

## Σύνδρομο Eisenmenger: ενδιαφέρουσα περίπτωση και βιβλιογραφική ενημέρωση

Ε.Κ. Θεοφιλογιαννάκος, Γ. Γιαννακούλας, Δ. Παρχαρίδου, Ε. Τζατζάκη, Β. Καμπερίδης, Π. Κουνατιάδης, Χ. Καρβούνης, Ι. Στυλιάδης

Α΄ Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη** Στις μέρες μας ο αριθμός των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger συνεχώς ελαττώνεται λόγω της πρώιμης και έγκαιρης σύγκλεισης των καρδιακών ελλειμμάτων σε εξειδικευμένα κέντρα συγγενών καρδιοπαθειών. Παράλληλα όμως η εισαγωγή νέων φαρμάκων για την πνευμονική υπέρταση έχει καταστήσει εφικτή τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής (βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA και μείωση των επιπλοκών του συνδρόμου) αλλά και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ήδη εγκατε-

στημένο σύνδρομο Eisenmenger. Παρουσιάζουμε μία ασθενή 44 ετών με από ετών εγκατάσταση συνδρόμου Eisenmenger λόγω ενός μη χειρουργηθέντος μεσοκοιλιακού ελλείμματος του χώρου εξόδου και τη σημαντική βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση της με τη χορήγηση βοσεντάνης, ενώ παράλληλα κάνουμε μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το σύνδρομο Eisenmenger και τις σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις.

*Καρδιολογία 2009, 2-3: 17-24.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

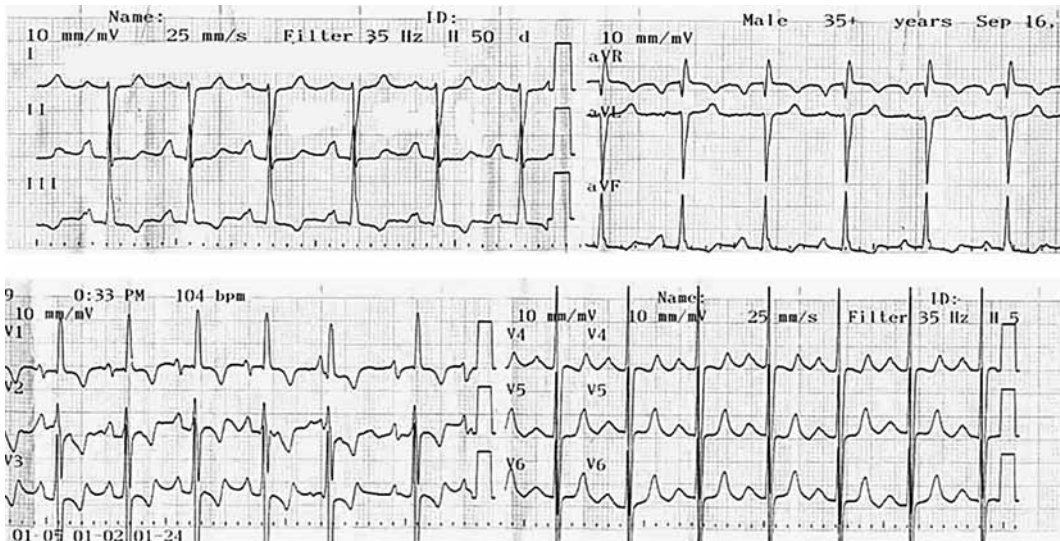
Ο Victor Eisenmenger πρώτος το 1897<sup>1</sup> περιέγραψε την περίπτωση ενός 32χρονου άνδρα με κεντρική κυάνωση και αιμοπτύσεις στον οποίο αμέσως μετά το θάνατό του η νεκροτομή αποκάλυψε μια μεγάλη μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Παρόλο αυτά ο Paul Wood το 1958<sup>2</sup> ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο σύνδρομο Eisenmenger για να περιγράψει τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες η υψηλή ροή του αίματος στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, εξαιτίας μιας αριστερό-δεξιάς διαφυγής, έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση αποφρακτικής πνευμονικής αγγειακής νόσου, τέτοιας ώστε η πίεση στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο να υπερβεί την συστολική αρτηριακή πίεση, και τελικά την εγκατάσταση μιας αμφίδρομης ή δεξιό-αριστερής ροής μέσα από το έλλειμμα. Το σύνδρομο Eisenmenger είναι εξαιρετικά σπάνιο στον αναπτυγμένο κόσμο, αποτελεί όμως ακόμη σημαντικό πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες εξαιτίας του ελλιπούς προγεννητικού ελέγχου και της ανεπάρκειας ειδικών καρδιοχειρουργικών κέντρων για

συγγενείς καρδιοπάθειες. Στην εργασία αυτή παρουσιάζουμε την περίπτωση μια 44 ετών γυναίκας με ένα μη χειρουργηθέν Μεσοκοιλιακό Έλλειμμα του χώρου εξόδου και σύνδρομο Eisenmenger, ενώ παράλληλα κάνουμε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του συνδρόμου.

### ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Γυναίκα 44 ετών εισήχθη για δύσπνοια στη μέτρια κόπωση (λειτουργική κλάση NYHA III). Το ιστορικό της ασθενούς περιλαμβάνει ένα μη χειρουργηθέν μεσοκοιλιακό έλλειμμα του χώρου εξόδου με από ετών εγκατάσταση συνδρόμου Eisenmenger και ένα προ 5ετίας ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ασθενής στο παρελθόν υπεβλήθη δύο φορές σε αφαίμαξη (λόγω της δευτεροπαθούς πολυερυθραιμίας της, ως συνέπεια της χρόνια υποξαιμίας που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Eisenmenger). Η κατ'οίκον ημερήσια φαρμακευτική αγωγή της ασθενούς περιελάμβανε: κλοπιδογρέλη, φουροσεμίδα, σαλνικλικό οξύ και σπειρονολακτόνη.

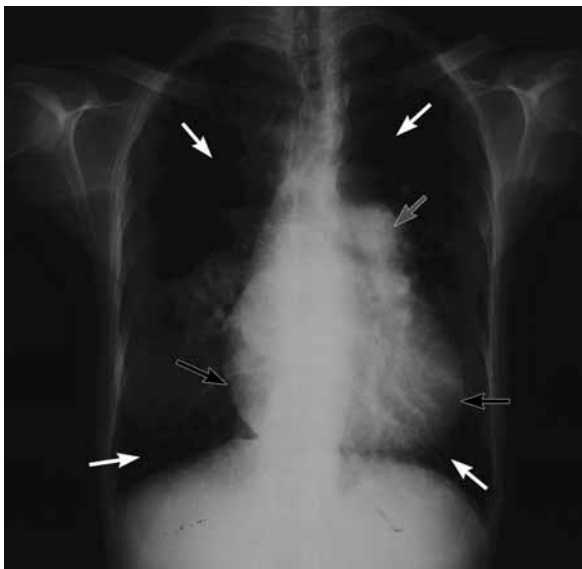
Η κλινική εξέταση τη ασθενούς αποκάλυψε υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη, κεντρική κυάνωση και πληκτροδακτυλία, ψηλαφητή ώση της δεξιάς κοιλίας και ήπια σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία. Η ακρόαση αποκάλυψε αύξηση της έντασης του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου



**Εικ . 1.** Το ΗΚΓ αποκάλυψε «πνευμονικά» P, δεξιά στροφή του άξονα και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.

καρδιακού τόνου, ένα ολοσυστολικό φύσημα 3/6 υποξιφοειδικά και ένα διαστολικό φύσημα 2/4 αριστερά παραστερνικά στο 2<sup>ο</sup> μεσοπλευρίο διάστημα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς ήταν: RBCs: 10,40 106/mm<sup>3</sup>, Ht= 62%, Hb= 17,8 g/dl, WBC= 10000/mm<sup>3</sup>, PLT= 150000/mm<sup>3</sup>, Φερίττινη= 5,6 ng/ml, Fe= 21 µg/l, SGOT= 23 U/l, SPT=12 U/l, LDH= 719M U/l, Χολερυθρίνη= 4,24 mg/dl (Έμμεση= 3,8 mg/dl), Ουρικό Οξύ= 13 gr/dl, proBNP= 1416 pg/ml. Το ΗΚΓ 12-απαγωγών (Εικ. 1) αποκάλυψε «πνευμονικά» P, δεξιά στροφή του άξονα και εικόνα υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Η ακτινογραφία θώρακα (Εικ. 2) έδειξε μέτρια αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη, διάταση των δεξιών κοιλιοτήτων, σημαντική διά-



