ	
Anti DNA διπλής έλικος (μ.ELISA)	5,99 APNΗΤΙΚΑ	< 30 U/ml
Εναντι Σκληροδέρματος (μ.ELISA)	2,68 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
Αντικεντρομεριαδικά αντισώματα	APNΗΤΙΚΑ	< 1:80
ENA Αντισώματα (μ.ELISA)	0,19 APNΗΤΙΚΑ	< 1 U/ml
SM Αντισώματα (μ.ELISA)	6,39 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
RNP Αντισώματα (μ.ELISA)	1,63 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
SSA(Ro) Αντισώματα (μ.ELISA)	3,09 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
SSB (La) Αντισώματα (μ.ELISA)	0,85 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
Εναντι λείων μυϊκών ινών	APNΗΤΙΚΑ	< 1:40
Εναντι ρετικουλίνης	APNΗΤΙΚΑ	< 1:40
Εναντι μιτοχονδρίων	APNΗΤΙΚΑ	< 1:40
Εναντι τοιχωματικών κυττάρων στομάχου (IFA)	APNΗΤΙΚΑ	< 1:40
Εναντι τοιχωματικών κυττάρων στομάχου (ELISA)	1,6 APNΗΤΙΚΑ	< 10 U/ml
Εναντι καρδιολιπίνης IgG	5,13 APNΗΤΙΚΑ	< 15 GPL
Εναντι καρδιολιπίνης IgM	3,98 APNΗΤΙΚΑ	< 15 MPL
Αντι-β2GP1 IgM	0,99 APNΗΤΙΚΑ	< 15 MPL
Αντι-β2GP1 IgG	0,75 APNΗΤΙΚΑ	< 15 GPL
Εναντι P-ANCA	APNΗΤΙΚΑ	< 1:20
Εναντι C-ANCA	APNΗΤΙΚΑ	< 1:20
Αντι-MPO	0,14 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
Αντι-PR3	1,88 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
Αντι-M2 (ELISA)	0,87 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml
Αντι-Jo1	2,07 APNΗΤΙΚΑ	< 15 U/ml

Ρευματολογική εκτίμηση: ΣΕΛ

- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα ΜΚΦ/ΜΤΦ
- Εξάνθημα παρειών –ψωριασιόμορφο ΑΡ πτερυγίου
- Νευροψυχιατρική συνδρομή
- Σπληνομεγαλία
- Λευκοπενία - Θρομβοπενία



Ανοσοκατασταλτική αγωγή

- **Cyclophosphamide 1g , Methyloprednizolone 1g, 6 κύκλοι**
- Maintenance therapy: Methotrexate 2,5mg/6tbl per week, prezolon 5 mg, plaquenil 1x2
- Κλινική και εργαστηριακή βελτίωση
- **RHC (June 2016-3mo after)**: PAP=44/25/31 mmHg, PVR:4.5WU, CO:5.1lt/min, CI:3.1lt/min/m²

	Sept 2009	Jan 2013	July 2014	June 2016
RAP (mmHg)	4	2	4	4
PA (M/D/S) (mmHg)	104/53/70	48/27/34	86/31/49	44/25/33
Pwedge (mmHg)	12	3	8	8
CO (L/min)	3.9	5	4	5.1
PVR (WU)	14.9	6.2	10.2	4.5
Αγωγή	Έναρξη treprostenil sc	Υπό treprostenil 68ng/kg/min και sildenafil	Προσθήκη Volibris	Μετά από 6 κύκλους cyclophospha mide/methylo prednizolone

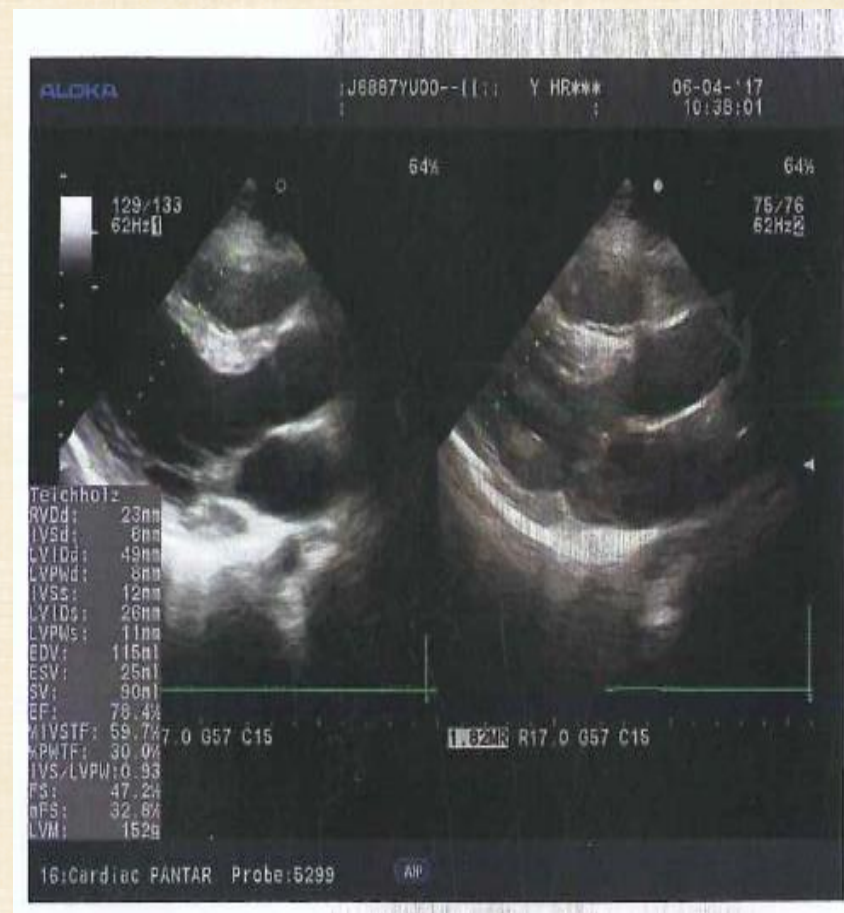
April 2017

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	4,4	3,8 - 5,8 M/ml
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	11,1	11,5-16,5 gr/dl
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	34,4	37,0 - 47,0 %
MCV	78,4	76,0-98,0 fl
MCH	25,3	27,0-33,0 pg
MCHC	32,3	30,0-36,0 gr/dl
RDW	19,2	11,0-16,0 %
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	166	150-400 K/ml
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	4,4	4,0-11,0 K/ml

