



*Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων: επιπολασμός, παράγοντες κινδύνου και θεραπεία

**Ε. Γαβριηλάκη¹
Π. Ανυφαντή²**

**Π. Δόλγυρας²
Ε. Γκαλιαγκούση²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθιστώντας την αρτηριακή υπέρταση μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Αρκετά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου βάσει των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ανάμεσά τους, η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετιστεί με διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών. Προς αυτήν την κατεύθυνση, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένο επιπολασμό της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, αν και ο ρόλος της υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή σύνδρομα που απαιτούν άμεση θεραπεία, η αρτηριακή υπέρταση μπορεί συχνά να υπο-διαγιγνώσκεται από τους θεράποντες ιατρούς. Ωστόσο, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί βασικό διαγνωστικό και προγνωστικό εύρημα σε ασθενείς με οξεία σύνδρομα, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται και σε μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς και οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως ηλικίας. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή υπέρταση, μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων

Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως το οποίο, παρά τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη αποτελεσματικής και καλά ανεκτής φαρμακευτικής θεραπείας, αποτελεί την κυριότερη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας¹. Αρτηριακή υπέρταση καταγράφεται σε περισσότερο από ένα δισεκατομμύριο ανθρώ-

πους παγκοσμίως² και συνοδεύεται από αυξημένα μακροχρόνια υγειονομικά κόστη, καθώς σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, την κολπική μαρμαρυγή και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεδομένων των βλαβών στα όργανα-στόχους οι οποίες εγκαθίστανται σταδιακά χωρίς κλινική συμπτωματολογία, ο χαρακτηρισμός «σιωπηλός δολοφόνος» έχει αποδοθεί στην αρτηριακή

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου» ² Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, 56403, Θεσσαλονίκη
• E-mail: eugalant@yahoo.com

υπέρταση. Επομένως, η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης είναι αναγκαία για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{3,4}.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο των καρδιαγγειακών παθήσεων και ιδιαίτερα της αρτηριακής υπέρτασης στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων⁵. Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τη μοναδική ελπίδα ίασης για ασθενείς με πληθώρα κακοήθων ή μη αιματολογικών νοσημάτων καθώς και ανοσολογικών διαταραχών⁶. Παγκοσμίως διενεργούνται περίπου 55.000-60.000 μεταμοσχεύσεις αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων ετησίως⁷. Από το 2016, έχουν επιπλέον αυξηθεί οι μεταμοσχεύσεις από εναλλακτικούς δότες, που συμπεριλαμβάνουν και τους απλοταυτόσημους δότες (γονείς, αδέρφια, παιδιά), σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Γραμματεία Μεταμοσχεύσεων (EBMT)⁸. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνει σημαντικά η διαθέσιμη δεξαμενή δοτών.

Η διευρυμένη δεξαμενή δοτών καθώς και η αυξημένη αποτελεσματικότητά της σε ολοένα και περισσότερα νοσήματα, η βέλτιστη επιλογή ασθενών μέσω μοριακών και κυτταρογενετικών προγνωστικών παραγόντων, η χρήση προπαρασκευαστικών σχημάτων ελαττωμένης έντασης, η βελτίωση της συλλογής αιμοποιητικών κυττάρων, της υποστηρικτικής θεραπείας καθώς και της αντιμετώπισης των επιπλοκών έχουν συνεισφέρει τόσο στην ευρεία εφαρμογή της μεταμόσχευσης όσο και σε ολοένα μεγαλύτερες ηλικίες⁹⁻¹¹. Η πρόοδος αυτή έχει συντελέσει στη θεαματική βελτίωση της μακροχρόνιας επιβίωσης. Ωστόσο, παραμένει σημαντική η οξεία και χρόνια τοξικότητα που σχετίζεται με την ίδια την υποκείμενη νόσο ή τη θεραπευτική της αντιμετώπιση και αναδεικνύεται ως μείζον πρόβλημα κατά τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών.

Σε αυτήν την κατεύθυνση, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένο επιπολασμό της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, αν και ο ρόλος της υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί^{12,13}. Σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή σύνδρομα που απαιτούν άμεση θεραπεία, η αρτηριακή υπέρταση μπορεί συχνά να υπο-

διαγιγνώσκεται από τους θεράποντες ιατρούς. Ωστόσο, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί βασικό διαγνωστικό και προγνωστικό εύρημα σε ασθενείς με οξεία σύνδρομα, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται και σε μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς και οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως ηλικίας.

Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων. Καθώς η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια μετά τη μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, τα τρία αυτά στοιχεία θα αναλυθούν σε σχέση με την κλινική εικόνα ή τα σύνδρομα που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση. Για την παρούσα ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed με βάση τις παρακάτω λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

1. Οξεία αύξηση αρτηριακής πίεσης

Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί συχνά μέρος κλινικών συνδρόμων, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που προκαλούν οξεία δυσλειτουργία οργάνων-στόχων, με κύρια τους νεφρούς και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ενίοτε, η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να σχετίζεται με τη συγχροηγούμενη αγωγή. Η Εικόνα 1 συνοψίζει τη διαφορική διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

1.1 Αύξηση της αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται με φάρμακα

Επιπολασμός: Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αποδοθεί στη συγχροηγούμενη αγωγή αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινικά σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με άλλα κλινικά σύνδρομα. Αν και ο ακριβής επιπολασμός μετά την αλλογενή μεταμόσχευση παραμένει άγνωστος, περίπου 20% ασθενών που λαμβάνουν κορτικοειδή αναπτύσσει υπέρταση με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο¹⁴.

Παράγοντες κινδύνου: Τα κορτικοειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη, αποτελούν τη βάση της προφύλαξης και θεραπείας για τη νόσο του μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host-disease / GVHD) μετά τη μεταμόσχευση

αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων. Ωστόσο, και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης *per se*.

Θεραπεία: Η διακοπή της αγωγής με κορτικοειδή ή/και αναστολείς καλσινευρίνης δεν είναι πάντα δυνατή στους ασθενείς αυτούς. Οι θεράποντες ιατροί μπορούν να λάβουν υπόψη τους τα επίπεδα των φαρμάκων, όπως της κυκλοσπορίνης, για την αναζήτηση της βέλτιστης δοσολογίας. Επιπλέον, η θεραπεία της υπέρτασης με τα κατάλληλα αντιπερτασικά φάρμακα είναι απαραίτητη όπως θα συζητηθεί περαιτέρω (Πίνακας 1).

1.2 Αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Επιπολασμός: Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αποτελεί ένα απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που εμφανίζεται σε περίπου 15% των ασθενών μετά από αλλογενή μεταμόσχευση¹⁵. Εκδηλώνεται με την κλασική κλινική τριάδα της μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας και νεφρικής ή νευρολογικής βλάβης, ενώ συχνά συνοδεύεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση. Αν και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης θεωρούνται διαγνωστικά και προγνωστικά στοιχεία του συνδρόμου, τα υπάρχοντα δεδομένα για τον επιπολασμό και τη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης στη θρομ-

βωτική μικροαγγειοπάθεια είναι ελάχιστα¹⁶.

Παράγοντες κινδύνου: Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αναπτύσσεται στο πλαίσιο συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης των μικρών αγγείων. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μετά τη μεταμόσχευση έχει κοινά χαρακτηριστικά με το άτυπο συρριμικό αιμολυτικό σύνδρομο¹⁷. Βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας των δύο συνδρόμων είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος¹⁸⁻²². Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κοινό κλινικό εύρημα που προκύπτει από τη διαταραγμένη ομοιόσταση της ρενίνης στους νεφρούς²³. Πρόσφατα, οι Jodele και συνεργάτες έχουν δείξει σε παιδιατρικό πληθυσμό ότι η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αποτελούν πρώιμα κλινικά σημεία της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας²⁴. Στους ενήλικες, η εμφάνιση ή επιδείνωση της υπέρτασης έχει επίσης περιγραφεί ως εύρημα υπέρ της διάγνωσης της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με αβέβαια αιματολογικά ευρήματα²⁵.

Θεραπεία: Η πρώιμη ανίχνευση και αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι ύψιστης σημασίας στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια²⁴. Η διακοπή της χορήγησης αναστολέων καλσινευρίνης προτείνεται στους ασθενείς με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και μπορεί να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης¹⁷. Η επιλογή της κατάλληλης

Πίνακας 1. Ενδείξεις και αντενδείξεις που μπορούν να κατευθύνουν την επιλογή ανάμεσα στις κύριες κατηγορίες αντιπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων^{37,38}. AT-1: ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II, α-MEA: ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

