

Ιδιοπαθής Πνευμονική Υπέρταση και σοβαρή χρόνια Πνευμονική Υπέρταση σε Συγγενής Καρδιοπάθειες: ομοιότητες και διαφορές

Γεώργιος Βαγενάκης
Επιμελητής Β'
Τμήμα Παιδών και Συγγενών
Καρδιοπαθειών Ενηλίκων
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

**Στο επίπεδο της θάλασσας και
3μήνες μετά την γέννηση**

$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$

$PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$

ΙΔΙΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

**$PVR_i > 4 \text{ WU}_x \text{ m}^2$ και $Q_p:Q_s > 1.5$
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΕΣ**

ΓΕΝΙΚΑ

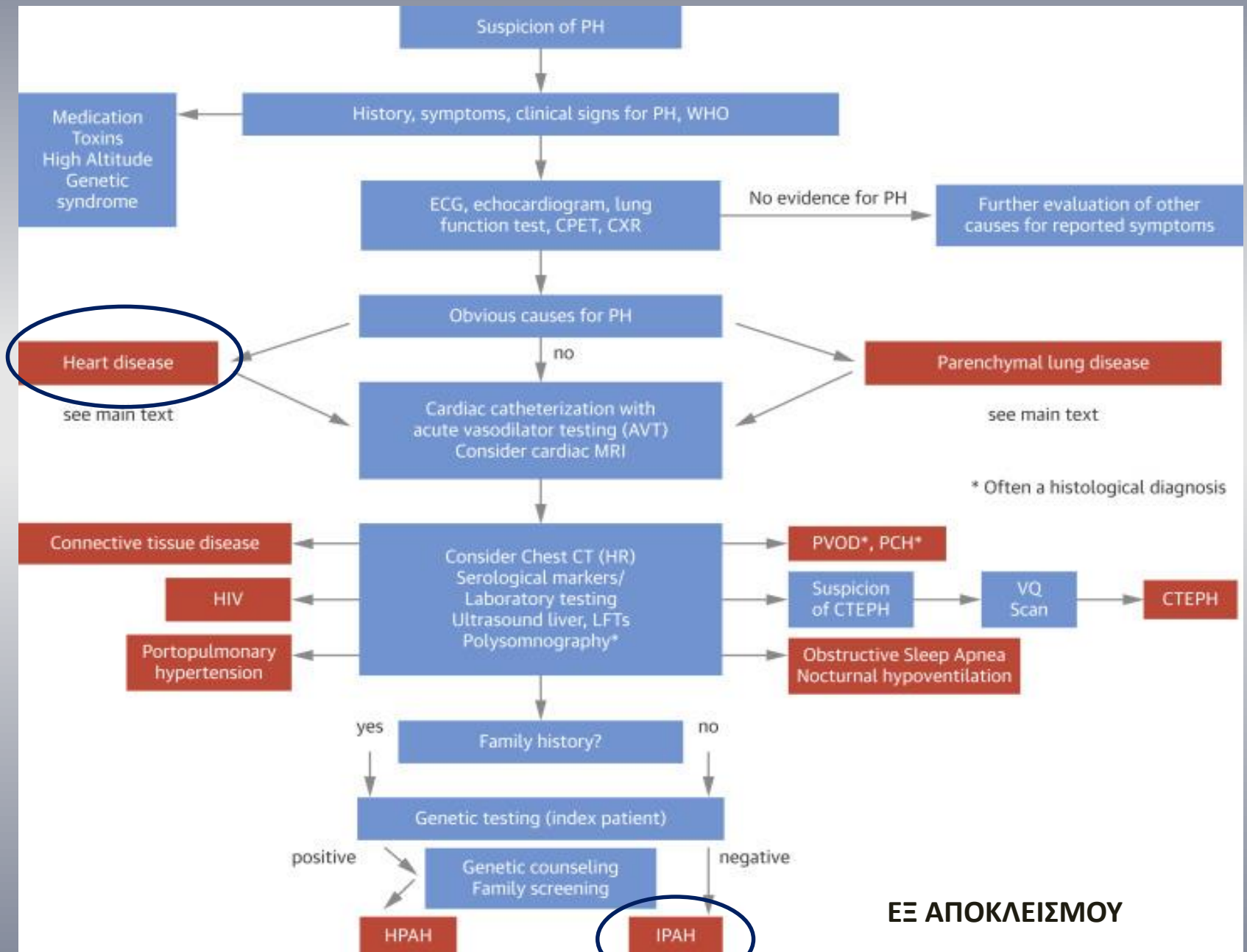
- Το χρόνο εμφανίζονται 1-2 παιδιά/εκατομ. 15-50 ενήλικες/εκατομ. με ΙΡΑΗ
- 6-10:1000 παιδιά γεννιούνται με Συγγενή Καρδιοπάθεια (ΣΚ)
- Το 4-15% των παιδιων με ΣΚ θα αναπτύξει πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)
- 35-50% παιδιών με ΠΑΥ έχουν ιδιοπαθή ΠΑΥ
- ~30-40% από αυτά έχουν συγγενή καρδιοπάθεια
- ΣΚ με ΠΑΥ : Παιδιά > Ενήλικες
- 93% αυτών βρέθηκαν να έχουν κάποια μορφή επικοινωνίας

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

- Βραδεία διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο (III-IV)
- Ραγδαία επιδείνωση, γρήγορη εξέλιξη προς θάνατο (εκτός από το σ. *Eisenmenger*)
- Απουσία πλήρως επιτυχούς θεραπείας, πολύπλοκη θεραπεία
- Αιμοδυναμική αστάθεια των ασθενών με σχετικά εύκολη απορύθμιση τους

Για τους λόγους αυτούς απαιτείται συντονισμένη προσέγγιση των ασθενών με ΠΑΥ

ΥΠΟΨΙΑ ΠΑΥ



ΕΞ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

- ASD
- VSD
- AVSD
- PDA
- TAPVR
- D-TGA
- AORTIC TRUNCUS
- SINUS VENOSUS, SCHIMITAR
- ΑΟΡΤΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΚ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΝ ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ

- Προτριγλωχινικά : Χαμηλών πιέσεων –
υπερφόρτωση όγκου ΔΕ κοιλία και το
πνευμονικό δίκτυο
- Μετατριγλωχινικά : Υψηλών πιέσεων -
υπερφόρτωση όγκου ΑΡ κοιλία και πίεσης στο
πνευμονικό δίκτυο και την ΔΕ κοιλία (Γρήγορη
αύξηση των ΡΑΡ!)
- Απλή ή σύμπλοκη καρδιοπάθεια
- Μέγεθος

Ταξινόμηση ΠΑΥ σε παιδιά με ΣΚ

- 1) Σύνδρομο Eisenmenger
- 2) ΠΑΥ με επικρατούσα διαφυγή $L \rightarrow R$
 - Διορθώσιμες
 - Μη διορθώσιμες
- 3) ΠΑΥ με μικρά/συμπτωματικά ελλείμματα
- 4) ΠΑΥ μετά από διόρθωση ελλείμματος
- 5) **Αριστερές βλάβες:** Μυοκαρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες (μιτροειδούς –αορτικής), στένωση ισθμού, subAS, cortriatriatum
- 6) Πνευμονική αγγειακή νόσος σε ασθενείς με φυσιολογία **μονήρους κοιλίας** (Fontan)
- 7) **Τμηματική πνευμονική υπέρταση**

ΣΥΝΔΡΟΜΟ EISENMENGER



A. Eisenmenger syndrome
(PAH with PVD)

- Reversed shunt (pulmonary to systemic)
- Chronic cyanosis
- Multiorgan involment including hematopoietic system (with secondary erythrocytosis)
- Defect closure contraindicated

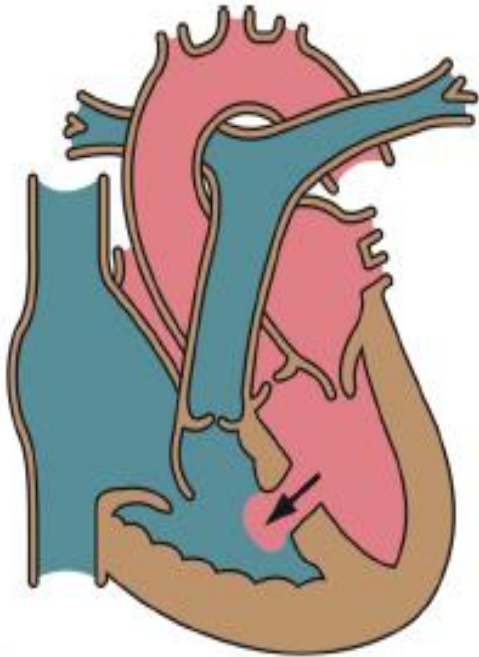
- Μεγάλα καρδιακά ελλείμματα με αρχικά διαφυγή L→R.

Η ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ!!!

R→L), αμφίδρομη διαφυγή και κυάνωση

- Καλύτερη πρόγνωση

ΠΑΥ με επικρατούσα διαφυγή $L \rightarrow R$

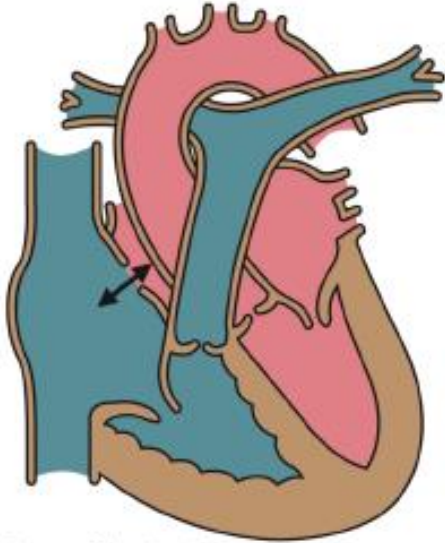


B. PAH with persistent systemic to pulmonary shunt (PAH often with PVD)

- Moderate to large non-restrictive defects
- Systemic to pulmonary shunt (i.e. no cyanosis at rest)
- Late defect closure may be merited in selected patients

- Συνήθως μεγάλα ελλείμματα
- Δεν έχουν αυξηθεί οι πιέσεις τόσο που να υπάρχει $R \rightarrow L$
- Treat and repair or not repair (ανάλογα $PVR+mPAP$ μετά την θεραπεία)
- Fenestrated closure

ΠΑΥ με μικρά ελλείμματα

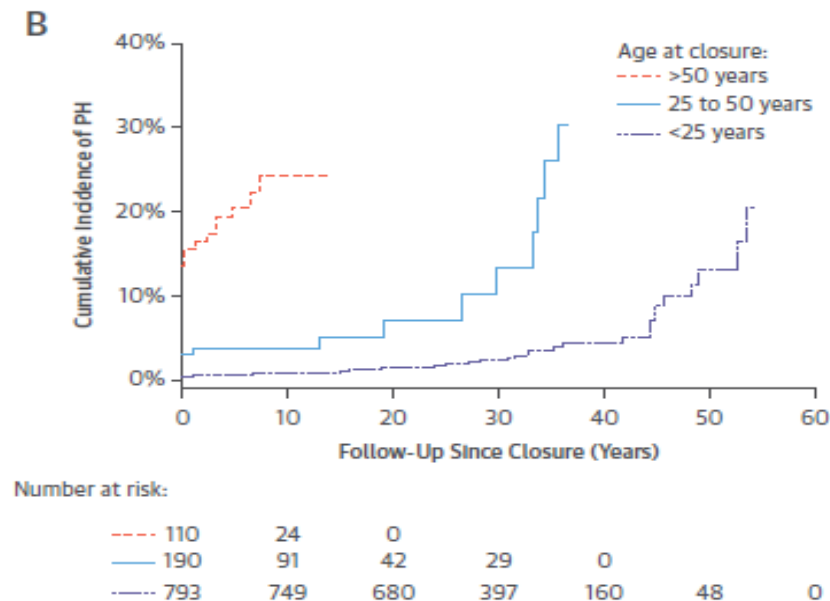
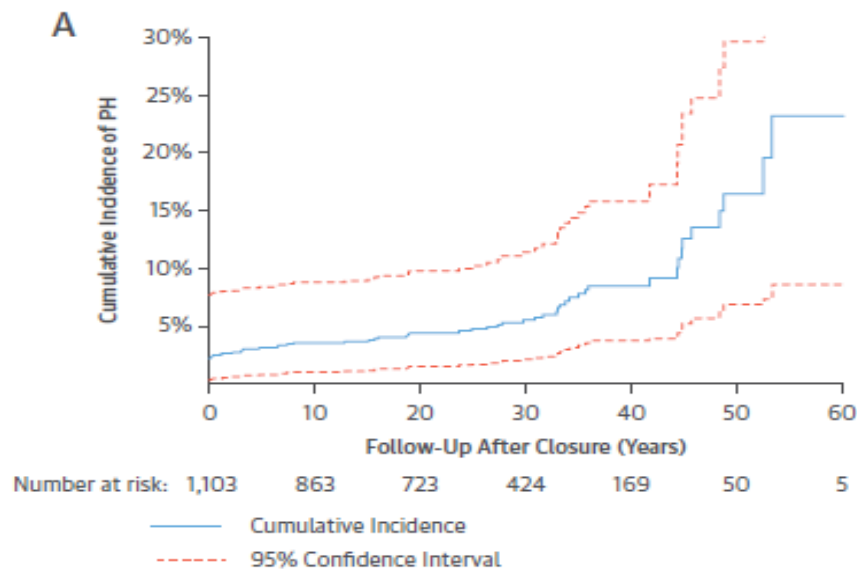


C. PAH with small/coincidental defects (PAH with PVD)

- Small defects (generally ASD <2 cm, VSD <1cm)
- Clinical presentation similar to iPAH
- Systemic to pulmonary shunt (may reverse during exercise)
- No merits for defect closure

- Δεν εξηγούν την σοβαρότητα της ΠΑΥ
- Συνήθως VSD<1cm – ASD < 2cm
- **Δεν πρέπει να κλείνονται!**
- Έχουν παρόμοια παθοφυσιολογία και πορεία με την ΙΡΑΗ!

FIGURE 1 PH Incidence After Shunt Closure



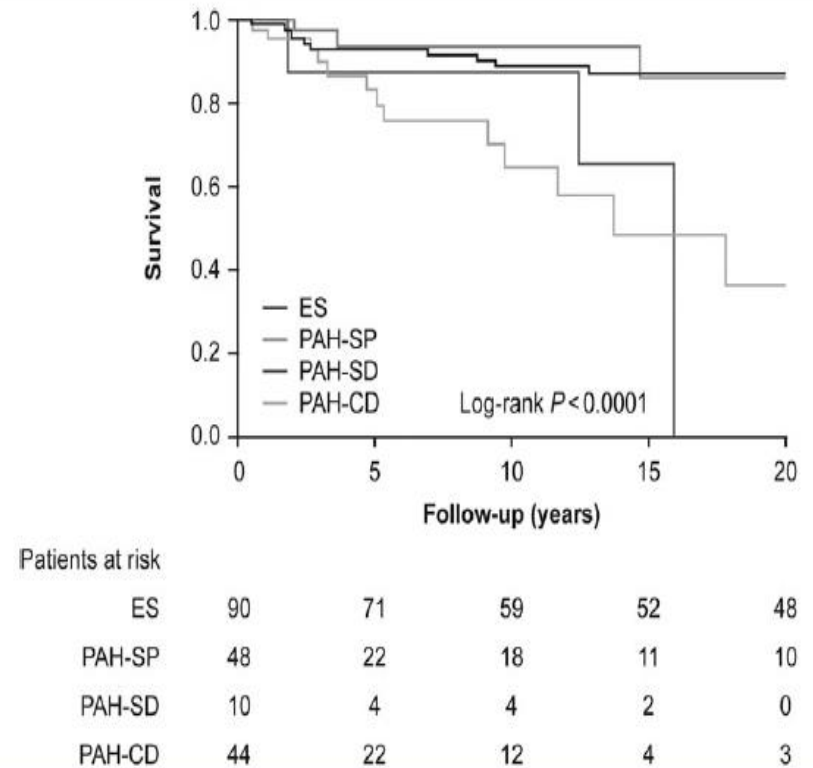
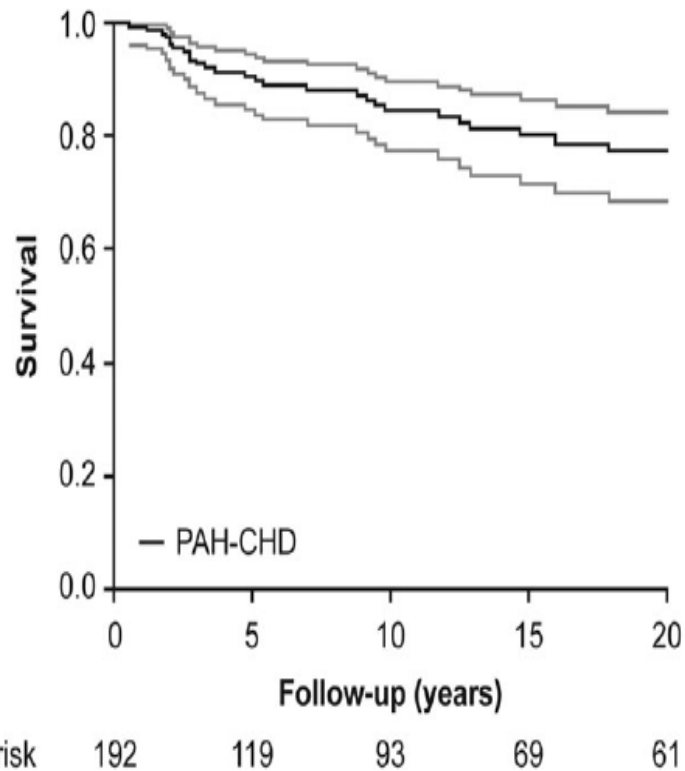
(A) Cumulative incidence of pulmonary hypertension (PH) after shunt closure.

(B) Cumulative incidence of PH after shunt closure, specified per age at closure.

ύγκλειση ΠΑΥ

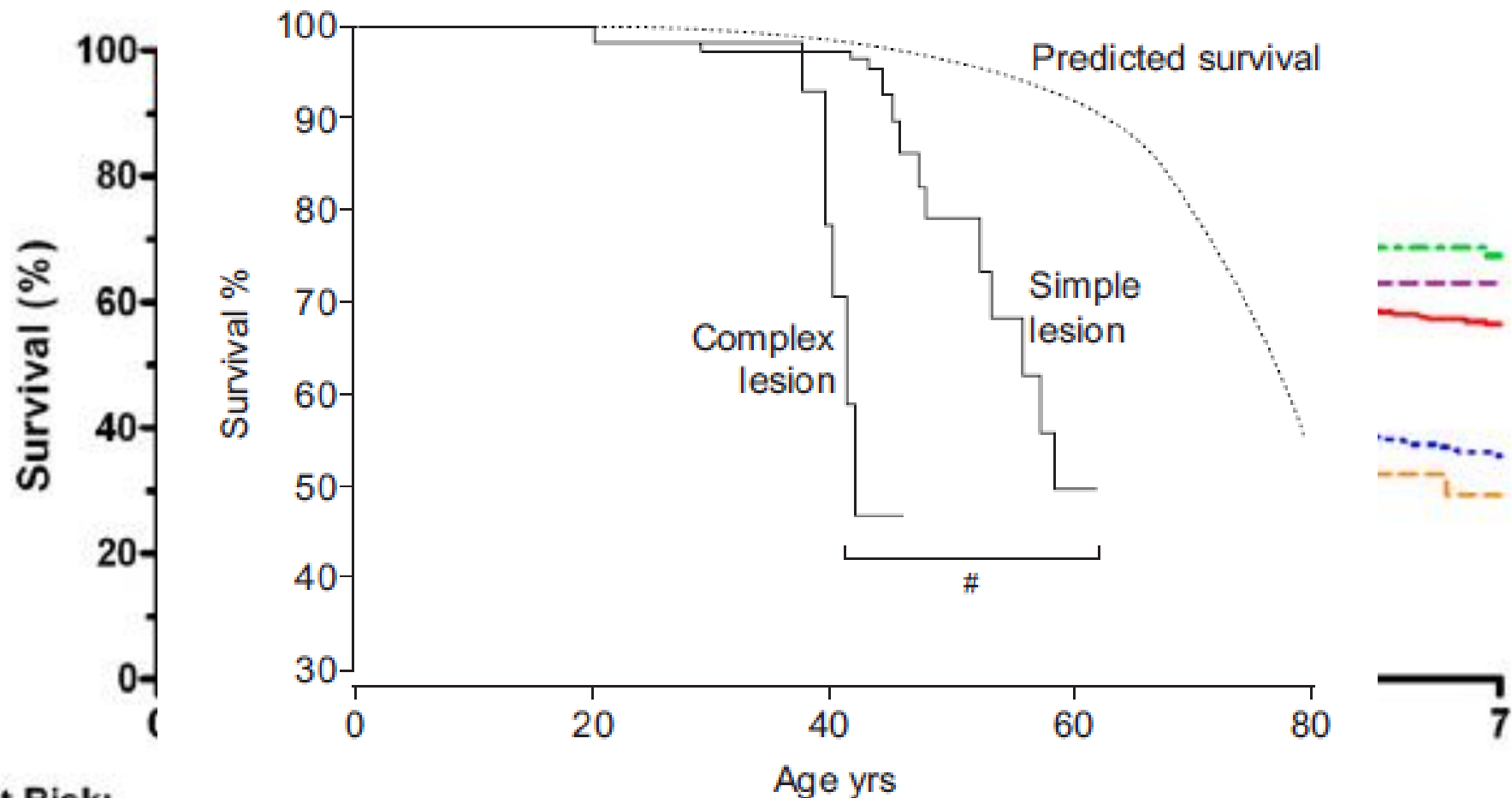
- Μπορεί να εξελιχθεί χρόνια μετά
- Χειρότερη πρόγνωση
- Θα πρέπει να υπάρχει παρακολούθηση χρόνια μετά την επέμβαση!
- Η παρουσία αυξημένων mRAP και NYHA>I είναι παράγων κινδύνου ανάπτυξης ΠΑΥ !!

ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟ



Manes A et al EHJ 2014

ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΠΡΟ και ΜΕΤΑ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



- Υπό

Survival rate of the patients in registry studies has been improving over time, survival rate of the patients at Okayama Medical Center is outstanding. Cited and modified from Refs. [1-3,41].

