

Πνευμονική Υπέρταση: Εισαγωγή - Γενικές Έννοιες

Μίλτος Π. Βασιλείου

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας

Περίληψη: Επιχειρείται μία εισαγωγή στην επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και την παθοφυσιολογία της Πνευμονικής Υπέρτασης. Στο παρόν κείμενο δεν περιλαμβάνεται η περιγραφή των σχημάτων, που συγκροτούν τη θεραπευτική φαρέτρα κατά την Πνευμονική Υπέρταση, ειδικότερα της ιδιοπαθούς, που αποτελεί αντικείμενο ξεχωριστής εισήγησης.

Εισαγωγή

Η εφαρμογή της υπερηχογραφίας στην καθημερινή κλινική πρακτική της καρδιολογίας έχει καταστήσει κατά τις πρόσφατες 10ετίες την Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) πολύ περισσότερο προσπελάσιμη και αναγνωρίσιμη. Αν και η νόσος πιθανότατα πρωτοπεριγράφηκε από τον Γερμανό ιατρό Ernst Von Romberg ως «πνευμονική αγγειακή σκλήρυνση» (νεκροτομικό εύρημα), η μεγάλη στροφή στη διαγνωστική της προσέγγιση ταυτίζεται με την εμφάνιση κατάλληλων και εξειδικευμένων θεραπευτικών εργαλείων και ειδικότερα της ενδοφλέβιας εποπροστενόλης το 1995. Ο όρος Πνευμονική Υπέρταση αναφέρεται στην αύξηση της πίεσης του αίματος, όταν αυτή μετράται μέσα στις Πνευμονικές Αρτηρίες. Είναι λοιπόν προφανές, ότι η αναγνώριση της ΠΥ δε συνιστά ειδική διάγνωση, αλλά απλή παρατήρηση, που επιβάλλει την εφαρμογή διαγνωστικής στρατηγικής, ώστε να φωτισθεί το κλινικό πλαίσιο της παρουσίας της, μετά από την κατάλληλη προσέγγιση του αιμοδυναμικού της προφίλ.

Ουσιαστικά είναι νόσος με άγνωστη επίπτωση στο γενικό πληθυσμό, ενώ ποικίλλουσα θεωρείται η επίπτωση σε νοσολογικές καταστάσεις σχετιζόμενες με ΠΥ. Εκτιμήσεις για την επίπτωση της ιδιοπαθούς και της οικογενούς ΠΥ φτάνουν στο 1-2 ανά εκατομύριο γενικού πληθυσμού και από αυτούς 6% σχετίζονται με οικογενή εμφάνιση της νόσου. 2-4% των πασχόντων από πυλαία υπέρταση μπορεί να αναπτύξουν ΠΥ και 0.1-0.6% των πασχόντων από AIDS. Με υψηλή διακύμανση καταγράφεται η επίπτωση της ΠΥ σε παθήσεις του συνδετικού ιστού. 2-50% αναφέρεται στο σκληρόδερμα, 10-45% σε μικτή νόσο του συνδετικού ιστού και 1-14% σε Ερυθρηματώδη Λύκο. Η χρήση των αντι-ορεξιόνων στιγματίζει την ιστορία της νόσου και οδηγεί στην πρώτη παγκόσμια συνάντηση με θέμα την ΠΥ στην Γενεύη το 1973. Fenfluramine, dexfenfluramine και diethylpropion προδιαθέτουν σε μεγαλύτερη επίπτωση ΠΥ, σχετιζόμενη με τη διάρκεια λήψης τους.

25 χρόνια μετά (1998) παραγματοποιείται η δεύτερη παγκόσμια συνάντηση για την ΠΥ με εμπλουτισμένα δεδομένα από την κλινικοεργαστηριακή έρευνα, αλλά και τη θεραπευτική παρέμβαση (ενδοφλέβια εποπροστενόλη). Η συνάντηση της Βενετίας το 2003, που απολήγει στην πιο σύγχρονη ταξινόμηση των παθολογικών αιτίων των σχετιζόμενων με τη νόσο, συμπυκνώνει και ενσωματώνει την εν τω μεταξύ πρόοδο της παθοφυσιολογίας της νόσου. Το ενδιαφέρον διαφορετικών κλάδων της επιστη-

μονικής κοινότητας για την ΠΥ και ειδικότερα της επιδημιολογίας, της μοριακής βιολογίας και της γενετικής είναι συνεχώς αυξανόμενο.

Η εμφάνιση των θεραπευτικών σχημάτων εναντίον της ΠΥ αλλάζει το προσδόκιμο επιβίωσης, της οποίας η διάμεση τιμή πριν την εμφάνισή τους ήταν μόλις 2.8 έτη. Τα τελευταία χρόνια οι θεραπευτικοί παράγοντες για την ΠΥ καθορίζουν και το ιστορικό ημερολόγιο της νόσου.

Επιγραμματικά η ιστορική διαδρομή των σημαντικότερων διαγνωστικών και θεραπευτικών σταθμών της ΠΥ περιλαμβάνονται στον πίνακα 1.

Αιμοδυναμική της Πνευμονικής κυκλοφορίας

Πρέπει να τονισθεί εξ αρχής ότι η αναλυτική προσέγγιση του αιμοδυναμικού προφίλ της πνευμονικής κυκλοφορίας συνεπάγεται επεμβατική εκτίμηση μετά από καθετηριασμό της δεξιάς κοιλίας. Η εφαρμογή της υπερηχογραφίας έχει επιφέρει ουσιαστικότητα διευκόλυνση της συχνότερης κλινικής παρακολούθησης των πασχόντων από ΠΟΥ, αλλά παρά την υψηλή -σε κάποιες ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις- συσχέτιση των ευρημάτων της με την αιματική ποσοτική διάγνωση, δεν την υποκαθιστά. Εκφεύγει του παρόντος η περιγραφή των εγγενών μειονεκτημάτων της υπερηχογραφικής (U/S) αξιολόγησης της ΠΥ. Αντίθετα, πρέπει να υπογραμμισθεί η υψηλή κλινική της χρησιμότητα.

