

STUDIO OSSERVAZIONALE

Alterazioni ecocardiografiche suggestive di ipertensione polmonare nei laboratori italiani di ultrasonografia. Dati epidemiologici dallo studio INCIPIT (INCidenza di Ipertensione Polmonare nei laboratori Italiani di ultrasonografia)

Iolanda Enea¹, Stefano Ghio², Amedeo Bongarzone³, Franco Casazza³,
Andrea Maria D'Armini⁴, Giuseppe Favretto⁵, Loris Roncon⁶, Andrea Rubboli⁷,
Oscar Serafini⁸, Pietro Zonzin⁶, Carlo D'Agostino⁹

¹Dipartimento d'Emergenza, AORN S. Anna e San Sebastiano, Caserta, ²Divisione di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ³Cardiologia UCC, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano, ⁴Divisione di Cardiochirurgia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵U.O. di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, Ospedale Riabilitativo, Motta di Livenza (TV), ⁶U.O.C. di Cardiologia, Presidio Ospedaliero, Rovigo, ⁷U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, ⁸Divisione di Cardiologia, Ospedale SS. Annunziata, Cosenza, ⁹Divisione di Cardiologia, Ospedale di Venere, Bari

Key words:
Echocardiography;
Pulmonary circulation;
Pulmonary hypertension;
Screening.

Background. Pulmonary hypertension is characterized by an increase in pulmonary vascular resistance and premature death. Echocardiography is useful in the screening of patients with suspected pulmonary hypertension by estimation of the systolic regurgitant tricuspid flow velocity according to the simplified Bernoulli equation. On this basis, the survey INCIPIT was created aiming at evaluating the frequency of suspected pulmonary hypertension among Italian patients.

Methods. From November 10 to 29, 2008, echo laboratories were invited to report on a special electronic file the number of echocardiographic examinations performed and the number of those showing a peak tricuspid regurgitant flow velocity ≥ 3 m/s.

Results. 123 echo labs participated in the study. 21 483 echocardiograms were evaluated from 110 centers (58, 17 and 35 in North, Center and South Italy, respectively); 1410 (6.6%) exams showed a systolic regurgitant flow velocity ≥ 3 m/s (median value 3.3 and interquartile range 0.46). Patients were predominantly female (female to male ratio 734/676), with a mean age of 71.8 ± 11.8 years, median body mass index of 25.7 kg/m^2 (interquartile range 5.5). Overall, 21.4% patients had no symptoms, 48.7% had dyspnea, 11.2% had asthenia, 3.9% had chest pain, and 7.4% had dyspnea and asthenia. Among the 1410 patients with a tricuspid regurgitant flow velocity ≥ 3 m/s, 52.62% had left heart disease, 7.52% lung disease, 1.35% chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 0.92% collagen disease, 0.43% HIV, 0.14% liver disease, 0.07% HIV, 26.45% more than one disease, and 10.5% presented suspected pulmonary hypertension of unknown cause.

Conclusions. In the Italian echo labs, the occurrence of suspected pulmonary hypertension is not uncommon. Cardiologists should be encouraged to refer patients with suspected pulmonary hypertension of unknown origin to specialized centers in order to define the cause of pulmonary hypertension and to institute the appropriate therapy.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 402-407)

© 2010 AIM Publishing Srl

Studio multicentrico nazionale a cura dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO.

Ricevuto il 16 giugno 2009; nuova stesura l'8 gennaio 2010; accettato l'11 gennaio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Iolanda Enea
Via S. Francesco d'Assisi, 10
81100 Caserta
E-mail:
i_enea@hotmail.com

Introduzione

L'ipertensione polmonare comprende un gruppo di malattie caratterizzate da progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari e da una prognosi scadente a medio termine¹. Poiché l'approccio terapeutico medico o chirurgico è differente da forma a forma e poiché molti nuovi farmaci immessi in commercio sono specifici per l'ipertensione arteriosa polmonare (per essere precisi per molte ma non per tutte le forme della classe I), la diagnosi differenziale è estremamente importante²⁻⁷.

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia rara: si calcola che l'incidenza sia di

15-25 casi per milione di abitanti⁸ ma è probabilmente ancora sottodiagnosticata. L'algoritmo diagnostico della patologia prevede una fase di *screening*, una fase di identificazione in classe della patologia, una fase di diagnosi di certezza attraverso l'esecuzione del cateterismo destro⁹.

Requisito essenziale per fare diagnosi è, ovviamente, sospettare la malattia. A tal proposito, oggi, in Italia, esistono pochi centri di eccellenza al di fuori dei quali, purtroppo, la sensibilità verso tale patologia risulta ancora modesta.