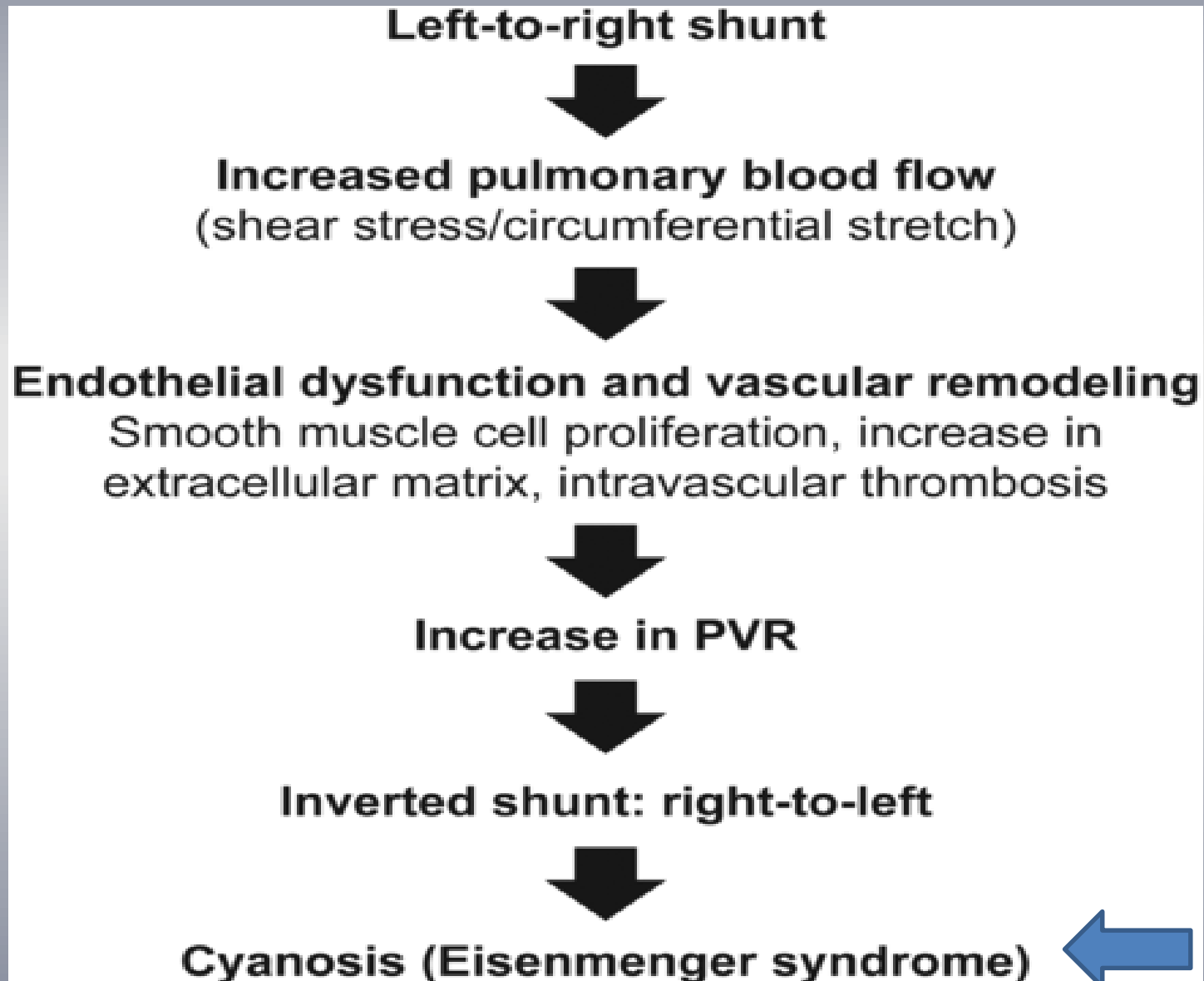
σοστά

αλλά τα παιδιά με συγγενείς καρδιοπαθειες έχουν ελαφρώς καλύτερη επιβίωση

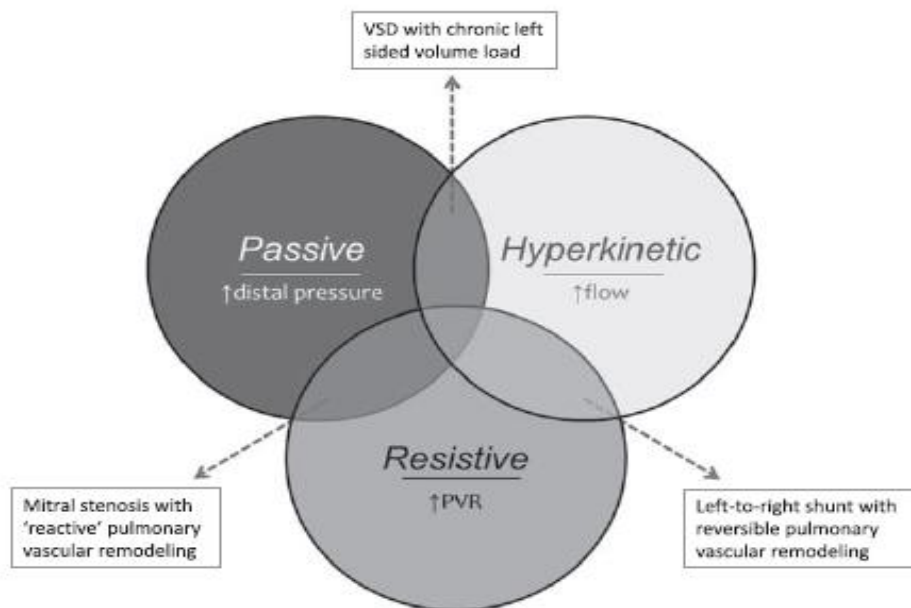
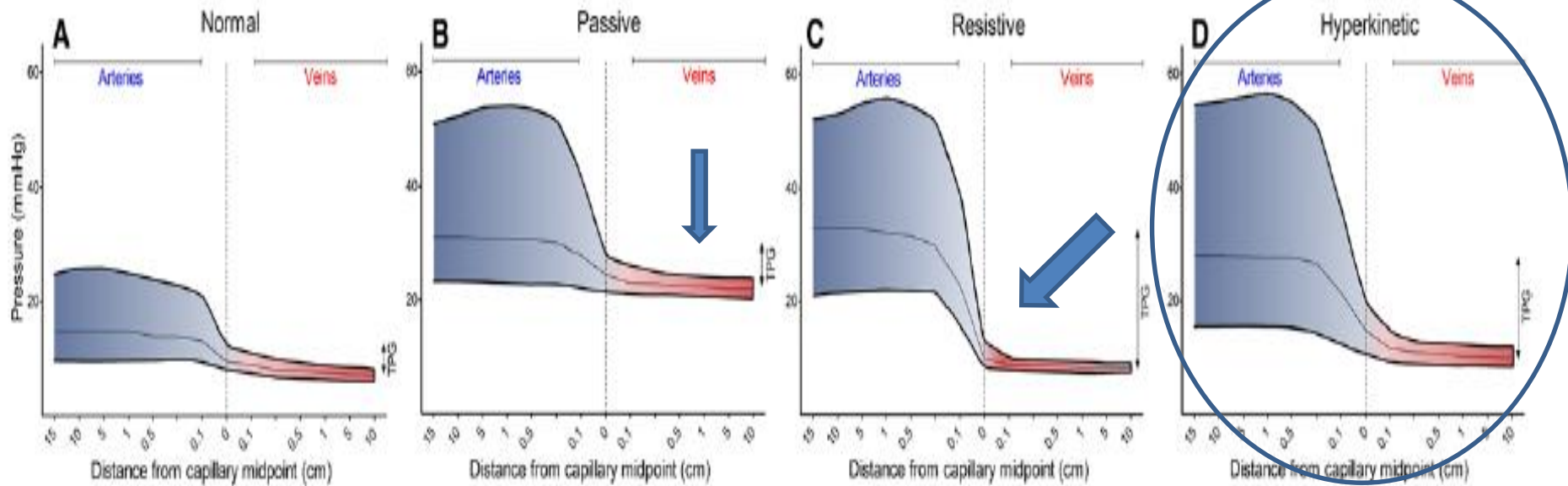
ΚΥΡΙΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

- Ροη-πίεση-όγκος vs γεννητική-άγνωστα αίτια
- Λειτουργικότητα και μέγεθος δεξιάς κοιλίας
- Κυάνωση
- Αγγειοδραστικότητα
- Επιπλοκές από άλλα συστήματα
- Αιματολογικές
- Επιβίωση (μικρή διαφορά)
- Προγραμματισμός για μεταμόσχευση

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ

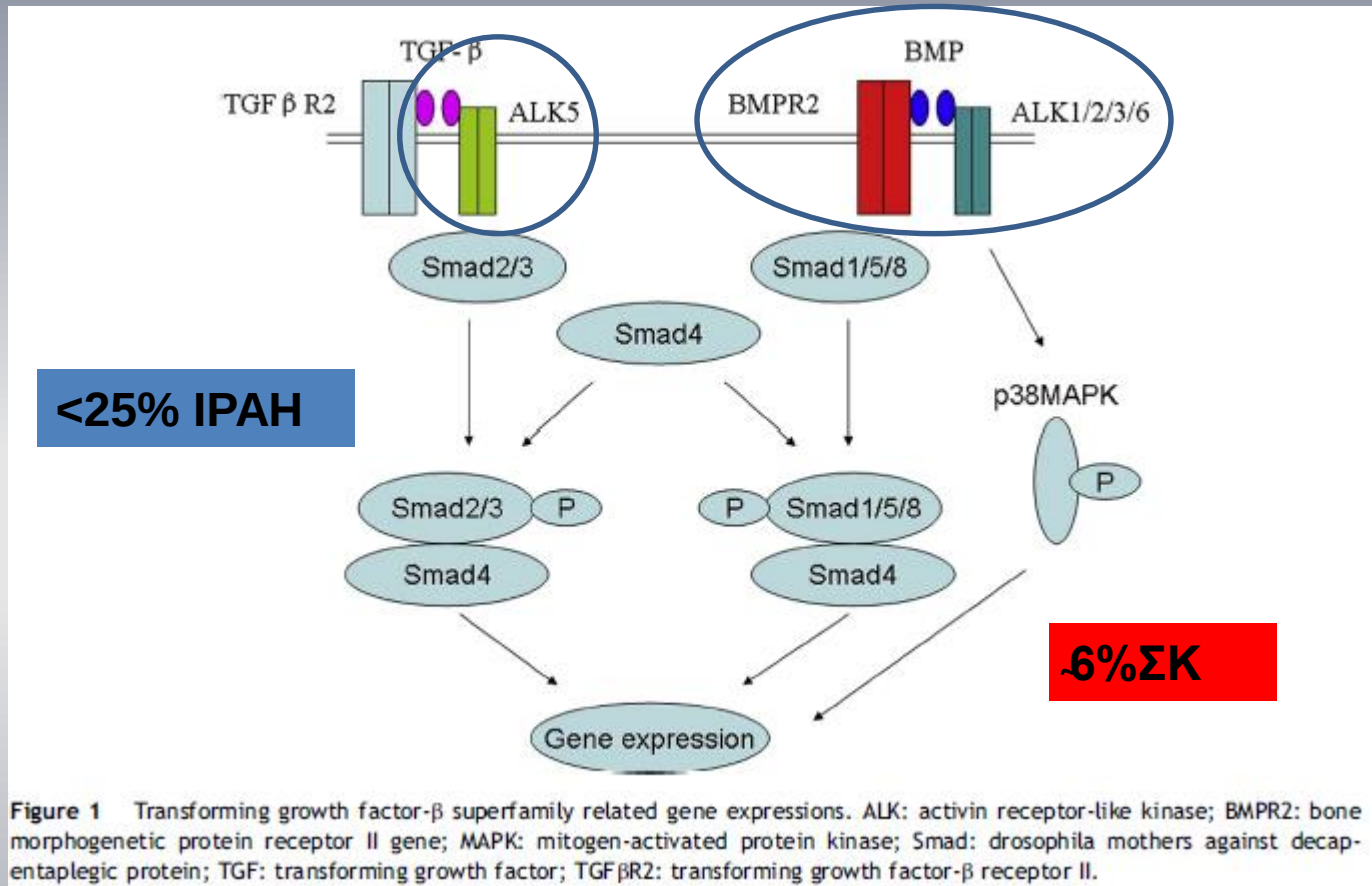


Παθοφυσιολογία ανάλογα την βλάβη



- Παθητική (↑πίεση άπω)
- Ανθιστάμενη (↑PVR)
- Υπερκινητική (↑Ροή)

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΙΡΑΗ

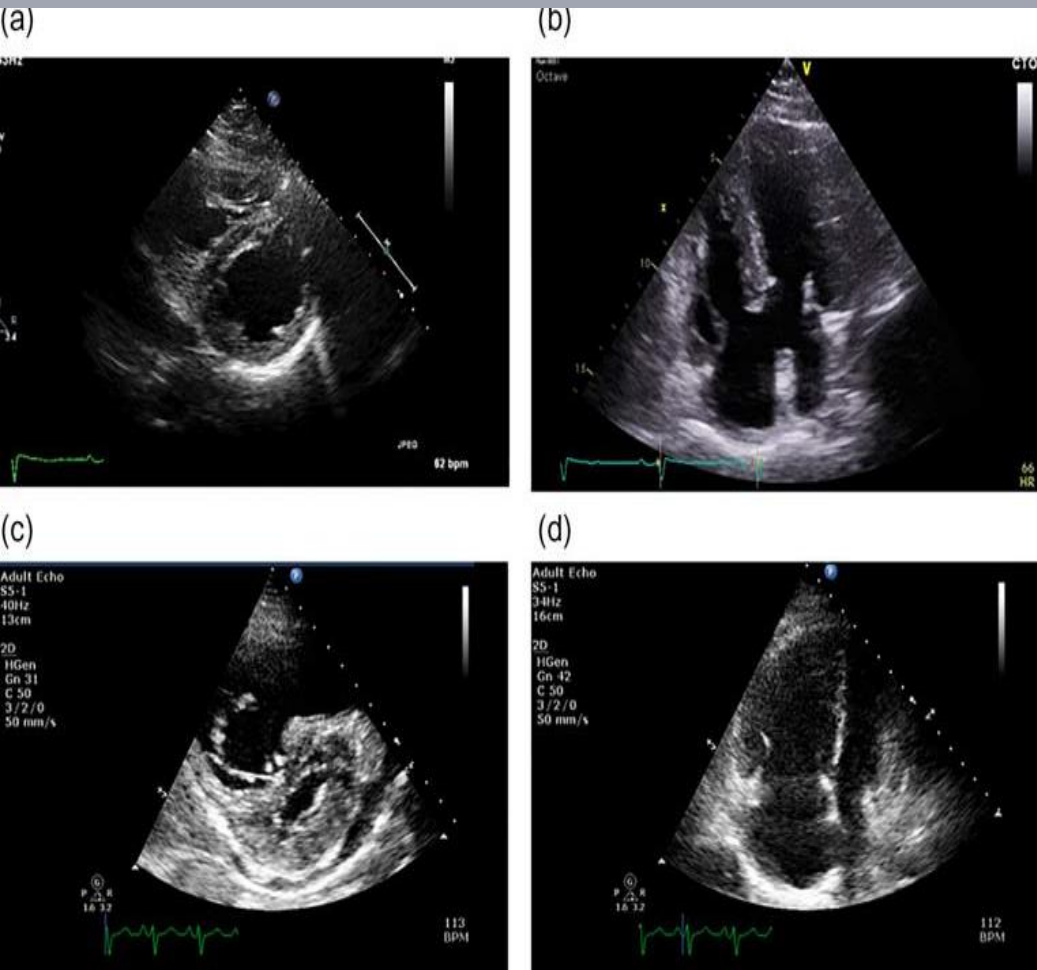


- Σημαντικό ρόλο στην **ομοιόσταση της ζωής** των λείων μυικών ινών
- Μειώνεται η απόπτωση και ↑πολλαπλασιασμός

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ EISENMENGER

- Σύνδρομο Down (τρισωμία 21)
- Αποκτούν πιο γρήγορα κυάνωση και ΠΑΥ
- Ανατομικά προβλήματα στο ανώτερο αναπνευστικό- sleep apnea
- 30% των συνδρόμων Eisenmenger
- ↑ ποσοστό μη συμμόρφωσης με την αγωγή

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ



ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

ΙΡΑΗ

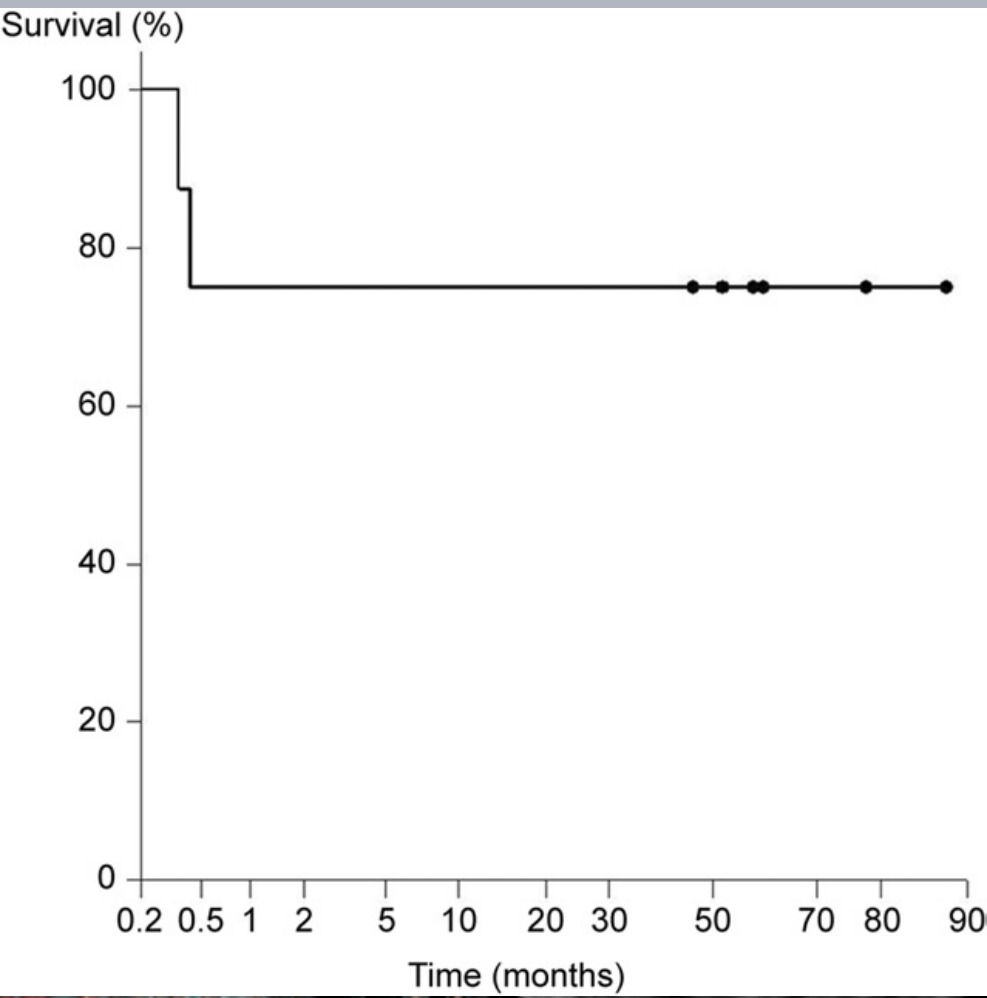
ΓΡΗΓΟΡΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ

ΣΚ

ΚΑΛΑ ΔΙΑΤΗΡΟΥΜΕΝΗ ΓΙΑ
ΑΡΚΕΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ

CARDIAC OUTPUT ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ!!