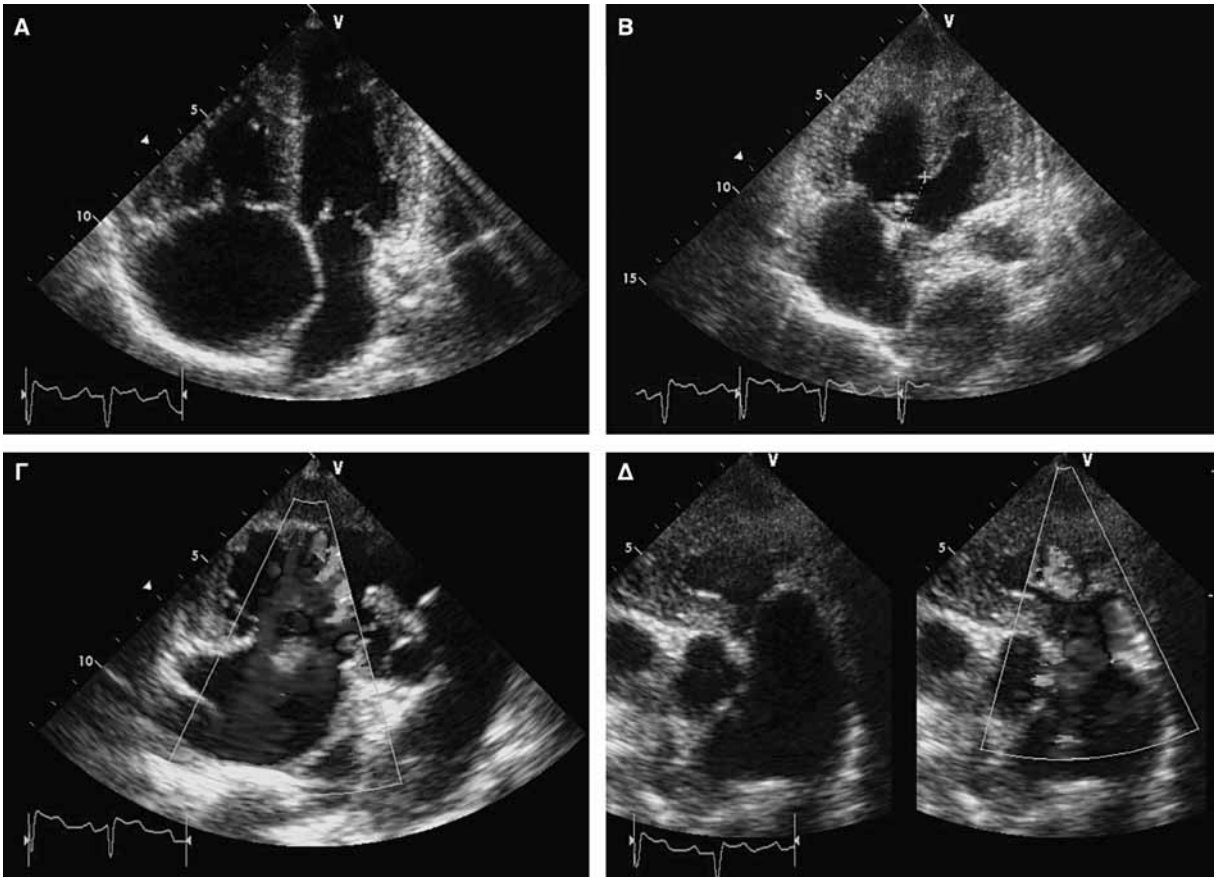
**Εικ . 2.** Διάταση δεξιών κοιλιοτήτων (μαύρα βέλη), σημαντική διάταση με επασβέσωση της πνευμονικής αρτηρίας (γκρι βέλος), και εικόνα περιφερικής πνευμονικής ερρήμωσης (λευκά βέλη).

ταση με επασβέσωση της πνευμονικής αρτηρίας και εικόνα περιφερικής πνευμονικής ερρήμωσης. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε σημαντική υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με ικανοποιητική συσταλτικότητα (TAPSE= 1,94 cm), μεγάλη διάταση των δεξιών κοιλιοτήτων (Εικ. 3A), ένα μεγάλο μεσοκοιλιακό έλλειμμα του χώρου εξόδου 1,94 cm (Εικ. 3B) με αμφίδρομη ροή, σημαντικού βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας (Εικ. 3C) και μετρίου βαθμού της πνευμονικής βαλβίδας (Εικ. 3D). Η ασθενής υποβλήθηκε σε δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών: συνολικά βάρδιση 393 m, παρατηρήθηκε αποκορεσμός οξυγόνου (από 80% στην αρχή στο 75% στο τέλος της εξέτασης), η δύσπνοια σύμφωνα με την κλίμακα Borg από 1/10 στην αρχή έφθασε στο 7/10 στο τέλος της εξέτασης. Η ασθενής υποβλήθηκε σε Spiral CT θώρακος η οποία έδειξε πολύ μεγάλη διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της με ύπαρξη μεγάλου in situ θρόμβου στη δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία (Εικ. 4).