Pertanto, come Comitato di Coordinamento Nazionale dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO (Associazione Naziona-

le Medici Cardiologi Ospedalieri) ci siamo posti, coerentemente con la finalità dell'area, l'obiettivo di mantenere viva l'attenzione della comunità cardiologica italiana sulle problematiche del circolo polmonare e dell'ipertensione polmonare in particolare. Da qui l'idea di condurre un'indagine epidemiologica osservazionale di breve durata nei laboratori di ecocardiografia ospedalieri e territoriali al fine di rispondere ad alcuni quesiti che fotografassero lo stato dell'arte della condizione fisiopatologica "ipertensione polmonare" nel mondo reale, e, in particolare, definissero quale fosse la frequenza con cui si avanza il sospetto di ipertensione polmonare nei laboratori di ecocardiografia; quale la sintomatologia di presentazione di questi ammalati; quali gli eventuali fattori di rischio associati; quali le patologie più frequentemente concomitanti.

Materiali e metodi

Il Comitato di Coordinamento dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO si è occupato della programmazione e della gestione dei dati dello studio. A tale scopo è stata chiesta la collaborazione della segreteria delle aree ANMCO ed è stata aperta una casella di posta elettronica (incipit@anmco.it), attraverso la quale è stato rivolto l'invito a partecipare a tutti gli iscritti ANMCO e SIEC (Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare). Il protocollo dello studio è stato pubblicato sul sito web ANMCO ed è stato accessibile per tutto il periodo dell'osservazione dal 10 al 29 novembre 2008.

La scelta dei laboratori di ecocardiografia quale ambiente dell'osservazione epidemiologica è stata motivata dalla consapevolezza che la tecnica ecocardiografica è la metodica più semplice ed economica nello *screening* dell'ipertensione polmonare: è possibile, infatti, stimare in maniera non invasiva la pressione sistolica polmonare aggiungendo alla velocità massima del jet di rigurgito tricuspide la pressione media in atrio destro, valutata in base alle dimensioni e all'escursione respiratoria della vena cava inferiore secondo l'equazione di Bernoulli semplificata ($PSVDX=4V^2+PADX$)¹⁰.

Viene normalmente ritenuto compatibile con la presenza di ipertensione polmonare una velocità del jet di rigurgito tricuspide ≥ 2.8 m/s¹¹. Nel nostro studio la scelta di utilizzare come valore di cut-off 3 m/s è stata dettata fondamentalmente dall'esigenza di semplificare la raccolta dati di uno studio policentrico. Nei pazienti in cui si riscontrava un jet di tale entità, è stato chiesto di specificare età, sesso, peso, abitudine al fumo, eventuale presenza di stato gravidico in atto o recente, assunzione di farmaci eventualmente correlati, presenza, al momento del riscontro, di patologie del cuore sinistro, eventuali cardiopatie congenite con shunt, pneumopatie, patologia tromboembolica, malattie del collagene, malattie epatiche, HIV. Se sulla base dell'anamnesi, di dati strumentali esibiti e dei dati ecocardiografici accertati, nessuna di queste patologie fosse stata presente, o non fosse ritenuta sufficiente da sola a giustificare l'entità della velocità di rigurgito tricuspide riscontrata, il sospetto di ipertensione veniva definito di origine sconosciuta.

La raccolta dei dati è stata realizzata mediante lo sviluppo di un modulo dedicato adottando il software Micro-

soft Excel 2003. È stato quindi chiesto ai partecipanti di riportare su un primo foglio elettronico il numero e la tipologia degli esami ecocardiografici effettuati quotidianamente, e, su un altro foglio elettronico, alcune caratteristiche dei pazienti in cui veniva riscontrata una velocità di rigurgito tricuspide ≥ 3 m/s. Al termine del periodo di osservazione, i dati raccolti sono stati inviati alla casella di posta elettronica incipit@anmco.it

L'inserimento automatico dei dati in un unico archivio di raccolta è stato realizzato attraverso un *parser custom* per il foglio di calcolo. Tale software è stato realizzato in linguaggio C#, utilizzando l'ambiente di sviluppo Visual Studio 2005 della Microsoft Corporation. Il Database Management System adottato è Microsoft Access 2003. Le ricerche sulla raccolta dati sono state realizzate attraverso *queries* in linguaggio SQL di Access 2003. L'analisi dei dati, in particolare per il calcolo di media e varianza, di mediana e range interquartile, è stata realizzata attraverso le funzioni statistiche fornite da questo linguaggio.

Risultati

Un totale di 123 centri di ecocardiografia hanno aderito allo studio. Di questi, 110 centri hanno debitamente compilato i fogli elettronici e i loro dati sono stati quindi analizzati. Hanno partecipato 58 centri al Nord, 17 al Centro, 35 tra Sud e Isole. La maggior parte dei centri era di tipo ospedaliero e/o universitario (83%), solo il 17% territoriali. Il 55% degli esami è stato effettuato nei centri del Nord, il 15% nei laboratori di ecocardiografia del Centro, il 30% nel Sud coerentemente con l'entità di adesione dei centri.

Nel periodo in esame, nei giorni lavorativi dal lunedì al venerdì dal 10 al 29 novembre 2008 sono stati effettuati 21 483 esami ecocardiografici, il 22% dei quali in pazienti con cardiopatia ischemica, il 21% in pazienti con patologie valvolari, il 3% in pazienti con patologie cardiache congenite con shunt, mentre ben il 54% presentava altre patologie o nessuna patologia nota.

