

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΟΥ 3 ΚΑΙ 4

Χ. Παλιούρας¹, Θ. Χαβιάτσος², Φ. Λαμπριανού¹, Ν. Παπαγιάννης², Γ. Ντέτσκας¹, Κ. Ρούφας¹, Ν. Καρβουνιάρης¹, Γ. Απέρης¹, Ε. Αναστασάκης³, Π. Αληβάνης¹

Νεφρολογική Κλινική Γ.Ν.Ρόδου¹, Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Ρόδου², MTN Γ.Ν. Κω³

Εισαγωγή: Η πνευμονική υπέρταση είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΝ τελικού σταδίου και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, συμβάλλοντας στην αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Η υπερογκαιμία, η αναιμία και η υπερδυναμική κυκλοφορία λόγω της αρτηριο-φλεβικής επικοινωνίας αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες που αυξάνουν χρονίως το φορτίο έργου των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια [2]. Σε πιο πρώιμα στάδια ΧΝΝ, τα δεδομένα όσον αφορά τη συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης, τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς καθώς και τη πιθανή σχέση με άλλους δείκτες νεφρικής βλάβης είναι περιορισμένα.

Σκοπός: Η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και διαφόρων βιοχημικών παραμέτρων νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 33 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 (eGFR 60-15 ml/min/1,73 m²), 16 άνδρες και 17 γυναίκες μέσης ηλικίας 74,4 ± 6,9 χρόνων. Η πρωτοπαθής νεφρική νόσος ήταν διαβητική νεφροπάθεια σε 14, υπερτασική νεφροσκλήρυνση σε 8 και άγνωστη ή άλλης αιτιολογίας στους υπόλοιπους. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καλή συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας (EF>55%) και απουσία άλλου αιτίου πνευμονικής υπέρτασης. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας (EF<55%), χρόνιας παρεγχυματικής ή αγγειακής νόσου ή νοσήματος του συνδετικού ιστού. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, η φαρμακευτική αγωγή, αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι (Hb, φερριτίνη, κρεατινίνη, CRP, λευκωματουρία). Η λευκωματουρία υπολογίστηκε μετά από συλλογή ούρων 24ώρου και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση 4 μεταβλητών MDRD. Ο υπολογισμός της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAPs) έγινε αναίμακτα με την τεχνική Doppler και χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη εξίσωση του Bernoulli: PAPs=4 Vmax²+10 mmHg, όπου Vmax: η μέγιστη ταχύτητα της ανεπάρκειας τριγλώχινος. Τιμές PAPs>35 mmHg θεωρήθηκαν παθολογικές. Επίσης μετρήθηκαν το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (EF), η καρδιακή παροχή CO (L/min), τα κύματα E, E', Sa (RV) (cm/sec) και ο λόγος E/E'. Συσχετίστηκαν οι διάφορες καρδιακές και βιοχημικές παράμετροι στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με simple regression analysis και συγκριτικά μεταξύ ασθενών με και χωρίς πνευμονική υπέρταση με τη student t-test for unpaired samples.

Αποτελέσματα: Οι 13 από τους 33 ασθενείς που μελετήθηκαν, 4 άνδρες και 9 γυναίκες μέσης ηλικίας 76,2 ετών, εμφάνισαν τιμές PAPs>35 mmHg (ομάδα υψηλής PAP). Οι υπόλοιποι 20 ασθενείς, 12 άνδρες και 8 γυναίκες μέσης ηλικίας 73,2 ετών, παρουσίασαν φυσιολογικές τιμές (ομάδα φυσιολογικής PAP).

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο επίπεδο του eGFR και το βαθμό της PAPs (r=0,34, p<0,04). Ειδικότερα, οι ασθενείς στην ομάδα υψηλής PAP παρουσίαζαν σημαντικά (p<0,04) χαμηλότερο επίπεδο νεφρικής λειτουργίας (eGFR 28,5 ± 9,9 ml/min/1,73 m²) σε σχέση την ομάδα της φυσιολογικής PAP (eGFR 37,9 ± 14,4 ml/min/1,73), (πίνακας 1).

Όπως αναμένονταν, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην τιμή της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας ανάμεσα στις 2 ομάδες (41,7 ± 8,9 mmHg vs 20,2 ± 8 mmHg, στην ομάδα της υψηλής και της φυσιολογικής PAP αντίστοιχα, p<0,0001). Αντίθετα οι υπόλοιποι καρδιακοί δείκτες Sa (RV), E/E' και CO δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά (πίνακας 2).

Όσον αφορά τις υπόλοιπες βιοχημικές παραμέτρους παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο λευκωματουρίας στην ομάδα της υψηλής PAP συγκριτικά με τους ασθενείς της φυσιολογικής PAP (827 ± 974 mg/24h vs 330 ± 370mg/24h αντίστοιχα, p<0,004) (γράφημα). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PAPs και λευκωματουρίας (p<0,04).

Αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα Hb, φερριτίνης και CRP ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των 2 ομάδων ασθενών

	Υψηλή PAP	Φυσιολογική PAP	p
Αριθμός ασθενών(%)	13 (39%)	20 (61%)	
Φύλο (Α/Γ)	4 Α/9 Γ	12 Α/8 Γ	
Μέση ηλικία (έτη)	76,2 ± 5,8	73,2 ± 7,5	
eGFR(ml/min)	28,5 ± 9,9	37,9 ± 14,4	<0,04
BMI (kg/m ²)	27 ± 3,7	28,4 ± 5,3	N.S.

Πίνακας 2. sPAP και υπόλοιποι καρδιακοί δείκτες στις 2 ομάδες ασθενών

	Υψηλή PAP	Φυσιολογική PAP	p
sPAP (mmHg)	41,7 ± 8,9	20,2 ± 8	<0,0001
Sa (RV) (cm/sec)	17,4 ± 6,8	16,6 ± 5	N.S.
E/E'	6,8 ± 3,9	5,9 ± 5,3	N.S.
CO (L/min)	6 ± 7,7	4,8 ± 1,5	N.S.

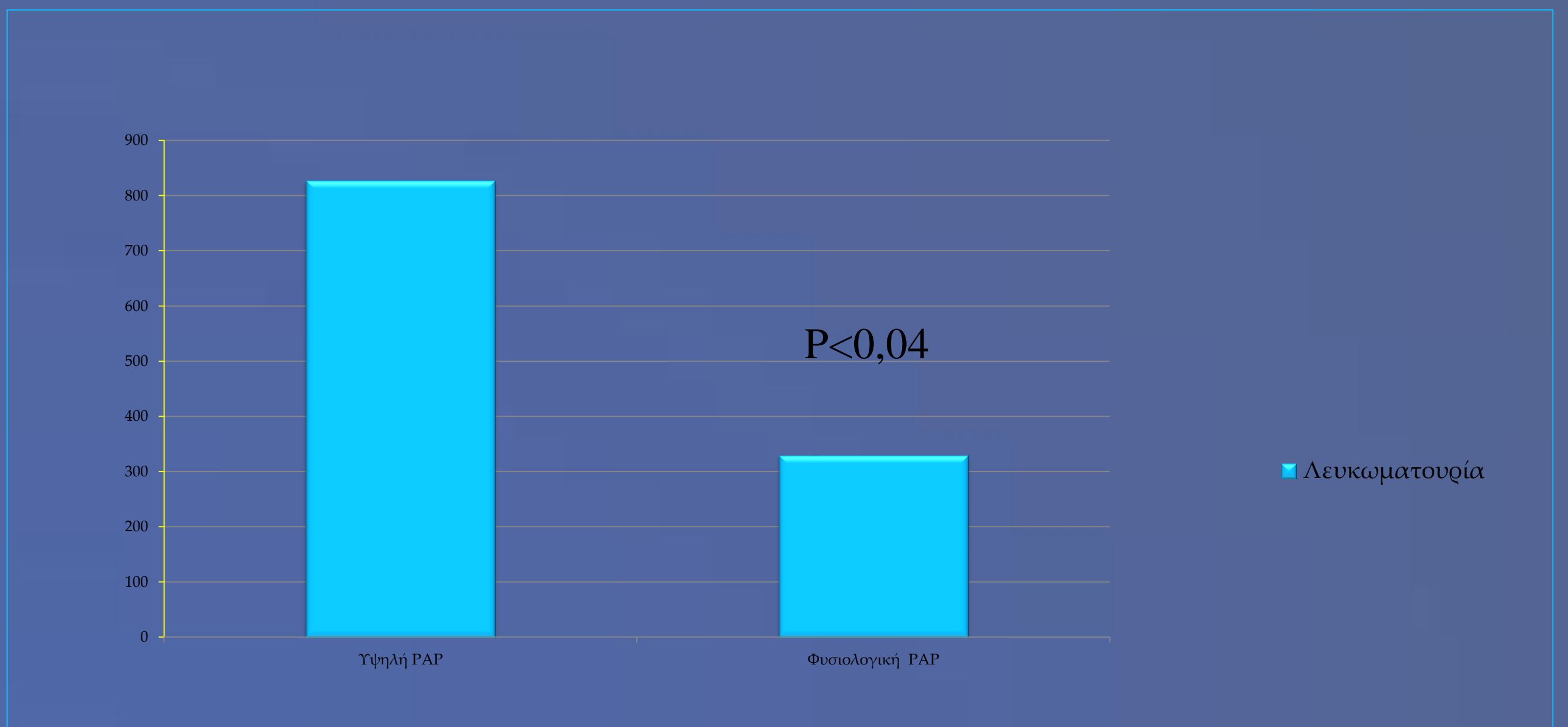
Συζήτηση: Η πνευμονική υπέρταση διακρίνεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή επί παρουσίας διαφόρων νοσημάτων (π.χ. νοσήματα συνδετικού ιστού, δυσλειτουργίας των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, χρόνια αποφρακτικά ή περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα) και ταξινομείται σε 5 κατηγορίες ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο [3]. Ο ορισμός της πνευμονικής υπέρτασης προϋποθέτει μέση τιμή πίεσης στην πνευμονική αρτηρία ≥25 mmHg σε ηρεμία, μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων [4]. Εναλλακτικά, η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία μπορεί να εκτιμηθεί με Doppler ηχοκαρδιογράφημα και τη χρήση της τροποποιημένης εξίσωσης του Bernoulli [5].