Το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο χαρακτηρίζεται ως σύστημα χαμηλών πιέσεων και υψηλών χωρητικών εφεδρειών, εξαιτίας της φτωχότερης παρουσίας λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα αρτηριών και αρτηριδίων, συγκριτικά προς το συστηματικό αγγειακό δίκτυο. Έτσι εξασφαλίζονται υψηλή διατασιμότητα (compliance), αλλά και χαμηλή αντίσταση (resistance) της πνευμονικής κυκλοφορίας, που απολήγουν σε μία εξόχως χαμηλή τιμή ανάσχεσης (εμπέδησης-impedance) του δικτύου. Κάτω από αυτούς τους όρους ιστικής συγκρότησης το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο συνεπάγεται χαμηλές απαιτούμενες τιμές αγωγών πιέσεων. Γι' αυτό, ως ΠΥ, έστω και κατά σύμβαση, ορίζεται η υπέρβαση της τιμής των 25 mm Hg εν ηρεμία και των 30 mm Hg κατά την άσκηση μέσα στην Πνευμονική Αρτηρία.

Γενικά, η ΠΥ μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές των πνευμονικών αρτηριών (προ-τριχοειδική), των πνευμονικών φλεβών (μετα-τριχοειδική), σε αυξημένη καρδιακή παροχή ή σε συνδυασμό των παραπάνω. Η παραπάνω διαγνωστική διάκριση αποτελεί έκφραση διαφορετικού παθολογοανατομικού ή και λειτουργικού υποστρώματος και έχει ουσιαστικές θεραπευτικές προεκτάσεις, τόσο για την επιλογή, όσο -αντίστροφα- και για την αποφυγή σχη-

1891: Ernst Von Romberg : Αγγειακή Πνευμονική σκλήρυνση
 1973: 1η Διεθνής συνάντηση για την ΠΑΥ (Γενεύη).
 1995: Αποδοχή της εποπροστενόλης ως ΕΦ αγωγή κατά της ΠΑΥ.
 1997: Απόσυρση των αντιορεξιόνων (Fenfluramine / Dexdendluramine) ως ένοχων για ΠΑΥ.
 1998: 2η Διεθνής συνάντηση για την ΠΑΥ.
 2001: Αποδοχή του Bosentan (1ου per os φαρμάκου-αναστολέα των υποδοχέων ενδοθηλίνης).
 2002: Αποδοχή του treprostiniil για συνεχή ΥΔ χορήγηση.
 2003 : 2η Διεθνής συνάντηση για την ΠΑΥ.
 2005: Αποδοχή του Sildenafil (αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης⁵).
 2007: αποδοχή sistaxentan, ambrisentan.
 2008: 4η Διεθνής συνάντηση για την ΠΑΥ.

Πίνακας 1.

«Ημερολόγιο» της Πνευμονικής Υπέρτασης

μάτων.

Η προ-τριχοειδική ΠΥ έχει καθιερωθεί ως Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ). Το αιμοδυναμικό προφίλ της ΠΑΥ χαρακτηρίζεται από φυσιολογικές τιμές Πνευμονικής Φλεβικής Πίεσης (ΠΦΠ), όπως αυτή περιγράφεται από τη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (Pulmonary Capillary Wedge Pressure-PCWP), που στην περίπτωση αυτή δεν υπερβαίνει τα 15 mm Hg. Η παρουσία μίας υψηλής μέσης Πνευμονικής Αρτηριακής Πίεσης (mean Pulmonary Arterial Pressure mPAP) συνεπάγεται υψηλότερη κλίση πίεσης (mPAP-PCWP) για την ευόδωση μίας φυσιολογικής καρδιακής παροχής (Cardiac Output - CO). Αυτόνοτητα, προκύπτει ότι η Πνευμονική Αγγειακή (Αρτηριακή) Αντίσταση (Pulmonary Vascular Resistance-PVR) θα είναι αυξημένη, αφού: $PVR=(mPAP-PCWP)/CO$.

Παρότι η αυξημένη PVR περιγράφει την οντότητα της ΠΥ, το άμεσα μετρούμενο μέγεθος είναι η πίεση του αίματος. Μία τιμή $PVR > 3$ U Woods, θεωρείται αυξημένη και καταδεικτική ΠΥ. Τα δημογραφικά δεδομένα παλιότερων καταγραφών των περιστατικών πρωτοπαθούς ΠΑΥ (σήμερα ιδιοπαθής ΠΑΥ) για το NIH περιλάμβαναν τιμές mPAP: 60 ± 18 mm Hg, Καρδιακό δείκτη: 2.3 ± 0.9 l/min/m² και PCWP: 8 ± 4 mm Hg (1987).

Όταν η ΠΥ συνδυάζεται με αυξημένη PCWP, η διαπνευμονική κλίση πίεσης (mPAP-PCWP) μπορεί να είναι φυσιολογική και αυτό είναι χαρακτηριστικό αιμοδυναμικό εύρημα της μετα-τριχοειδικής ή φλεβικής πνευμονικής υπέρτασης. Στην περίπτωση αυτή αυξημένη είναι η αντίσταση στην αιματική ροή σε οποιοδήποτε σημείο μετά τα πνευμονικά τριχοειδή (πνευμονικές φλέβες, αριστερός κόλπος, αριστερά κοιλία, συστηματική κυκλοφορία). Είναι, λοιπόν, πιθανή μία φυσιολογική τιμή PVR, ενώ αυξημένη είναι η ολική πνευμονική αγγειακή αντίσταση (Total Pulmonary Resistance - TPR) και το έργο της δεξιάς κοιλίας.

Διάφορες καταστάσεις μπορεί να συνδυάζονται με αυξημένη καρδιακή παροχή, όπως πυρετός, αναιμία, θυρεοτοξίκωση ή αρτηριφλεβικές παρακάμψεις. Εντούτοις, η παρουσία ΠΥ μόνον εξαιτίας αυξημένου CO είναι μάλλον σπάνια, εξαιτίας της χαμηλής εμπέδησης του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, αλλά και της εύκολης ενεργοποίησης λειτουργικά αδρανών κλάδων του (recruitment).