L'esame è stato richiesto nel 60% dei casi da cardiologi, nel 15% da internisti, nel 5% da pneumologi, nell'1.5% da reumatologi e nel 18% dei casi da altri specialisti o da medici di medicina generale.

Sul totale degli esami effettuati, 1410 (6.6% del totale) presentavano una sospetta ipertensione polmonare all'ecocardiogramma. Le caratteristiche dei pazienti con ipertensione polmonare stimata all'esame ecocardiografico sono indicate nella Tabella 1. Nelle Figure 1-3 è rappresentata la distribuzione della velocità di rigurgito tricuspide in funzione del sesso, dell'età e dell'indice di massa corporea.

Il 17.3% aveva abitudine al fumo, il 55% assumeva farmaci ma tra questi solo un paziente assumeva farmaci

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con sospetta ipertensione polmonare stimata all'ecocardiogramma.

Età (anni) (media \pm DS)	71.8 \pm 11.8
Peso (kg) (mediana, IQR)	70 (20)
Indice di massa corporea (kg/m ²) (mediana, IQR)	25.7 (5.5)
Velocità di rigurgito tricuspide (m/s) (mediana, IQR)	3.3 (0.46)

IQR = range interquartile.

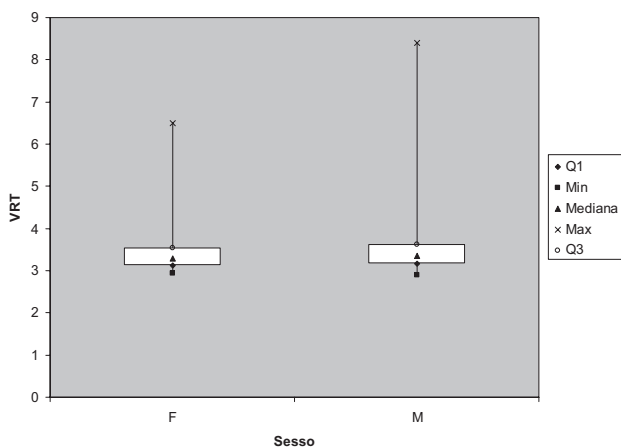


Figura 1. Distribuzione della velocità di rigurgito tricuspide (VRT) in base al sesso. I dati sono espressi come mediana e range interquartile.

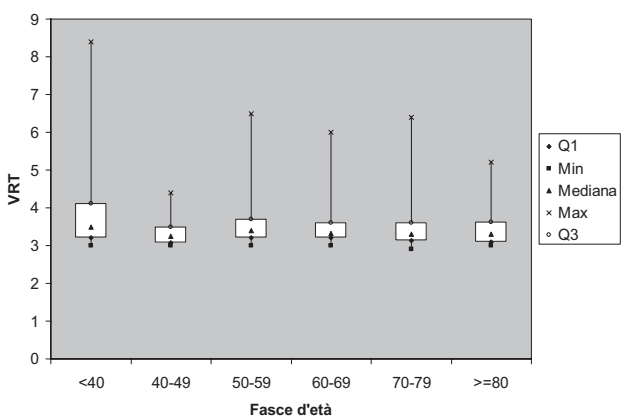


Figura 2. Distribuzione della velocità di rigurgito tricuspide (VRT) per fasce di età. I dati sono espressi come mediana e range interquartile.

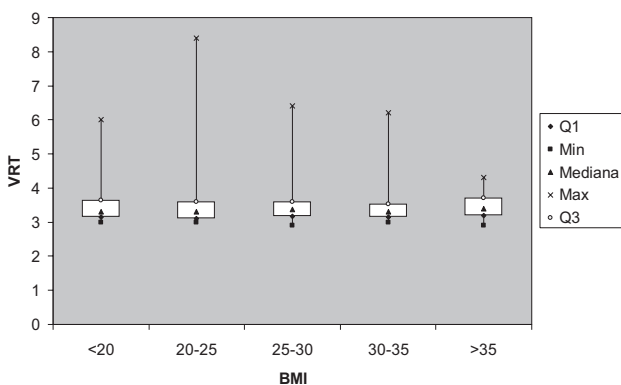


Figura 3. Distribuzione della velocità di rigurgito tricuspide (VRT) in base all'indice di massa corporea (BMI). I dati sono espressi come mediana e range interquartile.

anoressizzanti, 2 pazienti estrogeni, 36 pazienti antipertensivi. Tra le donne solo 4 avevano avuto una gravidanza recente e 2 in atto. Il 21.4% dei pazienti era asintomatico, il 48.7% riferiva dispnea, l'11.2% astenia, il 3.9% dolore toracico, il 7.4% astenia e dispnea. Nel 78% dei pa-

zienti l'ipertensione polmonare stimata all'eco è stata attribuita ad una causa già definita al momento dell'esecuzione dell'ecocardiogramma, e in un ulteriore 11.5% dei casi è stata identificata una causa probabile; le patologie indicate quali responsabili dell'ipertensione polmonare stimata all'eco sono riportate nella Tabella 2. Una doppia patologia ipoteticamente responsabile dell'ipertensione polmonare era presente nel 22.9% dei pazienti, fra questi 251 (17.8%) avevano contemporaneamente patologie del cuore sinistro e respiratorie, 21 (1.5%) patologie del cuore sinistro e malattie epatiche, 10 (0.7%) malattie del cuore sinistro e ipertensione polmonare cronica tromboembolica e 10 (0.7%) patologie del cuore sinistro e malattie congenite con shunt. Il 3% dei pazienti aveva una tripla patologia di base più frequentemente rappresentata dall'associazione di patologie del cuore sinistro, patologie respiratorie ed epatiche, lo 0.55% presentava un'associazione di quattro patologie. Solo in 148 pazienti l'ipertensione polmonare stimata all'eco rimaneva da causa ignota.