Α. ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ	55,4	40,0-75,0 %
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ	36,4	20,0-40,0 %
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ	0,0	1-5 %
ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ	7,7	2-10 %
ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ	0,5	0-1 %
ΡΑΒΔΟΠΥΡΗΝΑ	-	--
ΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΑ	-	--
ΜΕΤΑΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΑ	-	--
ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΑ	-	--
ΑΩΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ	-	--



April 2017

RV:28mm (55mm), PASP:38-42mmHg (90mmHg)

eni

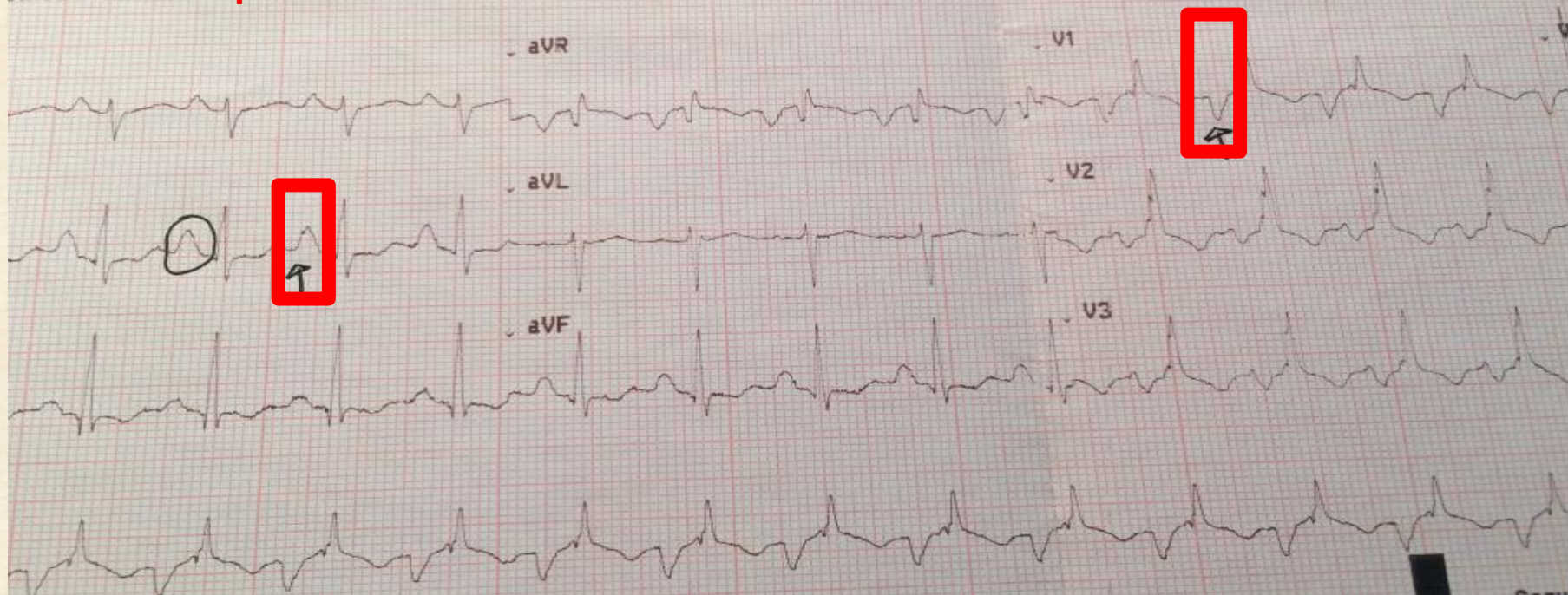
01.1987

Sept 2009

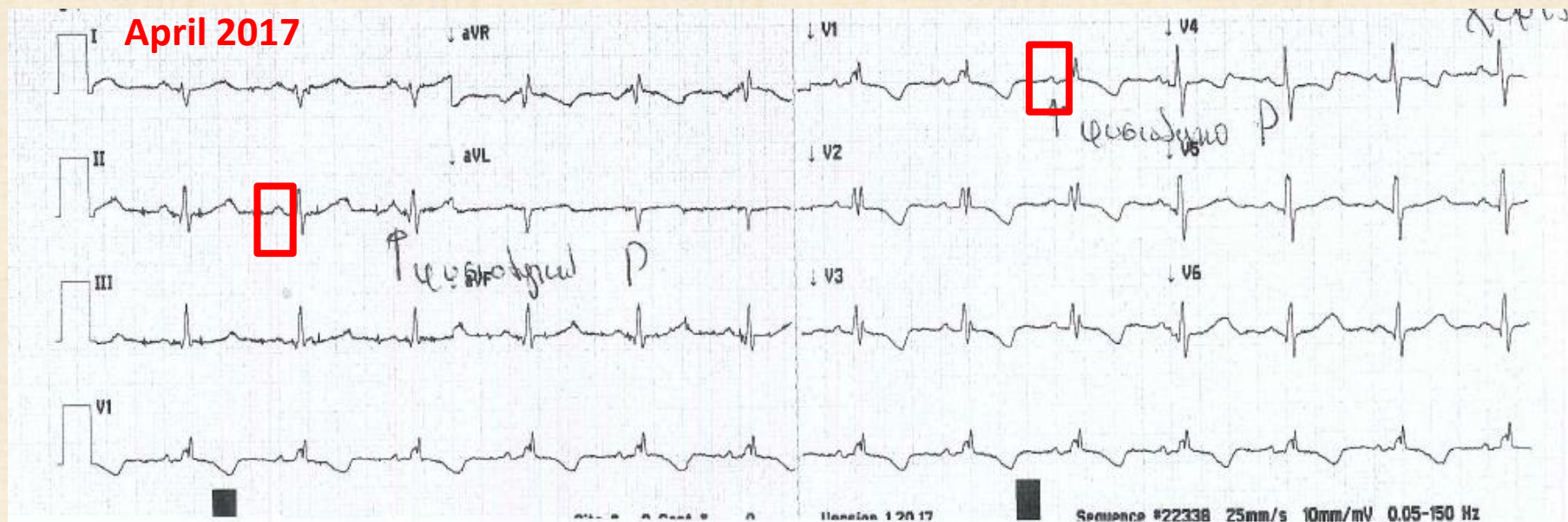
11-Sep-2009 20:42:41

Vent rate: 113 P-R-T axes: 113 16

PR int: 169 QRS dur: 105 QT/QTc: 330/397