Κατηγορίες φαρμάκων	Ενδείξεις	Αντενδείξεις	
		Βέβαιες	Πιθανές
Διουρητικά	Οίδημα Κατακράτηση νατρίου Νεφρωσικό σύνδρομο Συγχορήγηση στεροειδών	Ουρική αρθρίτιδα	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Κύηση Υπερασβεστιαμία
Βήτα-αποκλειστές	Ταχυκαρδία	Άσθμα Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Βραδυκαρδία	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Ταχυκαρδία
Ανταγωνιστές ασβεστίου (διυδροπιριδίνες)	Συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης	—	Καρδιακή ανεπάρκεια Οίδημα κάτω άκρων
Ανταγωνιστές ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)	Συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Βραδυκαρδία	Δυσκοιλιότητα
AT-1/α-MEA	Πρωτεϊνουρία Χρόνια νεφρική νόσος Σαχαρώδης διαβήτης	Κύηση Αγγειοοίδημα (για α-MEA) Υπερκαλιαιμία	Πιθανότητα κύησης

αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη και την υποκείμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και νεφρική βλάβη που παρατηρούνται στους ασθενείς με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

2. Χρόνια αύξηση αρτηριακής πίεσης

Επιπολασμός: Σε αντίθεση με την οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η χρόνια αύξηση είναι πιο δύσκολο να αναγνωρισθεί από τους θεράποντες ιατρούς. Εντούτοις, η καρδιαγγειακή νόσος είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρούνται συχνότερα μετά την αλλογενή σε σύγκριση με την αυτόλογη μεταμόσχευση²⁶. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι μάλιστα η δεύτερη αιτία θανάτου μετά τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση χωρίς υποτροπή ή δευτεροπαθείς κακοήθειες^{12,13}.

Παράγοντες κινδύνου: Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της αρτηριακής υπέρτασης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι περίπλοκο. Αφενός, παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως η εντατική χημειοθεραπεία με καρδιοτοξικά σχήματα, επηρεάζουν την καρδιακή και αγγειακή λειτουργία. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα κύτταρα που σχηματίζουν το καρδιαγγειακό σύστημα χαρακτηρίζονται από περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα, γεγονός που τα καθιστά εύαλωτα στις αρνητικές συνέπειες της θεραπείας²⁷. Αφετέρου, παράγοντες μετά τη μεταμόσχευση, όπως η χρόνια νεφρική νόσος²⁸, έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμη νεφρική βλάβη και αρτηριακή υπέρταση. Αντίστοιχα, η ακτινοθεραπεία οδηγεί επίσης σε νεφρική βλάβη και αρτηριακή υπέρταση²⁹.

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σημαντικό βαθμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων, καθώς και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο στους ασθενείς μετά αλλογενή μεταμόσχευση^{30,31}. Αυτοί οι παράγοντες συσχετίζονται με την εμφάνιση της υπέρτασης και τον αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου σε νεαρότερη ηλικία σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό^{26,32,33}.

Θεραπεία: Αξίζει να τονιστεί ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναφέρθηκαν (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και

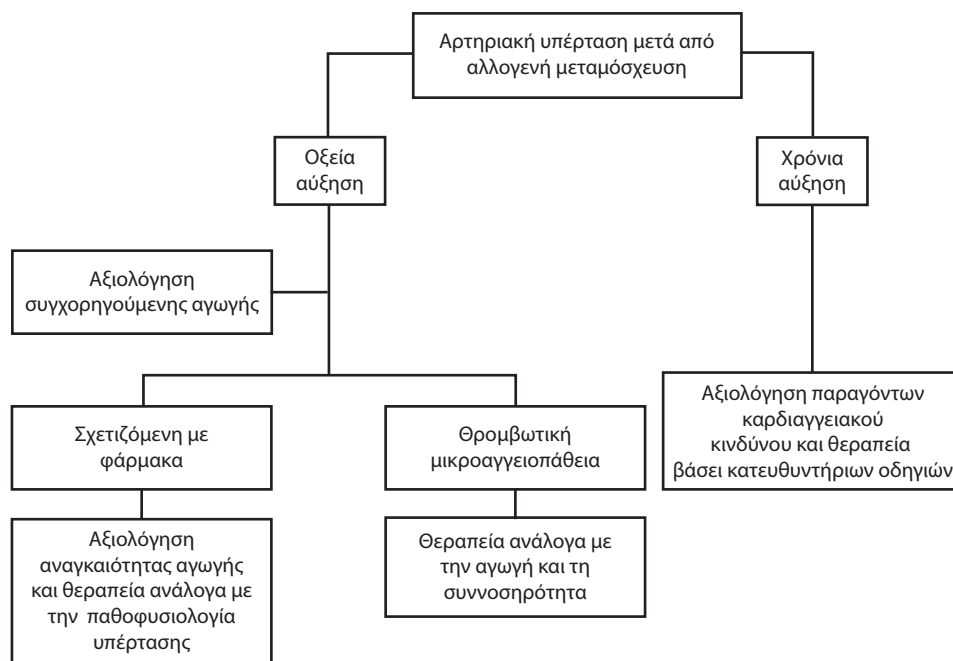
διαβήτης) μπορούν να τροποποιηθούν¹². Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους αποτελεί κύριο σκοπό της κλινικής παρακολούθησης μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτό το πλαίσιο, νέα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν προταθεί για τους ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, με στόχο τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών³⁴.

3. Επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής

Η Εικόνα 1 συνοψίζει έναν προτεινόμενο αλγόριθμο για την προσέγγιση της αρτηριακής υπέρτασης στην αλλογενή μεταμόσχευση. Οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν πρόσφατα προταθεί στο πλαίσιο της αντιμετώπισης των μακροχρόνιων επιπλοκών για τους παιδιατρικούς ασθενείς³⁵ και στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου για τους ενήλικες ασθενείς³⁶. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, δίνεται έμφαση στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στην επιθετική αντιυπερτασική αγωγή, κυρίως στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης³⁵. Στους ενήλικες ασθενείς, προτείνεται αρχικά η μη φαρμακευτική παρέμβαση (περιορισμός πρόσληψης νατρίου, κατανάλωσης αλκοόλ και τακτική αεροβική άσκηση), όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι υψηλότερα από 120/80 mmHg. Φαρμακευτική θεραπεία έχει ένδειξη σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση πάνω από 140/90 mm Hg (ή 130/80 mmHg σε χρόνια νεφρική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη) σε δύο διαφορετικές επισκέψεις με διαφορά τουλάχιστον μίας εβδομάδας³⁶.

Η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση την πολύπλοκη παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση³⁷. Πρέπει ακόμη να ληφθούν υπόψη οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης³⁸ και η γνώμη των ειδικών. Κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης και, επομένως, ενδείξεις και αντενδείξεις όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πιο συγκεκριμένα, η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου βασίζεται στη συγχορηγούμενη αγωγή. Για παράδειγμα, ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης ωφελούνται από τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ενώ ασθενείς σε υψηλή δόση στεροειδών μπορεί να ωφελούνται από τη διουρητική αγωγή. Επίσης, σε ασθενείς με ενδοθηλιακή



Εικόνα 1. Διαφορική διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

δυσλειτουργία όπως στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), ενδείκνυται η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁴⁰. Η μοναδική τυχαίοποιημένη μελέτη στο συγκεκριμένο πεδίο σύγκρινε τη χορήγηση της καπτοπρίλης με εικονικό φάρμακο και έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα για τη χρόνια νεφρική νόσο στο σκέλος της καπτοπρίλης⁴¹.

Τέλος, οι θεράποντες ιατροί αξίζει να λαμβάνουν υπόψη τη γνώμη των ειδικών στην υπέρταση, κυρίως στους ασθενείς με αυξημένη συννοσηρότητα. Η συνεργατική προσέγγιση είναι απαραίτητη και για τον συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών σε ασθενείς με δυσκολία στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Συμπεράσματα

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα συχνό συνοδό εύρημα στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πολλαπλά μονοπάτια συνδράμουν στην αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς αυτούς, συμπεριλαμβανομένων των χημειο- και ακτινο-θεραπειών, των επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση όπως η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή ή η χρόνια νεφρική νόσος, καθώς και της συσσώρευσης παραγόντων καρδιαγγει-

ακού κινδύνου. Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να εκδηλωθεί ως ένα πρώιμο εύρημα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας ή ως αποτέλεσμα συγχορηγούμενης αγωγής. Η χρόνια όμως αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Για αυτό τον λόγο, είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, καθώς και η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση από συνεργατική ομάδα ειδικών ιατρών.

SUMMARY

Gavriilaki E, Anyfanti P, Dolgyras P, Gkaliagkousi E

Arterial hypertension and allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, risk factors and treatment

Arterial Hypertension 2021; 30: 39-45.