Tabella 2. Patologie riscontrate nei pazienti con ipertensione polmonare stimata all'ecocardiogramma.

Patologie del cuore sinistro	742 (52.62%)
Patologie respiratorie	106 (7.52%)
Malattia tromboembolica cronica	19 (1.35%)
Malattie del collagene	13 (0.92%)
Cardiopatie congenite con shunt	6 (0.43%)
Malattie epatiche	2 (0.14%)
HIV	1 (0.07%)
Pazienti con pluripatologia	373 (26.45%)

Discussione

L'esperienza dello studio INCIPIT (INCidenza di Ipertensione Polmonare nei laboratori Italiani di ultrasonografia) si presta ad alcune considerazioni. Innanzitutto l'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO, e in particolare del Comitato di Coordinamento nazionale, è stato premiato dall'ampia adesione allo studio da parte dei centri di ecocardiografia distribuiti su tutto il territorio nazionale. Tale partecipazione è stata, senza dubbio, frutto della proficua collaborazione intersocietaria ANMCO-SIEC.

L'estrema semplicità della metodologia di raccolta e di invio delle informazioni richieste ha consentito che la percentuale di correttezza dei dati raccolti a una verifica di qualità raggiungesse l'89.5% del totale.

I dati raccolti confermano la centralità dei laboratori di ecocardiografia nella possibile costituzione di una rete integrata per il rilievo del sospetto di ipertensione polmonare, pur nella consapevolezza dei limiti della metodica che da un lato correla con l'entità dell'ipertensione polmonare al cateterismo destro¹² ma non è scevra di falsi positivi e falsi negativi^{13,14} e dall'altro rimane la metodica di scelta nella fase di *screening* della patologia. In questa prima fase l'obiettivo era rilevare chi si occupa della patologia e i dati confermano l'interesse multidisciplinare verso tale patologia che è oggetto di studio da parte di cardiologi, pneumologi, internisti, reumatologi, ecc.

Con tutti i limiti di uno studio osservazionale di breve durata, i nostri dati confermano quanto già da altri dimostrato sulla natura delle varie forme di ipertensione polmonare stimata all'eco¹⁵⁻¹⁷ (Tabella 2). L'osservazione più interessante è che nel 6.6% dei pazienti si rileva una sospetta ipertensione polmonare, e di questi il 10% ha un'eziologia sconosciuta al momento dell'ecocardiogramma; questi sono i pazienti meritevoli di essere inviati a centri di riferimento per una conferma ed un corretto e completo iter diagnostico. Tale sottogruppo di 148 casi su 21 483 esami ecocardiografici analizzati rappresenta una piccola quota solo in apparenza; in realtà non trascurabile se si considera la numerosità assoluta di questi pazienti e gli importanti risvolti prognostici che conducono a un corretto e completo inquadramento diagnostico.

Un'altra osservazione che emerge dai nostri dati è relativa alla complessità del mondo reale dell'ipertensione polmonare stimata all'eco: pur non essendo dato di sapere quanti dei pazienti con una velocità del jet di rigurgito tricuspidale ≥ 3 m/s sono realmente pazienti affetti, bisogna riconoscere che in una discreta percentuale sono asintomatici. Inoltre il sintomo più frequentemente riscontrato è la dispnea che è notoriamente comune a molteplici condizioni patologiche. Molti pazienti poi sono in età avanzata e/o presentano una pluripatologia, delle quali la più comune risulta l'associazione tra patologie del cuore sinistro e patologie respiratorie. Come comportarsi nei pazienti che presentano più patologie non è chiarito nelle linee guida. È infatti importante sottolineare che i farmaci in commercio trovano indicazione solo nell'ipertensione arteriosa polmonare classe I di Venezia, in particolare nelle forme idiopatiche e in quelle associate a connettivopatie. È bene lasciare invece solo ai centri di riferimento la possibilità di valutare un'eventuale indicazione fuori scheda tecnica, previa presentazione al Comitato Etico.

Da quanto detto emerge la necessità di ribadire l'urgenza di una mobilitazione delle competenze multidisciplinari per stabilire un sistema di sorveglianza dell'ipertensione polmonare la cui centralità, come confermato dai nostri dati, è quella dei laboratori di ecocardiografia. Questi costituiscono il primo anello di una "rete di sorveglianza", mentre l'ultimo anello della catena sono i centri di riferimento nazionale in grado di gestire l'intero iter diagnostico-terapeutico, inclusa l'endoarterectomia polmonare ed il trapianto polmonare.

