

THE PATHOLOGY OF THE PULMONARY VASCULATURE IN VARIOUS FORMS OF PULMONARY HYPERTENSION

C. A. WAGENVOORT

PAROLE CHIAVE: Alterazioni vascolari, ipertensione polmonare.

KEY WORDS: Pulmonary hypertension, vascular alteration.

There are various causes for an elevated pressure in the pulmonary circulation. It is not always realized that different forms of pulmonary hypertension may present with different patterns of pulmonary vascular alterations and that within certain limits, the pathologist may even recognize from his histological sections of lung tissue, the cause or at least the type of pulmonary hypertension.

The lesions in the pulmonary vasculature may be non-specific. Various lung diseases, such as fibrosis of the lung, if accompanied by pulmonary hypertension, produce thickening of the walls of the pulmonary arteries, involving the muscular coat and often the intima as well. In these instances, although the pathology of the lung tissue may suggest the cause of the elevated pressure, the vascular changes as such are of little help.

In some cases of pulmonary hypertension the progression of the alterations in the lung vessels may be insufficient to give a characteristic picture. Particularly in the early forms, the type of pulmonary hypertension is often not recognizable from the morphology. On the other hand, there is commonly

Le alterazioni dei vasi polmonari nelle varie forme di ipertensione polmonare.

— Varie sono le cause dell'ipertensione polmonare. Non ci si rende però sempre conto che a differenti forme di ipertensione polmonare possono corrispondere differenti aspetti dei vasi polmonari e che, entro certi limiti, il patologo può anche riconoscere dalle sezioni istologiche di tessuto polmonare la causa o almeno il tipo di ipertensione polmonare.

Le lesioni nei vasi polmonari possono essere non-specifiche. Varie malattie polmonari, come ad esempio la fibrosi polmonare, se accompagnata da ipertensione polmonare, causano un ispessimento delle pareti delle arterie polmonari, con interessamento della tunica muscolare e spesso anche dell'intima. In questi casi, benchè la patologia del tessuto polmonare possa suggerire la causa dell'ipertensione, le alterazioni vascolari sono di per sè di scarso aiuto.

In alcuni casi di ipertensione polmonare l'evoluzione delle alterazioni vascolari può essere insufficiente per delineare un quadro caratteristico e, particolarmente nelle forme iniziali, i reperti morfologici non permettono di riconoscere il tipo di ipertensione polmonare. D'altra parte è solitamente presente

University of Amsterdam - Laboratory of Pathological Anatomy.

a full-blown pattern of vascular changes and this may permit an insight in the underlying causes of the elevated pressure in the pulmonary circulation. This is particularly true for five types of pulmonary hypertension, each presenting with a characteristic pattern of pulmonary vascular lesions, which can be recognized in the pathological specimen, whether derived from autopsy or from a lung biopsy, thus leading to a practical classification¹.

I) Vasoconstrictive pulmonary hypertension

Our first pattern of hypertensive pulmonary vascular disease is seen in what is called vasoconstrictive pulmonary hypertension, because it is likely that vasoconstriction, at least initially, plays a predominant part in the elevation of the pressure in the pulmonary arteries. Although this is a characteristic pattern, it is not pathognomonic for any condition as it may be observed in various congenital malformations with a shunt, such as ventricular septal defect or patent ductus arteriosus, but also in so-called primary pulmonary hypertension, in which cardiac malformations are absent².

The most common lesion is medial hypertrophy. The normal pulmonary artery has a thin media and a relatively wide lumen, reflecting the low resistance and pressure normally prevailing in the pulmonary circulation. Medial hypertrophy may be observed in any form of pulmonary hypertension, although the degree may vary. In this group it is usually moderate to marked, although particularly in infants and young children it may be very severe. It is usually accompanied by another form of increased muscularity. The medial smooth muscle extends peripherally along arterioles, which normally do not have a muscular media. While normally the media stops at an arterial diame-

un quadro completo di modificazioni vascolari che può permettere di discernere le cause che stanno alla base dell'incremento di pressione nel circolo polmonare. Tale affermazione è particolarmente vera per cinque tipi di ipertensione polmonare, ognuna delle quali si presenta con un caratteristico quadro di lesioni vascolari, che possono venire riconosciute nei preparati anatomopatologici, ottenuti sia all'autopsia che da una biopsia polmonare, permettendo con ciò una pratica classificazione¹.