Κατά τη νοσηλεία της έγινε διακοπή των διουρητικών και των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Έγινε έναρξη ασενοκουμαρόλης με τιμή-στόχο του INR= 2,0-2,5 και από του στόματος σιδήρου (λόγω της βαρείας σιδηροπενίας). Τέλος στην ασθενή έγινε έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη (αρχικά 125 mg ημερησίως σε δύο δόσεις για ένα μήνα και κατόπιν 250 mg). Ένα μήνα αργότερα η ασθενής ήταν πολύ βελτιωμένη (λειτουργική κλάση NYHA II). Η ασθενής υποβλήθηκε και πάλι σε δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών: συνολικά βάρδιση 459 m, παρατηρήθηκε αποκορεσμός οξυγόνου (από 83% στην αρχή στο 70% στο τέλος της εξέτασης), η δύσπνοια σύμφωνα με την κλίμακα Borg από 0,5/10 στην αρχή έφθασε στο 4/10 στο τέλος της εξέτασης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι συχνότερες ανωμαλίες που μπορεί να οδηγήσουν σε σύνδρομο Eisenmenger αναφέρονται στον πίνακα 1. Στην κλινική εικόνα του συνδρόμου Eisenmenger περιλαμβάνονται τα συμπτώματα και



**Εικ . 3.** Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε μεγάλη διάταση των δεξιών κοιλοτήτων (εικόνα 3Α), ένα outlet μεσοκοιλιακό έλλειμμα 1,94 cm με αμφίδρομη ροή (εικόνα 3Β), σημαντικού βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας (εικόνα 3C) και μετρίου βαθμού της πνευμονικής βαλβίδας (εικόνα 3D).



**Εικ . 4.** Spiral CT θώρακος η οποία έδειξε πολύ μεγάλη διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της με ύπαρξη μεγάλων in situ θρόμβων (μαύρα βέλη) και επασβεστώσεων (λευκό βέλος). Η ανεύρεση επασβεστώσεων υποδεικνύει τη χρονιότητα των θρόμβων.

αντικειμενικά ευρήματα της χρόνια υποξίας και της πνευμονικής υπέρτασης, δηλαδή η πλήκτροδακτυλία και η κεντρική κύανωση καθώς επίσης η συγκοπή, η δύσπνοια στην κόπωση, οι καρδιακές αρρυθμίες και η προοδευτική εγκατάσταση συμπτωμάτων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Το αίσθημα παλμών είναι αρκετά συχνό και οφείλεται συνήθως σε κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό περυσισμό. Τα συγκοπικά επεισόδια μπορεί να είναι αποτέλεσμα της

#### Πίνακας 1. Απίες Συνδρόμου Eisenmenger

1	Μεσοκοιλιακά Ελλείμματα
2	Μεσοκολπικά Ελλείμματα
3	Ανοικτός Βοτάλειος Πόρος
4	Παραμένων Κοινός Αρτηριακός Κορμός
5	Έλλειμμα του Κολποκοιλιακού Διαφράγματος
6	Αορτοπνευμονικό Παράθυρο
7	Μονήρης Κοιλία
8	Αντιμετάθεση Μεγάλων Αγγείων
9	Χειρουργικές συνδέσεις συστηματό-πνευμονικής κυκλοφορίας

**Πίνακας 2.** Επιπλοκές Συνδρόμου Eisenmenger

1	Διαχωρισμό και ρήξης της πνευμονικής αρτηρίας
2	Θρόμβωση Πνευμονικής Αρτηρίας
3	Σύνδρομο Υπεργλοιότητας Αίματος
4	Αιμόπτυση
5	Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια
6	Διαταραχές αιμόστασης
7	Χολολιθίαση
8	Υπερτροφική Οστεοαρθροπάθεια
9	Υπερουριχαιμία και Ουρική Αρθρίτιδα
10	Νεφρική Ανεπάρκεια

ελαττωμένης καρδιακής παροχής ή της εμφάνιση αρρυθμιών. Μέρος της κλινικής εικόνας του συνδρόμου είναι και οι πιθανές επιπλοκές του, οι οποίες αναφέρονται στον πίνακα 2.