L'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO è interessata a condurre ulteriori iniziative sulla scia di quanto cominciato con INCIPIIT al fine di standardizzare l'approccio al paziente sia nella fase di *screening* sia nella fase di monitoraggio del paziente in corso di terapia farmacologica.

Limitazioni dello studio

Lo studio presenta tutti i limiti di una raccolta periferica di dati, limitata nel tempo, in cui i centri partecipanti si sono autoreferenziati per la raccolta dei dati. I dati raccolti non sono stati sottoposti a verifica di qualità della misura Doppler. Inoltre, la stima ecocardiografica di ipertensione polmonare è inevitabilmente associata ad un numero non indifferente di falsi positivi e di falsi negativi, indipendentemente dal valore soglia scelto per identificare la presenza di ipertensione polmonare. È per questo motivo

che il riscontro di una velocità del rigurgito tricuspidale >3 m/s non identifica, nel nostro studio, pazienti affetti da ipertensione polmonare, bensì soggetti con sospetta ipertensione polmonare in cui sarebbe utile proseguire l'iter diagnostico per arrivare a confermare la presenza di ipertensione polmonare o ad escluderne il sospetto. Ulteriore limitazione dello studio è che, in caso di ipertensione polmonare, l'eziologia della malattia è stata attribuita ad un gruppo piuttosto che ad un altro dal cardiologo che doveva eseguire l'esame ecocardiografico e non da un clinico esperto di ipertensione polmonare. Sebbene sia possibile che ciò abbia creato degli errori di attribuzione, è necessario riconoscere che non sarebbe stato possibile svolgere altrimenti un'indagine su larga scala come la presente.

Riassunto

Razionale. L'ipertensione polmonare si caratterizza per progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari e morte prematura. L'ecocardiografia è utile nello *screening* di malattia, per la possibilità di stimare la pressione sistolica in arteria polmonare in base alla velocità del jet di rigurgito tricuspidale secondo l'equazione di Bernoulli semplificata. Su questa base abbiamo creato l'indagine INCIPIIT per valutare con quale frequenza si riscontra il sospetto di ipertensione polmonare nei laboratori di ecocardiografia.

Materiali e metodi. Dal 10 al 29 novembre 2008, abbiamo invitato i laboratori di ecocardiografia a riportare su un apposito foglio elettronico il numero degli esami effettuati quotidianamente e su un altro i casi in cui veniva riscontrata una velocità di rigurgito tricuspidale ≥ 3 m/s.

Risultati. Hanno aderito allo studio 123 centri. Sono stati analizzati in tutto 21 483 ecocardiogrammi provenienti da 110 centri (58 centri al Nord, 17 al Centro, 35 tra Sud e Isole); in 1410 (6.6%) la velocità di rigurgito tricuspidale era ≥ 3 m/s (mediana 3.3, range interquartile 0.46). Le caratteristiche cliniche dei pazienti erano le seguenti: prevalentemente di sesso femminile (femmine/maschi 734/676); età media 71.8 ± 11.8 anni; indice di massa corporea mediana 25.7 kg/m^2 (range interquartile 5.5); il 21.4% era asintomatico, il 48.7% riferiva dispnea, l'11.2% astenia, il 3.9% dolore toracico, il 7.4% astenia e dispnea. Sono state riscontrate: patologie del cuore sinistro nel 52.62% dei casi, patologie respiratorie nel 7.52%, malattia tromboembolica cronica nell'1.35%, malattie del collagene nello 0.92%, cardiopatie congenite con shunt nello 0.43%, malattie epatiche nello 0.14%, HIV nello 0.07%, una pluripatologia nel 26.45%. Nel 10.5% dei pazienti, l'ipertensione polmonare riscontrata all'ecocardiografia rimaneva una condizione fisiopatologica da causa non nota e quindi meritevole di ulteriori approfondimenti diagnostici.

Conclusioni. Nei laboratori di ecocardiografia il riscontro di ipertensione polmonare stimata all'ecocardiogramma non è un evento così raro in proporzione al numero totale di esami eseguiti. È importante sensibilizzare gli ecocardiografisti affinché indirizzino tali pazienti a centri esperti per raggiungere una conferma ed una precisa diagnosi eziologica e per impostare un corretto follow-up.

Parole chiave: Circolo polmonare; Ecocardiografia; Ipertensione polmonare; Screening.

Ringraziamenti

Si ringrazia la segreteria delle Aree ANMCO nella persona della sig.ra Simonetta Ricci per il lavoro di segreteria. L'Ing. Roberto Enea per la costituzione e gestione del database.