I) Ipertensione polmonare vasocostrittiva

Il nostro primo quadro di vasculopatia ipertensiva polmonare è quello che si reperta in quella che viene chiamata ipertensione polmonare vasocostrittiva, perchè è probabile che la vasocostrizione, almeno inizialmente, giochi un ruolo dominante nell'elevazione della pressione arteriosa polmonare. Benchè questo quadro sia caratteristico, esso non è patognomonic di alcuna condizione, dato che può venir osservato in varie malformazioni congenite con shunt, come un difetto del setto inter-ventricolare o nel dotto arterioso pervio, ma pure nella così detta ipertensione polmonare primitiva, nella quale sono assenti malformazioni cardiache².

La lesione più comune è l'ipertrofia della media. L'arteria polmonare normale ha una media sottile ed un lume relativamente ampio, fatto questo che riflette le basse resistenze e le basse pressioni presenti nel circolo polmonare normale. L'ipertrofia della media può venir osservata in ogni forma di ipertensione polmonare, benchè la sua entità sia variabile; in questo gruppo può essere di grado variabile, dal moderato al marcato, benchè particolarmente nei neonati e nei piccoli bambini possa essere molto severa. Essa è di solito accompagnata da un'altra forma di aumento delle fibre muscolari. La muscolatura liscia della media si estende perifericamente lungo le arteriole, le quali normalmente non sono provviste di fibre mu-

THE PATHOLOGY OF THE PULMONARY VASCULATURE IN THE PULMONARY HYPERTENSION

ter in the range of 70 mikrons, it may now cover arterioles of 30 mikrons or less.

Thickening of the intima begins as proliferation of intimal cells, followed by deposition of collagen and eventually of elastic fibres. In this way intimal fibrosis develops which characteristically has a concentric-laminar, onion-skin-like arrangement. Intimal fibrosis may lead to complete occlusion of arteries.

Another feature of this pattern of lesions is fibrinoid necrosis of pulmonary arteries. It is usually accompanied by arteritis. Fibrin seeps through the wall and often a fibrin clot is lying in the affected part of the artery. In most instances a segment of a branch, shortly after a ramification from a larger artery, is thus affected. It is likely that severe spasms are basic to the necrosis of the arterial wall.

Finally, the so-called plexiform lesions can be seen in patients with vasoconstrictive pulmonary hypertension. They are not found any other form of pulmonary hypertension. These are complicated lesions to be found in the same segments as fibrinoid necrosis and arteritis. It is very likely that they develop at the sites of necrotic segments. The plexiform lesion consists of a dilated and partly destroyed segment of a small artery. Within this segment a plexus of proliferating intimal cells with many small channels in between can be seen. These capillary-like channels open up into the dilated distal portion of the arteries. There is considerable evidence that this plexus develops by organization and recanalization of fibrin clot in necrotic segments.

Fibrinoid necrosis and plexiform lesions are found in the most severe cases of pulmonary hypertension. When they are observed in lung biopsies taken during cardiac surgery,

scolari. Mentre normalmente la media si interrompe a livello di arterie del diametro di circa 70 micron, essa può in tal caso trovarsi anche nelle arteriole di 30 micron o meno.

L'ispessimento dell'intima comincia con una proliferazione di cellule intimali, seguita da deposizione di collagene ed eventualmente di fibre elastiche. In tal modo si sviluppa una *fibrosi intimale* che ha una caratteristica disposizione concentrico-laminare, a buccia di cipolla. La fibrosi intimale può portare all'occlusione completa delle arterie.

Un altro aspetto di questo tipo di lesioni è la *necrosi fibrinoide* delle arterie polmonari. Essa è di solito accompagnata da *arterite*. La fibrina filtra attraverso la parete e spesso un coagulo fibrinoso si forma nella parte lesa dell'arteria. Nella maggioranza dei casi un segmento di un vaso, in vicinanza di una ramificazione di un'arteria maggiore, viene ad essere così colpito. E' probabile che dei severi spasmi siano di importanza fondamentale per la necrosi della parete arteriosa.