Χαρακτηριστικό του συνδρόμου Eisenmenger είναι η σοβαρού βαθμού διάταση των πνευμονικών αρτηριών η οποία μπορεί να επιπλακεί με διαχωρισμό και ρήξη της πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής<sup>3</sup> καθώς επίσης και με αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας *in situ* θρομβώσεων<sup>4</sup>. Η πιθανότητα θρόμβωσης των μεγάλων πνευμονικών κλάδων έχει εκτιμηθεί στο 20-30% των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger<sup>5</sup> και θεωρείται η κύρια αιτία των αιμοπτύσεων των ασθενών αυτών, εξαιτίας περιφερικών πνευμονικών εμβολών και εμφράκτων. Η διάταση των πνευμονικών αγγείων<sup>6</sup> σε συνδυασμό με την αυξημένη γλοιότητα του αίματος, λόγω της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης, και την ενδοθηλιακή βλάβη<sup>7</sup> που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Eisenmenger αποτελούν το παθολογικό υπόστρωμα για τη δημιουργία θρομβώσεων στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Ο σχηματισμός θρόμβων συμβαίνει συχνότερα στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, στις γυναίκες, στους ασθενείς με υποξία και αμφικοιλιακή δυσλειτουργία<sup>5</sup>.

Σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπως κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχές της όρασης και παραισθησίες τα οποία οφείλονται στην υπεργλοιότητα του αίματος που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Eisenmenger. Τα συμπτώματα και τα συμβάματα από το ΚΝΣ επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, χωρίς να μεταβάλλουν το προσδόκιμο επιβίωσης<sup>9</sup>. Το 8% περίπου των ασθενών θα υποστεί τουλάχιστον μια φορά ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο μπορεί να είναι αποτέλεσμα παράδοξης εμβολής, θρόμβωσης των εγκεφαλικών φλεβών ή ενδοκράνιας αιμορραγίας<sup>10</sup>.

Το σύνδρομο Eisenmenger, όπως και οι υπόλοιπες κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, συχνά χαρακτηρίζονται από αιμορραγική διάθεση, η οποία συνήθως εκδηλώνεται ως αιμοπτύσεις. Η αιμορραγική διάθεση έχει αποδοθεί στην θρομβοκυτταροπενία και τον ελαττωμένο χρόνο ζωής των αιμοπεταλίων που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Eisenmenger<sup>11</sup>. Οι αιμοπτύσεις, όπως αναφέρθηκε παραπάνω μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός πνευμονικού έμφρακτου, της ρήξης ενός κλάδου του αγγειακού πνευμονικού δικτύου και του σχηματισμού αρτηριό-πνευμονικών παράπλευρων επικοινωνιών σε συνδυασμό με τις διαταραχές της αιμόστασης<sup>10</sup>.

Η υπερουριχαιμία και η ουρική αρθρίτιδα στους ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger είναι αποτέλεσμα κυρίως της παθολογικής απέκκρισης του ουρικού οξέος και λιγότερο της υπερπαραγωγής του (ως συνέπεια της πολυερυθραιμίας), και αποτελούν δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας<sup>12</sup>. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν συνδεθεί με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας<sup>13</sup>. Η συσχέτιση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη στους κυανωτικούς ασθενείς και αφορά δύο στους τρεις ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger. Στην περίπτωση δε της μετρίου ή σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας η θνητότητα αυξάνεται κατά τρεις φορές συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>14</sup>. Η χρόνια ελαττωμένη αιμάτωση των νεφρών, η σημαντική ενεργοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών (αύξηση τόνου συμπαθητικού συστήματος, διέγερση άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης), η χρόνια υποξία και η αυξημένη γλοιότητα του αίματος έχουν ενοχοποιηθεί ως οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εγκατάστασης νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger<sup>15</sup>.