Η Ταξινόμηση της Βενετίας

Η ανάγκη αναγνώρισης του κλινικού υποστρώματος της ΠΟΥ με σκοπό την πιο εύστοχη δυνατή επιλογή θεραπευτικού σχήματος οδήγησε τους ειδικούς της ΠΥ στη συμφωνία κατηγοριοποίησης της ΠΥ, στη Βενετία το

2003 και η οποία περιλαμβάνεται στον πίνακα 2. Η κατηγοριοποίηση αυτή στηρίζεται σε παθολογοανατομικά δεδομένα, κλινική εικόνα, αιμοδυναμικό προφίλ και θεραπευτική απόληξη της νόσου.

1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

1.1 Ιδιοπαθής

1.2 Οικογενής

1.3 Σχετιζόμενη με:

1.3.1. Κολλαγονική Αγγειακή νόσο.

1.3.2. Συγγενή Α-Δ παράκαμψη.

1.3.3. Πυλαία υπέρταση

1.3.4. AIDS

1.3.5. Φάρμακα και τοξίνες

1.3.6. Άλλα αίτια (διαταραχές θυρεοειδή, νόσος αποταμίευσης γλυκογόνου, Νόσο Gaucher, κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, αιμοσφαιρινοπάθειες, χρόνιες μυελοεμφυλιστικές νόσους, σπληνεκτομή).

1.4. Σχετιζόμενη με σημαντική φλεβική ή τριχοειδική συμμετοχή.

1.4.1. Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος.

1.4.2 Πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση.

1.5. Επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού

2. Πνευμονική υπέρταση με αριστερή καρδιακή νόσο.

2.1. Αριστερή κοιλιακή ή κοιλιακή νόσος

2.2. Αριστερή βαλβιδική νόσος.

3. ΠΥ σχετιζόμενη με πνευμονικές νόσους ή/και υποξαιμία

3.1. Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.

3.2. Διάμεση πνευμονοπάθεια.

3.3. Αναπνευστικές διαταραχές ύπνου.

3.4. Διαταραχές κυψελιδικού αερισμού (υποαερισμός).

3.5. Χρόνια έκθεση σε μεγάλο ύψος.

3.6. Ανωμαλίες περί την ανάπτυξη.

4. ΠΥ σε χρόνια θρομβοεμβολική νόσο (ΧΘΝ)

4.1. ΧΘΝ των εγγύς πνευμ. αρτηριών

4.2. ΧΘΝ των άπω πνευμ. αρτηριών.

4.3. Μη θρομβωτική πνευμονική εμβολή (όγκος, παράσιτα, ξένο υλικό).

5. Διάφορα

Σαρκοείδωση.

Ιστιοκύττωση Χ.

Λεμφαγγειομυωμάτωση.

Συμπίεση αγγείων (αδενοπάθεια, όγκος, ινωδοποιός μεσοθωρακίτιδα).

Πίνακας 2.

Η εν Βενετία ταξινόμηση της Πνευμονικής Υπέρτασης.

Όπως λογικά προκύπτει και όπως καταφαίνεται στον παραπάνω πίνακα, η Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ) δεν συμπίπτει με την Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ), αλλά αποτελεί υποκατηγορία της.

Επισκόπηση των διαγνωστικών προσεγγίσεων

Η αντιμετώπιση της ΠΥ προϋποθέτει:

- Ανίχνευση της παρουσίας ΠΥ.
- Επιβεβαίωση της παρουσίας της.
- Διαμόρφωση του κλινικού σεναρίου και της βαρύτητας της νόσου με βάση τα αιμοδυναμικά και κλινικά δεδομένα και την παρουσία αιτιολογικών ή σχετικών με την παθολογία της νόσου παραγόντων.
- Προγνωστική εκτίμηση.

Αυτή η μεθοδολογία ιεράρχησης των ενεργειών αποτυπώνεται στον αλγόριθμο της διαγνωστικής στρατηγικής, που παρατίθεται στην εικόνα 1.

Παθοφυσιολογική ακολουθία

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η εντόπιση της βλάβης είναι στα μυϊκά πνευμονικά αρτηρίδια. Τα συ-

νήθη αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά είναι:

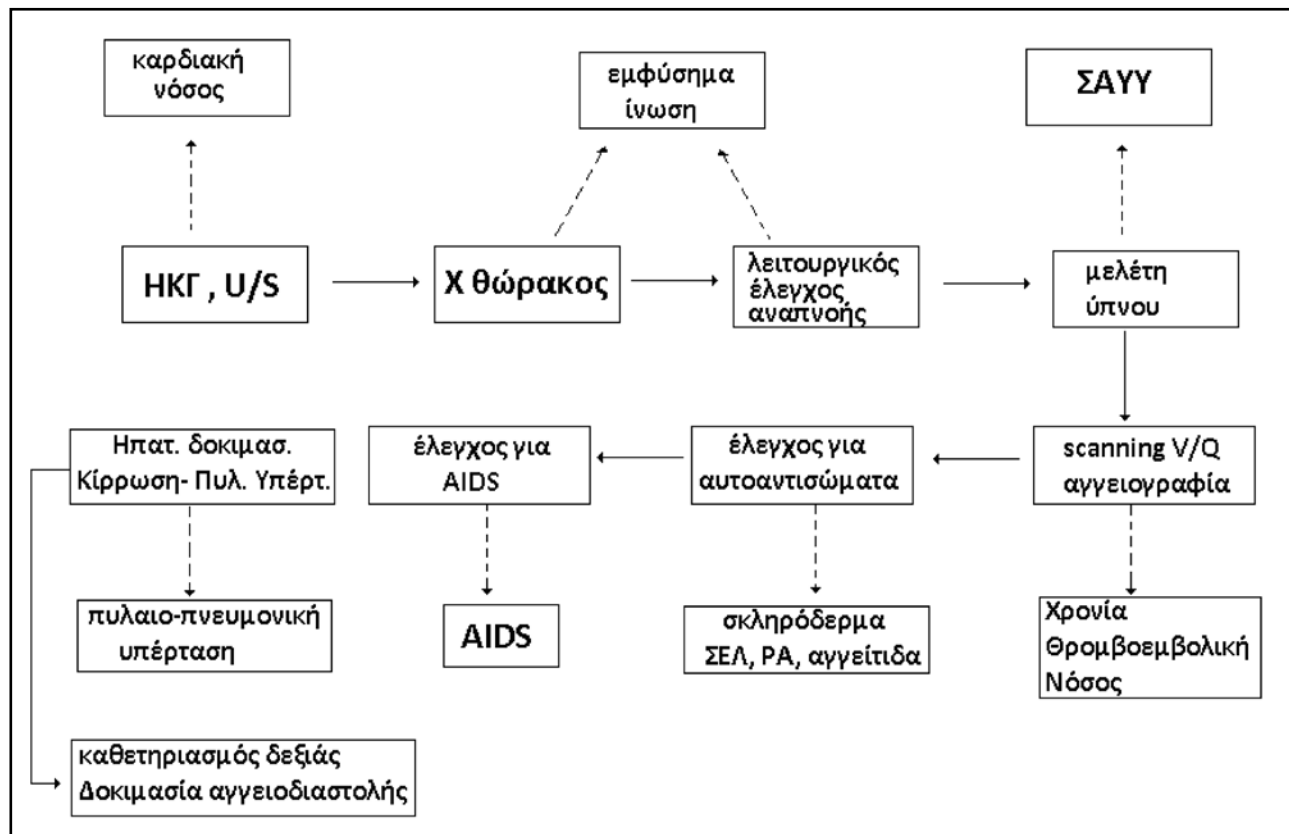
- Μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση: > 25 ή 30 mm Hg
- Πίεση ενσφήνωσης (wedge): <15 mm Hg
- Πνευμονική αγγειακή αντίσταση: > 120 dyn.cm/sec⁵
- Διαπνευμονική πτώση πίεσης (gradient): >10 mm Hg