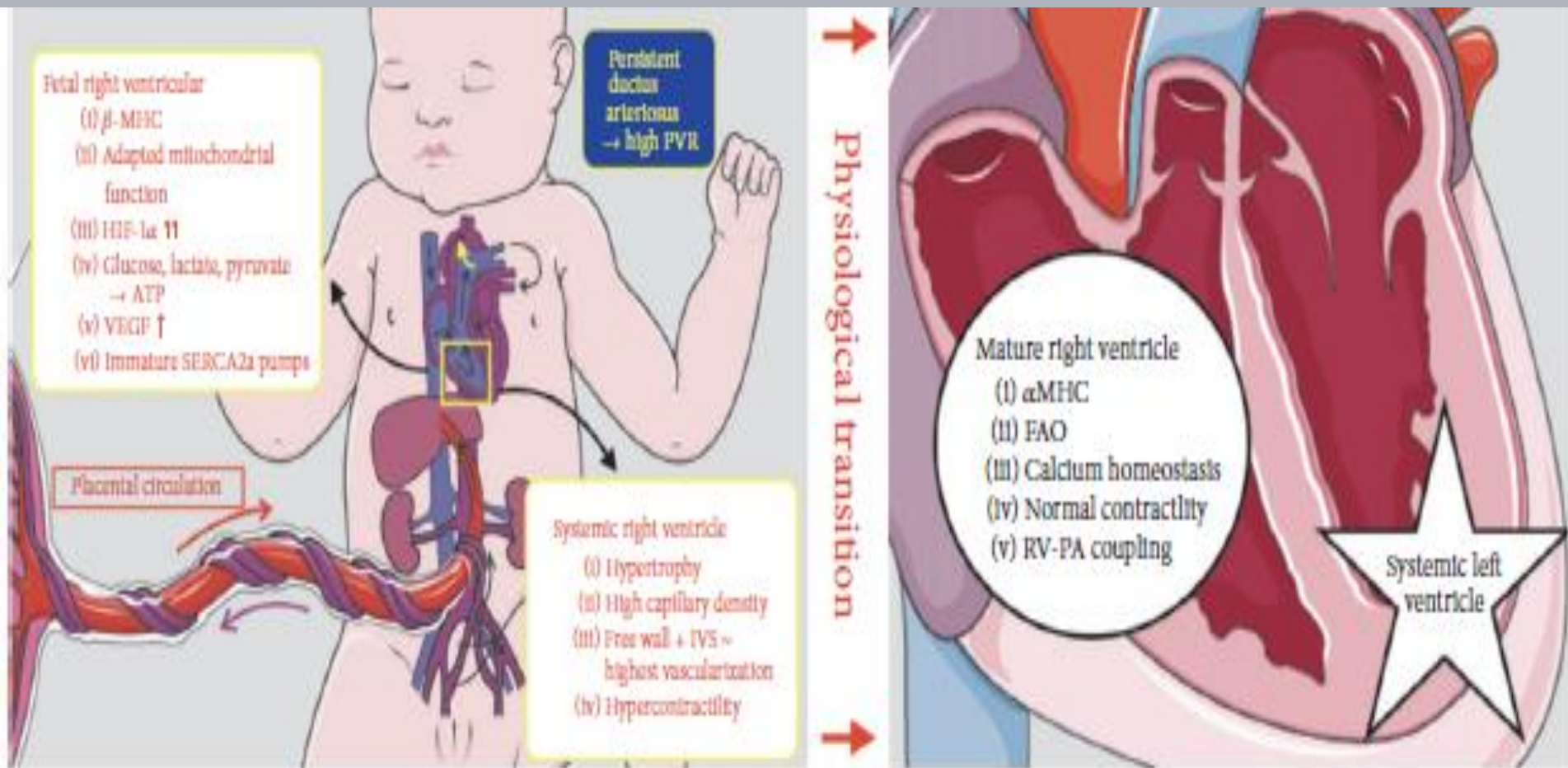
POTTS SHUNT



- Δημιουργία L→ R shunt
- Μόνο σε παιδιά με υπερσυστηματικές πνευμονικές πιέσεις
- Τα παιδιά με μικρότερες πιέσεις δεν πήγαν καλά
- Stent PDA

Boujemline et al Cardio Inter 2013

EMBRYO → ENΗΛΙΚΑ



ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΕ ΚΟΙΛΙΑΣ

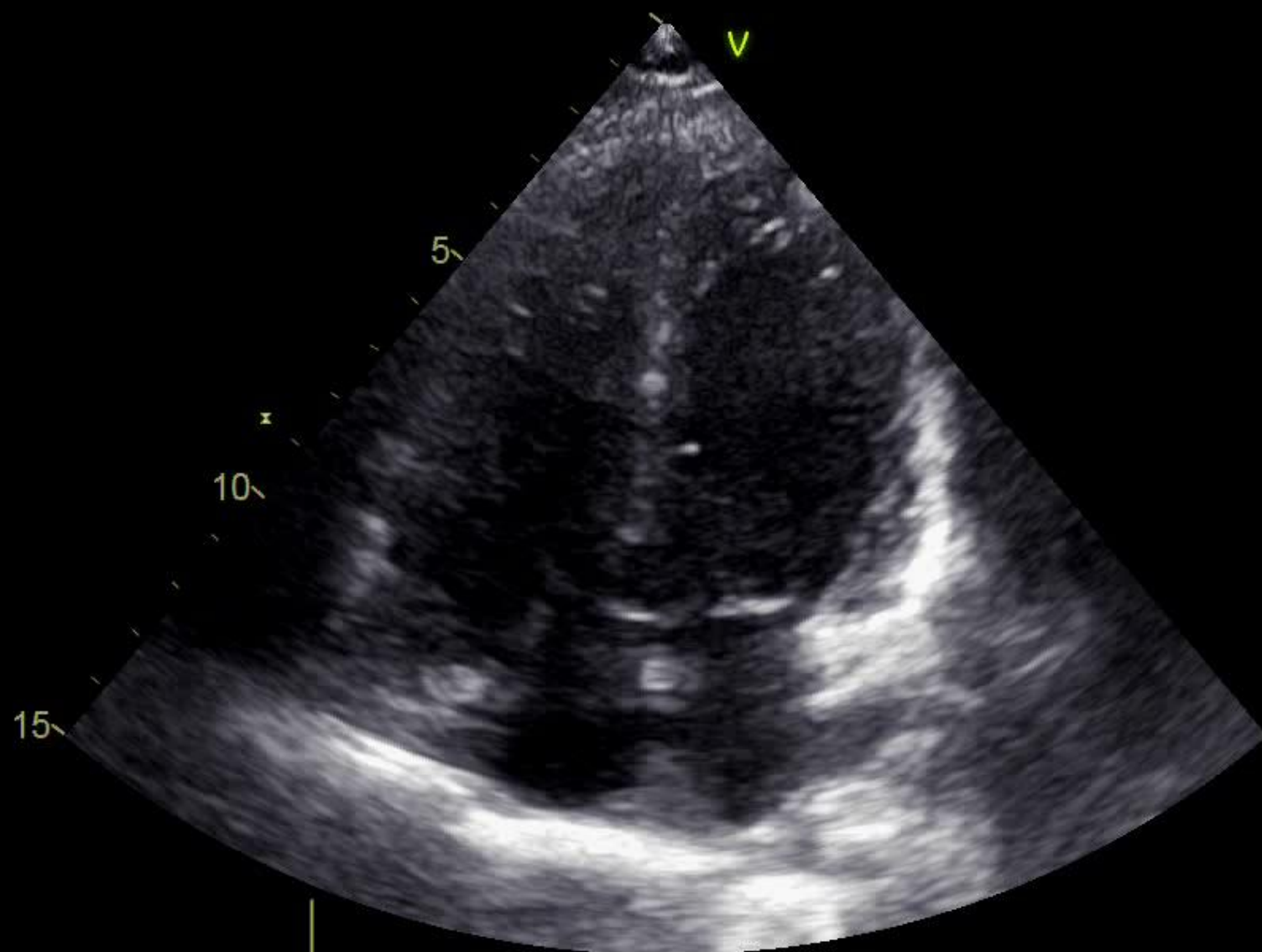
ΕΜΒΡΥΟ

- Υποξία
- Υψηλές πιέσεις στο πνευμονικό δίκτυο
- Υδατάνθρακες
- Αυξημένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα
- Άναρχα σαρκομέρια
- Αυξημένη αγγειογένεση
- ↑↑ Έκφραση HIF1-VEGF
- Υπερτροφία
- Μειωμένη ομοιοστασία Ca^{++}

ΕΝΗΛΙΚΑΣ

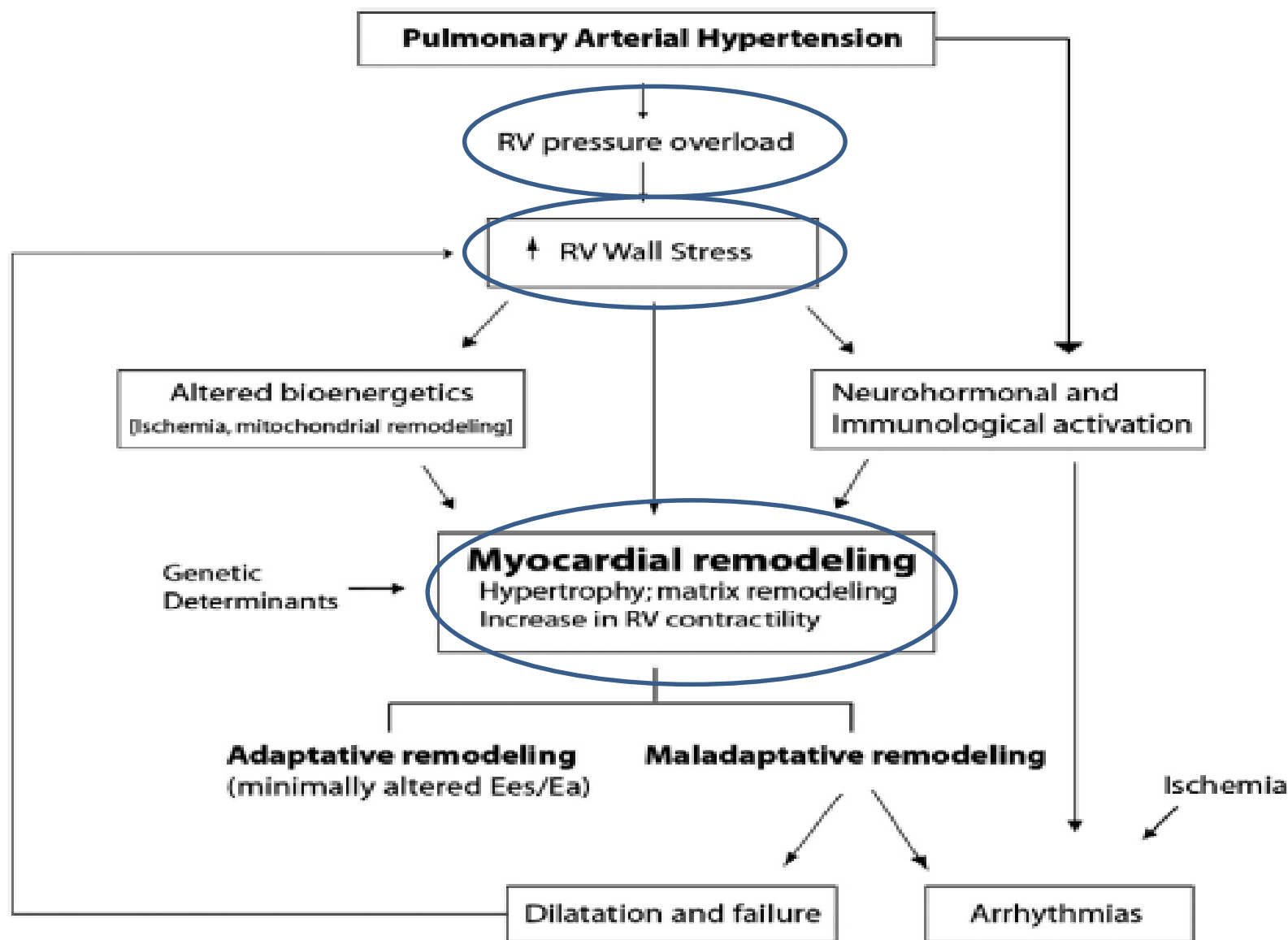
- Φυσιολογικό Οξυγόνο
- Χαμηλές πιέσεις
- Λίπη
- Καλή ομοιοστασία Ca^{++}
- Μειωμένη αγγειογένεση
- Παράλληλα σαρκομέρια
- Χωρίς υπερτροφία
- RV-PA συνέργια

20/05/2017 08:02:36



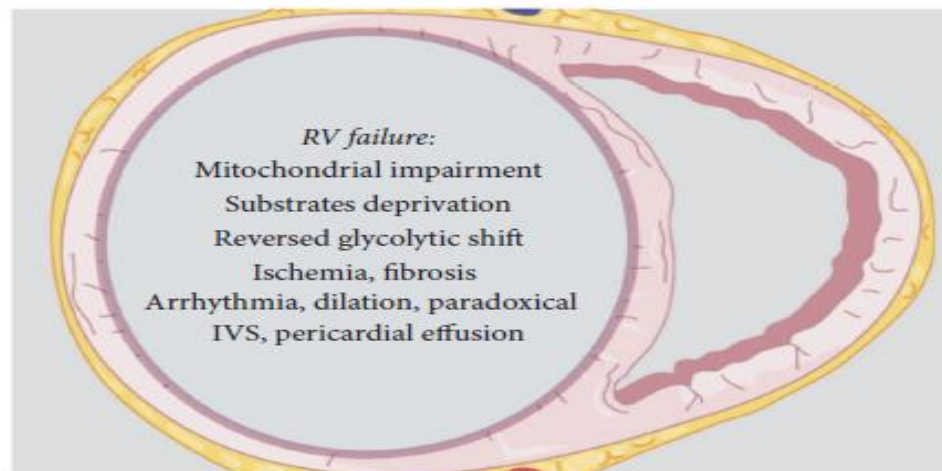
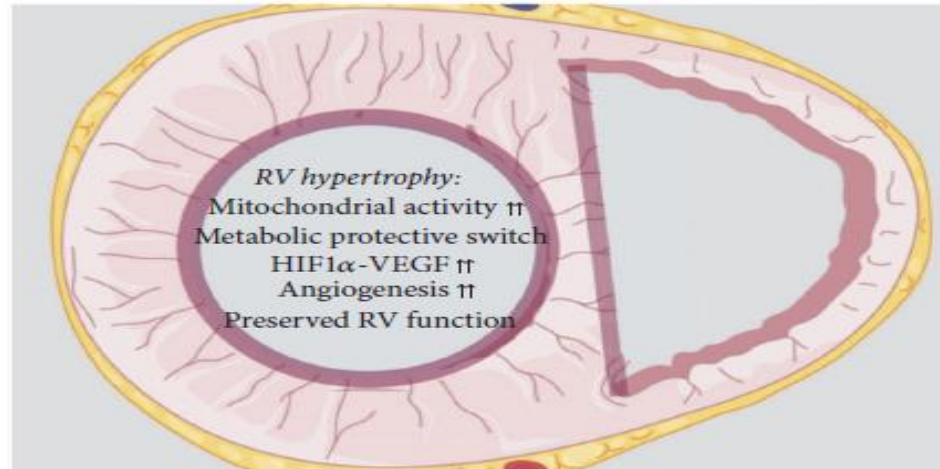
48
2:59HR

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ ΣΕ ΙΡΑΗ



Congenital heart diseases
(i) Tetralogy of Fallot
Transposition of the great vessels
(i) Pulmonary stenosis
(ii) Ebstein anomaly

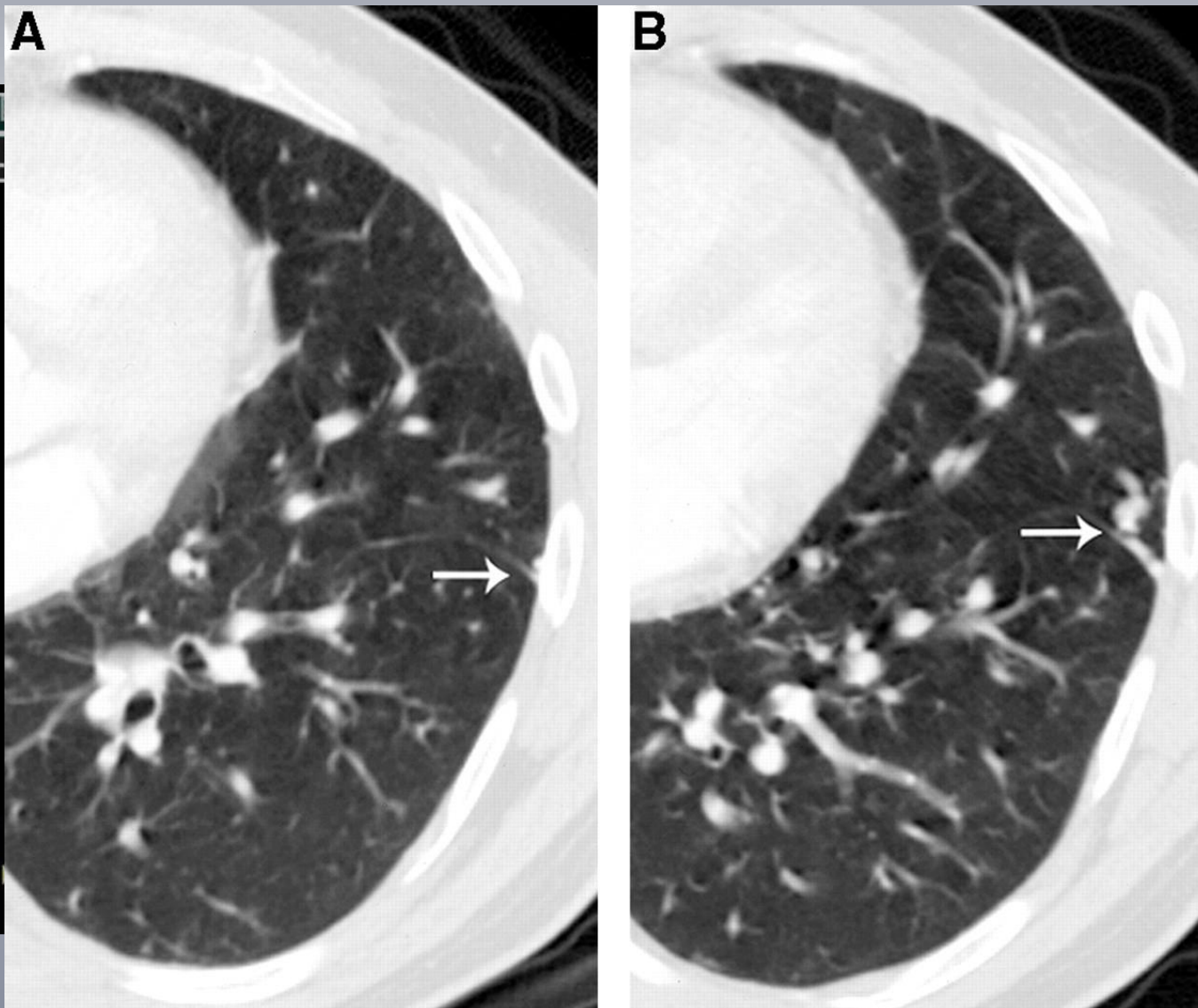
Pulmonary hypertension
(i) iPAH
(ii) Genetics
(iii) CTEPH



ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ

ΙΡΑΗ

- ΔΕ καρ
- και SCD



ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΕ EISENMENGER

Better Prognosis	Determinants of Prognosis	Worse Prognosis
Post-tricuspid shunt Simple defect (i.e. VSD, PDA) Mild Resting O₂ saturations 85-90% Transferrin saturation of >20% I, II Slow	Level of shunt [8] Complexity of CHD [11] Cyanosis [8, 10] Iron deficiency anaemia [18] NYHA functional class [12] Rate of symptoms progression	Pre-tricuspid shunt Complex defect (i.e. single ventricle) Moderate / severe Resting O₂ saturations <85% Transferrin saturation of <20% II, IV Rapid
No	Right ventricle failure	Guarded prognosis
Longer (> 400 m) BNP plasma levels <13.9 pmol/L Normal CRP levels	6 minute walk distance [10] Biomarkers (BNP, CRP) [13, 14]	Shorter (< 300 m) BNP plasma levels > 30 pmol/L CRP levels >10 mg/L
TAPSE ≥ 1.5 cm² RA area < 25 cm² RA/LA < 1.5 No pericardial effusion RAP < 8 mmHg and CI ≥ 2.5 L/min/m²	Echocardiographic markers [8, 15] Baseline haemodynamics	TAPSE < 1.5 cm² RA area ≥ 25 cm² RA/LA ≥ 1.5 Pericardial effusion RAP > 15 mmHg and CI ≤ 2.0 L/min/m²
Decrease in PVRi $\geq 25\%$	Acute vasoreactivity testing [16]	No changes or decrease in PVRi $\leq 25\%$

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΕ EISEMENGER

Table 4. Factors relating to deterioration and death and their strength according to literature. Data (modified from D'Alto et al. 2014).

Factors relating to deterioration and death	Strength
Advanced functional class	***
Complex anatomy	***
Right ventricular dysfunction	***
Renal failure	***
Younger age at presentation	***
Iron deficiency	***
Non-cardiac surgery	**
Pregnancy	**
Syncope/pre-syncope	**
Bleeding (haemoptysis)	**
Arrhythmias	**
Poor/absent vasoreactivity	*
Brain natriuretic peptide levels	*
EGC signs of hypertrophy and/or QTc abnormalities	*
Low serum albumin and potassium levels	*

ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΙΡΑΗ

- ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ
- ΚΑΤΕΥΘΥΝΕΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



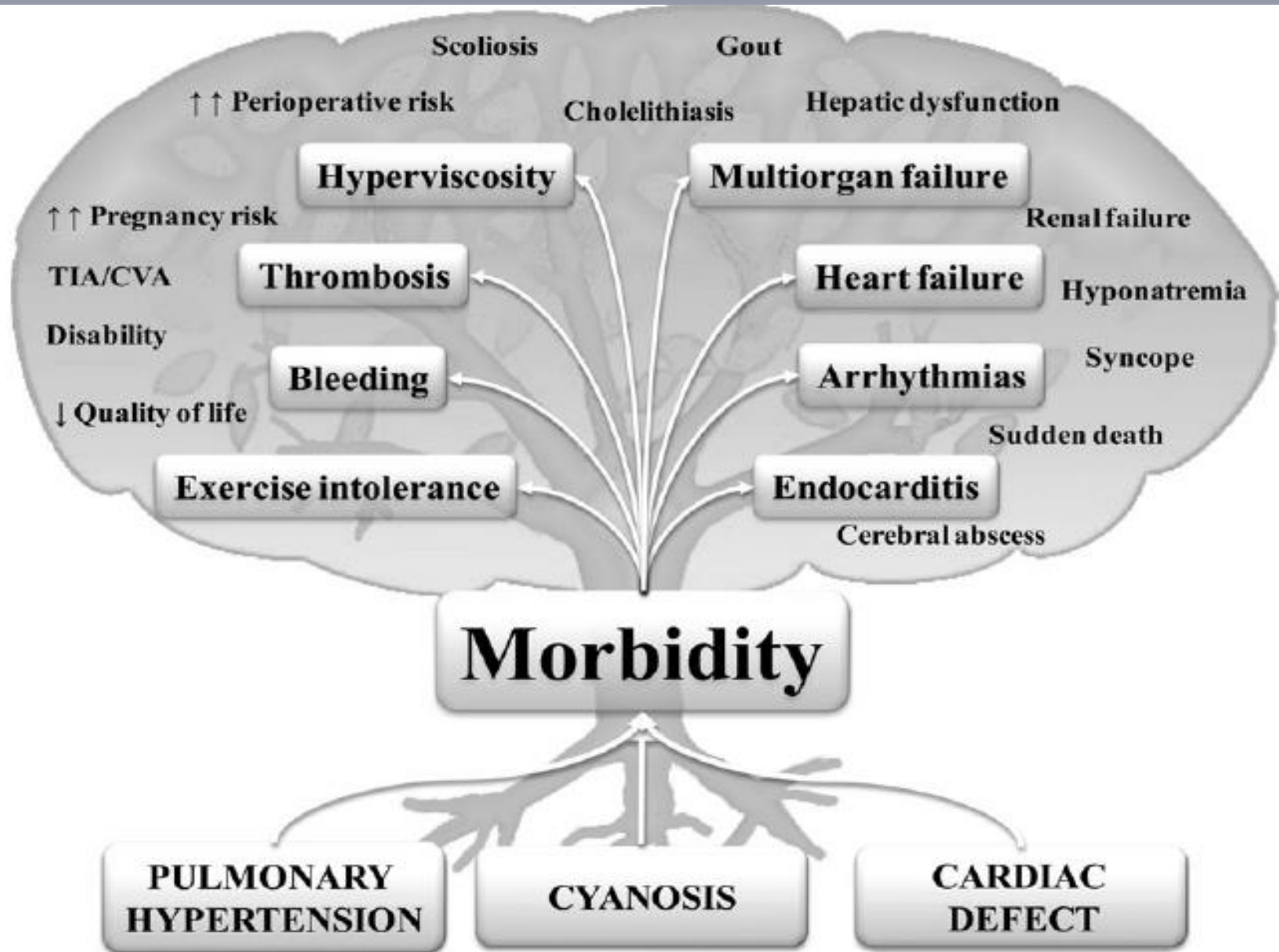
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

ΣΥΓΓΕΝΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

- ΑΠΟΥΣΙΑ ΣΥΝΗΘΩΣ
- ΕΑΝ ΝΑΙ ΤΟΤΕ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

**ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ
ΑΥΞΑΝΕΙ Η ΡΟΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ!!**

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ EISENMENGER



Σύνδρομο Eisenmenger

- Συμπτώματα συνδρόμου Eisenmenger
 - Συγκοπτικά επεισόδια
 - Δύσπνοια, στηθάγχη
 - Αιμόπτυση
 - Επεισόδια κεντρικού νευρικού συστήματος
- Συμπτώματα υπεργλοιότητας μερικές φορές σε

$Hb > 20$ ή $Hct > 65$

ΜΟΝΟ ΤΟΤΕ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕ ΤΗΝ ΑΦΑΙΜΑΞΗ!!
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ ΚΑΙ
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗΣ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

- Διαταραχές οράσεως
- Θρόμβωση και εμβολικά επεισόδια

Σύνδρομο Eisenmenger

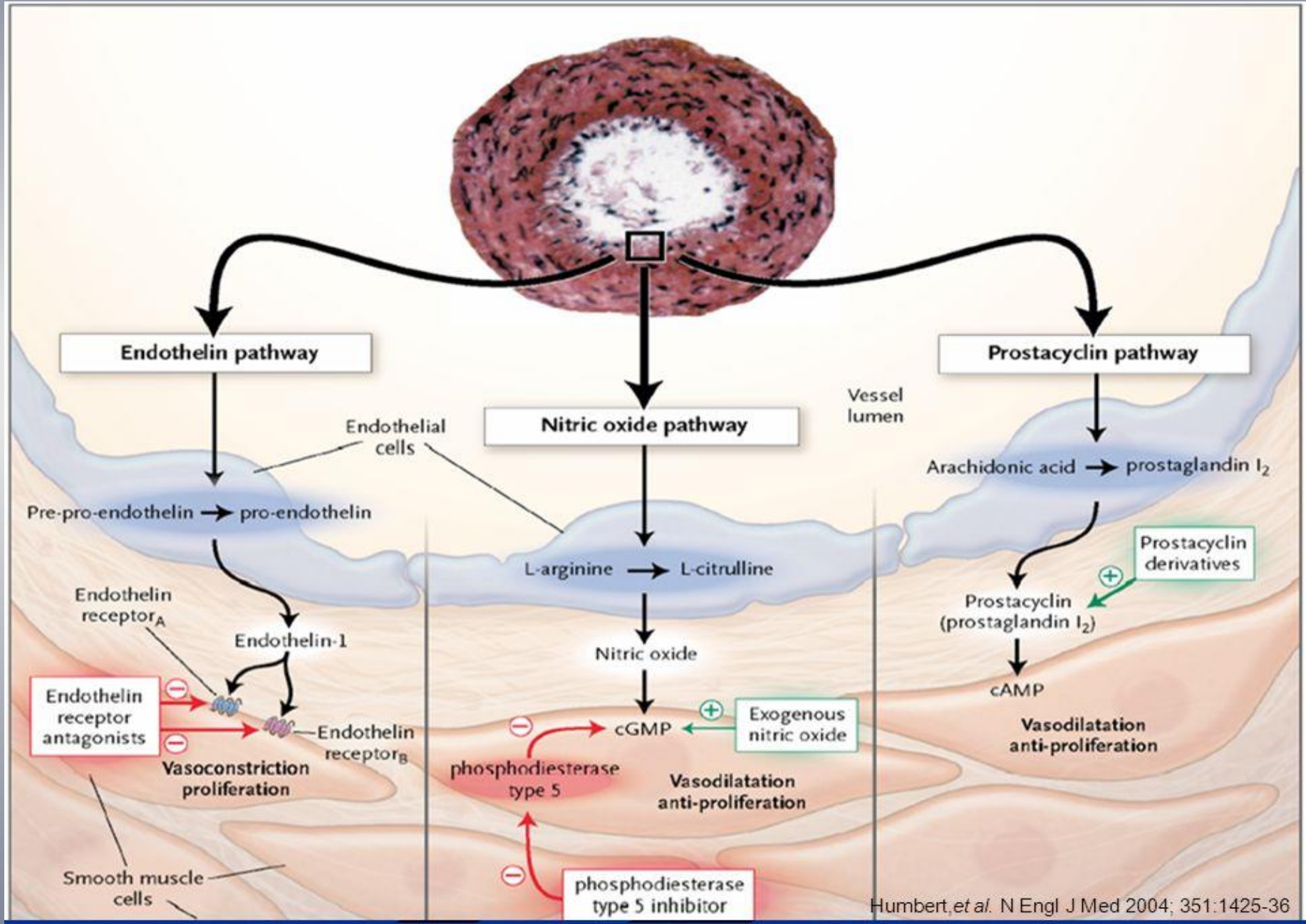
Αιματολογικά στοιχεία

- Φυσιολογική ερυθροκυττάρωση, όχι πολυκυτταραιμία
- Συχνότερα σταθερή αιμοποίηση
- Συχνά μικροκυτταρική σιδηροπενική αναιμία, χρειάζονται αναπλήρωση σιδήρου και φυλλικού (τρανσφερίνη <20% - φερριτίνη)
- **Θρομβοπενία**, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων αλλά και ενεργοποιημένα αιμοπετάλια

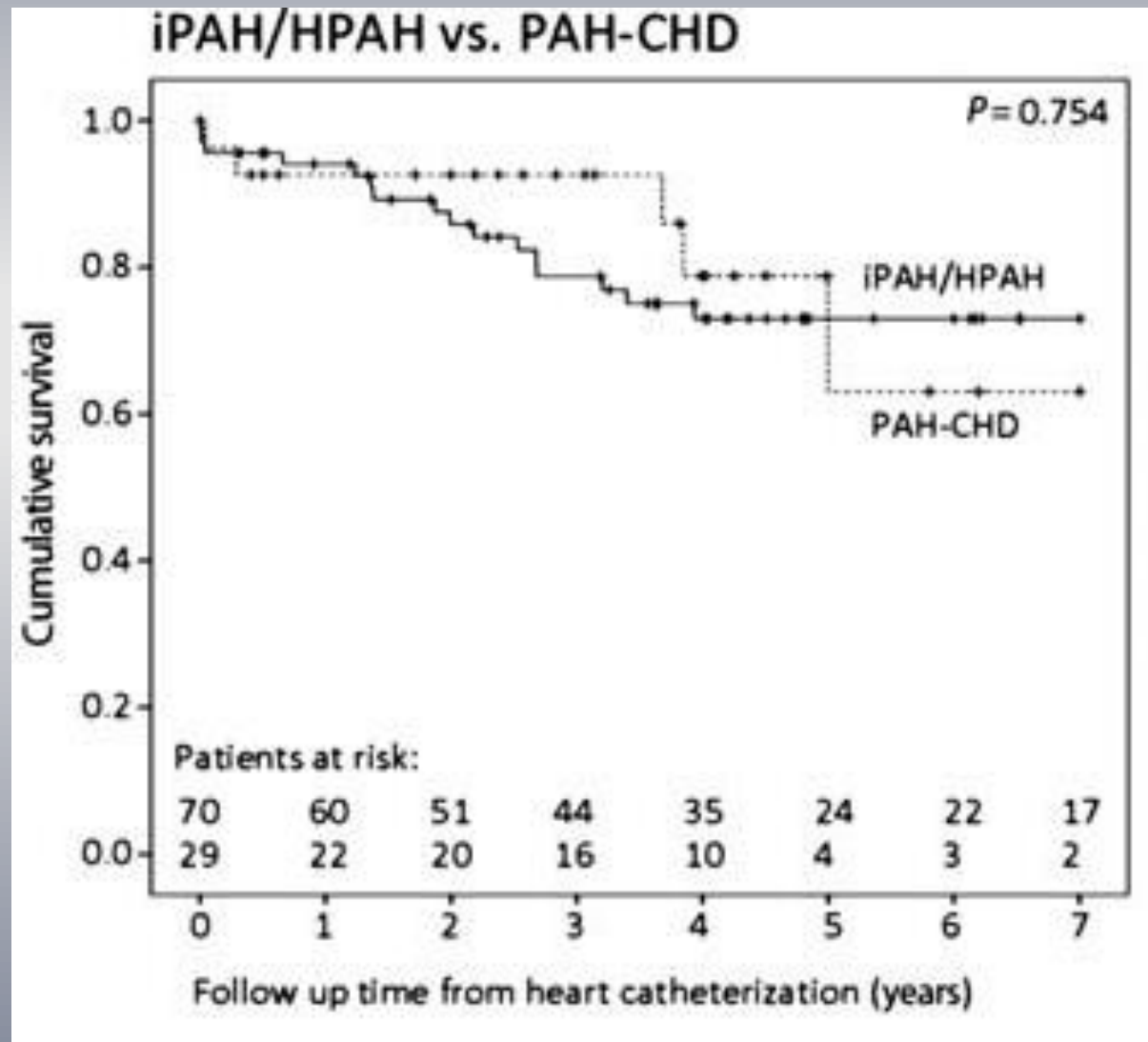
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

- σε Ιδιοπαθή ΠΑΥ → χαμηλό καρδιακό προϊόν, μόνιμους καθετήρες, έχουμε διαπιστώσει θροβογένεια
- Σε Eisenmenger → Διΐστανται οι απόψεις λόγω του κινδύνου αιμορραγιών

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΥ

Table 1. Currently available randomized controlled trials on disease-targeting therapies in patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease or mixed pulmonary arterial hypertension groups.

First author (year)	Official acronym	Medication	Background therapy	Study population (n; % with CHD)	Study duration	Primary outcome	Reference
Simonneau et al. (2002)	–	Treprostinil	None	PAH (470; 23)	12 weeks	6-MWD	[S1]
Galiè et al. (2002)	ALPHABET	Beraprost [†]	None	PAH (130; 18)	12 weeks	6-MWD	[S2]
Barst et al. (2003)	–	Beraprost [†]	None	PAH (116; 16)	52 weeks	Composite end point	[S3]
McLaughlin et al. (2006)	STEP	Iloprost	Bosentan	PAH (67; not given)	12 weeks	6-MWD, WHO, HD, CW	[S4]
Tapson et al. (2012)	FREEDOM-C	Treprostinil	PDE-5/ERA	PAH (354; 6)	16 weeks	6-MWD [†]	[S5]
Tapson et al. (2013)	FREEDOM-C2	Treprostinil	PDE-5/ERA	PAH (310; 1)	16 weeks	6-MWD [†]	[S6]
Jing et al. (2013)	–	Treprostinil	None	PAH (349; 5)	12 weeks	6-MWD	[S7]
Barst et al. (2004)	STRIDE-1	Sitaxsentan [¶]	None	PAH (178; 24)	12 weeks	Peak VO ₂	[S8]
Galiè et al. (2006)	BREATHE-5	Bosentan	None	ES (54)	16 weeks	SpO ₂	[S9]
Barst et al. (2006)	STRIDE-2	Sitaxsentan [¶]	None	PAH (245; 11)	18 weeks	6-MWD	[S10]
Galiè et al. (2008)	EARLY	Bosentan	None	PAH (185; 17)	26 weeks	6-MWD, HD	[S11]
Sandoval et al. (2012)	–	Sitaxsentan [¶]	None	PAH (98; 16)	18 weeks	6-MWD	[S12]
Pulido et al. (2013)	SERAPHIN	Macitentan	PDE-5/prostanoids	PAH (250; 8)	129 weeks [#]	Composite end point	[S13]
Galiè et al. (2015)	AMBITION	Ambrisentan/tadalafil	None	PAH (500; 2)	609 days ^{††}	Composite end point	[S14]
Galiè et al. (2005)	SUPER	Sildenafil	None	PAH (278; 6)	12 weeks	6-MWD	[S15]
Singh et al. (2006)	–	Sildenafil	None	PAH (20; 50)	14 weeks	6-MWD	[S16]
Simonneau et al. (2008)	PACES	Sildenafil	Epoprostenol	PAH (267; not given)	16 weeks	6-MWD	[S17]
Galiè et al. (2009)	PHIRST	Tadalafil	Bosentan	PAH (405; 12)	16 weeks	6-MWD	[S18]
Jing et al. (2011)	EVALUATION	Vardenafil [§]	None	PAH (66; 9)	12 weeks	6-MWD	[S19]
Ghofrani et al. (2013)	PATENT-1	Riociguat	ERA/prostanoids	PAH (443; 8)	12 weeks	6-MWD	[S20]

Bosentan σε ΠΑΥ από ΣΚ

- Μελέτη BREATH-5 – 54 ασθ, *Eisenmenger*, 16 εβδ
- Δόση 62.5 mg bid x 4 εβδ, μετά 125 mg bid
- Αμετάβλητος κορεσμός οξυγόνου
- ↓ PVRI (πνευμονικές αντιστάσεις)
- ↑ 6MWD
- Ανοιχτή επιμήκυνση μελέτης (OLE) έως 40 εβδ:
 - σταθερή ↑ 6MWD
 - ↑ λειτουργικής τάξης
 - αμετάβλητος κορεσμός οξυγόνου

Galie, N., et al. (2006). Circulation 114(1): 48-54.

Gatzoulis, M. A., et al. (2008). Int J Cardiol 127(1): 27-32.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ

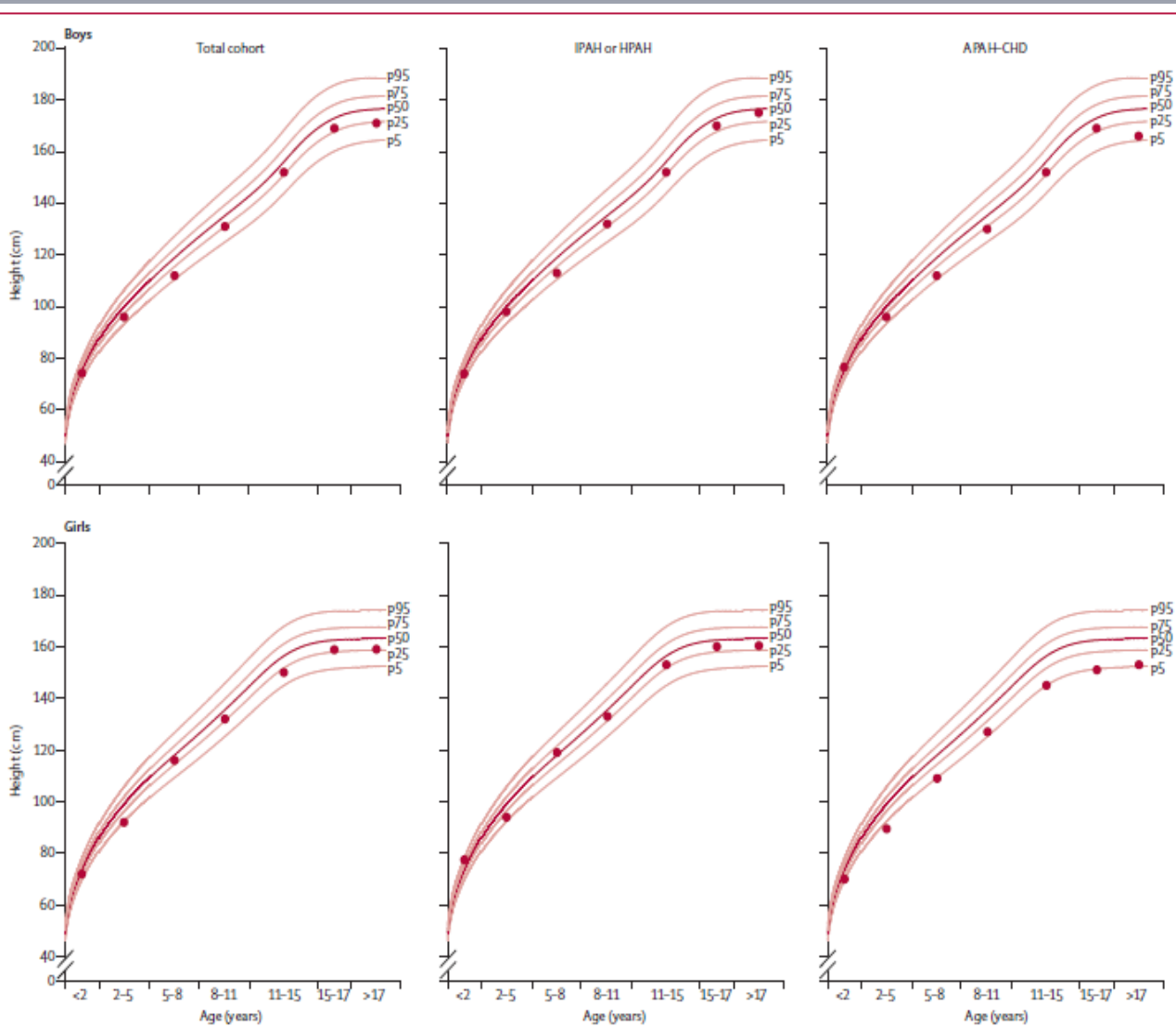


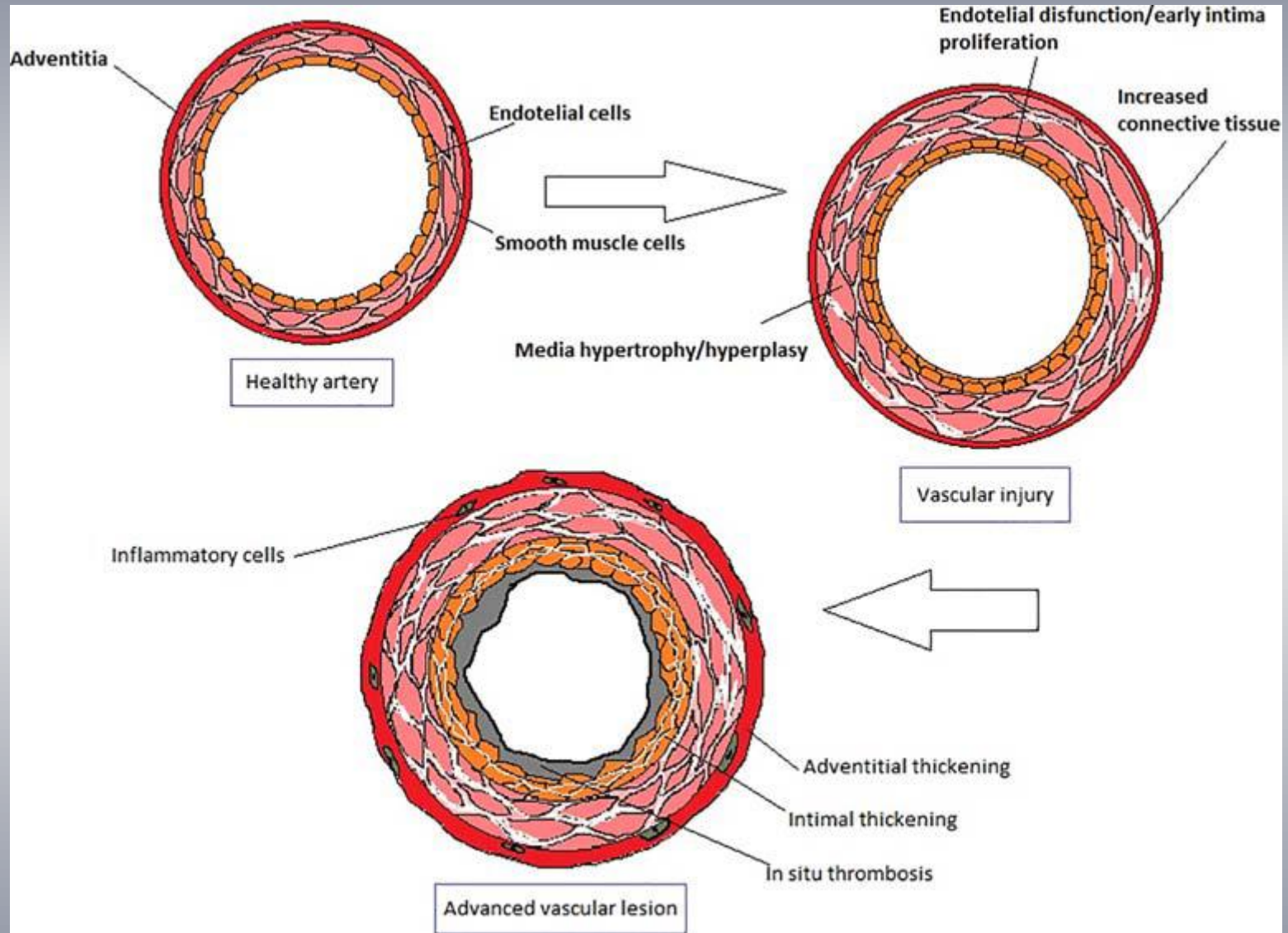
Figure 1: Median height within incremental age categories superimposed on to WHO percentile curves
IPAH=idiopathic pulmonary arterial hypertension. HPAH=hereditary pulmonary arterial hypertension. APAH-CHD=pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease.

- Μειωμένη και στους δυο πληθυσμούς
- Catch up growth μετα την στοχευμένη θεραπεία!!

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

- Αντενδείκνυται και σε ΙΡΑΗ και ΣΚ με ΠΑΥ!!
- Καλύτερη λύση **η περίδεση των σαλπίγγων**
- Να αποφεύγονται αντισυλληπτικά με οιστρογόνα (θρομβογόνα)- καλύτερα με προγεστερόνη
- Καλή ενημέρωση για τους κινδύνους και για την μάνα και το παιδί!!
- 28% ΠΑΥ-ΣΚ και 36% ΕΣ
- Χαμηλό βάρος γέννησης

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ



- Ουσιαστικά καταλήγουν στο ίδιο αποτέλεσμα!!