Η εγκυμοσύνη σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger συνδέεται με αυξημένη θνητότητα (30-50%)<sup>16</sup>. Μια πρόσφατη μετανάλυση δείχνει μια μείωση την τελευταία δεκαετία της μητρικής θνητότητας σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και συγγενή καρδιοπάθεια, αν και βεβαία η θνητότητα παραμένει ακόμη σε μη αποδεκτά επίπεδα (28%)<sup>17</sup>. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές και κυρίως η υπερκινητική κυκλοφορία που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη είναι η αιτία της αυξημένης θνητότητας στους ασθενείς αυτούς, εξαιτίας της επιπλέον επιβάρυνσης που υφίσταται η δεξιά κοιλία και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια αυτής<sup>18</sup>. Η πρόγνωση του εμβρύου εξαρτάται από τον βαθ-

μό υποξαιμίας της μητέρας. Επίπεδα κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου κάτω από 85% συνδέεται με ποσοστό βιώσιμων νεογνών κάτω του 12%, ενώ κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου πάνω από 90% συνδέεται με βιώσιμα νεογνά σε ποσοστό άνω του 92%<sup>19</sup>. Όλες οι ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger πρέπει να αποθαρρύνονται για κυφορία, ενώ σε αυτές που μένουν έγκυες πρέπει να συστήνεται η διακοπή κύησης.

Η πρόγνωση του σύνδρομο Eisenmenger είναι πολύ καλύτερη συγκριτικά με τις περισσότερες μορφές πνευμονικής υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης και της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης<sup>20</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν κατά την μεσήλικη ζωή, κάποιες δεκαετίες μετά την αρχική διάγνωση<sup>21</sup>. Με τακτική παρακολούθηση και την κατάλληλη θεραπεία οι ασθενείς μπορεί να φθάσουν έως και την έβδομη δεκαετία<sup>9</sup>. Η καλύτερη πρόγνωση των ασθενών αυτών οφείλεται στην αποτελεσματικότερη ανταπόκριση της δεξιάς κοιλίας στις αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις, γεγονός που έχει αποδοθεί στην προσαρμογή της δεξιάς κοιλίας στο αυξημένο μεταφορτίο της κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής καθώς επίσης και στο αιμοδυναμικό πλεονέκτημα της διαφυγής από δεξιά προς τα αριστερά που δεν έχουν οι ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση<sup>22</sup>. Οι ασθενείς με σύνδρομο Down και πνευμονική υπέρταση έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης<sup>9</sup>. Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό και το ΚΝΣ επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής, χωρίς όμως να επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση<sup>9</sup>. Η εμφάνιση ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας και στηθάγχης μειώνουν σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης<sup>9</sup>.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας η μεταμόσχευση σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια θα πρέπει να επιλέγεται όταν η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση είναι πτωχή και η ποιότητα ζωής μη αποδεκτή<sup>23</sup>. Στους ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger όμως το προσδόκιμο επιβίωσης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί<sup>24</sup>. Στους ασθενείς με εγκατεστημένο σύνδρομο Eisenmenger η μεμονωμένη μεταμόσχευση καρδιάς δεν έχει θέση εξαιτίας της μη αναστρέψιμης σοβαρού βαθμού πνευμονικής υπέρτασης. Η μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων και η μεταμόσχευση πνευμόνων με ταυτόχρονη σύγκλιση του καρδιακού ελλείμματος αποτελούν τη μόνη οριστική θεραπεία για τους ασθενείς αυτούς<sup>25</sup>. Η υψηλή μετεγχειρητική θνητότητα, έχει υπολογισθεί περίπου στο 12% τον πρώτο μήνα<sup>26</sup>, σε συνδυασμό με τις μεγάλες λίστες

αναμονής για την εύρεση μοσχευμάτων περιορίζουν σημαντικά την εφαρμογή της μεθόδου. Η ετήσια θνητότητα των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger που βρίσκονται σε λίστες αναμονής για μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων στην Ευρώπη έχει εκτιμηθεί στο 17,6%<sup>27</sup>. Τα τελευταία χρόνια νέες θεραπείες που έχουν ως στόχο την επίτευξη της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων έχουν επιτύχει βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση καθώς και τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση<sup>28</sup>.