April 2017



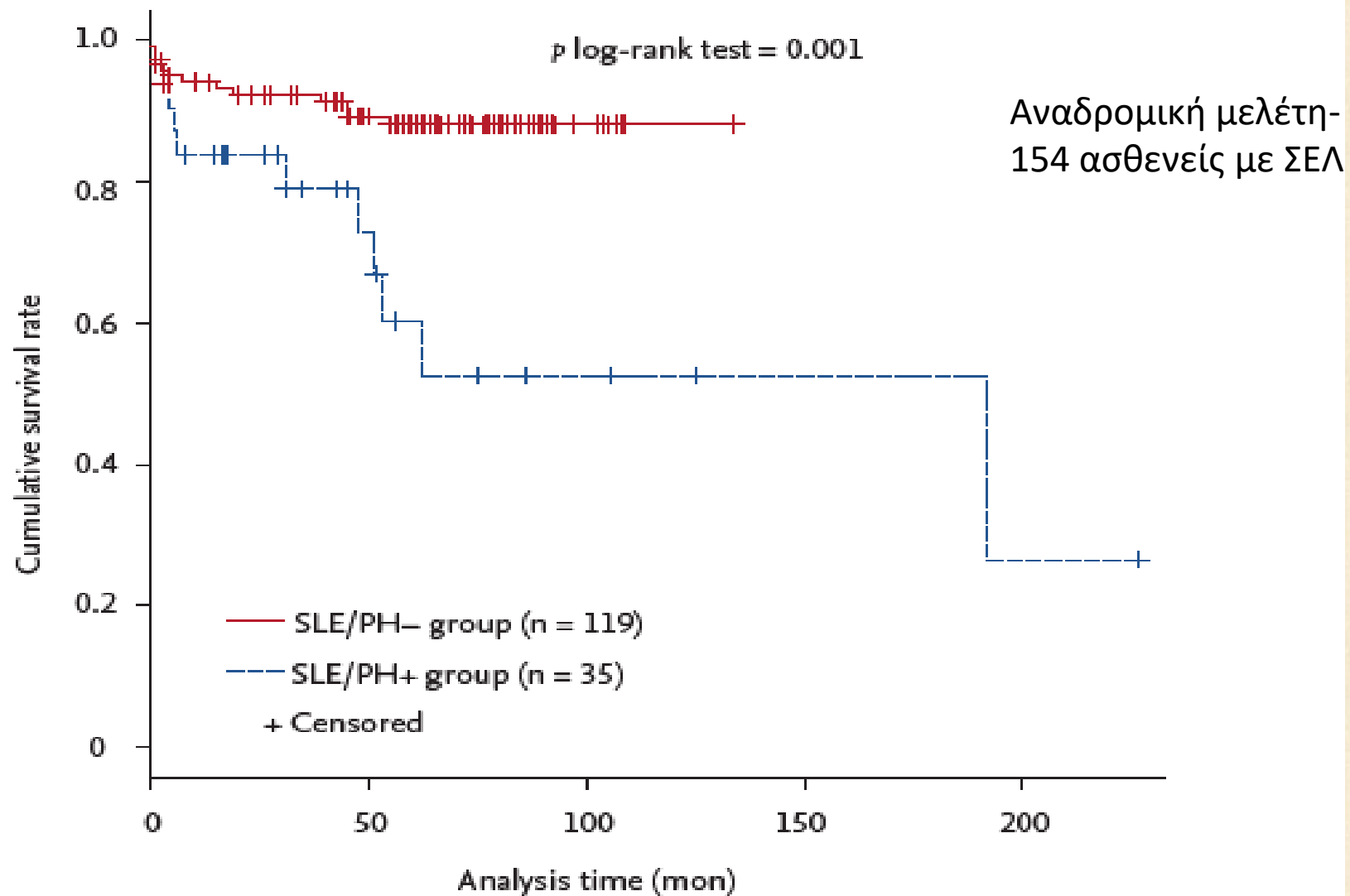
ΣΕΛ και Πνευμονική Υπέρταση

- 1-14%
- Ασία, Κίνα
- Τρίτη αιτία θανάτου
- Προηγείται η διάγνωση του ΣΕΛ (5 ± 3.7 έτη)
- Παράγοντες κινδύνου: Ορογονίτιδα, anti-RNP, Raynaud's
- Ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας
- WHO-FC III/IV, 6MWD, mPAP, BNP, περικαρδιακή συλλογή
- Η πρόιμη διάγνωση βελτιώνει την επιβίωση (PFT, TTE annually)

HK Min, JH Lee et al. *Korean J Int Med*, 2015;30,232-245

J Qian, Y Wang et al. *Autoimmunity Reviews*, 2016;15,250-257

SR Johnson, JT Granton. *Eur Resp Rev*, 2011;20, 277-286





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis



Junyan Qian ^{a,1}, Yanhong Wang ^{b,1}, Can Huang ^a, Xiaoxi Yang ^a, Jiuliang Zhao ^a, Qian Wang ^a, Zhuang Tian ^c, Mengtao Li ^{a,*}, Xiaofeng Zeng ^{a,*}

[Autoimmunity Reviews 15 \(2016\) 250–257](#)