Blood pressure levels are directly associated with cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, rendering arterial hypertension a major public health problem. Several models have been used for cardiovascular risk prediction based on traditional cardiovascular risk factors. Among them, hypertension represents a factor that may be triggered by distinct

pathogenetic mechanisms in specific disease populations. Recent studies point towards an increased incidence of hypertension in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Nevertheless, the role of hypertension in these entities remains under-reported in the relevant literature. In the complex setting of life-threatening conditions that need immediate and aggressive treatment, conditions that are common and easy to diagnose, such as hypertension, may be neglected by treating physicians. However, hypertension may represent a key diagnostic and prognostic clinical finding in acute syndromes, such as thrombotic microangiopathy. Furthermore, hypertension may arise also as a late effect of long-term survivors leading to increased morbidity and mortality across all age groups. Our concise review focuses on incidence, risk factors and management of hypertension in patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Key-words: Hypertension; hematopoietic cell transplantation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Qamar A, Braunwald E. Treatment of Hypertension: Addressing a Global Health Problem. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2018; 320(17): 1751-2.
2. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 568-77.
3. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2012; 18(8): 422-30.
4. Sousos N, Gavriilaki E, Vakalopoulou S, Garipidou V. Understanding cardiovascular risk in hemophilia: A step towards prevention and management. *Thrombosis research* 2016; 140: 14-21.
5. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2011; 38(3): 263-5.
6. Sakellari I. Hematopoietic stem cell transplantation: Historical perspectives. In: Spyridonidis A, Sakellari, I eds. *New Insights in hematopoietic Cell Transplantation*. Research Signpost; 2010.
7. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Aperia J, Niederwieser D. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(8): 687-705.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation* 2018.
9. Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K, Papanthanasios M, Mallouri D, Batsis I, et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. *Annals of hematology* 2018; 97(10): 1987-94.
10. Sakellari I, Batsis I, Bousiou Z, Mallouri D, Constantinou V, Gavriilaki E, et al. The Role of Low-dose Anti-thymocyte Globulin as Standard Prophylaxis in Mismatched and Matched Unrelated Hematopoietic Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2017; 17(10): 658-66.
11. Sakellari I, Mallouri D, Gavriilaki E, Batsis I, Kaliou M, Constantinou V, et al. Survival Advantage and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(3): 445-51.
12. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Friedman DL, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(6): 794-800.
13. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110(10): 3784-92.
14. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *Journal of hypertension* 2011; 29(12): 2295-309.
15. Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 337.
16. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood reviews* 2015; 29(3): 191-204.
17. Gavriilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(10): 1355-60.
18. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumar TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013; 122(12): 2003-7.
19. Jodele S, Zhang K, Zou F, Laskin B, Dandoy CE, Myers KC, et al. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2016; 127(8): 989-96.
20. Gavriilaki E, Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, Yannaki E,

- Anagnostopoulos A. Unraveling the Genetics of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: Lessons to be Learned. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(11): 2013-4.
21. Gavriilaki E, Touloumenidou T, Batsis I, Mallouri D, Vardi A, Marvaki A, Koutra M, Koravou EE, Zerva P, Papalexandri A, Stamouli M, Gkirkas K, Yannaki E, Tsigiotis P, Sakellari I, Anagnostopoulos A. Complement-related genetic variants in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients with transplant-associated thrombotic microangiopathy. *European Hematology Association Congress*. 2018.
 22. Rotz SJ, Luebbering N, Dixon BP, Gavriilaki E, Brodsky RA, Dandoy CE, et al. In vitro evidence of complement activation in transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood advances* 2017; 1(20): 1632-4.
 23. Tsai HM. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia. *The American journal of medicine* 2018.
 24. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014; 124(4): 645-53.
 25. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, Edwards AM, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16(7): 976-84.
 26. Tichelli A, Bucher C, Rovio A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110(9): 3463-71.
 27. Hausner E, Fiszman ML, Hanig J, Harlow P, Zornberg G, Sobel S. Long-term consequences of drugs on the paediatric cardiovascular system. *Drug safety* 2008; 31(12): 1083-96.
 28. Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2013; 48(10): 1329-34.
 29. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer* 2008; 51(6): 724-31.
 30. Borchert-Morlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Buscher AK, Oh J, Kier T, et al. Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(11): 2143-54.
 31. Poreba M, Gac P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Kuliczowski K, Mazur G, et al. Endothelial Function in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing High-Dose Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cardiovascular toxicology* 2016; 16(2): 156-62.
 32. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109(4): 1765-72.
 33. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, Rovio A, Harousseau JL, Masszi T, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93(8): 1203-10.
 34. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood advances* 2018; 2(14): 1756-64.
 35. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute / Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(3): 334-47.
 36. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(2): 173-82.
 37. Laskin BL, Hingorani SR, editor. *Hypertension in Oncology and Stem-Cell Transplant Patients*. Springer; 2016.
 38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2018; 36(10): 1953-2041.
 39. Whelton PK, Carey RM. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure in Adults. *JAMA cardiology* 2018; 3(4): 352-3.
 40. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current hypertension reports* 2015; 17(11): 85.
 41. Cohen EP, Irving AA, Drobyski WR, Klein JP, Passweg J, Talano JA, et al. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008; 70(5): 1546-51.