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

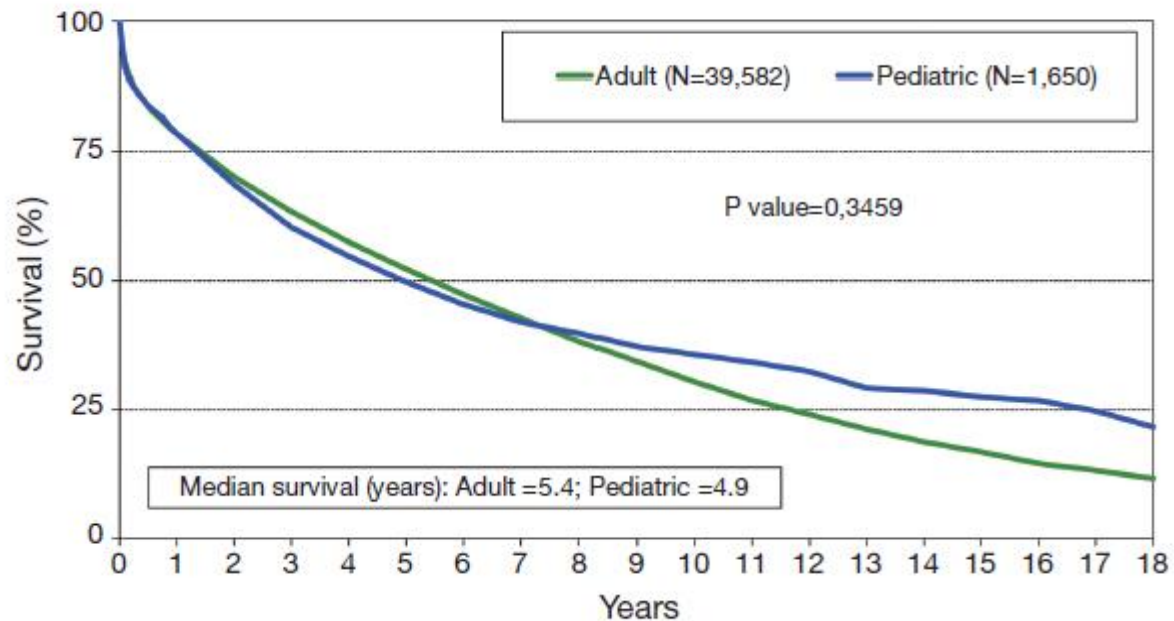


Figure 1 Median survival in pediatric lung transplant recipients compared to adults (7).

Kirkby S et al J Thor Dis 2014

- Η θεραπεία και η πορεία των παιδιών με ΙΡΑΗ είναι η μεταμόσχευση. Η Μεταμόσχευση καρδιάς/πνευμόνων υπερέχει από μεταμόσχευση πνευμόνων (Waddell et al J Heart & Lung Transpl 2001)
- Οι ασθενείς με Eisenmenger έχουν καλή 10ετή επιβίωση - δύσκολα μπαίνουν σε λίστα ενώ όταν έχουν επιδεινωθεί δεν πληρούν τα κριτήρια λόγω των πολυοργανικών βλαβών

Σύνδρομο Eisenmenger: Γενικές αρχές

- Αποφυγή αφυδάτωσης, ισομετρικής άσκησης
- **Οξυγονοθεραπεία $\pm$** ($SO_2 < 92\%$ και συνοδό αναπνευστική νόσο)
- Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη
- Αποφυγή υψομέτρου, **εμπορικά αεροπλάνα ασφαλή**
- Εξειδικευμένη αναισθησιολογική κάλυψη
- Εξειδικευμένη κάλυψη σε εξωκαρδιακές επεμβάσεις
- Χημειοπροφύλαξη



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **Επαναξιολόγησε** τους ασθενείς σου με ΣΚ για ΠΑΥ!
- Μην χάνεις τους ασθενείς από το **follow up**!
- Μάθε **τα ειδικά** για την διαχείριση των ασθενών με Eisenmenger
- **Συνεργάσου** με άλλες ειδικότητες!
- Χρησιμοποίησε τις στοχευμένες θεραπείες στους ασθενείς με ΣΚ
- **Μην κλείνεις ελλείμματα επειδή μπορείς!!**
- Κράτα υψηλό δείκτη υποψίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!
ΚΑΛΟ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ!



ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΕ ΙΡΑΗ

Table 1

Prognostic predictors in patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension.

Parameter	Values predicting poor survival	Reference
Exercise capacity		
NYHA functional class	III or IV	[1,5,6]
6MWD	<165–307 m	[5,7–9]
Peak VO_2	<10.6–11.6 ml/kg	[8,10]
Hemodynamics		
RAP	>10–20 mmHg	[1,5,9,11]
mean PAP	–	[1]
CI	<2.5 l/min/m ²	[1,6,9]
PVR	>32 Wood units	[5,11]
SvO_2	<65%	[6]
Biomarkers		
BNP	>50 pg/ml	[5]
NT-proBNP	>1400–1800 ng/l	[6,11]
UA	>6.4 mg/dl (female) >8.9 mg/dl (male)	[10,12]
Respiratory function		
% predicted DLCO	<80%	[1,5]
Echocardiographic measurements		
Right atrial area	–	[13]
Pericardial effusion	Presence	[13]
TAPSE	<1.8 cm	[14]
Magnetic resonance imaging measurements		
SVI	<25 ml/m ²	[15]
RVEDVI	>84 ml/m ²	[15]
LVEDVI	<40 ml/m ²	[15]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ

Table 2

Echocardiographic parameters according to the location of the shunt.

	All	Pre-tricuspid shunt	Post-tricuspid shunt	p ^a
RA Area, cm ²	21.5 ± 6.5	25.1 ± 7.6	20.6 ± 5.9	<0.001
RA/LA area ratio	1.55 ± 0.4	1.46 ± 0.4	1.57 ± 0.4	0.2
RV inlet, mm	44.2 ± 6.3	48.0 ± 7.5	43.4 ± 5.6	<0.001
		± 5.6	18.0 ± 4.6	0.87
		± 3.4	9.78 ± 2.3	0.71
		± 8.8	41.4 ± 10.2	<0.001
		± 1.2	2.50 ± 0.9	0.03
		± 24.1	98.2 ± 20.4	0.18
		± 18.0	70.9 ± 13.4	0.63
		± 5.6	17.9 ± 6.5	0.05
		2 ± 47.1	295.7 ± 45.8	0.007
		± 0.3	0.77 ± 0.2	<0.001
		± 19.4	47.6 ± 13.9	0.02
		± 0.4	1.06 ± 0.4	0.1
			6.3 ± 3.1	0.08
			7.79 ± 3.1	<0.001
			42.3 ± 8.1	0.01
			59.6 ± 12.2	0.05
			12.8 ± 3.5	0.002
			1.46 ± 0.3	0.01
			13.8 ± 4.7	<0.001
			62.1 ± 21.7	0.52
			1.15 ± 0.5	0.21
			7.42 ± 3.5	0.38
			39 (25.2%)	0.88

ring isovolumic contraction;
plane excursion; MV mitral
icular outflow tract; S/D sys-
xcursion; TR tricuspid regur-
bold).
s. Data points are

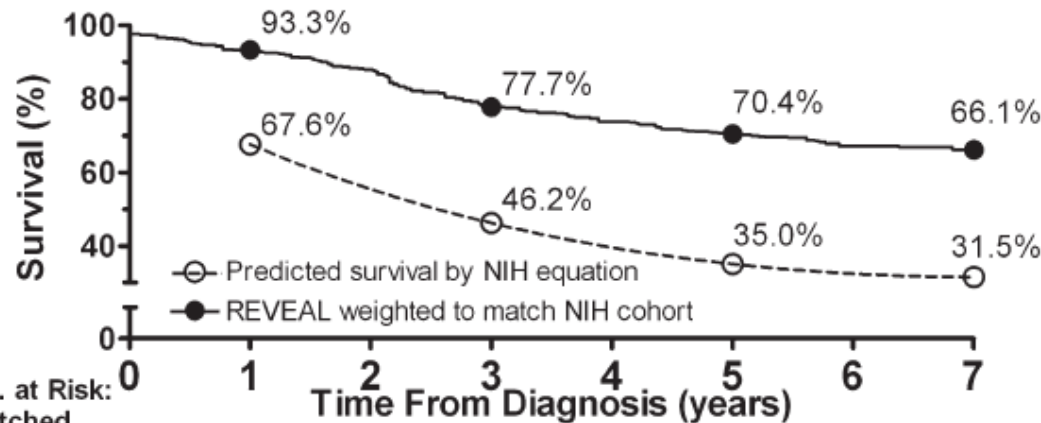


FIGURE 5. Seven-year survival from time of diagnostic RHC of REVEAL Registry cohort weighted to match age, sex, and mean pulmonary artery pressure distribution of NIH cohort. This cohort consisted of patients who met the NIH criteria (ie, had IPAH or FPAH and a pulmonary capillary wedge pressure of ≤ 12 mm Hg), and initiated an endothelin receptor antagonist, phosphodiesterase-5 inhibitor, or prostacyclin analogue within 6 months of diagnostic RHC. See Figure 1 and 4 legends for expansion of abbreviations.

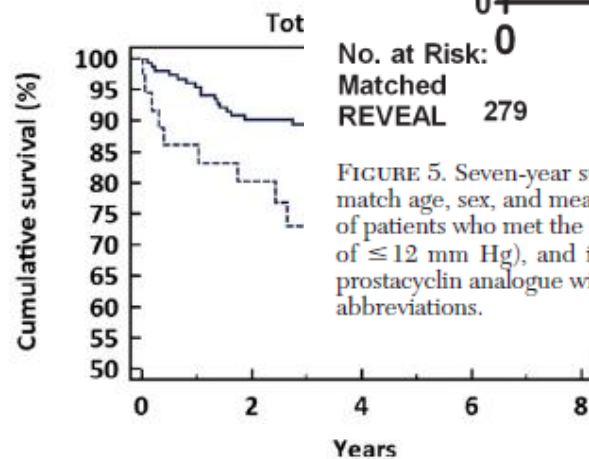
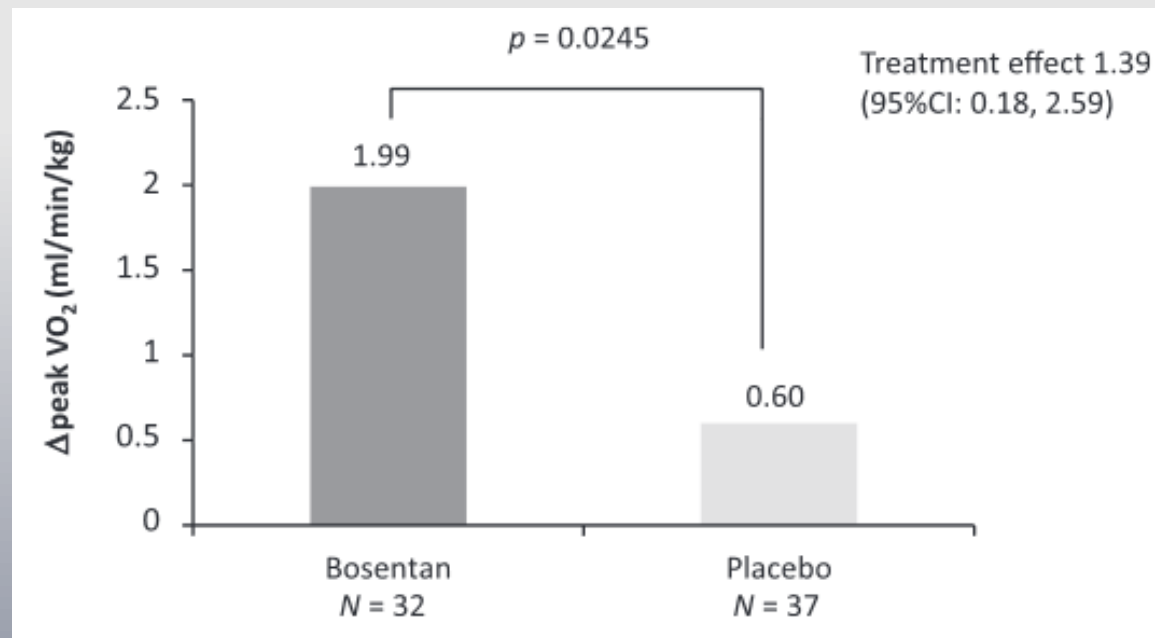


Fig. 3. Kaplan-Meier curves illustrating mortality differences between pre- and post-tricuspid shunts patients in the whole cohort and in patients ≥ 48 years.

Bosentan Improves Exercise Capacity in Adolescents and Adults After Fontan Operation

The TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) Study

Anders Hebert, MD; Ulla R. Mikkelsen, PhD; Ulf Thilen, MD, PhD; Lars Idorn, MD, PhD;
Annette S. Jensen, MD, PhD; Edit Nagy, MD, PhD; Katarina Hanseus, DMSc;
Keld E. Sørensen, DMSc; Lars Søndergaard, DMSc



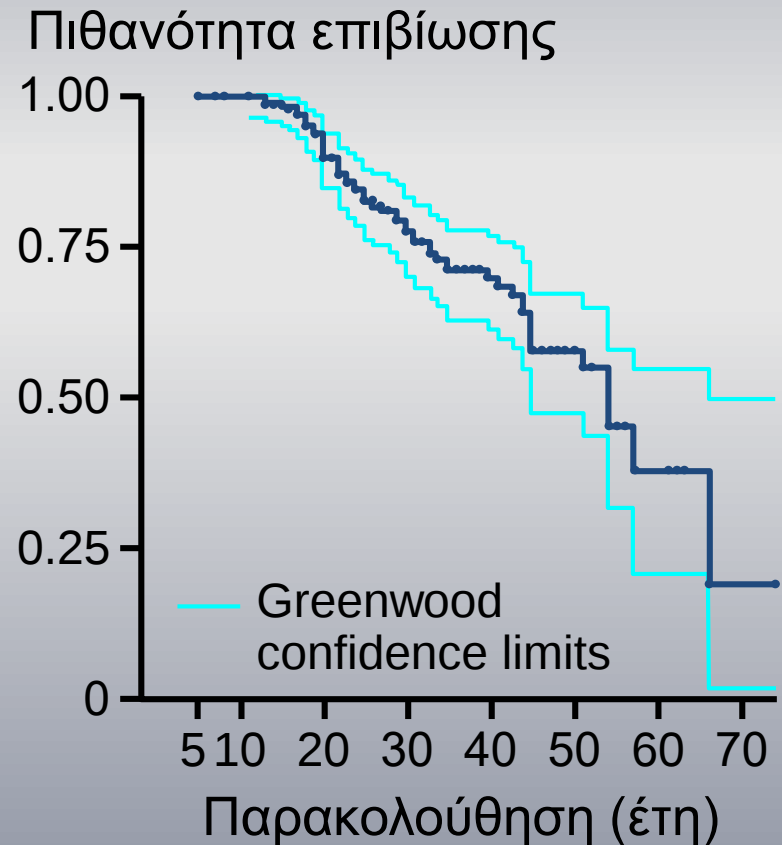
ΔΙΑΦΟΡΕΣ

Table I Differences between Eisenmenger syndrome and idiopathic pulmonary arterial hypertension

	Idiopathic PAH	Eisenmenger syndrome
RV response		
RV dimensions	Dilation	Typically significantly hypertrophied in post-tricuspid defects
RV function	Rapid deterioration	Often preserved (in ventricular or atrioventricular septal defect cases), quite stable over time
Cardiac output	Reduced	Supported by right–left shunting
Vasoreactivity	May have significant vasoreactivity	Minimal/no acute vasoreactivity
Prognosis without ATs	Poor, survival limited to few years after diagnosis	Not as poor, patients often survive decades after diagnosis
Cyanosis		
Prevalence	When low cardiac output or patent foramen ovale/atrial septal defect present	The rule in Eisenmenger syndrome
Severity	Rarely severe at rest	Mild–severe at rest even in stable patients, severe on effort
Haematologic effect	Rare haematologic manifestations. Iron deficiency frequent	Secondary erythrocytosis common in Eisenmenger syndrome. Frequently iron deficient. Commonly thrombocytopenic. Predisposed to bleeding and thrombosis. Little evidence on the use of anticoagulation
Systemic complications	Not common (late)	Common (renal dysfunction, gout, gallstones, etc.)
Associated genetic/ chromosomal disorders	BMPR2 mutation in < 25% of iPAH, low penetrance	Common (Down's syndrome)
Perception of limitation	Normal perception of limitation	Typically underestimate the degree of limitation, as present from infancy
Coexisting left heart disease/ valve disease	Rare until tricuspid regurgitation develops	Common (e.g. atrioventricular septal defect, univentricular circulation)
Transplantation	Rapid progression, likely to benefit from transplantation	Slow progression, common systemic complications, complex cardiac disease: not ideal candidates for transplantation

Σύνδρομο Eisenmenger (ΣΕ)

- Πολύ πιο αργή πορεία με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να επιβιώνουν 2, 3 έως και 7 δεκαετίες, με σημαντική πάντως θνητότητα και νοσηρότητα
- Οι ενήλικες ασθενείς βρίσκονται συνήθως σε Τάξη II ή III κατά WHO
- Σε περίπτωση ήδη υπάρχουσας ολικής διόρθωσης παρά τη μη αναστρέψιμη ΠΑΥ η πρόγνωση χειροτερεύει και συμβαδίζει με την ιδιοπαθή ΠΑΥ



ΕΠΙΒΙΩΣΗ EISENMENGER

Table 1 Overview of the included studies with year of publication, number of patients included, average age and gender distribution. In addition, the country of origin and short-term survival prospects reported are shown

Nb.	First author/Ref.	Journal	Pub. year	n	Average age	% female	Short-term follow-up. Survival (%)				Country of origin
							1 year	3 years	5 years	10 years	
1	Sun YJ ²⁴	<i>J Clin Pharmacol</i>	2013	68	29	74%	90.6%	82.9%	—	—	China
2	Sandoval J ²⁵	<i>Cong Heart Dis</i>	2012	92	38	67%	—	—	83.0%	66.0%	Mexico
3	Dimopoulos K ^{*11}	<i>Circulation</i> /own data	2010	161	34	60%	90.7%	83.3%	76.2%	—	UK
4	Adriaenssens T ^{*26}	<i>Eur Heart J</i>	2006	17	34	70%	88.4%	70.0%	51.1%	—	Belgium
5	Callegari G ²⁷	<i>Monaldi Arch Chest Dis</i>	2004	47	—	—	—	—	—	—	Italy
6	Oya H ²⁸	<i>Am Heart J</i>	2002	106	34	65%	98.0%	—	77.0%	58.0%	Japan
7	Sandoval J ²⁹	<i>Am J Resp Crit Care</i>	2001	23	32	74%	80.0%	—	—	—	Mexico
8	Cantor WJ ⁸	<i>Am J Cardiol</i>	1999	109	29	57%	—	—	—	—	USA
9	Daliento L ⁹	<i>Eur Heart J</i>	1998	188	33	66%	—	—	—	—	Europe
10	Saha A ³⁰	<i>Int J Cardiol</i>	1994	201	19	54%	97.2%	—	87.0%	79.6%	India
11	Corone S ¹⁵	<i>Arch Mal Coeur Vaiss</i>	1992	62	—	—	—	—	—	56.0%	France
12	Young D ³	<i>Am J Cardiol</i>	1971	57	21	53%	—	—	—	—	USA
				Σ1131	30	62%					

*Only treatment naïve patients were included as part of the analysis.

Ref, Reference number; yrs, years; Σ, sum.

Έμβρυο - Ενήλικας

Characteristics	Fetal phenotype	Adult phenotype
<i>Environment</i>		
Oxygen environment	Low	High
Main blood circulation	Placental circulation	Systemic circulation
Ductus arteriosus	Opened	Closed
PVR	High	Low
Main vascularized heart regions	Right ventricular free wall, Right side of the IVS	Left ventricular free wall, Left side of the IVS
Systemic ventricle	Right ventricle	Left ventricle
<i>Genetics</i>		
Gene pattern expression	β -MHC	α -MHC
<i>Metabolic features</i>		
Mitochondrial function	Normal/adapted	Normal/adapted
mROS production	Adapted to heart activity	Adapted to heart activity
Energetic substrates	Carbohydrates	Fatty acids
Hypoxia-induced factors		
(i) HIF1 α	Expressed	Not expressed
(ii) VEGF		
Ca ²⁺ homeostasis	Immature	Mature
<i>Cellular features</i>		
Myocytes diameter	5–7 μ m	15–25 μ m
Myocytes/nonmyocytes ratio	30%	70%
Sarcomeres	Disoriented	Parallel
Capillary density	Preserved	Preserved
Fibrosis	Absent	Absent

E. Congenital or acquired left heart inflow/outflow obstructive lesions and congenital cardiomyopathies

Conditions with elevated pulmonary capillary wedge pressure (> 15 mmHg). Included in group 2 in the Nice recommendations.

F. Segmental pulmonary arterial hypertension

Part of the lung vasculature develops pulmonary vascular disease, while other areas may be normally or hypoperfused. Included in group 5 in the Nice recommendations.

G. Pulmonary vascular disease in Fontan patients

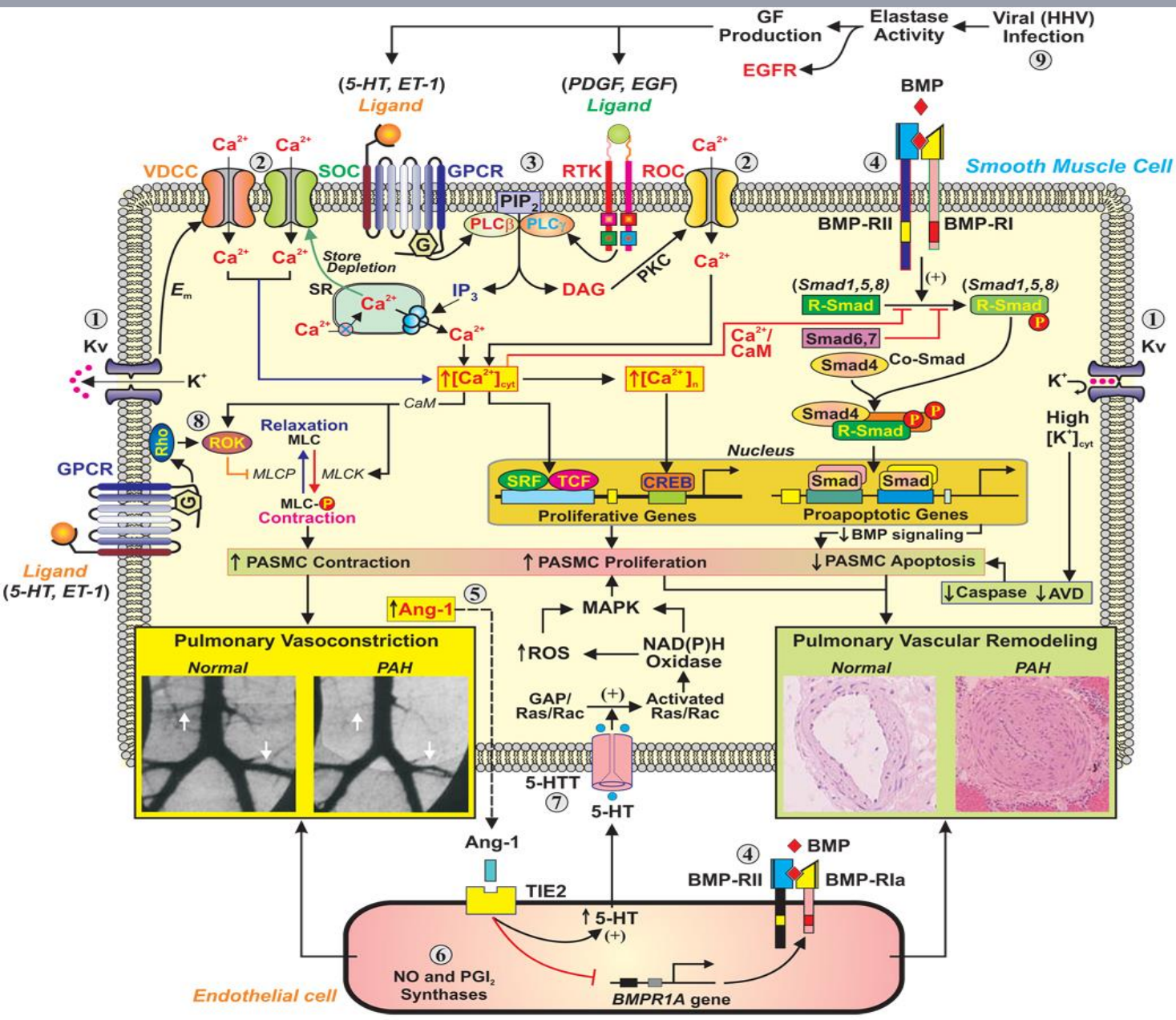
Patients with a Fontan-type circulation do not fulfill criteria for PAH but can develop a rise in PVR, despite low pulmonary arterial pressures (low pulmonary blood flow).