Infine nei pazienti con ipertensione polmonare vasocostrittiva si possono osservare le così dette *lesioni plessiformi*. Esse non si repertano in nessun'altra forma di ipertensione polmonare. Sono delle lesioni complicate e si ritrovano negli stessi segmenti dove sono presenti la necrosi fibrinoide e l'arterite. E' molto probabile che esse si sviluppino a livello delle zone necrotiche. La lesione plessiforme consiste in un segmento di piccola arteria, dilatato e parzialmente distrutto. Entro tale segmento si può osservare un plesso di cellule intimali proliferanti, intersecato da molteplici piccoli canali. Questi canali di tipo capillare si aprono nel segmento dilatato distale delle arterie. Vi sono più dati che suggeriscono che questo plesso si sviluppa dall'organizzazione e ricanalizzazione di coaguli di fibrina in segmenti necrotici.

La necrosi fibrinoide e le lesioni plessiformi si repertano nei casi più gravi di ipertensione polmonare. Qualora vengano osservati in biopsie polmonari eseguite nel corso di in-

the prognosis for the patient is usually severe.

Generally, in vasoconstrictive pulmonary hypertension there is a fairly close correlation between the degree of medial hypertrophy, intimal fibrosis and the other lesions with the elevation of pressure and resistance.

II) Thrombo-embolic pulmonary hypertension

The second group is that of thrombo-embolic pulmonary hypertension. The common fate of a thrombo-embolus, which gets stuck in the pulmonary arteries and does not disappear by thrombolysis, is organization. Cells from the vascular wall grow into the clot, which is gradually replaced by fibrous tissue and incorporated into the wall. Excentric, patchy intimal fibrosis is the result. But even if there should remain a central channel and thus a concentric layer of fibrous tissue, or if there should be total obliteration of the vessel, this intimal fibrosis is never laminar. While the concentric laminar intimal fibrosis in cases of vasoconstrictive pulmonary hypertension is uncommonly recanalised, recanalisation is very common in the plaques of organized thrombi or emboli. This often proceeds to the formation of intraluminal fibrous septa. Patchy excentric intimal fibrosis and intraluminal fibrous septa form the characteristic pattern for thrombo-embolic pulmonary hypertension. Medial hypertrophy is usually mild and may be absent. Fibrinoid necrosis and plexiform lesions are not observed in this condition.

III) Obstructed pulmonary venous flow

When pulmonary hypertension is caused by obstruction of the venous flow, as in mi-

terventi chirurgici, la prognosi per il paziente è di solito grave.

Generalmente nell'ipertensione polmonare vasocostrittiva esiste una correlazione abbastanza stretta tra il grado dell'ipertrofia della media, la fibrosi intimale, le altre lesioni descritte e l'entità della pressione e delle resistenze.

II) Ipertensione polmonare tromboembolica

Il secondo gruppo è quello dell'ipertensione polmonare trombo-embolica. Il destino usuale di un trombo-embolo, che si incunea nell'arteria polmonare e non scompare per un processo di trombosi, è la sua organizzazione. Cellule provenienti dalla parete vasale invadono il coagulo, che viene ad essere gradualmente rimpiazzato da tessuto fibroso e incorporato nella parete del vaso. Ne risulta una placca eccentrica di fibrosi intimale. Anche nel caso dovesse formarsi un canale centrale (con una disposizione concentrica del tessuto fibrinoso), oppure dovesse essere presente una obliterazione totale del vaso, questa fibrosi intimale non è mai laminare. Mentre nei casi di ipertensione polmonare vasocostrittiva la fibrosi intimale laminare concentrica è raramente ricanalizzata, la ricanalizzazione è molto comune nelle placche risultanti dall'organizzazione di emboli o trombi, spesso con formazione di setti fibrosi intraluminari. La fibrosi intimale eccentrica a placche e i setti fibrosi intraluminari rappresentano l'aspetto caratteristico dell'ipertensione polmonare tromboembolica. L'ipertrofia della media è per lo più lieve e può essere assente. La necrosi fibrinoide e le lesioni plessiformi non vengono repertate in tale condizione morbosa.