Ο διπλός ανταγωνιστής της ενδοθηλίνης βοσεντάνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει βραχύ- και μακροπρόθεσμα τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, την ικανότητα προς άσκηση και αυξάνει τον κορεσμό του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger<sup>28,29</sup>. Η μελέτη BREATH-5<sup>28</sup> που κατέληξε στα παραπάνω αποτελέσματα είναι η μόνη διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη με τις νεότερες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με ΣΕ. Βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους έχει επίσης δείξει και ο μονός ανταγωνιστής της ενδοθηλίνης, η σιταξεντάνη<sup>29</sup>. Η σιλδεναφίλη, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης V, βελτιώνει επίσης την λειτουργική ικανότητα και τον κορεσμό του οξυγόνου των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger<sup>30</sup>. Η εποπροστενολόλη, ένα ανάλογο της προστακυκλίνης, έχει επίσης δείξει ευεργετικές δράσεις<sup>31</sup>. Οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου, παρά τη ευεργετική τους δράση στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση<sup>32</sup>, δεν έχουν θέση στην θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι προκαλούν μεγαλύτερη πτώση της συστηματικής συγκριτικά με την πνευμονική πίεση, επιδεινώνοντας περισσότερο τη δεξιά-αριστερή διαφυγή<sup>33</sup>.

Γενικά μέτρα και προφυλάξεις όπως σύσταση για μέτρια σωματική άσκηση<sup>8</sup>, αποφυγή της κύησης<sup>16,19</sup>, προληπτικός εμβολιασμός<sup>8</sup>, λήψη κατάλληλων μέτρων κατά τη διάρκεια αεροπορικών ταξιδιών<sup>34</sup>, αποφυγή έκθεσης<sup>35</sup> σε μεγάλα υψόμετρα καθώς και ψυχολογική υποστήριξη<sup>36</sup> θα πρέπει να παρέχονται σε όλους τους ασθενείς. Σημαντικό μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής στους ασθενείς αυτούς έχει η πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών του συνδρόμου. Φάρμακα τα οποία προάγουν την απέκκριση του ουρικού οξέως χορηγούνται σε ασθενείς με συμπτωματική υπερουριχαιμία. Η ανεύρεση *in situ* θρόμβων της πνευμονικής αρτη-

ρίας ή κλάδων της, σε ασθενείς χωρίς ή με μικρού βαθμού αιμοπύσεις, αποτελεί ένδειξη για την από του στόματος έναρξη αντιπηκτική αγωγή<sup>8,37</sup>. Σε ασθενείς με μικροκυττάρωση και χαμηλά επίπεδα σιδήρου και φεριτίνης ορού πρέπει να χορηγείται από του στόματος σίδηρος (παρά την δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση που χαρακτηρίζει το σύνδρομο)<sup>8</sup>. Η αφαίμαξη περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα υπεργλοιότητας (κυρίως από το ΚΝΣ), έχει Ht > 65% και νορμόχρωμους νορμοκυτταρικούς δείκτες<sup>38</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger είναι περίπλοκη λόγω της ετερογένειας που εμφανίζουν οι ασθενείς τόσο προς την κλινική εικόνα (συμπτώματα και επιπλοκές), όσο και προς την αιμοδυναμική τους κατάσταση. Η μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων αποτελεί την οριστική θεραπεία, αλλά είναι εξαιρετικά περιορισμένη, λόγω του πολύ μικρού αριθμού μοσχευμάτων. Η χορήγηση των νέων φαρμάκων για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση συμβάλλει σημαντικά βελτιώνοντας τόσο τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, όσο και την κλινική εικόνα των ασθενών.

### ABSTRACT

**Theofilogiannakos EK, Giannakoulas G, Parcharidou D, Tzatzaki E, Kamberidis V, Kounatiadis P, Karvounis H, Styliadis I. Eisenmenger Syndrome: a case and bibliography update.** *Cardiologia* 2009, 2-3: 146-152.

Eisenmenger Syndrome is now rarely seen in developed countries due to early closure of cardiac defects in expert congenital cardiac diseases centers. Moreover, the no-vel advanced therapies for pulmonary arterial hypertension have optimized the quality of life of patients with Eisenmenger Syndrome (improving functional NYHA class and decreasing complications) and have prolonged their life expectancy. We present a case of a 44-year-old woman with a large non-operated outlet ventricular septal defect and Eisenmenger Syndrome and we highlight her significant improvement of exercise tolerance after bosentan therapy. Moreover, we make a brief review of the Eisenmenger Syndrome focusing on the contemporary therapeutic evolutions.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Eisenmenger V.* Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med* 1897, 32 (Suppl 1): 1-28.