Η οικογενής επίπτωση της ΠΥ πιθανότατα υποτιμάται εξαιτίας ατελούς γενεαλογικού προσδιορισμού.

Η παθολογοανατομική εικόνα της νόσου αποδίδεται από:

- Επίμονη και παρατεταμένη πνευμονική αγγειοσύσπαση.
- Απόφραξη του αυλού των μικρομεσαίων αρτηριών σε συνδυασμό με εμφάνιση δικτυόμορφων αλλοιώσεων.
- in situ θρομβώσεις.
- Συγκεντρική στένωση των πνευμονικών αρτηριών (ίνωση του ενδοθηλίου και μυϊκή υπερτροφία από αυξημένο πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών ινών, συγκέντρωση κυκλοφορούντων κυττάρων (μακροφάγα, πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, κ.λ.π.)

Οι παρατηρήσεις αυτές καταδεικνύουν ότι στην οικογενή ή την ιδιοπαθή ΠΑΥ η πνευμονική αγγείωση διαφέρει, εξαιτίας συγγενών ή επίκτητων παραλλαγών, που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και



Εικόνα 1.

Διαγνωστικός αλγόριθμος για την ολοκληρωμένη προσπέλαση της ΠΥ.

τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών αρτηριακών κυττάρων και των πνευμονικών αρτηριακών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η γενετική μελέτη, ειδικότερα στην ομάδα της ιδιοπαθούς ΠΑΥ, έδειξε διαταραγμένο τον υποδοχέα τύπου II της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMP2) σε 25% της ΙΠΥ (IPH1). Η μετάδοση του γίνεται ως αυτόσωμος επικρατών χαρακτήρας. Ασυμπτωματικοί ασθενείς αυτής της κατηγορίας δείχνουν επηρεασμένους τους δείκτες ανταπόκρισης στη σωματική άσκηση.

Το σκληρόδερμα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού μπορεί να έχουν επίπτωση στο αρτηριακό ή/ και στο τριχοειδικό πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Στο σκληρόδερμα π.χ. σημειώνεται απόφραξη κυψελιδικών τριχοειδών, στένωση αρτηριδίων από αγγειακή νόσο και διάμεση ίνωση. Ινώδης απόφραξη, εξάλλου, του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου καταγράφεται σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθματώδη λύκου. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι θήλεις πάσχουσες από ΣΕΛ με συνοδό φαινόμενο Raynaud παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση σε ΠΥ.

Η ΠΥ εξαιτίας αντιορεξιόνων περιγράφεται ταξινομητικά ως ιδιαίτερη κατηγορία ΠΑΥ. Εντούτοις, αυξημένη λήψη τους έχει καταγραφεί σε όλες σχεδόν τις κατηγορίες ΠΥ. Δύο είναι οι κύριες ερμηνευτικές θεωρίες για την παθογενετική δράση των αντιορεξιόνων:

- Ενεργοποιούν κάποιον υποκείμενο παράγοντα ανάπτυξης ΠΥ
- η ΠΥ είναι συχνότερη στην παχυσαρκία.

Διεγερτικές ουσίες, όπως η κοκαΐνη, η αμφεταμίνη ή και ανάλογά τους (euphoria) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΥ.

Υψηλή είναι η συσχέτιση του AIDS με την ΠΑΥ. 1:200 πάσχοντες από AIDS θα αναπτύξουν ΠΑΥ. Περισσότεροι από τους μισούς πάσχοντες από AIDS και ΠΥ ταυτόχρονα, θα πεθάνουν εξαιτίας της ΠΥ. Όχι μόνον η χορήγηση εποπροστενόλης, αλλά και ισχυρών αντι-AIDS παραγόντων σχετίζεται με βελτίωση των αιμοδυναμικών δεδομένων.

