

Ipertensione polmonare: necessità di chiarezza tra definizione emodinamica-fisiopatologica, stima ecocardiografica e diagnosi clinica finale

Alessandra Manes, Massimiliano Palazzini, Nazzareno Galiè

Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 408-411)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Alessandra Manes

Istituto di Cardiologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
alessandra.manes@aosp.bo.it

L'interesse per l'ipertensione polmonare è cresciuto notevolmente in molti settori della medicina clinica (cardiologia, pneumologia, reumatologia) verosimilmente per la disponibilità di farmaci specifici che sono stati sviluppati per curare una forma molto rara, l'ipertensione arteriosa polmonare. La similitudine linguistica tra "ipertensione polmonare" ed "ipertensione arteriosa polmonare" ha portato e porta tuttora a confondere due condizioni estremamente differenti con importanti implicazioni epidemiologiche, diagnostiche, prognostiche e terapeutiche. Pertanto, risulta importante chiarire le diverse definizioni di ipertensione polmonare, i rapporti tra misura emodinamica e "stima" ecocardiografica e le ulteriori procedure necessarie per la diagnosi clinica finale.

L'ipertensione polmonare è una condizione emodinamica e fisiopatologica

L'ipertensione polmonare è definita come una condizione fisiopatologica ed emodinamica caratterizzata da un aumento della pressione polmonare media ≥ 25 mmHg a riposo misurata con cateterismo cardiaco destro¹. Una recente rivalutazione dei dati disponibili in letteratura ha mostrato che il valore di pressione arteriosa polmonare media in soggetti normali è pari a 14 ± 3 mmHg con un limite superiore della norma di 20 mmHg^{2,3}. Il significato di valori di pressione arteriosa polmonare media tra 21 e 24 mmHg non è chiaro e sono necessari studi di evoluzione clinica per accertarne l'importanza prognostica. Gli stessi studi hanno stabilito che il vecchio limite di 30 mmHg di pressione arteriosa polmonare media per definire l'ipertensione polmonare da sforzo non è realistico perché soggetti normali possono raggiungere valori molto più elevati^{2,3}. Anche in questo settore sono necessari ulteriori studi.

Un ulteriore parametro molto importante per la classificazione emodinamica di iperten-

sione polmonare è la pressione di occlusione polmonare. Infatti, a seconda di differenti combinazioni di pressione di occlusione polmonare, di resistenze vascolari polmonari e di portata cardiaca possono essere definiti diversi tipi emodinamici di ipertensione polmonare (Tabella 1). In particolare è molto rilevante la distinzione tra ipertensione polmonare precapillare e postcapillare per la diversità dei risvolti terapeutici.

L'ecocardiogramma fornisce una stima della pressione polmonare

L'ecocardiografia Doppler non è in grado di misurare la pressione polmonare ma fornisce una stima della pressione sistolica polmonare attraverso l'utilizzo dell'equazione di continuità di Bernoulli e della velocità massima di rigurgito tricuspide. Tale procedura comporta numerose assunzioni teoriche. Anche se esiste una correlazione statisticamente significativa tra stima ecocardiografica e misura emodinamica di pressione polmonare, gli ampi limiti di confidenza della relazione rendono impreciso il confronto nel singolo paziente⁴. Di conseguenza, la valutazione della presenza di ipertensione polmonare solo con ecocardiografia Doppler espone al rischio potenziale di falsi positivi⁵⁻⁷. Nel tentativo di ovviare a questo inconveniente, le recenti linee guida sull'ipertensione polmonare delle Società Europee di Cardiologia e Pneumologia hanno proposto una tabella per definire la probabilità di ipertensione polmonare in base alla velocità massima di rigurgito tricuspide e la presenza di altri segni ecocardiografici suggestivi di ipertensione polmonare (Tabella 2). Le stesse linee guida suggeriscono di confermare la diagnosi di ipertensione polmonare con l'indagine emodinamica quando le circostanze cliniche richiedano l'esatta misura sia della pressione polmonare sia della pressione di occlusione polmonare¹.

Tabella 1. Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare^a.

Definizione	Caratteristiche	Gruppo clinico ^b
IP	PAP media ≥ 25 mmHg	Tutti
IP precapillare	PAP media ≥ 25 mmHg POP ≤ 15 mmHg PC normale o ridotta ^c	1. Ipertensione arteriosa polmonare 3. IP da malattie polmonari 4. CPCTE 5. IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
IP postcapillare	PAP media ≥ 25 mmHg POP > 15 mmHg PC normale o ridotta ^c	2. IP da malattie del cuore sinistro
Passiva	GTP ≤ 12 mmHg	
Reattiva ("out of proportion")	GTP > 12 mmHg	

CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; GTP = gradiente di pressione transpolmonare (PAP media – POP media); IP = ipertensione polmonare; PAP = pressione arteriosa polmonare; PC = portata cardiaca; POP = pressione di occlusione polmonare.

^atutti i valori sono misurati a riposo; ^bsecondo la Tabella 2; ^cuna PC elevata può essere riscontrata in condizioni caratterizzate da circolo ipercinetico come negli shunt sistemico-polmonari (solo nella circolazione polmonare), anemia, ipertiroidismo, ecc.