Σύνδρομο Eisenmenger: Μεταμόσχευση

- Μεταμόσχευση καρδιάς/πνευμόνων υπερέχει από μεταμόσχευση πνευμόνων
(Waddell *et al J Heart & Lung Transpl* 2001)
 - Επιβίωση 1 έτος 81% και 70% αντίστοιχα
 - 5ετής επιβίωση περίπου 50%
 - Αυξημένος περιεγχειρητικός κίνδυνος (51 ασθενείς)
(Stoica *et al, Ann Thorac Surg* 2001)
 - Αντίστοιχη επιβίωση με ασθενείς χωρίς σύνδρομο Eisenmenger
- Κριτήρια επιλογής και χρονικός προγραμματισμός?



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΥ



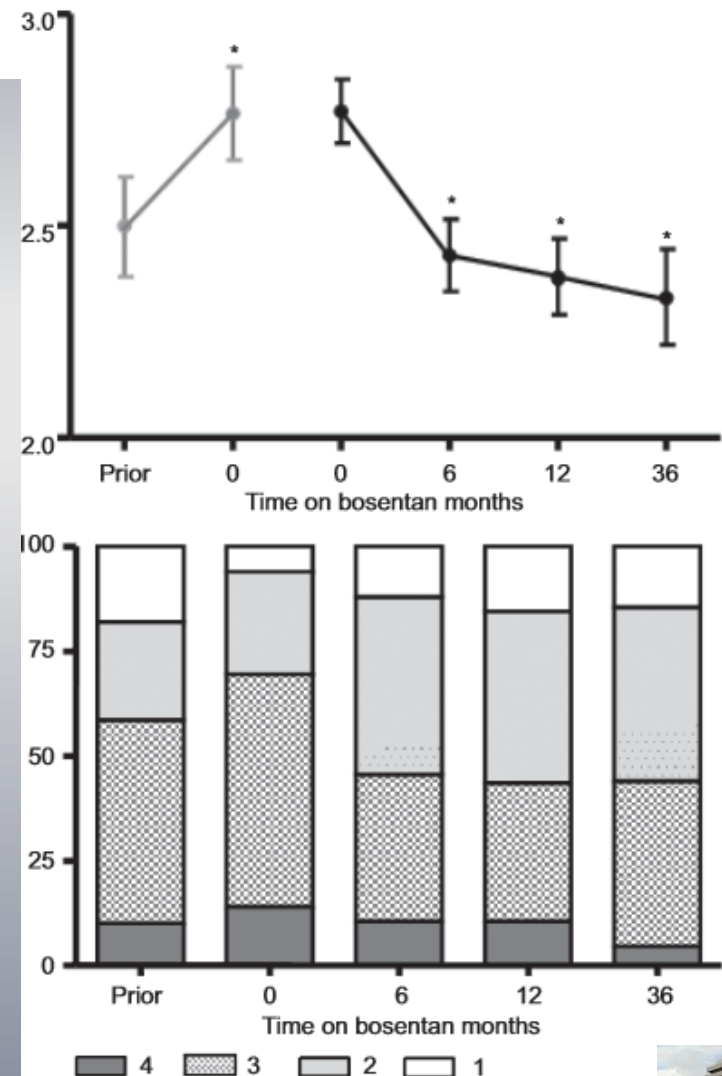
Θεραπεία από το στόμα στην ΠΑΥ από ΣΚ

- Περιορισμένα στοιχεία
- Η **BREATHE-5** είναι η μόνη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη με χρήση placebo που δείχνει βελτίωση στην αιμοδυναμική και άσκηση σε ασθενείς με σ. Eisenmenger με χορήγηση *bosentan* επί 16 εβδομάδες
- Λίγες (< 12) μη ελεγχόμενες μελέτες κυρίως με bosentan:
 - 10-50 ασθενείς, διάρκεια 16-40 εβδομάδες
 - ασφαλής θεραπεία
 - βελτίωση κλινικής εικόνας, λειτουργικής τάξης, ανοχής στην κόπωση και αιμοδυναμικής όπου ελέγχθηκε



Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children

- 101 ασθενείς
 - 42 ιδιοπαθείς
 - 31 διορθωμένη ΣΚ
 - 28 Eisenmenger



Σύνδρομο Eisenmenger: Θεραπεία

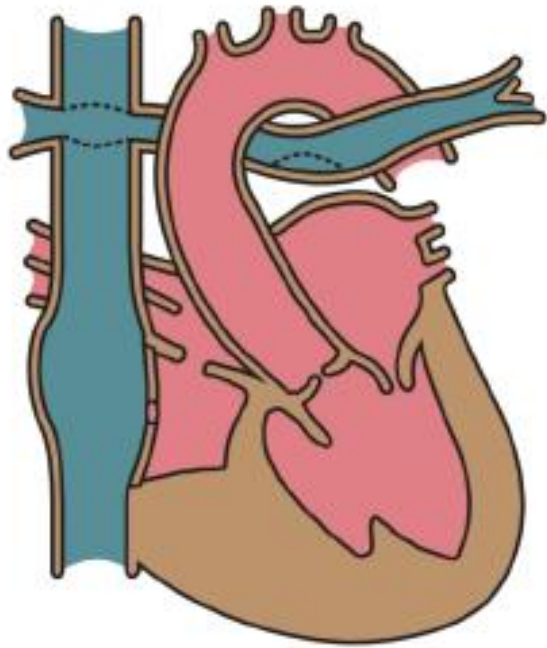
Διγοξίνη και διουρητικά

απαιτείται προσοχή διότι η ανεπαρκούσα δεξιά κοιλία λειτουργεί υπό συνθήκες αυξημένου προφορτίου

Αντιπηκτικά

- Θρομβωτικές αλλοιώσεις στις πνευμονικές αρτηρίες
- Υπερπηκτικότητα με έλλειμμα ινωδογόνου και διαταραχές αιμόστασης
- Χαμηλός ουδός για αντιπηκτικά
- Δεν έχει αποφασισθεί η καλύτερη αγωγή

FONTAN



E. Fontan operation and PVD (PVD without PAH)

- Absent subpulmonary ventricle (even mild elevation in PVR may have detrimental effects)
- Presentation may be conspicuous (symptoms and signs of early right heart failure and low cardiac output)

- Δεν πληρεί τα κριτήρια της ΠΑΥ αλλά
- Δυσλειτουργία όταν $\Delta PAP > 6 \text{ mmHg}$ ή $PVR_i > 3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$

Σύνδρομο Eisenmenger: Θεραπεία

Αναστολείς διαύλου ασβεστίου

- Μειωμένη χρησιμότητα
- Προσοχή στην υπόταση και αρνητική ινότροπη δράση που μπορεί να επιτείνει τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας
- Δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις

Νυκτερινή Οξυγονοθεραπεία

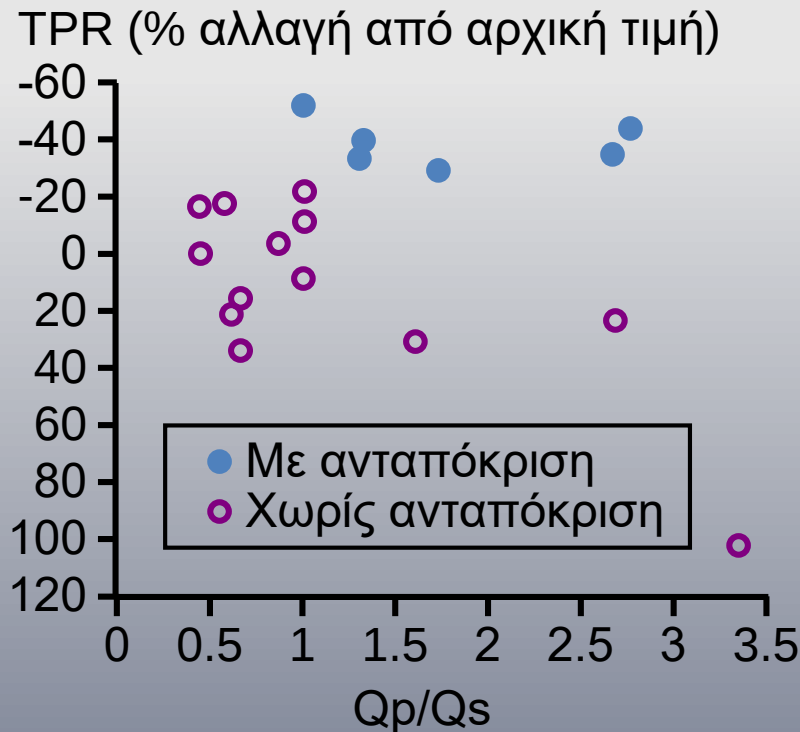
- Βελτίωση επιβίωσης σε παιδιά (Bowyer *et al. BMJ* 1986)
- Ίδιες πνευμονικές πιέσεις και επιβίωση σε 23 ενήλικες με σ. Eisenmenger (Sandoval *et al. Amer J Resp Crit Care Med* 2001)
- Συχνά πτώση οξυμετρίας στον ύπνο
- Λίγα, μη αποδεικτικά στοιχεία, χρήση σε εμπειρική βάση

Σύνδρομο Eisenmenger: Χρόνια προστακυκλίνη ή ανάλογα αυτής

- Χρόνια IV προστακυκλίνη σε ΠΑΥ από ΣΚ βελτιώνει (χωρίς οξεία ανταπόκριση) (Rosenzweig *et al. Circulation* 1999)
 - Δοκιμασία βαδίσεως 6-min
 - την κατάταξη κατά WHO
 - τη μέση πνευμονική πίεση, αντιστάσεις και καρδιακό δείκτη
 - Τοξικότητα (έξαψη, πόνος στη γνάθο), προβλήματα καθετήρων
- 15 παιδιά σε νεφελοποιημένο Ilprost επί 12μ (Hoepfer *et al. NEJM* 2000)
 - Βελτίωση αιμοδυναμικής δεξιάς καρδιάς
 - Βελτίωση δοκιμασίας βαδίσεως 6-min
 - Μικρός χρόνος ημιζωής (χορήγηση ανά 3-4 ώρες)
 - Αντίστοιχες παρενέργειες με προστακυκλίνη

Σύνδρομο Eisenmenger: NO

- Ενεργοποιεί την *γουανυλική κυκλάση* στις λείες μυϊκές ίνες, αυξάνει το *cGMP*, ελαττώνει το ενδοκυττάριο *ασβέστιο* και προκαλεί *μυοχάλαση*
- Εισπνεόμενο, συνδέεται γρήγορα με την αιμοσφαιρίνη, ανενεργοποιείται και δεν προκαλεί υπόταση



- 23 ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger
- 30% με ανταπόκριση (80ppm)
- Όλοι με αριστεροδεξιά διαφυγή
- Προβλήματα χορήγησης

Σκευάσματα από το στόμα στην ΠΑΥ - Ενδείξεις

- Sildenafil - ΠΑΥ τάξεως I-IV για βελτίωση *ανοχής στην κόπωση*
- Bosentan - ΠΑΥ τάξεως II-IV για βελτίωση *ανοχής στην κόπωση* και *κλινικής επιδείνωσης*
- Ambrisentan εγκεκριμένο στις ΗΠΑ από το 2007 και στην ΕΕ από το 2008 για ΠΑΥ
- Θεραπευτικοί συνδυασμοί με σκευάσματα από το στόμα ή προστανοειδή αν δεν υπάρξει βελτίωση, αν και οι θεραπευτικοί συνδυασμοί ακόμη ερευνώνται

ΠΑΥ σε ΣΚ: Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

- 20 ασθενείς, 10 σ. *Eisenmenger*
- 6 εβδομάδες, *crossover*
- Δόση 100 mg x 3
- ↑ 6MWD, ↑ διάρκεια άσκησης
- ↑ λειτουργική τάξη
- ↓ μέση πίεση πνευμονικής
- Συνήθεις παρενέργειες

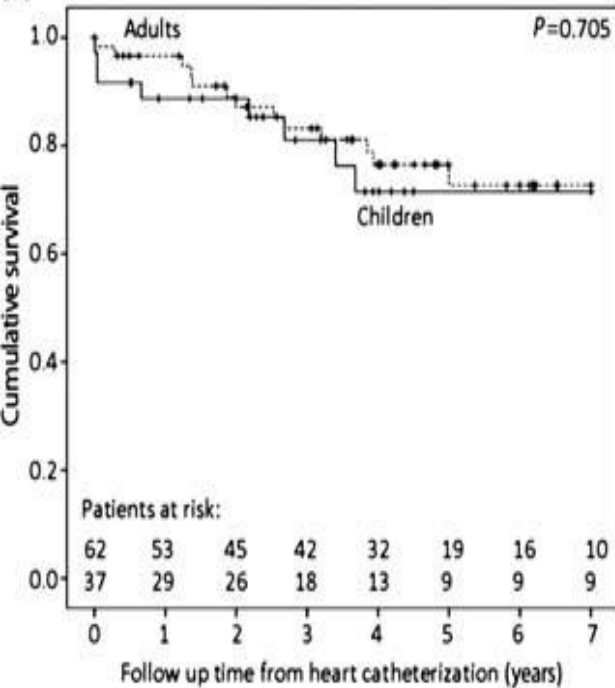
Singh, T. P., et al. (2006). Am Heart J 151(4): 851 e1-5.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης σε σ. Eisenmenger

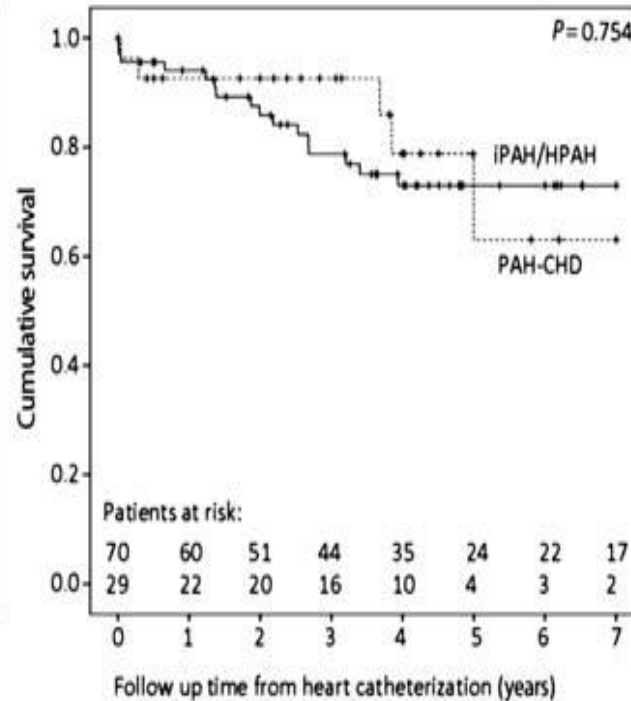
- 12 ασθενείς σ. Eisenmenger, Τάξη III
- Ηλικία 34.3 ± 10.2 έτη, 83% θήλεις
- Σιλδεναφίλη από το στόμα επί 3 μήνες
- Χωρίς παρενέργειες
- Βελτίωση Τάξης σε II
- Βελτίωση 6MWT απόστασης
 347.3 ± 80.7 σε 392.5 ± 82.0 m, $p=0.002$
- Βελτίωση όλων των στοιχείων του ερωτηματολογίου
CAMPHOR (συμπτώματα, δραστηριότητα, ποιότητα ζωής)
ολικό CAMPHOR score (27.6 ± 10.5 to 15.8 ± 10.4 , $p=0.002$).