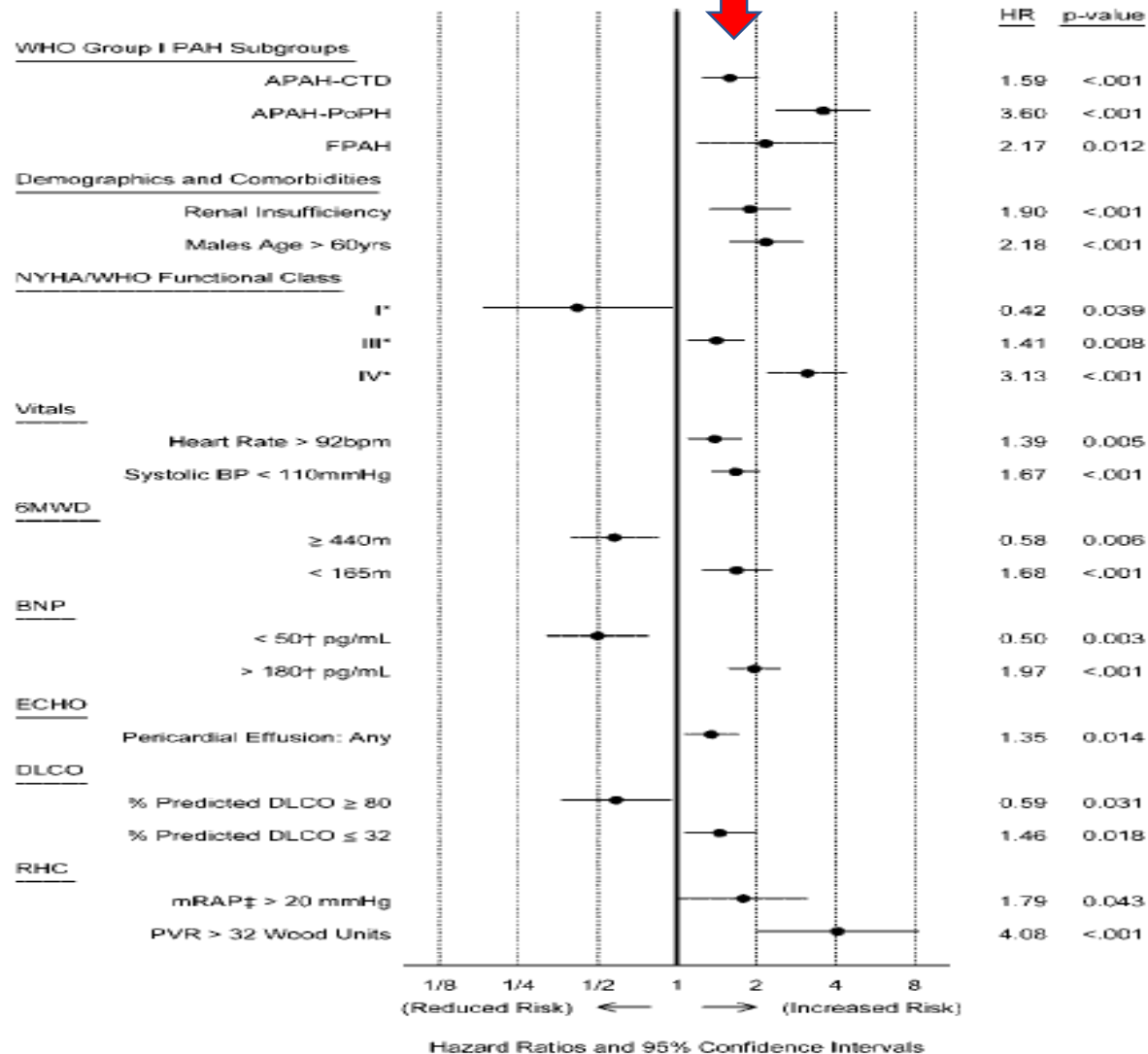
- Επιβίωση 1 έτους: 88%
- Επιβίωση 3 ετών: 81%
- Επιβίωση 5 ετών: 68% (ΣΕΛ: 92-94%)

Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension

Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)

Raymond L. Benza, MD; Dave P. Miller, MS; Mardi Gomberg-Maitland, MD, MSc;

Circulation 2010



Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the REVEAL Registry

Lorinda Chung, MD; Harrison W. Farber, MD, FCCP; Raymond Benza, MD; Dave P. Miller, MS; Lori Parsons, BS;