Το ΣΑΑΥ συσχετίζεται με την εμφάνιση ΠΑΥ, ιδιαίτερα το ατελώς αντιμετωπιζόμενο ή το μη θεραπευόμενο. Βαρύτερη ΠΥ σημειώνεται, όταν συνυπάρχει σύνδρομο υποαερισμού (παχυσαρκία, ελαττωμένη κεντρική ώση). Χαρακτηριστική και επιβαρυντική είναι η ημερήσια υποξαιμία. Η Πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σπάνια συνδυάζεται με την ανάπτυξη ΠΑΥ (2-4%). Μέτρια ανύψωση της Πνευμονικής Αρτηριακής Πίεσης μπορεί αναπτυχθεί στην οξεία φάση ΠΕ, για την αντιμετώπιση της οποίας ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί με σημαντικό-

τερη τον επαναπροσδιορισμό της πνευμονικής αιματικής κυκλοφορίας μέσω recruitment (βλ. ανωτέρω). Ούτε η Χρόνια Θρομβοεμβολική Νόσος (ΧΘΝ) συνοδεύεται με εξαιρετικά υψηλές τιμές ΠΑΠ. Συνήθης κλινική έκφραση της ΧΘΝ είναι η δυσανάλογα υψηλότερη του βαθμού άσκησης δύσπνοια και υποξαιμία.

Πέραν της γενετικής προδιάθεσης, σε μοριακό επίπεδο, φαίνεται ότι η ανάπτυξη ΠΥ εκφράζει ανισορροπία ανάμεσα σε αγγειοσυσπαστικούς (ενδοθηλίνες, EDCF) και αγγειοδιασταλτικούς (βραδυκίνη, NO, Προστακυκλίνη, αδενοσίνη, EDHF, κ.λ.π.) παράγοντες με κυρίαρχους τους πρώτους. Πιθανότατα, η διαταραχή αυτή σχετίζεται με ενδοθηλιακό τραυματισμό και βλάβη. Εγκαθίσταται έτσι μία αυξημένη τάση αγγειοσύσπασης. Τελικό αποτέλεσμα είναι η εγκατάσταση μικροθρομβώσεων και ενδοαγγειακής ίνωσης.

Το ανατομικο-λειτουργικό αποτέλεσμα των συμβαινόντων σε κυτταρικό ή και σε μικροϊστικό επίπεδο είναι ο περιορισμός του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και η προαγωγή της υποξαιμίας, που υπεισέρχεται αποφασιστικά στο παθογενετικό φαύλο κύκλο της ΠΥ. Η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων συνοδεύει τις ενδοθηλιακές βλάβες.

Η υποξία αιτιολογεί την ελάττωση της ενδοθηλιακής NO συνθέτησης, που με την σειρά της ευθύνεται για την ελαττωμένη παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού NO. Άμεσο αποτέλεσμα είναι η αναστολή των καναλιών K⁺ και η ευόδωση των καναλιών Ca⁺⁺ με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου ελεύθερου ασβεστίου και την προαγωγή της αγγειοσύσπασης. Σε βάθος χρόνου, η αλληλουχία αυτή θα επιφέρει την πάχυνση όλων των στιβάδων των αγγείων, αλλά και τη συνολική αγγειακή επαναδιαμόρφωση (remodeling).

Συμπτωματολογία της ΠΥ

Στην κλινική περιγραφή της ΠΥ κυριαρχεί δύσπνοια. Επακόλουθα της καρδιακής επιβάρυνσης ή/και άλλης συνοδού παθολογίας είναι η στηθάγχη, το οίδημα και η συγκοπή.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται επιγραμματικά τα συμπτώματα και οι παθογενετικές τους συσχετίσεις.

Ταξινόμηση της ΠΥ κατά βαρύτητα υποκείμενης καρδιακής διαταραχής

Η κατάταξη των ασθενών κατά τη βαρύτητα της υποκείμενης καρδιαγγειακής διαταραχής νόσου έχει πρακτικό θεραπευτικό ενδιαφέρον και δεν είναι ανεξάρτητη

Σύμπτωμα	Αίτιο
Δύσπνοια	Υποξαιμία Χαμηλή καρδιακή παροχή Χαμηλή DLCO Χαμηλός κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος Αυξημένο έργο της αναπνοής
Στηθάγχη	Αυξημένες ανάγκες και χαμηλή προσφορά O ₂ για τον καρδιακό μυ Αυξημένο stress δεξιάς κοιλίας. Ελαττωμένη συστολική κλίση πίεσης μεταξύ αορτής και δεξιάς κοιλίας Συμπίεση αρ. κύριας στεφανιαίας αρτηρίας
Οίδημα	Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια Παλινδρόμηση μέσω τριγλώχινος Καθιστική ζωή Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια
Συγκοπή	Αιμοδυναμική (συστηματική αγγειοδιαστολή (άσκηση, ορθοστασία, φαρμακευτική) και περιορισμός καρδιακής παροχής (υψηλή πνευμονική αγγειακή αντίσταση) Αρρυθμογενής (καλοήθης (κοιλιακή μαρμαρυγή), κακοήθης (πίεση κοιλιακού τοιχώματος, ισχαιμία))

Πίνακας 3.

Συμπτωματολογία και αιτιοπαθολογία των συμπτωμάτων στην ΠΥ.

από τη βαρύτητα της ίδιας της ΠΥ. Διακρίνουμε 4 στάδια:

1. Ασθενείς με καρδιακή νόσο χωρίς περιορισμό Φυσικής Δραστηριότητας (ΦΔ). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η συνήθης ΦΔ. δεν επιφέρει εντονότερη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή στηθάγχη.
2. Ασθενείς με καρδιακή νόσο και με περιορισμό ΦΔ. Χωρίς συμπτωματολογία σε ηρεμία. Η συνήθης ΦΔ. επιφέρει κόπωση, παλμούς, δύσπνοια ή στηθάγχη.
3. Ασθενείς με καρδιακή νόσο και με σημαντικό περιορισμό ΦΔ. Χωρίς συμπτωματολογία σε ηρεμία. ΦΔ. έστω και κατώτερη της συνήθους, επιφέρει κόπωση, παλμούς, δύσπνοια ή στηθάγχη.
4. Ασθενείς με καρδιακή νόσο. Καμιά ΦΔ χωρίς συμπτώματα. Συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας ή/και στηθάγχης ακόμη και σε ηρεμία, που επιδεινώνονται ακόμη και με ελαφρά αύξηση ΦΔ.