Ο επιπολασμός της πνευμονικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται σε ~5% [6]. Στη ΧΝΝ η συχνότητα είναι αυξημένη και κυμαίνεται από 9-39% σε ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου και 18,8-68,8% σε ασθενείς τελικού σταδίου [2]. Στη μελέτη μας ο επιπολασμός είναι 39% (13/33).

Η ΧΝΝ ταξινομείται στην 5η κατηγορία των νοσημάτων που συνοδεύονται από πνευμονική υπέρταση [3]. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μορφές πνευμονικής υπέρτασης πολυπαραγοντικής ή αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο επίπεδο του eGFR και το βαθμό της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Η προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας συνοδεύεται από την εμφάνιση επιπλοκών όπως η κατακράτηση υγρών, η αναιμία και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που επιβαρύνουν χρονίως τη λειτουργία των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, συμβάλλοντας στην εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης [2].

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PAPs και του βαθμού της λευκωματουρίας. Παρόμοια συσχέτιση έχει αναφερθεί σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας [7]. Η λευκωματουρία αποτελεί δείκτη νεφρικής νόσου και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας [8]. Ένας κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός θα μπορούσε να εξηγήσει τη συσχέτιση αυτή. Η πνευμονική αγγειοσύσπαση λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου αποτελεί πρώιμο παθογενετικό μηχανισμό της πνευμονικής υπέρτασης. Η διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνη 1) και αγγειοδιασταλτικών (NO, προστακυκλίνη) ενδοθηλιακών παραγόντων οδηγεί σε έντονη αγγειοσύσπαση των πνευμονικών τριχοειδών και αρτηριολίων [9]. Σε κλινικές μελέτες η εμφάνιση μικρολευκωματινυρίας συνοδεύεται από διαταραγμένη λειτουργία του ενδοθηλίου τόσο σε διαβητικούς [10] όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς [11]. Επιπρόσθετα, η βαριά λευκωματουρία έχει συσχετιστεί με μειωμένη δραστηριότητα του NO [12] και αυξημένα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθύλαργινίνης (ADMA) [13], ενός ενδογενούς αναστολέα της σύνθεσης του NO. Συνεπώς, η εμμένουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκδηλώνεται με προοδευτικά αυξανόμενη απώλεια λευκώματος από το σπείραμα και παράλληλα με έντονη αγγειοσύσπαση της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας θα μπορούσε να εξηγήσει τη σχέση ανάμεσα στην επιδείνωση της ΧΝΝ και της πνευμονικής υπέρτασης.

Συμπεράσματα: Από τη μελέτη μας επιβεβαιώνεται ότι η πνευμονική υπέρταση αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου. Φαίνεται ότι η βαρύτητα της είναι ανάλογη του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας και συσχετίζεται με το επίπεδο της λευκωματουρίας όμως περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση αυτή και να αποσαφηνίσουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία.



Βιβλιογραφία:

- Yigla M, Fruchter O, Aharanson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75: 969-975
- Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R et al. Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(4): 612-622
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl 25): D34-D41
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl 1): S55-S66
- Rudski LG, Lai WW, Afila J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 7: 685-713
- Lam CS, Borlaug BA, Kane GC. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; 119: 2663-2670
- Ataga KI, Brittain JE, Moore D et al. Urinary albumin excretion is associated with pulmonary hypertension in sickle cell disease: Potential role of soluble Fms-like tyrosine kinase-1. *Eur J Haematol* 2010; 85(3): 257-263
- Agrawal V, Marinescu V, Agrawal M et al. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6(4): 301-311
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S13S-S24S
- Stehouwer CDA. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: State of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 778-781
- Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM et al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction-The Hoorn Study. *Kidney Int* 2004; 66 (Suppl 92): S42-S44
- Wever RM, Luscher TF, Cosentino F et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis and endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 388-395