2. *Hopkins WE.* The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005, 16: 19-25.
3. *Aldrovandi A, Monti L, Corrada E, Profili M, Presbitero P.* Eisenmenger syndrome complicated by pulmonary artery dissection. *Eur Heart J* 2007, 28(3): 298.
4. *Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA.* Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol* 2008, 23(6): 545-554.
5. *Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, et al.* Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50: 634-642..
6. *Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, Child JS, Miner PD.* Eisenmenger syndrome in adults: ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34: 223-232.
7. *Peled N, Bendayan D, Shitrit D, Fox B, Yehoshua L, Kramer MR.* Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008, 102(12): 1791-1796.
8. *Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, et al.* Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008, 68: 1049-1066.
9. *Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S.* Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998, 19: 1845-1855.
10. *Brickner ME, Hillis LD, Lange RA.* Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000, 342: 334-342.
11. *Maurer HM, McCue CM, Robertson JC, Haggins JC.* Correction of platelet dysfunction and bleeding in cyanotic congenital heart disease by simple red cell volume reduction. *Am J Cardiol* 1975, 35: 831-835.
12. *Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB.* Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 1988, 109: 406.
13. *Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF.* Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1991, 68: 403-406.
14. *Dimopoulos K, Diller GP, Koltzida E, Pijuan-Domenech A, et al.* Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008, 117(18): 2320-2328.
15. *Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA.* Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet* 2007, 370: 1530-1532.
16. *Daliento L, Menti L, Di Lenardo L.* Successful management of a pregnancy at high risk because of Eisenmenger reaction. *Cardiol Young* 1999, 9: 613-616.
17. *Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA.* Has there been

- any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009, 30: 256-265.
18. *Borges VT, Magalhães CG, Martins AM, Matsubara BB.* Eisenmenger syndrome in pregnancy. *Arq Bras Cardiol* 2008, 90: e39-40.
  19. *Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabojoli F.* Pregnancy in cyanotic heart disease: outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994, 89: 2673-2676.
  20. *Wood P.* The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958, 2: 755-762.
  21. *Krishna Kumar R, Sandoval J.* Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young* 2009, 14: 1-5.
  22. *Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghota US, et al.* Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006, 27: 1737-1742.
  23. *Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al.* Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003, 24: 1035-1084.
  24. *Hosseinpour AR, Cullen S, Tsang VT.* Transplantation for adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, 30: 508-514.
  25. *Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999, 18: 611-626.
  26. *Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Oppelt P, Weidemann J, Haverich A, Strueber M.* Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 32: 926-931.
  27. *Smits JM, Vanhaecke J, Haverich A, de Vries E, Roels L, Persijn G, Laufer G.* Waiting for a thoracic transplant in Eurotransplant. *Transplant Int* 2006, 19: 54-66.
  28. *Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, Granton J, Berger R, Lauer A, Chiessi E, Landzberg M.* BREATHE-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005, 128: 496S.
  29. *Mehta PK, Simpson L, Lee EK, Lyle TA, McConnell ME, Book WM.* Endothelin receptor antagonists improve exercise tolerance and oxygen saturations in patients with Eisenmenger syndrome and congenital heart defects. *Tex Heart Inst J* 2008, 35: 256-261.
  30. *Chau EM, Fan KY, Chow WH.* Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007, 120: 301-305.
  31. *Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, Landzberg MJ.* Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol* 2003, 91: 632-635.
  32. *Rich S, Kaufmann E, Levy PS.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327: 76-81.
  33. *Van de Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al.* The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies? *Acta Cardiol* 2009, 64: 447-53.
  34. *Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, Thein SL, Papadopoulos MG, Gatzoulis MA.* Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart* 2007, 93: 1599-1603.
  35. *Newman JH, Sinclair-Smith BC.* Risk of high-altitude travel in a patient with Eisenmenger's syndrome. *South Med J* 1984, 77: 1057-1058.
  36. *Popelová J, Slavík Z, Skovránek J.* Are cyanosed adults with congenital cardiac malformations depressed? *Cardiol Young*. 2001, 11: 379-384.
  37. *Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, Rubens M, Prasad SK, Gibbs JS, Gatzoulis MA.* Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart* 2004, 90: e63.
  38. *Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA.* The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998, 128(9): 745-755.
- Αλληλογραφία:*  
 Ε. Θεοφιλογιαννάκος  
 Στ. Κυριακίδη 1  
 546 36 Θεσσαλονίκη  
 Τηλέφωνο: 6972-874444  
 e-mail: etheofil@auth.gr  
 etheofil@gmail.gr
- Corresponding author:*  
 Ε. Θεοφιλογιαννάκος  
 Στ. Κυριακίδη 1  
 546 36 Θεσσαλονίκη  
 Greece