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΠΥ.

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται επιγραμματικά ειδικές νοσογόνες συνθήκες για εξεταζόμενους ασθενείς και η αντίστοιχη ποσοστιαία πρόβλεψη ανάπτυξης ΠΥ.

Χαρακτηριστικά ασθενών	Προφίλ κινδύνου
Με γνωστές γενετικές παραλλαγές, που προδιαθέτουν	20% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ
Α' βαθμού συγγένεια με οικογενή ΠΥ	10% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ
Σκληρόδερμα	27% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ (ΣΠΑΔΚ>40 mm Hg)
Πυλαία υπέρταση σε φάση προ μεταμόσχευσης	5% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ (μΠΠΑ>25 mm Hg και ΠΑΑ>3.0 U)
Συγγενής καρδιοπάθεια με παρακάμψεις αριστερά προς δεξιά	100 % πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ
Χρήση φενφλουραμίνης > 3 μήνες	136 /εκατομύριο πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ
AIDS	0.5% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	9% πιθανότητα ανάπτυξης ήπιας ΠΥ
Διάμεση πνευμονοπάθεια	32% πιθανότητα ανάπτυξης ΠΥ

Πίνακας 4.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΠΥ.

Ο ενδιάμεσος έλεγχος ρουτίνας των ασθενών αυτών για ενδεχόμενη ανάπτυξη ΠΥ είναι κατά κανόνα μη επεμβατικός και εστιασμένος στο παθοφυσιολογικό προφίλ της νόσου. Έτσι π.χ. για τους πάσχοντες από σκληρό-δερμα έχει αξία ο έλεγχος της διαχυτικής ικανότητας της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης, που έχει αποδειχθεί ως προβλεπτικός παράγοντας επιδείνωσης της νόσου. Μία σχέση $FVC\%/DLCO\% > 1.8$ θεωρείται ισχυρός προβλεπτικός δείκτης για ανάπτυξη (ΠΥ). Σημαντικό πρακτικό ζήτημα είναι ο χρόνος έναρξης του ελέγχου. Εξεταζόμενοι π.χ. με περισσότερους από ένα συγγενείς με οικογενή ΠΥ σχετιζόμενη με παραλλαγή του BMPR2 πρέπει να υποβάλλονται στη σχετική εξέταση, αφού αρνητικό αποτέλεσμα τους κατατάσσει στις πιθανότητες του γενικού πληθυσμού. Αντίστροφα, ένα θετικό αποτέλεσμα δεν εξασφαλίζει την εμφάνιση ΠΥ, αλλά ας είναι γνωστό ότι η πιθανότητα κληρονομικής μεταφοράς της γονιδιακής μεταβολής είναι 50%. Η παρακολούθηση πάντως της εξέλιξης της νόσου είναι πρακτικά σημαντική ακόμη και σε περιπτώσεις οριακής ΠΥ. Η παραμονή σε σχετικά χαμηλές τιμές ΠΥ μπορεί να αποδειχθεί ασφαλής για τον πάσχοντα, ενώ η συμπτωματολογία του ασθενή μπορεί να έχει άλλη νοσολογική αιτία.

Πρόγνωση

Η μεγάλη καταγραφή περιστατικών ΠΥ στο NIH κατέληξε στη διαμόρφωση εξισώσεων παλινδρόμησης, που επιτρέπουν την πρόβλεψη πιθανότητας επιβίωσης σε 1, 2 και 3 έτη μετά τη βασική διάγνωση.

$$P(t)=H(t)^{A(x,y,z)}, \quad \text{όπου} \quad \mu H(t)=0.88-0.14t+0.01t^2, \\ A(x,y,z)=e^{(0.007325x+0.0526y-0.3275z)}$$

Όπου t =έτη, X =mPAP (mm Hg), y = μέση πίεση δ. κόλπου (mm Hg) και z =καρδιακός δείκτης (l/min/m²).

Η ύπαρξη της παραπάνω εξίσωσης ή και νεότερων έχει αξία όχι τόσο στην πρόβλεψη της επιβίωσης συγκεκριμένου ασθενή, όσο στην επιλογή ή όχι θεραπευτικής αγωγής με βάση τη σύγκριση του προσδόκιμου, που ορίζει η εξίσωση κατά την πραγματοποίηση των βασικών αιμοδυναμικών μετρήσεων και εκείνου, που αναμένεται από την παρέμβαση συγκεκριμένης θεραπείας. Τέτοιες προσεγγίσεις ασφαλώς εμπιρεύουν χαρακτηριστικά συγνής οικονομικής προσέγγισης ενός τόσο σημαντικού για τη ζωή ζητήματος. Ας μη λησμονούμε ότι οι εξισώσεις παλινδρόμησης περιγράφουν περισσότερο μία γενική τάση ενός φαινομένου από την οποία ο συγκεκριμένος ασθενής έχει το στατιστικό δικαίωμα να απέχει. Σε κάθε περίπτωση η υποκατάσταση ασθενών ανθρώπων από οικονομικά δεδομένα μοιάζει ελάχιστα ανθρωπιστική.

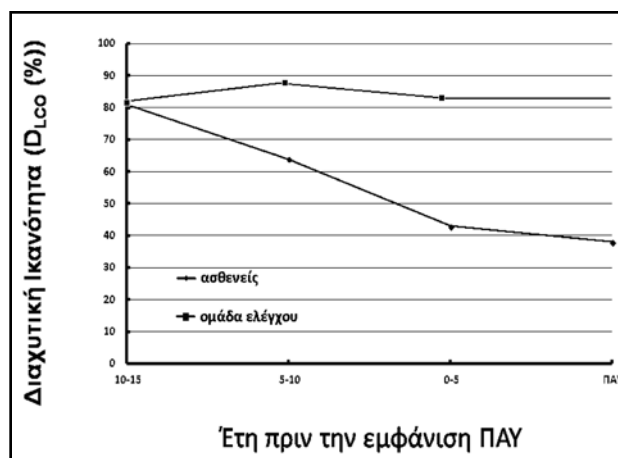
Αρχές της παρακολούθησης των πασχόντων από ΠΥ

Η σπουδαιότητα της παρακολούθησης των ασθενών με ΠΥ καθορίζεται από τη σημασία της ανταπόκρισης στο εφαρμοζόμενο θεραπευτικό σχήμα. Αποτυχία π.χ. επίτευξης ενός ικανοποιητικού βαθμού αποτελέσματος (μείωση ΠΑΠ) επιβάλλει ή αναπροσαρμογή της εφαρμοζόμενης θεραπείας ή αναπροσαρμογή θεραπευτικού μέσου π.χ. μεταμόσχευση πνευμόνων.