ΕΠΙΒΙΩΣΗ

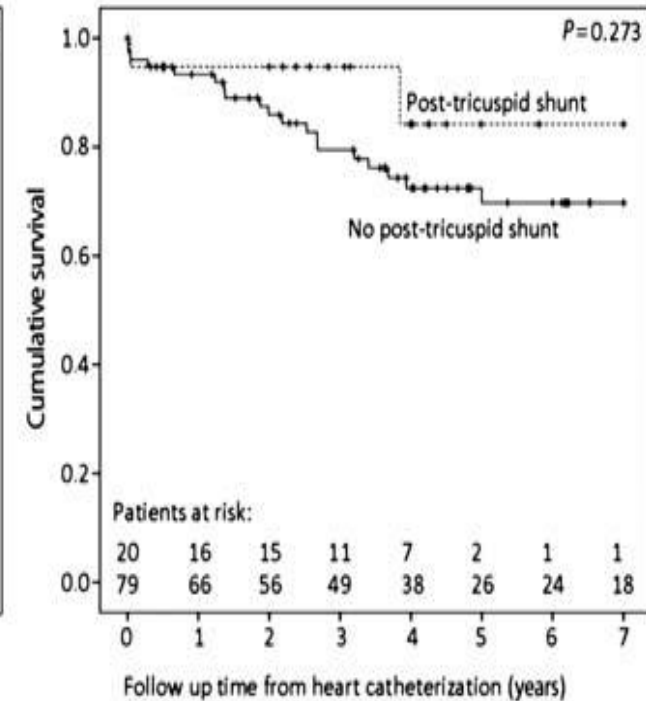
A Children vs. adults



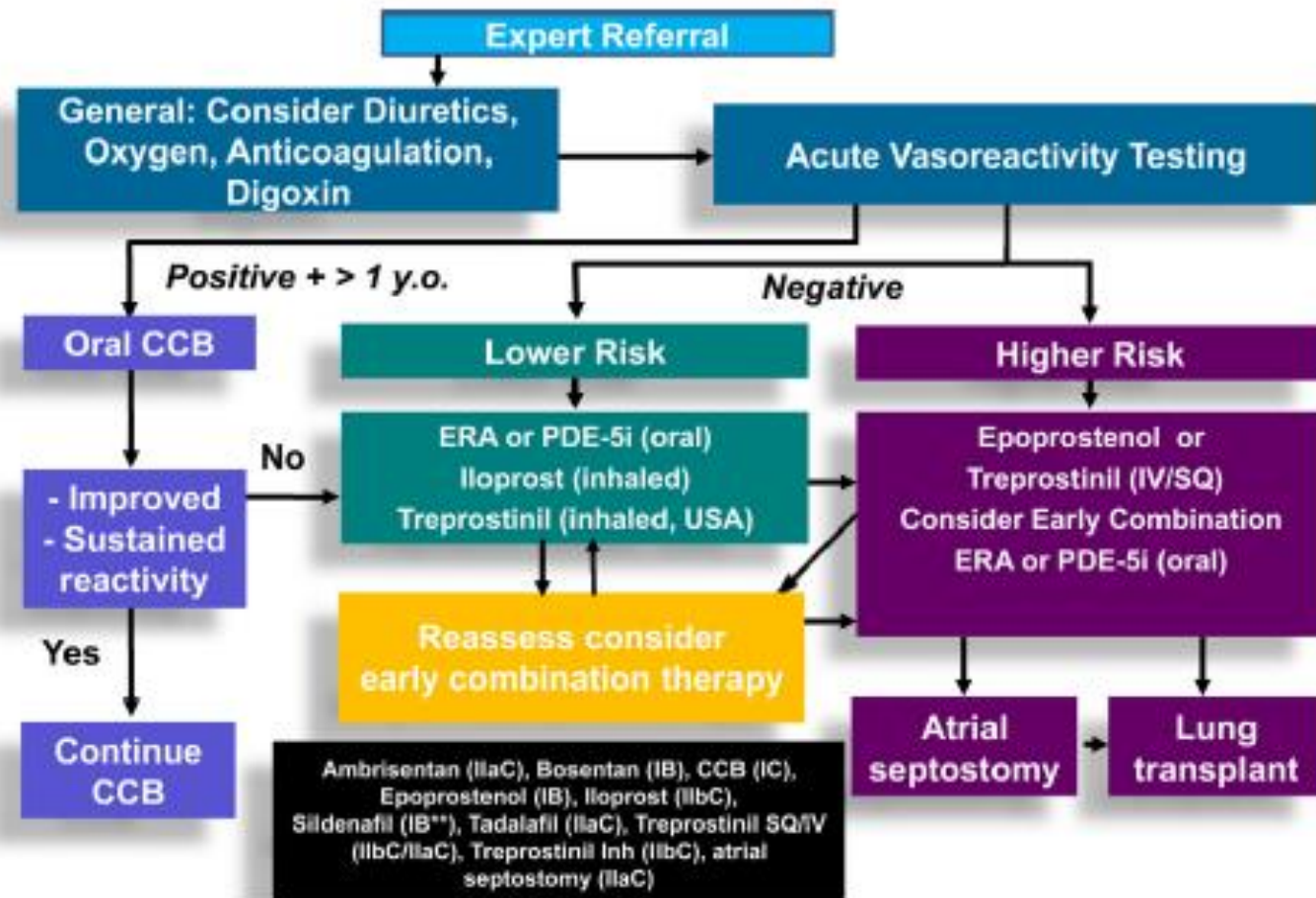
iPAH/HPAH vs. PAH-CHD



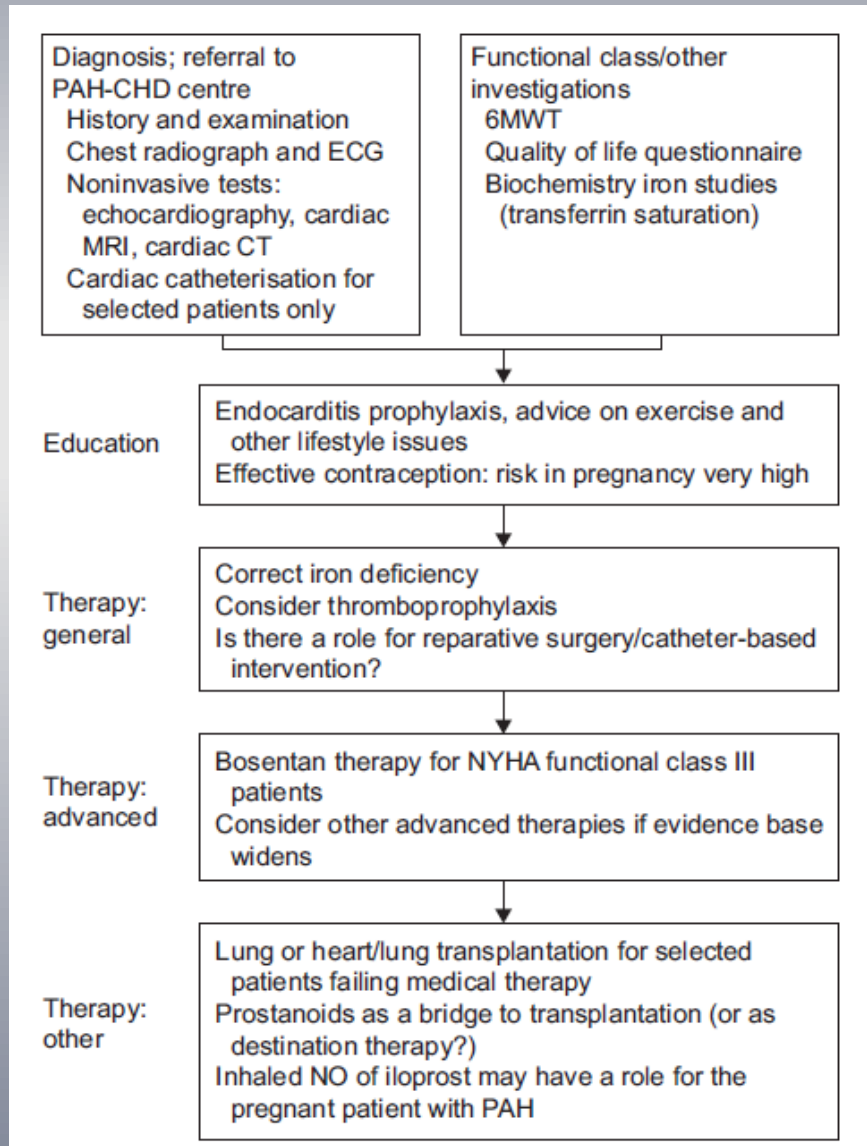
Presence of post-tricuspid shunt



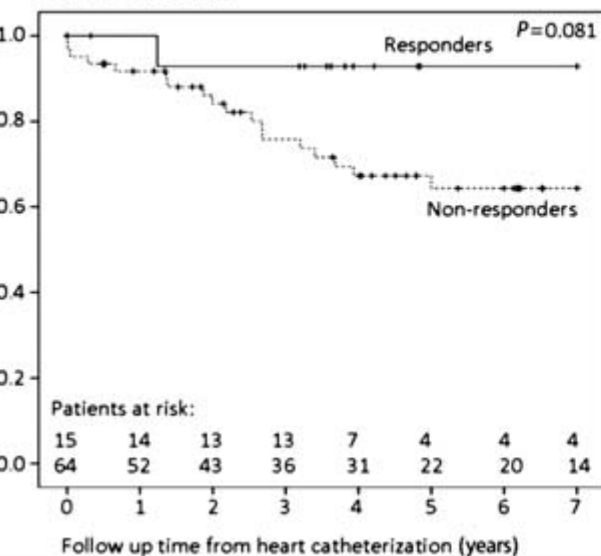
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ



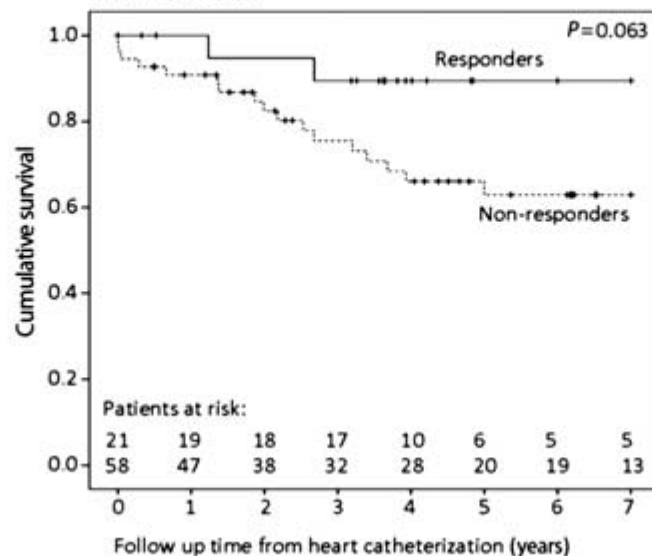
ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ EISENMENGER



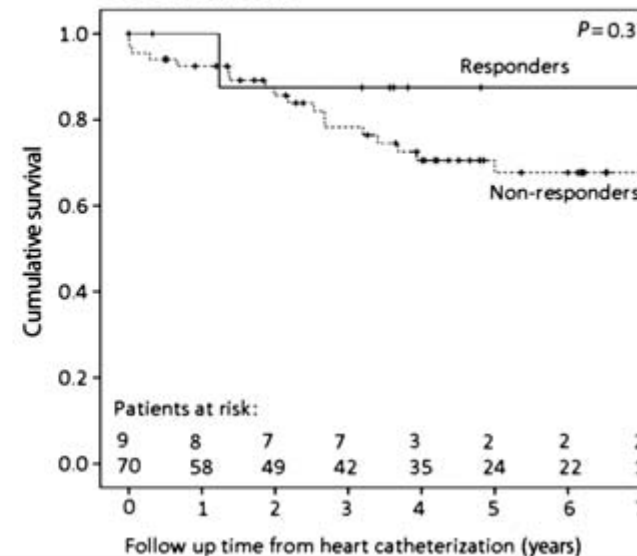
Barst criteria



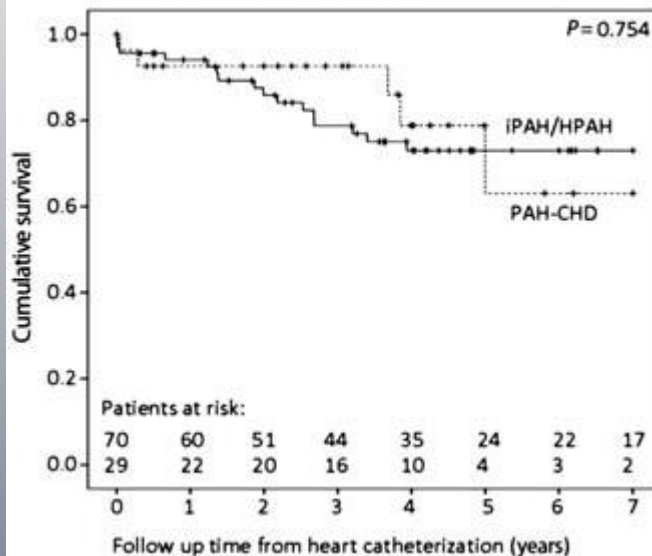
Rich criteria

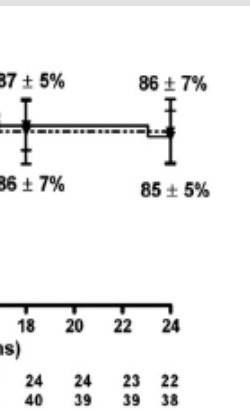
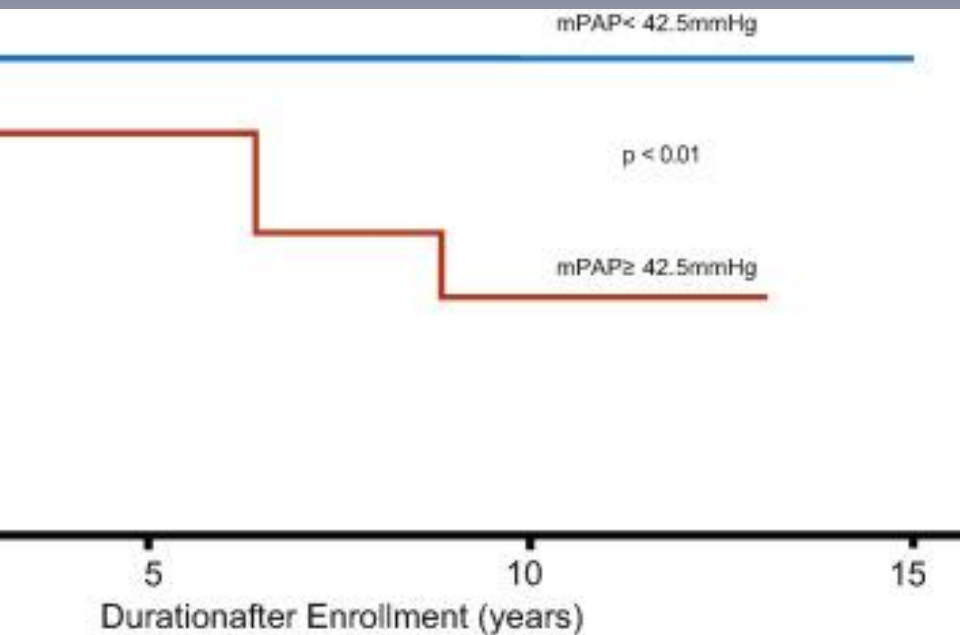


Sitbon criteria

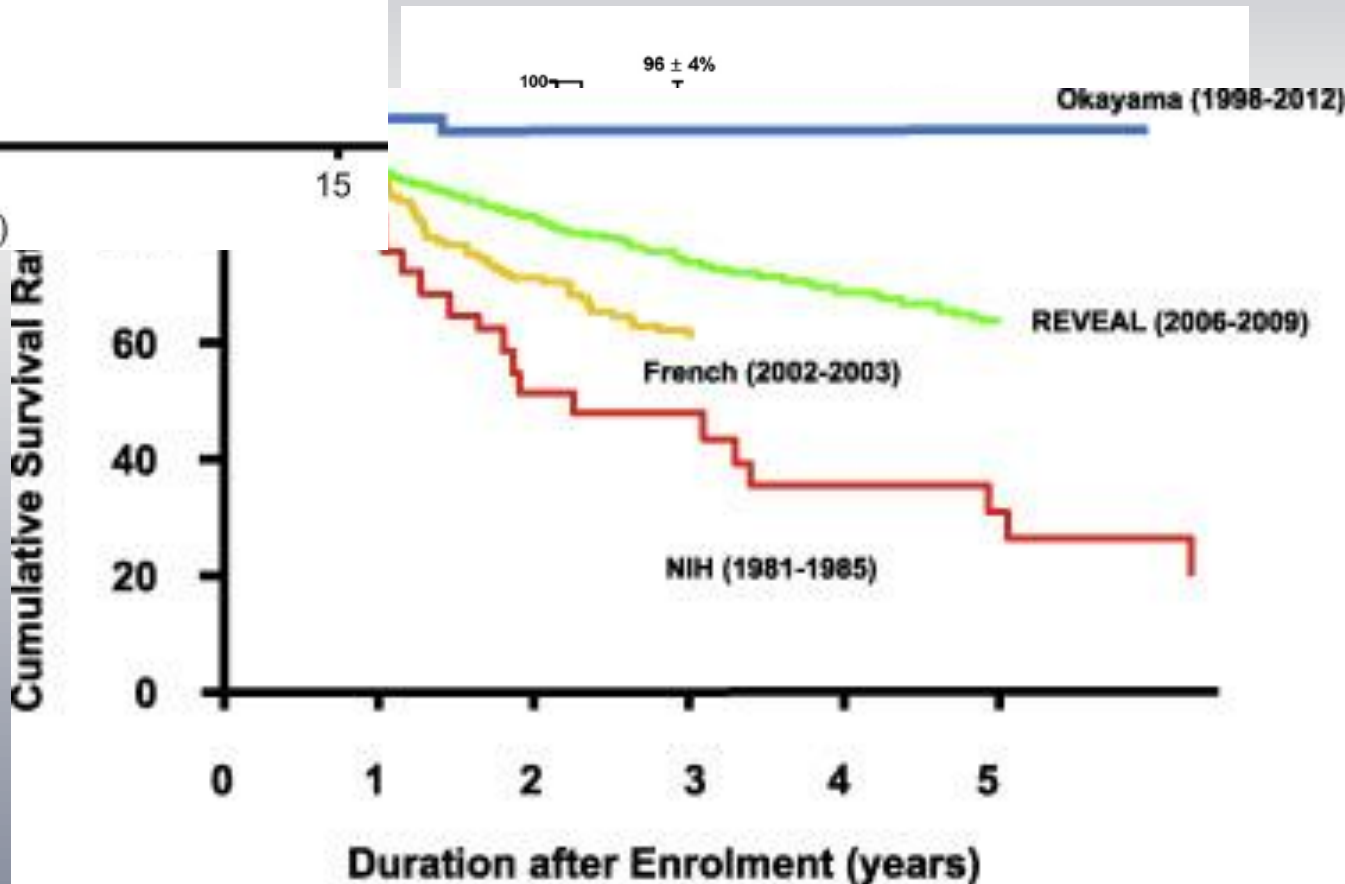


iPAH/HPAH vs. PAH-CHD

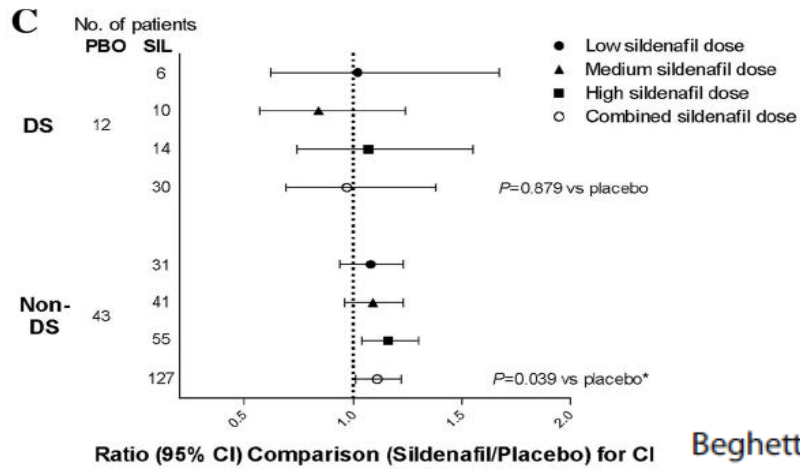
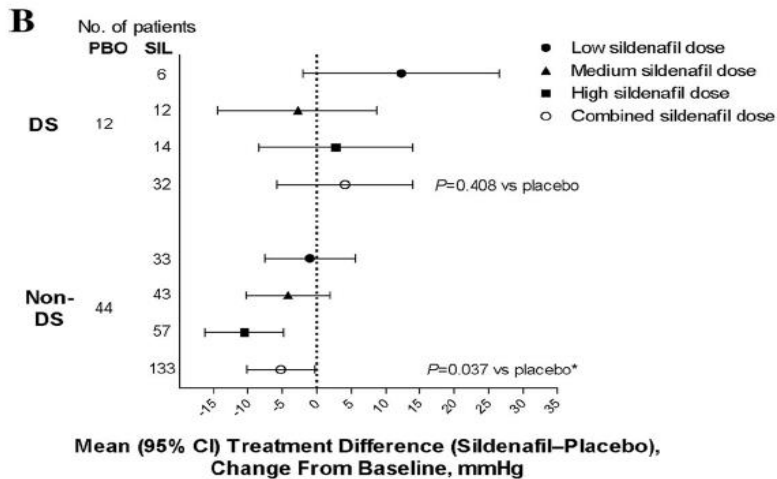
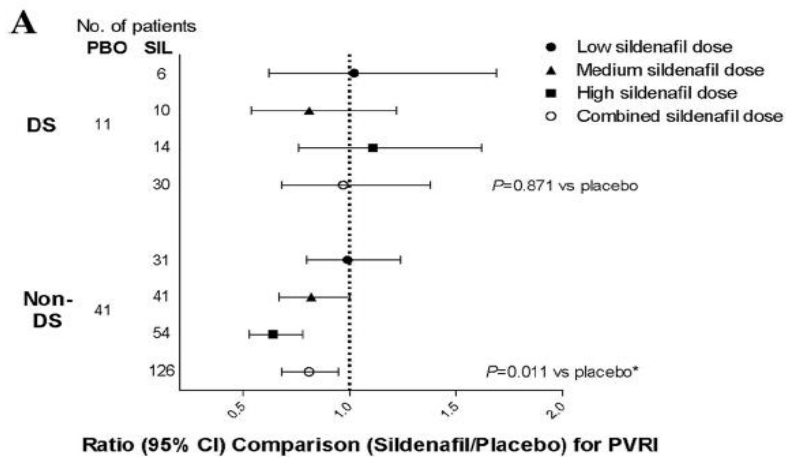




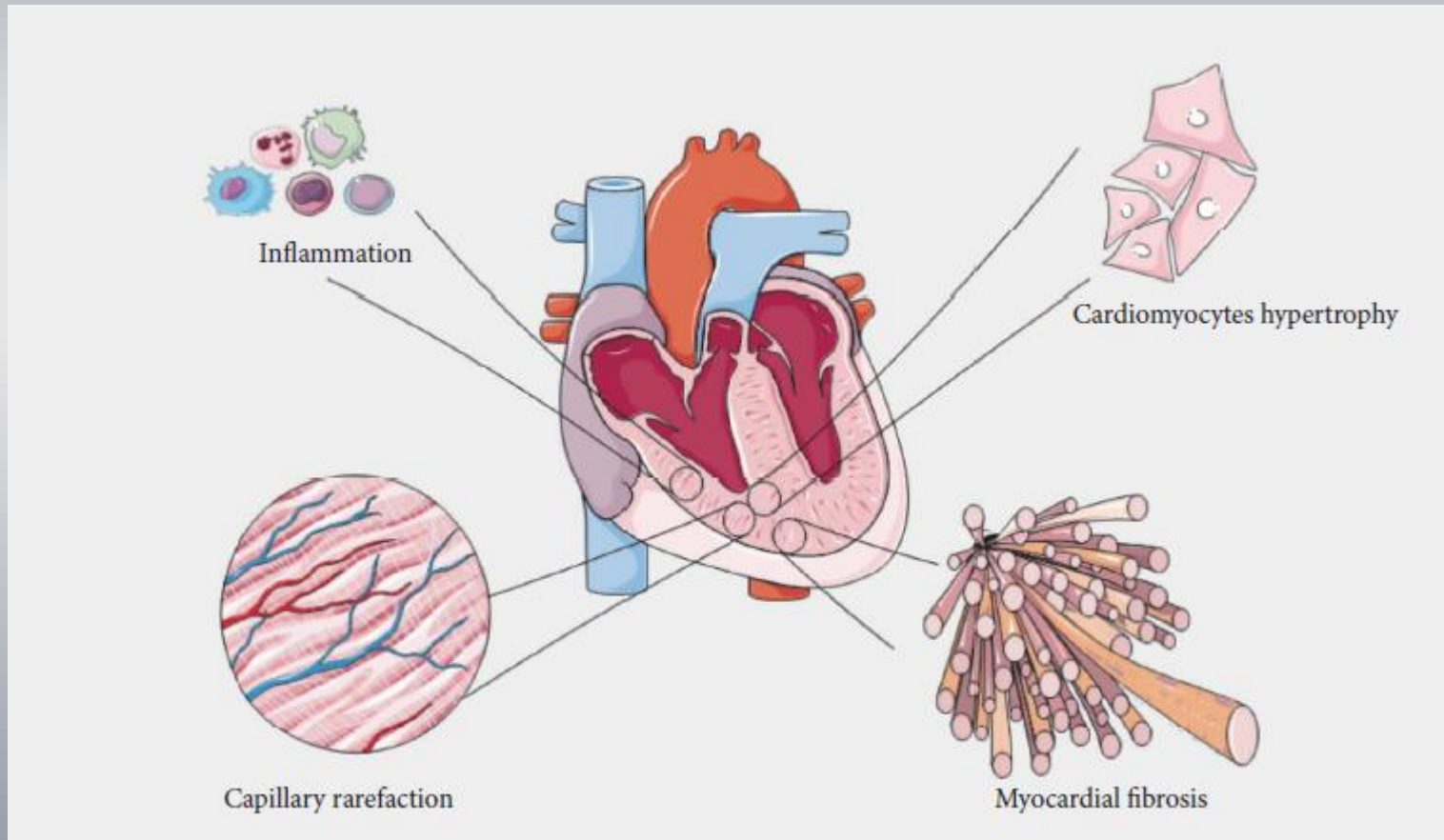
for pulmonary arte-
 nial heart disease
 nt for APAH-CHD
 'partial repair
 Data points are
 onths.