III) Ostruzione al flusso venoso polmonare

Quando l'ipertensione polmonare è causata da un ostacolato flusso venoso, come

THE PATHOLOGY OF THE PULMONARY VASCULATURE IN THE PULMONARY HYPERTENSION

tral valve disease or chronic left ventricular failure, there is a distinct pattern of pulmonary vascular lesions differing from the previous ones. Characteristic for this group is the involvement of the pulmonary veins. The lesions in the pulmonary arteries, however, are even more conspicuous. In most cases of mitral valve disease, the muscular pulmonary arteries stand out by their very thick walls. To the thickness of the vascular walls usually both media and intima contribute. Medial hypertrophy is generally more marked than in any other condition. At the same time, there is more deposition of collagen in the media in cases of pulmonary venous hypertension than in other forms of cardiac disease.

Intimal fibrosis as a rule is also prominent. It may be either concentric or eccentric but it is not laminar and onion-skin-like as in cases of ventricular septal defect or primary pulmonary hypertension. Obliteration of pulmonary arteries by intimal fibrosis is uncommon. Fibrinoid necrosis and arteritis are rare. Plexiform lesions have not been observed in these conditions.

In the pulmonary veins, the media as well as the intima are affected. The media is usually thickened; but more important is arterialisation, a change in configuration of elastic tissue, by which the vein acquires a striking resemblance to a pulmonary artery. In addition, there may be intimal fibrosis of the veins. This rarely leads to pronounced narrowing of the vascular lumen.

IV) Pulmonary veno-occlusive disease

This is a rare disease, although since the clinical and morphological picture is better known, the number of reported cases increases fairly rapidly. It is particularly observed in children and young adults.

Wide-spread obliteration of veins and venules in the lung is the hall-mark of this

nella malattia mitralica o nell'insufficienza ventricolare sinistra cronica, sono presenti delle evidenti lesioni vascolari polmonari, di tipo diverso rispetto a quelle sopra descritte. Caratteristico è in questo gruppo l'interessamento delle vene polmonari. Le lesioni nelle arterie polmonari sono, tuttavia, ancora più cospicue. Nella maggioranza dei casi di malattia valvolare mitralica, le arterie muscolari polmonari spiccano per le loro pareti molto spesse. Sia la media che l'intima contribuiscono all'ispessimento della parete vascolare, sebbene l'ipertrofia della media sia generalmente più marcata che in qualsiasi altra condizione. Nello stesso tempo si può notare, nei casi di ipertensione venosa polmonare, una deposizione di collagene nella media, maggiore che non in altre cardiopatie.

La fibrosi intimale è pure di regola importante. Essa può essere concentrica od eccentrica, ma non è laminare o a buccia di cipolla, come nei casi di difetto inter-ventricolare o di ipertensione polmonare primitiva. Non comune è l'ostruzione delle arterie polmonari da parte della fibrosi intimale; la necrosi fibrinoide e l'arterite sono rare, mentre non sono state osservate lesioni plessiformi.

Nelle vene polmonari si nota l'interessamento della media e dell'intima. La media è di solito ispessita; ma più importante è l'arterializzazione, caratterizzata da una modificazione dell'aspetto del tessuto elastico, così che le vene presentano delle singolari rassomiglianze con le arterie polmonari. Si può notare inoltre una fibrosi intimale venosa, che tuttavia raramente determina uno spiccato restringimento del lume vasale.

IV) Malattia veno-occlusiva polmonare

E' una malattia rara, benché, da quando il quadro clinico e morfologico è meglio conosciuto, il numero dei casi riportati stia aumentando alquanto rapidamente. Essa viene osservata più di frequente nei bambini e nei giovani adulti.

La caratteristica di questo stato morboso è una diffusa ostruzione delle vene e delle ve-

condition. The alterations in these instances are based on thrombosis of the veins, probably, at least in many cases, due to infection³.

Accompanying lesions in the pulmonary arteries are usually mild, although some thrombotic changes are found often also in these vessels.