Αποφεύγεται η λεπτομερής περιγραφή των προτεινόμενων δοκιμασιών και επιλέγεται η κατά τίτλο αναφορά τους. Κάθε μία από αυτές περιλαμβάνει μεγάλο πλήθος ισχυρότερων ή ασθενέστερων διαγνωστικών ευρημάτων-μηνυμάτων για αξιολόγηση της κατάστασης του πάσχοντα και -κατ' επέκταση- του θεραπευτικού αποτελέσματος και του θεραπευτικού μέσου.

- Κλινική Εξέταση (γενική, καρδιολογική, πνευμονολογική)
- Ακτινογραφικός έλεγχος θώρακα
- ΗΚΓ
- Ηχοκαρδιογραφία
- Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης
- Πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες και έλεγχος αερίων αίματος
- Ηπατικές δοκιμασίες
- Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής ενέχει όχι μόνο διαγνωστική σημασία αλλά και σε κάποιες περιπτώσεις και προγνωστική ισχύ. Αυτό π.χ. ισχύει για τη διαχυτική ικανότητα της αναπνευστικής μεμβράνης σε περιπτώσεις σκληροδέρματος. Η έκπτωση της μπορεί να επέλθει αρκετά έτη πριν την εμφάνιση ΠΥ, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.



Εικόνα 2.

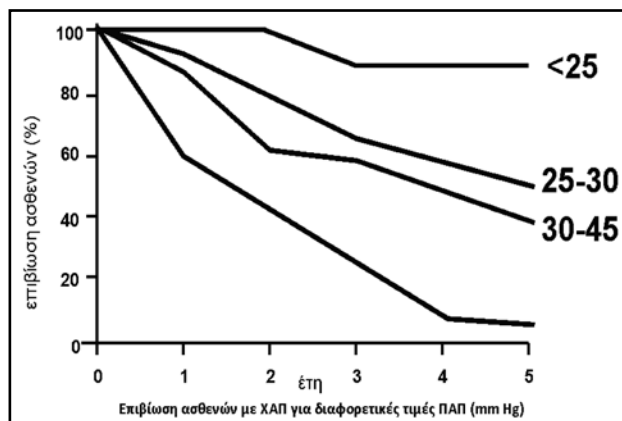
Διαχυτική ικανότητα μετρούμενη αρκετά έτη πριν από την εμφάνιση της ΠΥ σε σκληρόδερμα.

Σε κάποιες περιπτώσεις η ακριβής παρακολούθηση μπορεί να επιβάλλει και τον επανέλεγχο με καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Άλλοτε και ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο (π.χ. κολλαγονώσεις) μπορεί να χρειαστούν: Αξονική Τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, Ψηφιακή αγγειογραφία, Πνευμονική Αγγειογραφία, Καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης με μέτρηση αερίων αίματος, Διοισοφαγική υπερηχογραφία, Υπερηχογραφία κατά την άσκηση.

ΧΑΠ και ΠΥ

Η εφαρμογή της υπερηχογραφίας ως τρέχουσας παρακλινικής δοκιμασίας έχει αναδείξει το μεγάλο εύρος υψηλότερης τιμής ΠΑΠ σε ασθενείς πάσχοντες από ΧΑΠ. Ευτυχώς, η ανύψωση αυτή κατά κανόνα δεν είναι πολύ μεγάλη και δεν απαιτεί ειδική θεραπευτική παρέμβαση. Εντούτοις, αν συνυπάρχουν πρόσθετοι γενεσιουργοί της ΠΥ παράγοντας (γενετική προδιάθεση, ΣΑΥΥ), οι τιμές ΠΥ μπορεί να είναι κρίσιμες και γι' αυτό η μελέτη του πλήρους προφίλ της προχωρημένης ΧΑΠ επιβάλλει τουλάχιστον τον αναίμακτο (U/S) έλεγχο για ΠΥ.

Φαίνεται ότι η υποξαιμία της ΧΑΠ βρίσκεται στην αρχή του παθοφυσιολογικού καταρράκτη καταστάσεων και συμβάντων, που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ΠΥ. Τα πλείστα των λειτουργικών χαρακτηριστικών της ΧΑΠ (Αύξηση αντιστάσεων ροής, Αύξηση ενδοπνευμονικού όγκου, Υποξαιμία, Υπερκαπνία) μπορούν να συμβάλλουν. Το ίδιο ισχύει για τα κύρια παθολογοανατομικά δεδομένα της νόσου (Φλεγμονώδης διήθηση, Καταστροφή αγγειακού δικτύου, Αγγειακή αναδιαμόρφωση). Είναι φανερό ότι ο λειτουργικός φαύλος κύκλος της ΠΟΥ, που περιλαμβάνει το υψηλό τίμημα του έργου της πνευμονικής κυκλοφορίας και τη χαμηλή ενεργειακή τροφοδοσία (υποξαιμία), καθίσταται προφανέστερος στην ΧΑΠ.



Εικόνα 3.

% επιβίωση ασθενών ΧΑΠ σε διαφορετικά επίπεδα τιμών Πνευμονικής Αρτηριακής Πίεσης.

Στην ανάπτυξη της υποξαιμίας κατά την ΧΑΠ συμμετέχουν όλοι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξής της: Ανομοιομορφία αερισμού, Ανομοιομορφία αιμάτωσης, Ανισοτιμία αερισμού/αιμάτωσης και Διαταραχή διάχυσης. Η υποξία της ΧΑΠ δρα άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων μέσω διαταραχής των διαύλων Καλίου και Ασβεστίου, αλλά και έμμεσα με την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών (Λευκοτριένια, Ισταμίνη, 5-υδροξυτριπταμίνη, Αγγειοτενσίνη II, Κατεχολαμίνες).