STARTS-1



ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ



Prenatal or developmental PH vascular disease

Perinatal pulmonary vascular maladaptation

Pediatric cardiovascular disease

Bronchopulmonary dysplasia

Isolated pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (isolated pediatric PAH)

Multifactorial pulmonary hypertensive vascular disease in congenital malformation syndromes

Pediatric lung disease

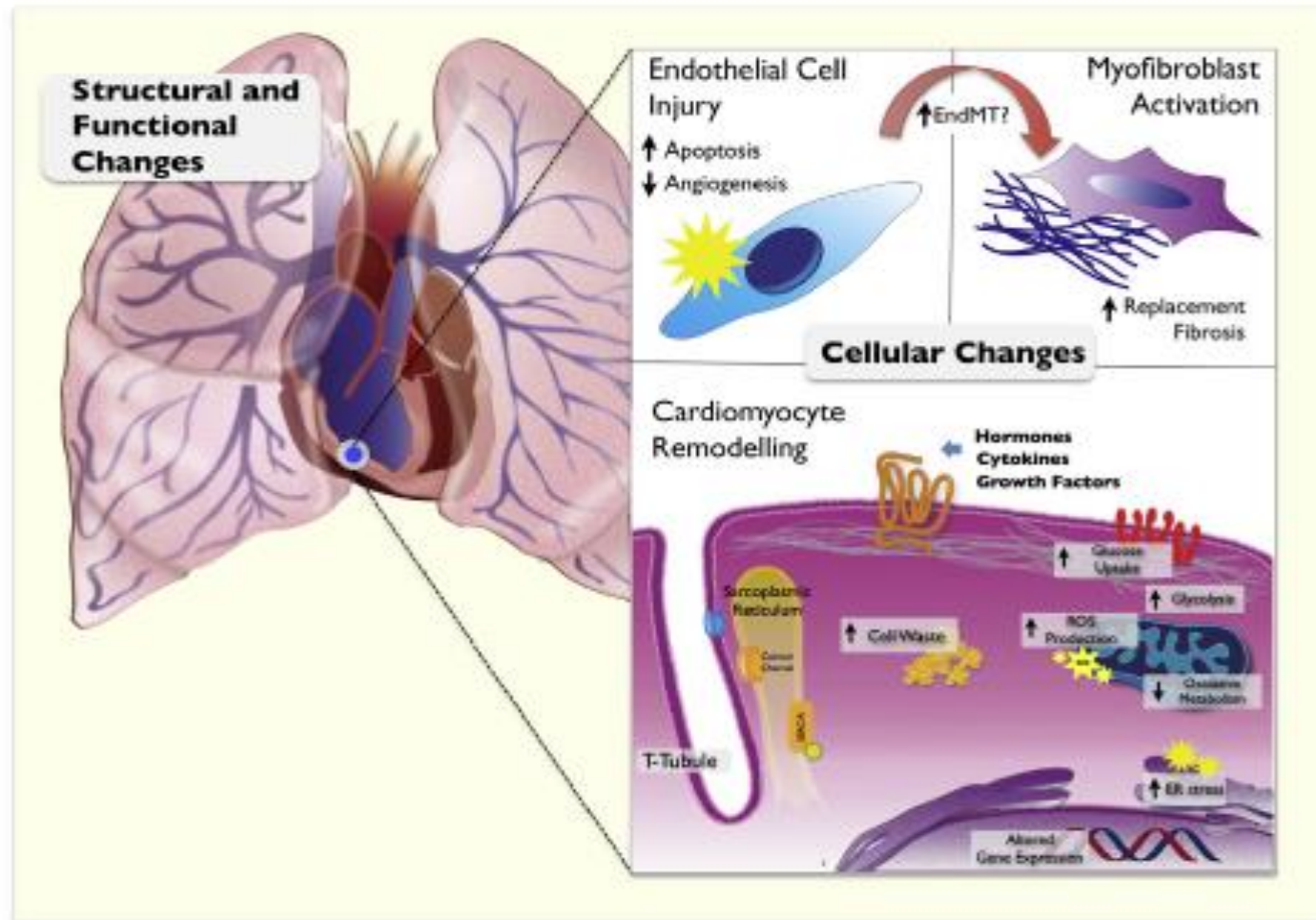
Pediatric thromboembolic disease

Pediatric hypobaric hypoxic exposure

Pediatric pulmonary vascular diseases associated with other system disorders

PAH indicates pulmonary arterial hypertension; and PHVD, pulmonary hypertensive vascular disease.

ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ



Σκευάσματα από το στόμα στην ΠΑΥ

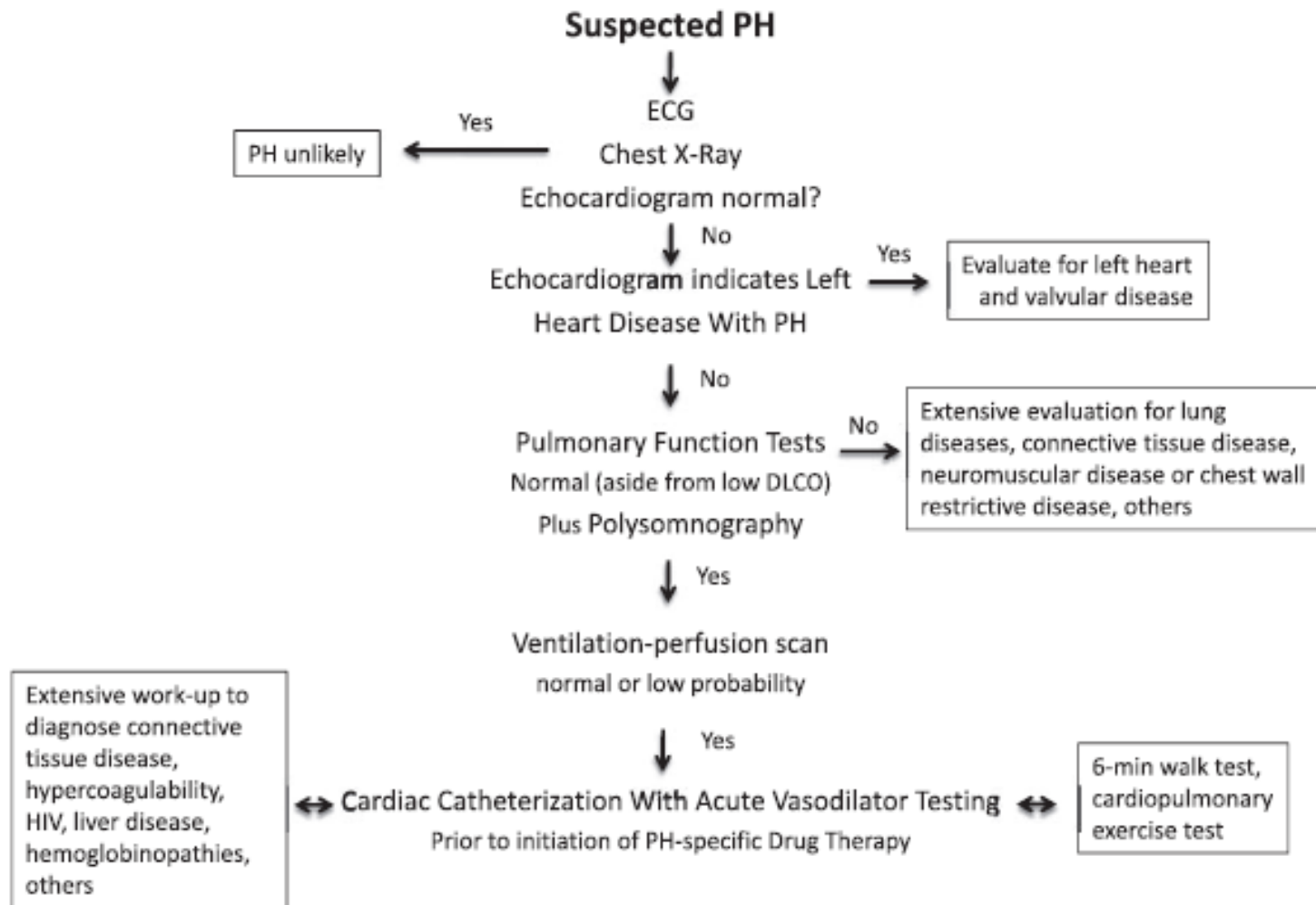
- **Σιλδεναφίλη** – αναστολέας φωσφοδιεστεράσης
- **Bosentan** – διπλός αναστολέας υποδοχέων ενδοθηλίνης
- **Ambrisentan** – διπλός αναστολέας υποδοχέων ενδοθηλίνης

CENTRAL ILLUSTRATION: Common Differences in the Etiologies of Pediatric and Adult Pulmonary Hypertension

Pediatric Pulmonary Hypertension (PH)	Pediatric and Adult PH	Adult PH
• Genetic syndromes • Persistent PH of the newborn • Bronchopulmonary dysplasia • Developmental abnormalities (Alveolar capillary dysplasia, congenital diaphragmatic hernia) • Left ventricular (LV) outflow tract obstruction • Glycogen storage disease	• Idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH) • Heritable PAH • Congenital heart disease – PAH • Connective tissue disease – PAH • Portopulmonary hypertension • Interstitial lung disease • Cardiomyopathies • Myocarditis • Connective tissue disease • Drug-induced (chemotherapy) • Chronic hemolytic anemia • Other conditions: Sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis <u>Pathophysiological events:</u> - Right ventricular (RV) hypertension - RV hypertrophy and maladaptation - RV dysfunction and failure - LV compression, LV underfilling - Low cardiac output syndrome - RV-LV interactions	• Drug-induced PAH • Chronic obstructive pulmonary disease • Sleep-disordered breathing (obstructive sleep apnea) • Chronic thromboembolic PH • Chronic exposure to high altitude – PH • Ischemic left heart disease • Chronic arterial hypertension • Chronic renal failure • Myeloproliferative disorders <u>Pathophysiological events:</u> - Alveolar hypoxia, respiratory acidosis - RV hypertension - LV systolic / diastolic dysfunction (heart failure with depressed ejection fraction / heart failure with preserved ejection fraction) - Postcapillary PH - Combined pre- and postcapillary PH

Hansmann, G. J Am Coll Cardiol. 2017;69(20):2551-69.

Pediatric PAH: Diagnostic Evaluation



ΠΑΥ οφειλόμενη σε συγγενείς καρδιοπάθειες

- Συνήθως οφειλόμενη σε μακροχρόνια μεγάλη αριστεροδεξιά διαφυγή που οδηγεί σε σταδιακή μη αναστρέψιμη αύξηση των πνευμονικών πιέσεων και αντιστάσεων (σύνδρομο Eisenmenger)
- Αποτελέσματα:
 - Δεξιοαριστερή διαφυγή
 - Κυάνωση
 - Ερυθροκυττάρωση



Table 3

Comparative Remodeling of Right Ventricle and Pulmonary Circulation in Patients With PAH: Main Cellular and Interstitial Features (19–22)

	Pulmonary Circulation	Right Ventricle
Differences		
Cellular changes	Resistance to apoptosis and aberrant proliferation (PAECs and PASMCs), hyperplasia, and migration (PASMCs)	Growth arrest apoptosis (CMs)
Microcirculation changes	Dysregulated angiogenesis	Decreased capillary density
Similarities		
Extracellular matrix	Increased interstitial fibrosis	Increased interstitial fibrosis
Mitochondrial remodeling	Decreased number abnormal shape and size, increased oxidative capacity	Decreased number abnormal shape and size, decreased oxidative capacity
Metabolic transformation	Glycolytic shift	Glycolytic shift
Controversies		
Inflammation	Increased mononuclear cells and inflammatory cytokines	Increased mast cells and inflammatory cytokines
Neurohormonal modulation	Increased ACE activity (PAECs); down-regulation of β_1 -adrenergic receptor (PASMCs)	Impairment of AT-R1 signaling pathway

Ταξινόμηση ΠΑΥ με ΣΚ

1. Σύνδρομο Eisenmenger

Μεγάλα καρδιακά ελλείμματα με αρχικά διαφυγή $L \rightarrow R$. προοδευτική $\uparrow$ ΠΑΑ και αναστροφή (διαφυγή $R \rightarrow L$), αμφίδρομη διαφυγή και κυάνωση

2. ΠΑΥ με επικρατούσα διαφυγή $L \rightarrow R$

- Διορθώσιμες
- Μη διορθώσιμες

Μέτρια προς μεγάλα ελλείμματα, ελαφρά προς μέτρια $\uparrow$ ΠΑΑ, κυρίως διαφυγή $L \rightarrow R$ χωρίς κυάνωση σε ηρεμία

3. ΠΑΥ με μικρά/συμπτωματικά ελλείμματα

Σοβαρή $\uparrow$ ΠΑΑ με μικρά καρδιακά ελλείμματα ($VSD < 1\text{cm}$ και $ASD < 2\text{cm}$ ηχωκαρδιογραφικά σε ενήλικες), μη ευθυνόμενα για τον βαθμό $\uparrow$ ΠΑΑ. Η κλινική εικόνα ομοιάζει πολύ την ιδιοπαθή ΠΑΥ. Σύγκλειση των ελλειμμάτων αντενδείκνυται

4. ΠΑΥ μετά από διόρθωση ελλείματος

ΠΑΥ μετά από διόρθωση ΣΚ είτε παραμένουσα αμέσως μετά τη διόρθωση ή αναπτυσσόμενη μήνες ή χρόνια αργότερα χωρίς σημαντικές υπολειπόμενες βλάβες



Lower Risk	Determinants of Risk	Higher Risk
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
No	Progression of symptoms	Yes
No	Syncope	Yes
	Growth	Failure to thrive
I,II	WHO functional class	III,IV
Minimally elevated	SBNP/ NTproBNP	Significantly elevated Rising level
	Echocardiography	Severe RV enlargement/ dysfunction Pericardial Effusion
Systemic CI >3.0 l/min/m ² mPAP/mSAP <0.75 Acute vasoreactivity	Hemodynamics	Systemic CI <2.5 l/min/m ² mPAP/mSAP >0.75 RAP >10 mm Hg PVR >20 WU·m ²

Table 2**Developmental Lung Diseases Associated With Pulmonary Hypertension**

Congenital diaphragmatic hernia

Bronchopulmonary dysplasia

Alveolar capillary dysplasia (ACD)

ACD with misalignment of veins

Lung hypoplasia ("primary" or "secondary")

Surfactant protein abnormalities

 Surfactant protein B (SPB) deficiency

 SPC deficiency

 ATP-binding cassette A3 mutation

 thyroid transcription factor 1/Nkx2.1 homeobox mutation

Pulmonary interstitial glycogenosis

Pulmonary alveolar proteinosis

Pulmonary lymphangiectasia

Διόρθωση ΣΚ με αριστεροδεξιές διαφυγές

Recommendations			Class ^a	Level ^b
PVRI (WU • m ²)	PVR (WU)	Correctable ^d		
<4	<2.3	Yes	Ila	C
>8	>4.6	No	Ila	C
4–8	2.3– 4.6	Individual patient evaluation in tertiary centres	Ila	C



Συστάσεις για ΠΑΥ από ΣΚ

Recommendations	Class ^a	Level ^b
<u>Bosentan</u> is recommended in WHO-FC III patients with Eisenmenger syndrome	I	B
<u>Other ERAs, PDE-5is and prostanoids</u> should be considered in patients with Eisenmenger syndrome	IIa	C
In the absence of significant haemoptysis, oral <u>anticoagulant</u> treatment may be considered in patients with PA thrombosis or signs of heart failure	IIb	C
The use of <u>supplemental O₂</u> therapy should be considered in cases in which it produces a consistent increase in arterial O ₂ saturation and reduces symptoms	IIa	C

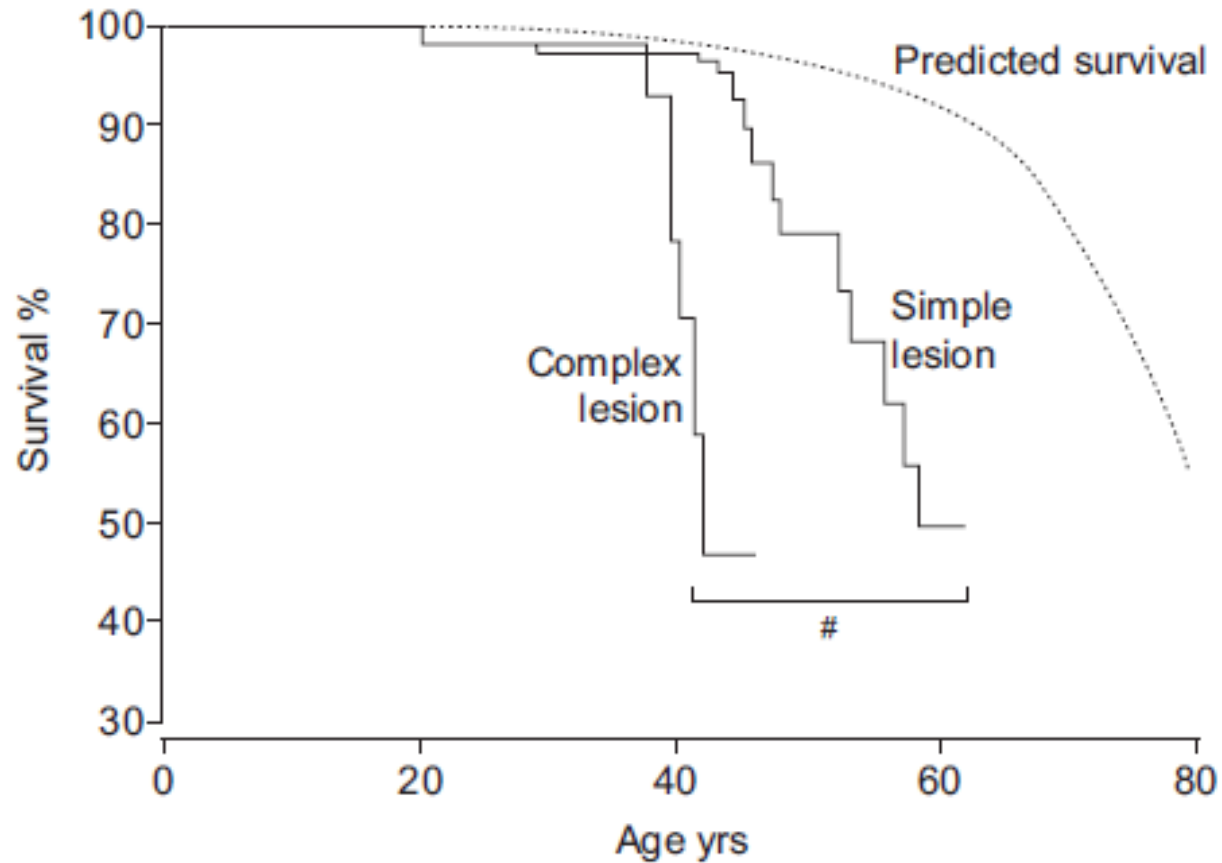
Recommendations	Class ^a	Level ^b
If symptoms of <u>hyperviscosity</u> are present, phlebotomy with isovolumic replacement should be considered, usually when the haematocrit is >65%	IIa	C
The use of supplemental <u>iron</u> treatment may be considered in patients with low ferritin plasma levels	IIb	C
<u>Combination</u> drug therapy may be considered in patients with Eisenmenger syndrome	IIb	C
The use of <u>CCBs</u> is not recommended in patients with Eisenmenger syndrome	III	C



ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΗΚΑ

Characteristics	Functional remodeled right ventricle	Dysfunctional remodeled right ventricle
<i>Morphology</i>		
Chambers size	Normal	Dilated (i.e., RV/LV > 0,6)
Free wall thickness	Thick (>5 mm)	Thin
IVS motion	Normal	End-diastolic bowing in the left ventricle
Pericardial effusion	Absent or minimal	Moderate to important
CHD common features	Coarse trabeculation	
	Hypertrophied and muscular moderator band	
	Abnormal tricuspid septal leaflet insertion (mitral valve proximity)	
<i>Function</i>		
RVEF	Preserved	Decreased
Contractility	Hypercontractility	Decreased
Cardiac index	Preserved	Decreased
RV-arterial coupling	Preserved	Bad prognosis < 2 l/min/m ²
Rhythm	Mostly preserved	Uncoupling
CHD common features	Arrhythmias	
<i>Metabolic features</i>		
Mitochondria	Adapted sizes and shapes	Small, abnormal shapes, clustered
Mitochondrial function	Increased	Decreased
mROS production	Continuous and Low	High accumulation
Signaling pathway	Down-regulation of p53	Up-regulation of p53
Energetic substrates	Up-regulation of HIF1 α -VEGF pathway	Inhibition of HIF1 α -VEGF pathway
	Carbohydrates > fatty acids	Total substrates deprivation
	High use of PDK4, Glut1 = glycolytic shift	Energy starvation = reversed glycolytic shift
<i>Cellular and Tissular features</i>		
Myocytes	Hypertrophied	?
Capillary density	Increased	Rarefaction
Ischemia	Present	
	With role of CHD-associated coronary malformations	Present
Fibrosis	Absent	Present

ΕΠΙΒΙΩΣΗ EISENMENGER



① RISK FACTORS AND ASSOCIATED CONDITIONS

Collagen Vascular Disease
Congenital Heart Disease
Portal Hypertension
HIV Infection
Drugs and Toxins
Pregnancy

SUSCEPTIBILITY

Abnormal *BMPR2* Gene
Other Genetic Factors

② VASCULAR INJURY

Endothelial Dysfunction

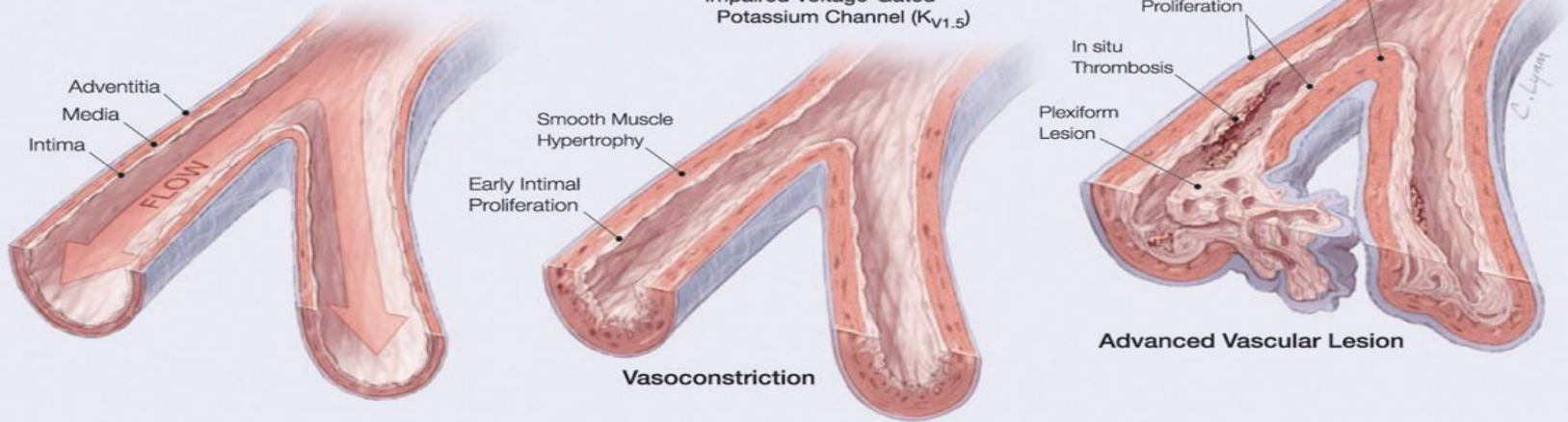
↓ Nitric Oxide Synthese
↓ Prostacyclin Production
↑ Thromboxane Production
↑ Endothelin 1 Production

Vascular Smooth Muscle Dysfunction

Impaired Voltage-Gated Potassium Channel ($K_{V1.5}$)

③ DISEASE PROGRESSION

Loss of Response to Short-Acting Vasodilator Trial



NORMAL

REVERSIBLE DISEASE

IRREVERSIBLE DISEASE

(A) CONTROL

14:34:41 0001
04/22/2011

1 mm

(B) PAH

13:03:35 0001
01/05/2011

1 mm

ΠΑΥ οφειλόμενη σε συγγενείς καρδιοπάθειες