CHEST 2014; 146(6):1494-1504

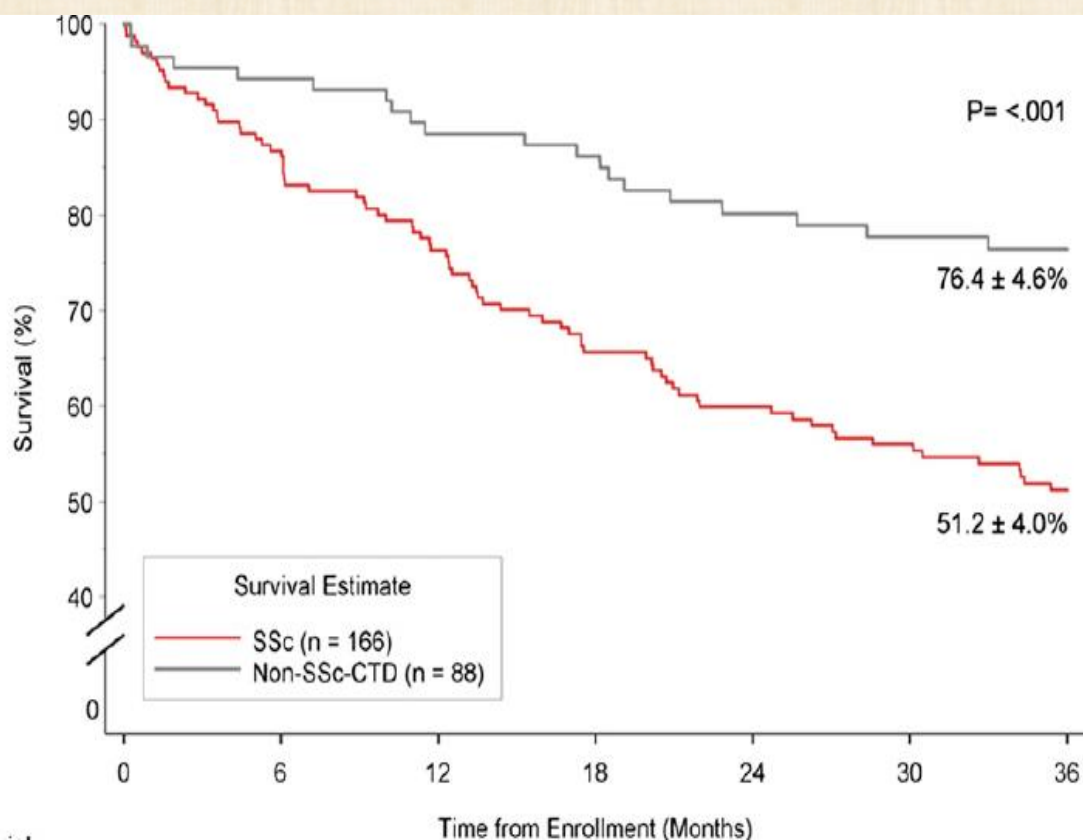


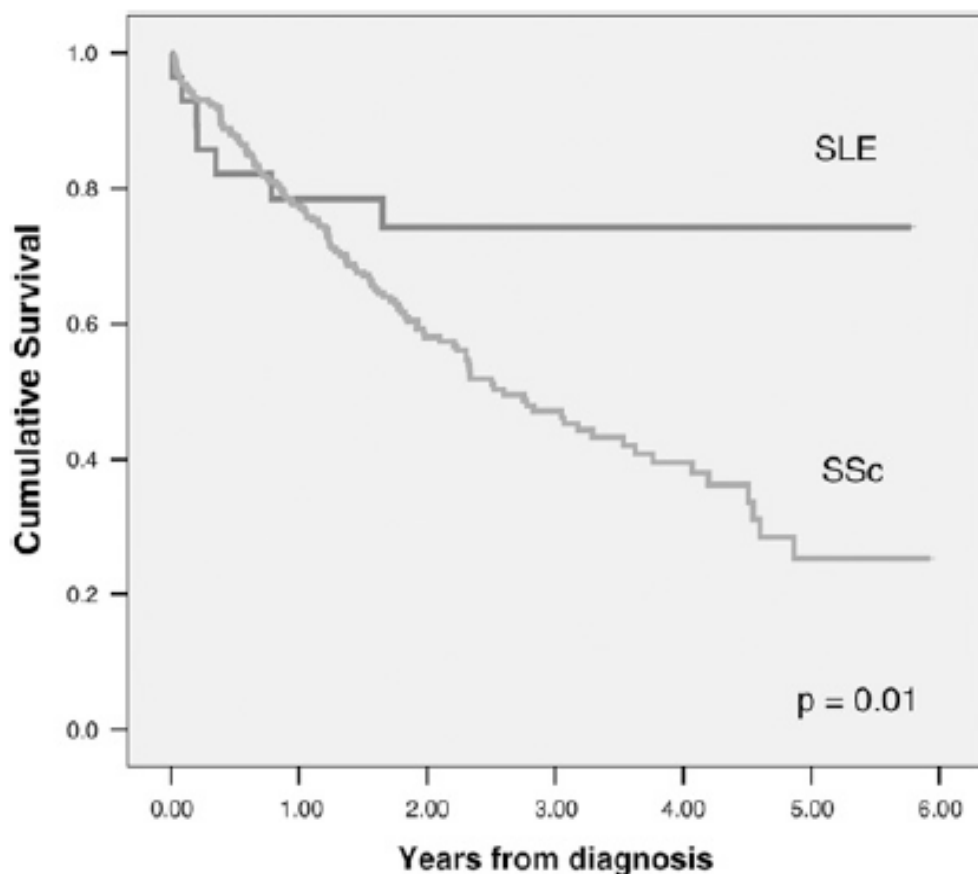
TABLE 1] Types of CTD-APAH

Type of CTD	No. (%)
All SSc-APAH	500 (62.2)
SSc, limited	299 (37.2)
SSc, diffuse	99 (12.3)
SSc, unknown subtype	102 (12.7)
All non-SSc-CTD-APAH	304 (37.8)
Systemic lupus erythematosus	127 (15.8)
Mixed CTD	71 (8.8)
Rheumatoid arthritis	42 (5.2)
Sjogren syndrome	15 (1.9)
Dermatomyositis/polymyositis	8 (1.0)
Undifferentiated CTD	12 (1.5)
Overlap syndrome	15 (1.9)
Other	4 (0.5)
Unknown	10 (1.2)

Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era

Robin Condcliffe^{1,2}, David G. Kiely¹, Andrew J. Peacock³, Paul A. Corris^{4,5}, J. Simon R. Gibbs⁶, Florenc Vrapic⁷, Clare Das⁷, Charlie A. Elliot¹, Martin Johnson³, Julia DeSoyza⁴, Chantal Torpy⁶, Kim Goldsmith², Denise Hodgkins², Rodney J. Hughes², Joanna Pepke-Zaba², and J. Gerry Coghlan⁷