Φαίνεται ότι η παρουσία ΠΥ κατά την ΧΑΠ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την τελευταία, όπως αποτυπώνεται και στο σχετικό διάγραμμα (εικόνα 3). Είναι ενδεχόμενο το θεραπευτικό μέλλον της ΧΑΠ να λάβει περισσότερο υπόψη του προληπτικά ή/και θεραπευτικά την παρουσία ΠΥ.

Summary

Pulmonary Hypertension: Introduction-Basic Concepts.

Miltos P. Vassiliou

Associate Professor of Pneumology.

An introduction to the epidemiology, clinical findings and pathophysiology of Pulmonary Hypertension. In the present text, it is not included the description of therapeutic schedules against pulmonary Hypertension, especially the idiopathic type of the disease that are included in a different presentation.

Παράθεση βιβλιογραφίας σχετικής με το θέμα της εισήγησης

Robyn J Barst. Pulmonary Arterial Hypertension-Diagnosis and Evidence-Based Treatment. Willey, 2009.

McLaughlin VV, McGoan MD. Pulmonary arterial hypertension. Circ.2006, 114(13):1417-31.

Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). Arthritis Rheum. 2005 Jul;52(7):2125-32.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):1023-30. Epub 2006.

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn

JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):886-95.

Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 1;173(7):744-50

Bossone E., Paciocco G., Iarussi D., et al. (2002) The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*;121:513-8.

Castro M., Krowka MJ., Schroeder DR., et al. (1996) Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc*; 71:543-51.

Chang B., Wigley FM., White B., Wise RA. (2003) Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*;30(11):2398-405.

Channick RN., Simonneau G., Sitbon O., et al. (2001) Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*;358:1119-23.

D'Alonzo GE., Barst RJ., Ayres SM., et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Int Med*;115:343-9.

de Chadarevian JP., Lischner HW., Karmazin N. et al. (1994) Pulmonary hypertension and HIV infection: new observations and review of the syndrome. *Mod Pathol*;7:685-89.

Deng Z., Morse JH., Slager SL., et al. (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*;67:electronically published.

Dufour B., Maitre S., Humbert M. et al. (1998) High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *Am J Radiol*;171: 1321-4.

Edwards BS., Weir K., Edwards WD. et al. (1987) Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *JAm Coll Cardiol*;10:1233-8.

Elliot CG., Glissmeyer EW., Havlena GT., et al. (2006) Relationship of BMP2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circ*;113:2509-15.

Fedullo PF., Auger WR., Kerr KM., Rubin LJ. (2001) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*;345:1465-72.

Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A., et al. (2006) Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Parameter in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest*;129(5):i313-21.

Forfia PR., Fisher MR., Mathai SC., et al. (2006) Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*:200604-5470C.

Galie N., Humbert M., Vachiery J., et al. (2002) Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAm Coll Cardiol*;39:1496-502.

Galie N., Torbicki A., Barst R., et al. (2004) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*;25:2243-78.

Gladwin M., Sachdev V., Jison M., et al. (2004) Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*;350(9):886-95.

Cnig E., Janssen B., Mereles D., et al. 2000a Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circ*;102:1145-50.

C-unig E., Mereles D., Hildebrandt W., et al. 2000b Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *JAm Coll Cardiol*;35(4):980-7.

Gyatt OH., Sullivan MJ., Thompson PJ., Fallen EL., Pugsley SO., Taylor DW, Berman LB. (1985) The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can, Med Assoc J*;132:919-23.

Hachulla E., Gressin V., Guillemin L., et al. (2005) Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheumatism*; 52(12):3792-800.

Lank M., Ewen R., Seyfarth H-J., Hoeffken G. (2006) Portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol*;V41(9):837-47.

Lupi E., Dumont C., Tejada V. et al. (1975) A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest*;68:28-31.

Machado R., Pauciulo MW., Thomson J., et al. (2001) BMP2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*;68:92-102.

Mani S., Smith GW. (1994) HIV and pulmonary hypertension: a review. *Southern Med J*;87:357-62.

Markowitz DR., Systrom DM. (2004) Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transpl*;23:88-95.

McGoon MD., Fuster V., Freeman WK. et al.. (1996) The heart and the lungs: pulmonary hyper-tension, in Mayo Clinic Practice of Cardiology, 3rd edn (eds ER. Guiliani, BJ. Gersh, MD. McGoon. DL. Hayes. HV. Schaff), Mosby Yearbook 1996:1815-36.

McGoon MD., Gutterman D., Steen V., et al. (2004) Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*;126(Supplement 1):145-345.

McLaughlin V., Sitbon O., Badesch DB., et al. (2005) Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*;25:244-9.

McLaughlin VV., McGoon MD. (2006) Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ*;114(13):1417-31. McLaughlin VV., Shillington A., Rich S. (2002) Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circ*;106:1477-82.

McQuillan BM., Picard MH., Leavitt M., Weymann AL. (2001) Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circ*;104:2797-802.

Mesa R., Edell E., Dunn WF., Edwards WD. (1998) Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc*; 73:37-45.

Mette SA., Palevsky HI., Pietra GG., et al. (1992) Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hyper-tensive pulmonary arteriopathy. *Rev Resp Dis*;145:1196-200.

Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T., et al. (2000) Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with car-diopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*;161:487-92.

Morse JH. (2002) Bone morphogenetic protein receptor 2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest*;121:50S-3S.

Mukerjee D., St. George D., Coleiro B., et al. (2003) Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheumatol Dis*;62:1088-93.

Mukerjee D., St. George D., Knight C., et al. (2004) Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*;43(4):461-6.

Nadrous H., Pellikka PA., Krowka M., et al. (2005) The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*;128:616-7.

Naeije R. (2005) Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thoracic Soc*;2:20-2.

Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. (2000) Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circ*;102(8):865-70.

Nagaya N., Uematsu M., Satoh T., et al. (1999) Serum uric acid levels correlate with the severity and mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*;160: 487-92.