V) Hypoxic pulmonary hypertension

Whether chronic hypoxia is due to lung disease such as chronic bronchitis and emphysema, to living at high altitudes or to other causes, the pattern of vascular lesions in the lung is similar. The changes are usually limited in extent and easily overlooked. Medial hypertrophy is generally not marked and may even be absent in the larger muscular pulmonary arteries. When attention is paid to the smallest arterioles, it appears that these are increased in number with a relatively thick media.

Excentric intimal fibrosis, is often observed but is more likely related to the underlying lung disease than to the hypoxia. In the small arteries and arterioles, however, the intima is often thickened by small bundles or concentric layers of longitudinal muscle fibres, the most characteristic feature in cases of chronic hypoxia⁴.

In the beginning we have mentioned certain limitations to the use of this classification. There are other hazards. Occasionally, alterations of more than one pattern may be present at the same time. Primary pulmonary hypertension or mitral stenosis may be complicated by thrombo-embolism, resulting in a mixed pattern of vascular lesions in the lung. In a case of ventricular septal defect, chronic cardiac insufficiency may lead to alterations in the pulmonary veins which ordinarily are absent in this condition. In these instances, some experience in interpreting the morphological picture is ne-

nule polmonari. Tali alterazioni sono dovute a trombosi venosa probabilmente secondaria, almeno in più casi, ad infezione³.

Le alterazioni nelle arterie polmonari sono per lo più modeste, benché in esse si possano spesso trovare dei processi trombotici.

V) Ipertensione polmonare ipossica

I quadri delle lesioni vascolari polmonari secondarie all'ipossia sono simili, sia che l'ipossia cronica sia dovuta ad una pneumopatia (ad esempio bronchite cronica o enfisema) o a soggiorni ad alta quota o infine ad altre cause. Le modificazioni sono di solito limitate e possono facilmente sfuggire. L'ipertrofia della media in genere non è marcata e può anche essere assente nelle arterie polmonari di maggior calibro. Se si pone però attenzione alle arteriole più piccole, si nota che queste sono aumentate di numero e che hanno una media relativamente spessa.

La fibrosi intimale eccentrica viene osservata di frequente, ma è più probabilmente legata alla coesistente malattia polmonare che non all'ipossia. Nelle piccole arterie e nelle arteriole tuttavia, l'intima è spesso inspessita da piccoli fasci o da stratificazioni concentriche di fibre muscolari disposte longitudinalmente; è questo l'aspetto più caratteristico nei casi di ipossia cronica⁴.

All'inizio abbiamo fatto cenno ad alcune limitazioni nell'uso di questa classificazione. Essa presenta altri inconvenienti. Saltuariamente alterazioni di più tipi possono essere contemporaneamente presenti. Così un'ipertensione polmonare primitiva o una stenosi mitralica possono venir complicate da tromboembolie, con conseguenti quadri di lesioni vascolari polmonari multiformi. In casi di difetto settale inter-ventricolare, lo scompenso cardiaco cronico può determinare alterazioni delle vene polmonari, che sono di solito assenti in tale malattia. In tali condizioni è necessaria una certa esperienza per interpretare il quadro morfologico. Tenendo presenti tali

THE PATHOLOGY OF THE PULMONARY VASCULATURE IN THE PULMONARY HYPERTENSION

cessary. With this in mind, however, the pathologist may contribute to a better understanding of the causes of pulmonary hypertension in general and to that in individual patients in particular.

limitazioni tuttavia, il patologo può contribuire ad una miglior comprensione delle cause dell'ipertensione polmonare in generale e di quella del singolo paziente in particolare.

Traduzione di Camilla Camerini.

References

1. WAGENVOORT C. A.: *Classifying pulmonary vascular disease*. Chest, 64, 503, 1973.
2. WAGENVOORT C. A., WAGENVOORT N.: *Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases*. Circulation, 42, 1163, 1970.
3. WAGENVOORT C. A., WAGENVOORT N.: *The pathology of pulmonary veno-occlusive disease*. Virchow's Arch. Path. Anat. and Histol., 364, 69, 1974.
4. HEATH D.: *Hypoxic hypertensive pulmonary vascular disease*. Progr. Resp. Res., 5, 13, 1970.