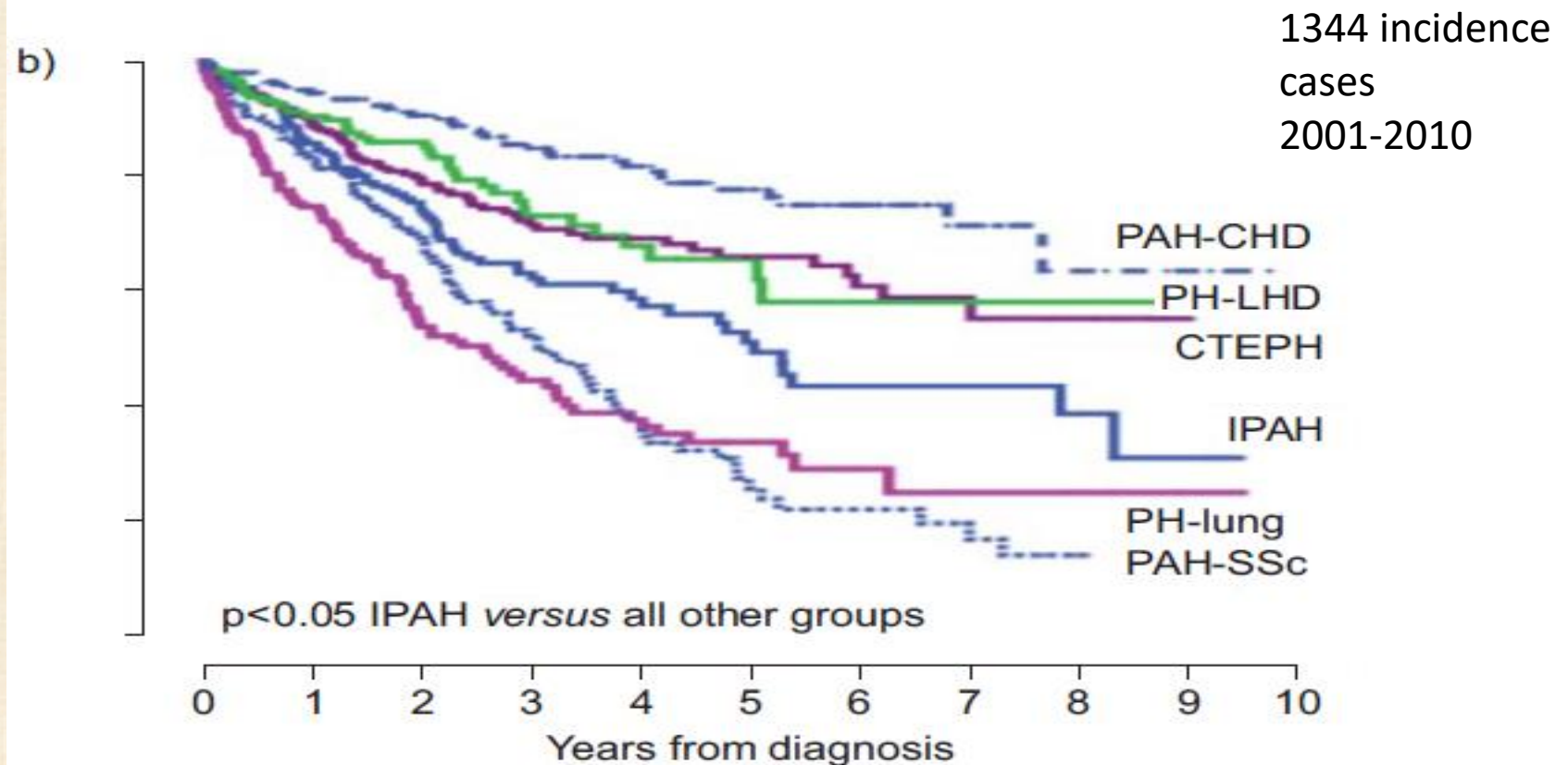
Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 151-157, 2009



429 Incidence cases of CTD-PAH
5 PH centres UK
2001-2006

ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre

J. Hurdman*, R. Condliffe*,[#], C.A. Elliot*,[#], C. Davies[†], C. Hill[†], J.M. Wild[#],⁺,



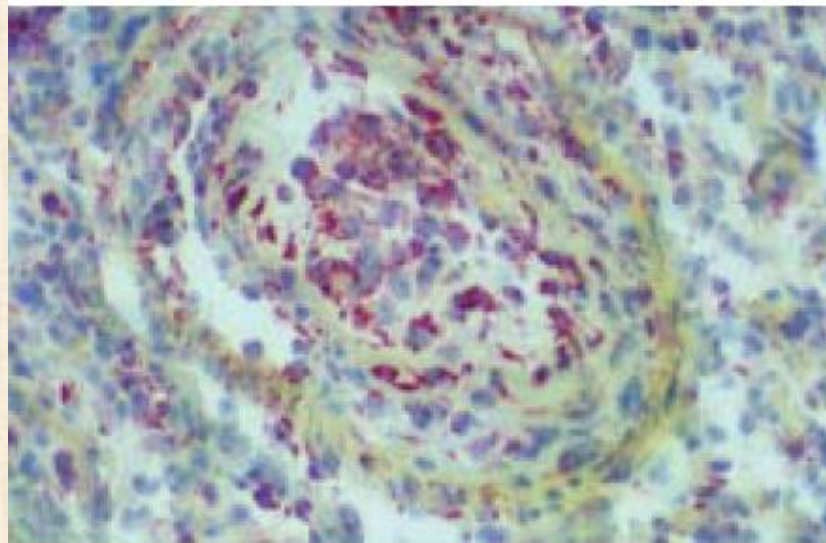
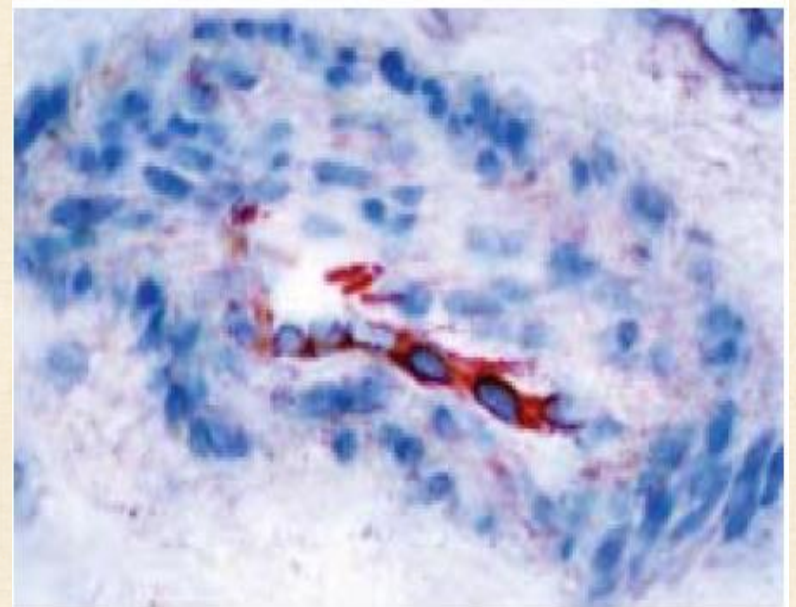
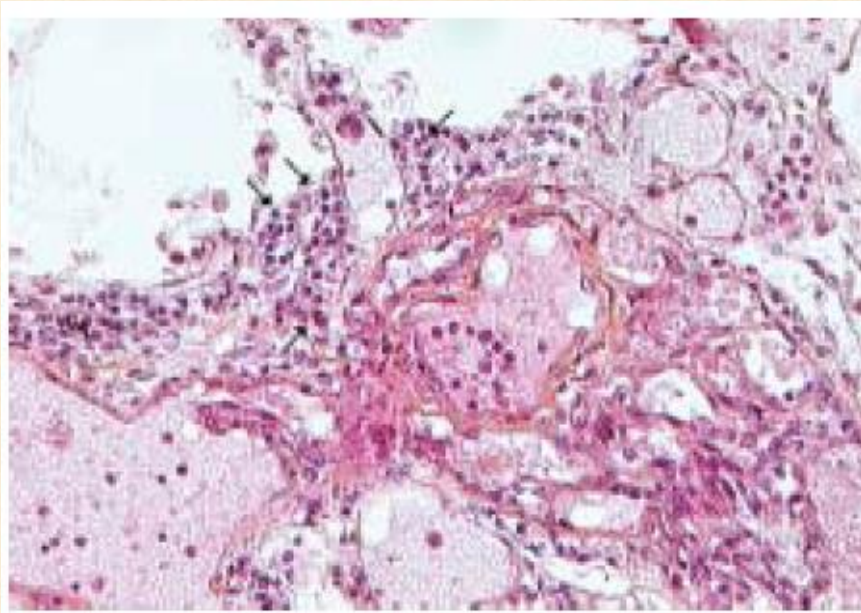
SLE-associated PH