Appendice

Elenco dei Ricercatori partecipanti a INCIPIIT con i relativi Centri di appartenenza

Pasquale Scopelliti, Maurizio Tespili, Divisione Cardiologia, Ospedale Bolognini, Seriate (BG); Anna Frisinghelli, Marco Venioni, U.O. Cardiologia Riabilitativa, P.O. Passirana, A.O. G. Salvini, Gargagnate (MI); Rosanna Jemoli, Franco Tettamanti, Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como; Adrian Bogdan Popa, Daniele Poggio, Lab. Ecocardiografia, Cardiologia, Policlinico di Monza (MI); Rosaria Reggiani, Flavio Acquistapace, Dipartimento di Cardiologia Riabilitativa, Policlinico di Monza-Sezione di Verano Brianza (MB); Chiara Cogliati, Amb. Medicina Interna, Ospedale Luigi Sacco, Università di Milano; Renato Maria Bragato, Amb. Ecocardiografia, Istituto Humanitas, Rozzano (MI); Maria Luisa Parmigiani, Paolo Valli, Enrico Maria Greco, U.O. Cardiologia, P.O. Uboldo, A.O. Melegnano (MI); Amedeo Bongarzone, Franco Casazza, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano; Carla Scotti, Federica Vigliani Boglioni, Lab. Ecocardiografia, Fondazione Maugeri, Centro Medico Lumezzana (BS); Maria Luisa Poeta, Lab. Ecocardiografia, Cardiologia, Ospedale di Desenzano (BS); Daniela Corbellini, Egidio Traversi, Mariella Francini, Oreste Carlo Febo, Lab. Ecocardiografia, Istituto Scientifico, Fondazione Maugeri, Montescano (PV); Sara Ceccomancini, Simona Sitia, Maurizio Turiel, Servizio di Cardiologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; Giovanna Branzi, Lab. Ecocardiografia, IRCCS Ospedale San Luca, Milano (Istituto Auxologico Italiano); Giuseppe Occhi, Carlo Bianchi, U.O.C. Cardiologia Riabilitativa, Ospedale E. Morelli, Sondalo (SO); Cinzia Savonelli, Lab. Ecocardiografia, Lanzo Hospital, Riabilitazione Cardiologica, Como; Antonella Vincenzi, Davide Corsi, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Gerardo, Monza (MI); Mariangela Lattanzio, Jorge Salerno-Urriarte, Lab. Ultrasonografia, Cardio I, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; Patrizia Piotti, S.S. Cardiologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Rocco Galati, Mauro Mascherpa, Divisione Medicina Interna, P.O. S. Maria delle Stelle, Città di Melzo, A.O. Melegnano (MI); Norman K. Jones, Servizio Cardiologia di Carate, Cardioriabilitazione di Seregno (MI); Francesco Casilli, Eustaquio Onorato, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Orsola Fatebenefratelli, Cardiologia Interventistica, Emodinamica, Brescia; Bruno Passaretti, Amb. Cardiologia, Istituto Humanitas Gavazzeni (BG); Gloria de Micheli, Diagn. Cardiologica, CCH Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; Walter Grosso Marra, Cardiologia Universitaria Le Molinette, Torino; Luigina Avonto, Roberto Pozzi, Lab. Ecocardiografia, U.O.C. Cardiologia, ASOU S. Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); Massimo Tidu, U.O. Cardiologia Riabilitativa, Fondazione S. Maugeri, Centro Medico di Torino, Casa di Cura Major; Sarah Dogliani, Amb. Ecocardiografia, Ospedale SS. Annunziata, Cuneo; Ferdinando Candilio, U.O. Cardiologia, Ospedale G. Castelli, Verbania; Luca Checco, Mauro Giorgi, Sebastiano Marra, Lab. Ecocardiografia, Cardio 2, A.O.U. S. Giovanni Battista Molinette, Torino; Sergio Macciò, Riccardo Proietti, S.C. Cardiologia, Ospedale S. Andrea, Vercelli; Lorena Ferrarotti, Livio Giuliani, Clinica Cardiologica, Ospedale Maggiore, Novara; Ermanno Eleuteri, Pier Luigi Temporelli, Lab. Ecocardiografia, IRCCS Fondazione Maugeri, Istituto di Veruno (NO); Andrea Nejrrotti, Giuliano Brocchi, Cardiologia, Ospedale Martini, Torino; Lidia Maria Teresa Brero, Enrico Cecchi, Diagnostica Non Invasiva, Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino; Ornella Magaja, Paolo Rubartelli, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia, Ospedale Villa Scossi ASL3, Genova; Antonella Torriglia, Stefano Domenicucci, Lab. Ecocardiografia, Ospedale Gallino, Pontedecimo (GE), ASL3 Genovese; Giorgio Derchi, Lab. Ecocardiografia, Ospedale Galliera, Genova; Lorenzo Carratino, Cardiologia, Ospedale Nervi, Genova; Luigi Pizzorno, UTIC, P.O. Metropolitan Genovese ASL3, Genova Sestri; Ester Cimino, Cardiologia, Villa Azzurra Hospital, Rapallo (GE); Piergiuseppe Piovesana, P.O. Camposampiero (PD), ULSS 15 del Veneto; Adolfo Benini, Paolo Benussi, U.O. Cardiologia, A.O. Verona; Alessandra Be-