- **Thromboembolic disease**- Antiphospholipid syndrome- LA, IgG aCL-two fold higher risk for APAH- endothelial remodelling
- **Non-inflammatory vascular remodelling**-plexiform lesions-anti-RNP (predictor of PAH)
- **Immune-mediated vasculopathy**-Pulmonary vasculitis- circulating antiendothelial cells antibodies-immune complex deposition, growth factors, chemokines, ANA, lymphocytes in plexiform lesions

SR Johnson, JT Granton. *Eur Resp Rev*, 2011; 20, 277-286

Zuily S et al. *Autoimmunity Reviews* , 2017; 576-586

Wang J et al. *Lupus*, 2017; 1-11

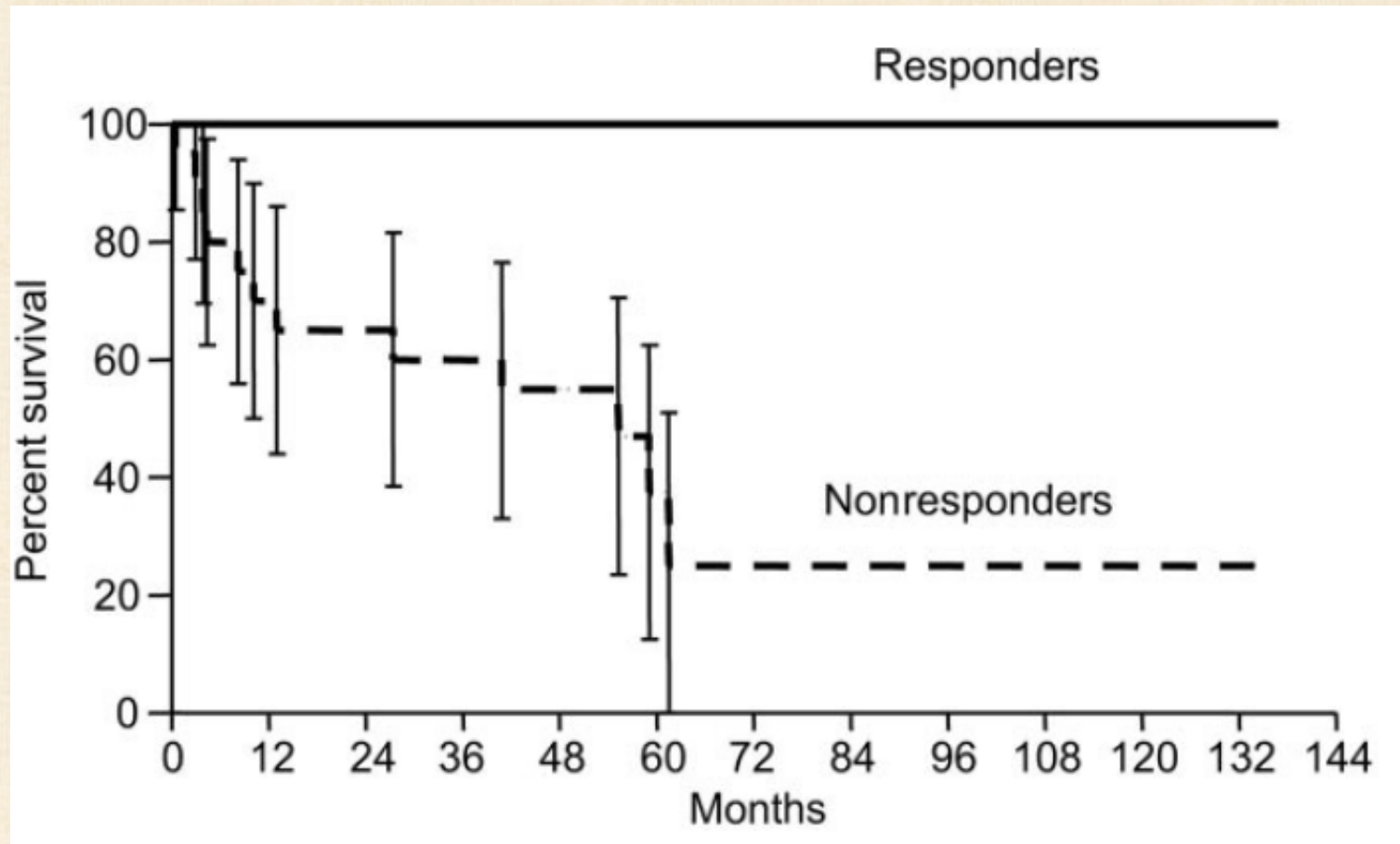


Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue Diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension*

Olivier Sanchez, MD; Olivier Sitbon, MD; Xavier Jaïs, MD; Gérald Simonneau, MD; and Marc Humbert, MD, PhD

(CHEST 2006; 130:182-189)

- Αναδρομική μελέτη
- 28 ασθενείς CTD-PAH
- Συμβατική αγωγή και 3 μήνες cyclophosphamide-methyloprednisolone
- **Responders:** WHO-FC I,II, σταθερή αιμοδυναμική βελτίωση 1 έτος μετά, χωρίς προσθήκη ειδικής αγωγής
- 29% responders (62% SLE, 38% MCTD, 0% ScS)
- Lower WHO-FC, PVR, higher CO