nettini, Zoran Olivari, Lab. Ecocardiografia, U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile, Treviso; Luca Callegarin, Amb. Ecocardiografia, Ospedale di Thiene ULSS4 (VI); Federica Noventa, Lab. Ecocardiografia, Chioggia (VE); Daniele Cavazzini, Stefano Perilli, Francesco Bazzanini, Cardiologia di Adria (RO); Albino Zanocco, Bernhard Reimers, Lab. Ecocardiografia, Cardiologia, Ospedale di Mirano ULSS13 (VE); Giuseppe Bilardo, Mauro Guarniero, Lab. Ecocardiografia, U.O.C. Cardiologia, Feltre (BL); Antonio Carrozza, Francesca Del Furia, Lab. Ecocardiografia, Cardiologia, P.O. Cittadella (PD); Alessandra Benettoni, Lab. Ecocardiografia, S.S. Cardiologia, IRCCS Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste; Maria Grazia Baldin, Ospedale di Palmanova, S.C. Cardiologia, Udine; Claudio Pandullo, Andrea Di Lenarda, U.O. Centro Cardiovascolare, Azienda Servizi Sanitari 1, Trieste; Bruno Pinamonti, Cardiologia, Ospedale di Trieste; Cornelio Bertagnolli, Sabrina Canestrini, U.O. Medicina Interna, Ospedale di Cles (TN); Cesare Volterrani, Francesco Maria Bovenzi, U.O. Cardiologia, Ospedale di Lucca; Giovanni Brunelleschi, U.O. Medicina Generale I e II, Ospedale di Lucca; Rosa Poddige, Giancarlo Casolo, Amb. Malattie Cardiopolmonari, S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lucca; Duccio Rossini, William Vergoni, U.O. Cardiologia, Ospedale Valdinievole, SS. Cosma e Damiano, USL3 Pescia (PT); Riccardo Rambaldi, Giuseppe Di Pasquale, U.O. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; Francesco Anglano, Massimiliano Pizzarelli, Poliambulatorio Columbus, Cesena; Luciano Lusetti, U.O. Cardiologia, Ospedale Civile S. Sebastiano, Correggio (RE); Fausto Torelli, Luisa Vastano, Paola Franceschetti, Lab. Ecocardiografia, AUSL Reggio Emilia; Daniela Aschieri, Corinna Armentano, Maria Sole Pisati, Amb. U.O. Cardiologia, Ospedale di Piacenza; Federica Pelino, Stefano Dellacasa, Cardiologia, Ospedale Umberto I, Lugo (RA); Daniela Bovelli, Servizio Ambulatoriale Cardiologia S.S.D., A.O. Terni; Roberto Gattobigio, Guglielmo Benemio, Servizio Ambulatoriale Ecocardiografia, Ospedale Civile, Città della Pieve (PG); Paolo Chiocchi, Lab. Ecocardiografia, P.O. Foligno (PG); Cristina Martino, Giovanni Barretta, Giorgio Moragoni, Amb. Ecocardiografia, P.O. S. Matteo degli Infermi, Spoleto (PG); Maria Grazia Sardone, Ketty Savino, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia; Paolo G. Pino, Carla Manzara, Giovanni Pulignano, Laura Boccardi, Giovanni Minardi, Servizio di Cardiodiagnostica Non Invasiva, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; Patrizia Verallo, Giuseppe Pietravalle, Amb. Ecocardiografia, U.O.C. UTIC, Ospedale S. Sebastiano Martire, Frascati; Lorenzo Castello, Laura Marino, Antonio Saponaro, Consuelo Vescera, Massimo Ciavarella, U.O.C. Cardiologia, Ospedale S. Andrea, Roma; Stefano Curti, Augusto Lacchè, Lab. Ecocardiografia I e II Livello, Dip. Cardioscienze, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; Doriana Frongillo, Paola Rossi, U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Parodi Delfino, Colleferro (RM); Paolo Spadaccia, Rosanna De Luca, U.O. Scompenso Cardiaco, Montefiascone (VT); Carlo Peraldo Neja, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma; Ernesto Mosuti, Cardiologia, Umberto I, Roma; Gerardo Ciampa, Marino Scherillo, Lab. Ecocardiografia, A.O. G. Rummo, Benevento; Paolo De Rosa, Cardiologia-UTIC, P.O. S. Giuliano, Giugliano in Campania (NA); Carmela Cioppa, Salvatore Cantatrione, U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale S. Giovanni Bosco, Napoli; Tommaso Picano, Luigi Di Lorenzo, U.O. Cardiologia-UTIC, P.O. S. Rocco Sessa Aurunca ASL CE2; Silvano Baldi, U.O.C. Cardiologia-UTIC, P.O. M. Scarlato Scafati ASL SA1; Iolanda Enea, S.S. Patologie del Circolo Polmonare e Tromboemboliche, U.O.C. Medicina d'Urgenza, AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; Sergio Tassinario, U.S.D. Diagnostica Cardiologica, P.O. S. Maria del Popolo degli Incurabili, Napoli; Roberto Ascoli, U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Cardiochirurgia, AOU S. Giovanni e Ruggi d'Aragona, Salerno; Giuseppe Di Maso, Vincenzo Capuano, Cardiologia, P.O. Amico G. Fucito, Mercato S. Severino (SA); Italo De Tommaso, Antonio Lo Pizzo, Cardiologia Riabilitativa, Servizio di Cardiologia, A.O. San Carlo, Potenza; Rachele Autera, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia, Ospedale Madonna delle Grazie ASL4, Matera; Donatello Fabiani, Laura Piccioni, Lab. Ecocardiografia (Cardio1), Ospedale G. Mazzini, Teramo; GianLuigi Marrone, Alfonso Taccardi, Paolo Di Giovanni, Carlo Ci-

glia, Loredana Mantini, Casa di Cura Villa dei Pini d'Abruzzo, Chieti; Francesco Loliva, U.O. Cardiologia, P.O. Umberto I, Brindisi; Alessandro Maggi, Alessandro Vilella, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale F. Lastaria, Lucera (FG); Antonio Tota, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia, O.C. Sarcone, Terlizzi (BA); Nicola D'Amato, Carlo D'Agostino, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia, Ospedale di Venere, Bari; Giuseppe Galgano, Centro di Ecocardiografia, U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Gen. Reg. F. Miulli, Bari; Giuseppe Pepe, Angela Valli, Lucia Giuseppa Urso, Servizio di Cardiologia, Casa di Cura Petrucciani, Lecce; Sergio Pedè, U.O.S. Riabilitazione Cardiologica, Ospedale N. Melli, S. Pietro Vernotico (BR); Antonio Scarcia, U.O.C. Cardiologia, Ospedale di Castellanea (TA); Elisabetta De Tommasi, Filippo Boscia, Cardiologia, Ospedale di Monopoli (BA); Sofia Miceli, Francesco Perticone, Lab. Ecocardiografia, Centro Malattie Cardiovascolari, Università Magna Graecia, Catanzaro; Oscar Serafini, Lab. Ecocardiografia, U.O. Cardiologia, Ospedale SS. Annunziata, Cosenza; Marilena Matta, UTIC, Ospedale di Cetraro (CS); Fausto Assisi, Antonio Butera, U.O.C. Cardiologia-UTIC, Lamezia Terme (CZ); Elena Adornato, Divisione di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria; Carmela Cosco, Vito Rosano, Lab. Ecocardiografia, VIGI, Vibo Valentia; Marco Marini, Cardiologia-UTIC di Senigallia (AN); Luigi Aquilanti, Marcello Manfrin, Gian Piero Perna, S.O.D. Cardiologia, Presidio Lancisi, AOU Ospedali Riuniti, Ancona; Giovanni Fazio, Salvatore Novo, Cardiologia, Policlinico di Palermo; Calogero Falletta, Francesco Clemenza, ISMETT, Palermo; Nicola Adragna, Andrea Guarneri, Lab. Ecocardiografia, Villa Maria Eleonora Hospital, Palermo; Maria Florida, Francesco Daidone, Rosanna Zito, Lab. Ecocardiografia, Servizio di Cardiologia, Casa di Cura La Maddalena, Palermo; Maria Teresa Vanaria, Ignazio Bellanuova, Salvatore Mangiameli, Lab. Ecocardiografia, U.O.C. Cardiologia-UTIC, P.O. Garibaldi Centro 1, Catania; Alfonso Puzzo, U.O. Cardiologia, IRCCS Oasi Maria SS. Traina, Enna; Paolo Costa, U.O. Cardiologia, Ospedale Avola ASL8, Siracusa; Salvatore Arcidiacono, U.O. Cardiologia, Ospedale di Lentini AUSL8, Siracusa; Francesco Bondi, Gisella Mizio, Francesco Pitrolo, Salvatore Marchi, Lab. Ecocardiografia, Divisione di Cardiologia II, A.O. Vincenzo Cervello, Palermo; Orazio Monaco, Angelo Rocca, Centro Cuore Morgagni, Pedara (CT); Melania Bonocore, U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Umberto I, Enna; Giuseppe Ledda, Alberto Di Girolamo, U.O. Cardiologia, P.O. S. Antonio Abate, Trapani; Giovanna Mureddu, U.O. Cardiologia-UTIC, Nuoro; Vittorio Franceschino, U.O. Cardiologia, Ospedale Civile, Alghero; Veronica Lisignoli, Maria Grazia Rossi, Servizio Ricerca Cardiovascolare, Cardiocentro, Lugano.

Bibliografia

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.

3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
4. Simonneau G, Barst RG, Galiè N, et al, for the Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
5. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al, for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
6. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
7. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al, for the ARIES Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
9. Barst RJ, McGoan M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S.
10. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 832-7.
11. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weymann AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
12. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
13. Vachieri JL, Brimiouille S, Crasset V, Naeije R. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 1998; 12: 1476-8.
14. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6.
15. Gabbay E, Yeow W, Playford D, Perth P. Pulmonary arterial hypertension is an uncommon cause of pulmonary hypertension in an unselected population: the Armadale Echocardiography Study [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
16. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
17. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 419-24.