P=0.0069

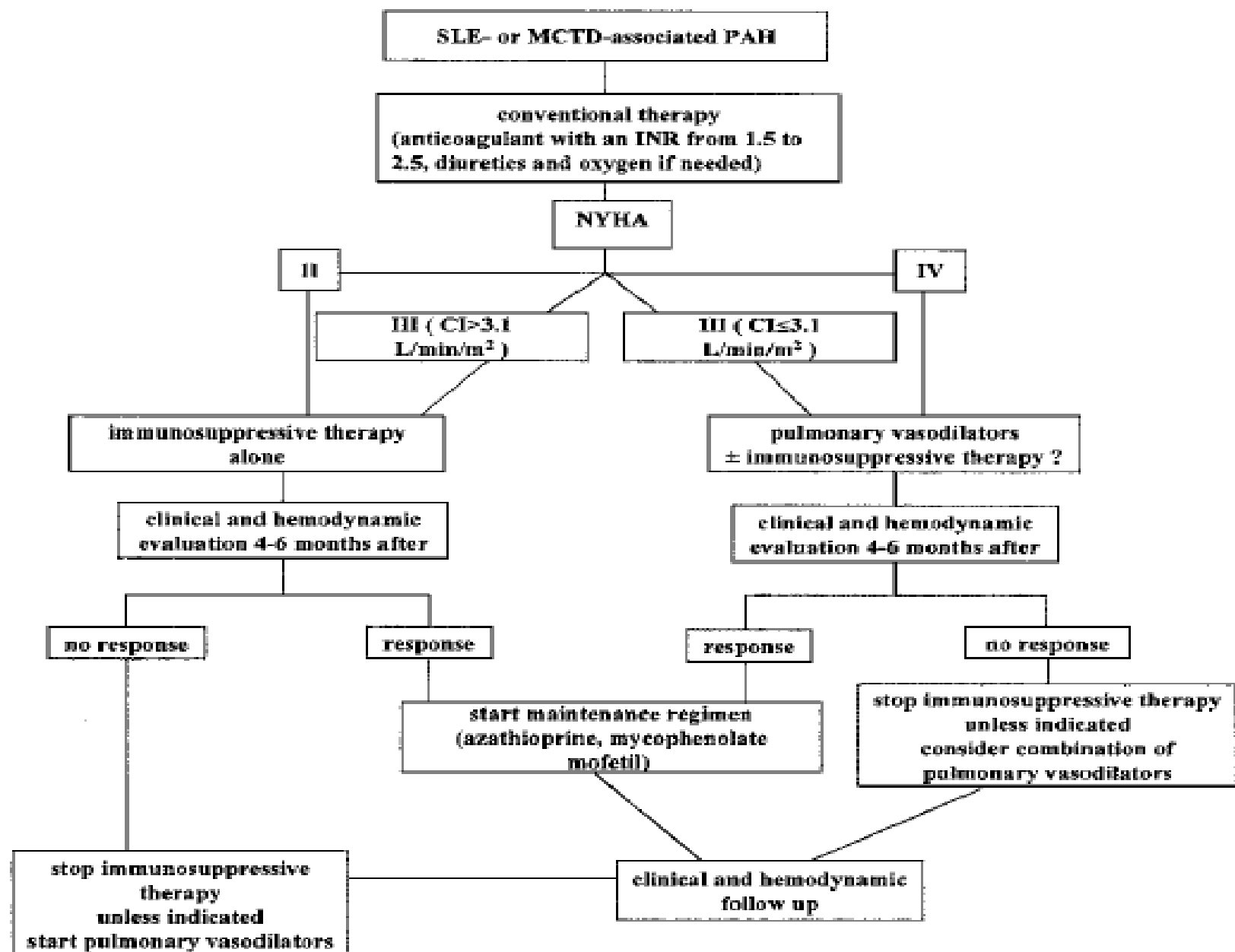
Sanchez et al. *Chest* 2006; 130:182-189

Immunosuppressive Therapy in Lupus- and Mixed Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Arterial Hypertension

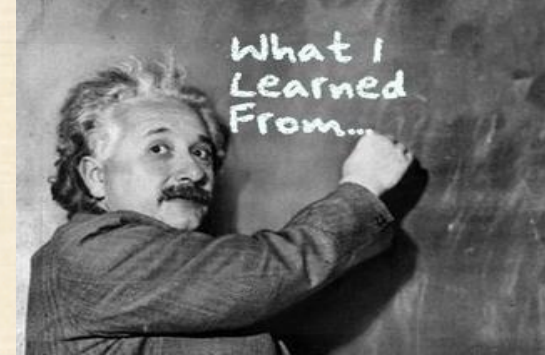
Xavier Jais,¹ David Launay,² Azzedine Yaici,¹ Jérôme Le Pavec,¹ Colas Tchérakian,¹
Olivier Sitbon,¹ Gérald Simonneau,¹ and Marc Humbert¹

Arthritis and Rheumatism, 2008; 58(2): 521-532

- Αναδρομική μελέτη, 23 pts, SLE-MCTD
- 6 pulses $\pm$ Cyclophosphamide 600mg/kg $\pm$ vasodilators
- 50% responders (immunosuppression)
 - Lower WHO-FC/ less severe baseline hemodynamics
 - Anti-ds-DNA, anti-Sm (predictor of PAH)
- 57% responders (immunosuppression+vasodilators)
- Survival 100% (1y), 87.2% (3ys)



Συμπερασματικά



- Η ΠΥ αποτελεί σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή του ΣΕΛ
- Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η πλευρίτιδα, η περικαρδίτιδα, το φ.Raynaud's, anti-RNP, anti-Sm
- PFTs, TTE, annual screening
- Η πρόγνωση είναι καλύτερη από SSc-PAH
- Η θεραπευτική απάντηση στην ανοσοκαταστολή ποικίλλει
- Πρώιμη διάγνωση και εξατομικευμένη αντιμετώπιση

**ONE SIZE DOES NOT FIT ALL.
KEEP TRYING...**



***AND EVENTUALLY YOU WILL FIND THE
PERFECT FIT.***

Ευχαριστώ πολύ!!