Tabella 2. Criteri arbitrari per la valutazione della presenza di ipertensione polmonare (IP) in base alla velocità massima del rigurgito tricuspide e ai valori di pressione sistolica in arteria polmonare calcolati con la tecnica Doppler (assumendo una pressione atriale destra normale di 5 mmHg) e su altre variabili ecocardiografiche suggestive di IP.

Diagnosi ecocardiografica: IP improbabile

Velocità di rigurgito tricuspide ≤ 2.8 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare < 36 mmHg e assenza di altre variabili ecocardiografiche suggestive di IP

Diagnosi ecocardiografica: IP possibile

Velocità di rigurgito tricuspide ≤ 2.8 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare < 36 mmHg ma presenza di altre variabili ecocardiografiche suggestive di IP

Velocità di rigurgito tricuspide tra 2.9 e 3.4 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare tra 37 e 50 mmHg con o senza altre variabili ecocardiografiche suggestive di IP

Diagnosi ecocardiografica: IP probabile

Velocità di rigurgito tricuspide > 3.4 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare > 50 mmHg con o senza altre variabili ecocardiografiche suggestive di IP

L'ecocardiografia Doppler da sforzo non è raccomandata per lo screening dell'IP

L'ipertensione polmonare può essere presente in almeno 37 sindromi riunite in 6 gruppi clinici

All'eterogeneità emodinamica dell'ipertensione polmonare corrisponde una ancora più grande eterogeneità clinica. Nella Tabella 3 vengono presentati i 6 gruppi clinici principali che comprendono almeno 37 sindromi specifiche⁸. I singoli gruppi includono condizioni cliniche con analoghi aspetti anatomo-patologici, fisiopatologici e terapeutici. Anche se il livello di ipertensione polmonare può essere simile tra i diversi gruppi, le conseguenze cliniche, prognostiche e soprattutto terapeutiche sono molto diverse. I gruppi clinici che determinano la maggior parte dei casi di ipertensione polmonare sono le malattie del cuore sinistro (gruppo 2) e le malattie del parenchima polmonare (gruppo 3); infatti, in uno studio ecocardiografico⁹ è stato documentato che complessivamente rappresentano oltre il 90% dei casi di ipertensione polmonare, in accordo con la diffusione epidemiologica di tali condizioni.

Tabella 3. Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare⁸.

1. Ipertensione arteriosa polmonare
- 1'. Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomasiosi capillare polmonare
2. Ipertensione polmonare da malattie del cuore sinistro
3. Ipertensione polmonare da malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia
4. Cuore polmonare cronico tromboembolico
5. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali

L'ipertensione arteriosa polmonare è la più rara tra i gruppi clinici principali

Il primo gruppo clinico è definito come ipertensione arteriosa polmonare e comprende una serie eterogenea di sindromi rare caratterizzate da ipertensione polmonare precapillare in assenza di malattie del parenchima polmonare, di cuore polmonare cronico tromboembolico e di altre condizioni ancora meno comuni (gruppo 5). La prevalenza nella popolazione generale di tutti i tipi di ipertensione arteriosa polmonare è variabile da 15 a 50 casi per milione^{10,11}. In Italia la prevalenza massima dovrebbe quindi essere di circa 3000 casi. Solo in questo gruppo di pazienti è stata dimostrata l'efficacia di farmaci specifici come i prostanoidei, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi-5 e solo in questi pazienti ne è autorizzato l'uso.

È evidente come la confusione tra "ipertensione polmonare" (condizione fisiopatologica relativamente molto frequente) ed "ipertensione arteriosa polmonare" (gruppo clinico specifico di malattie rare) possa determinare errori di valutazione clinica (in termini epidemiologici, diagnostici e prognostici) e di prescrizione terapeutica.

La diagnosi clinica finale di ipertensione polmonare prevede un articolato algoritmo diagnostico

Da quanto detto in precedenza risulta evidente come l'esatta diagnosi clinica finale in un paziente con ipertensione polmonare debba prevedere l'identificazione del gruppo clinico principale, della sindrome clinica specifica e del

presumibile o accertato profilo emodinamico. Tutto questo richiede un articolato algoritmo diagnostico per il quale, per brevità, rimandiamo alle linee guida¹. Un'ulteriore complessità è legata alla possibilità di diversi meccanismi emodinamici in una singola sindrome clinica (per esempio ipertensione polmonare precapillare o postcapillare nei soggetti con sclerodermia) o alla coesistenza di più sindromi cliniche suscettibili di determinare ipertensione polmonare nel singolo paziente (ad es. malattie del parenchima polmonare e malattie del cuore sinistro).

Gli studi epidemiologici sull'ipertensione polmonare debbono tenere conto dei limiti della stima ecocardiografica e della complessità della diagnosi clinica finale

Quando si voglia stabilire la rilevanza epidemiologica dei casi di ipertensione polmonare usando l'ecocardiografia Doppler si deve tenere conto sia dei limiti diagnostici di tale metodica sia delle procedure diagnostiche per identificare lo specifico gruppo clinico e, eventualmente, anche la specifica sindrome clinica. Lo studio di Enea et al.¹² ha valutato la prevalenza della velocità massima del rigurgito tricuspide ≥ 3 m/s in 123 laboratori di ecocardiografia in un periodo di 20 giorni. La diagnosi clinica veniva definita retrospettivamente senza specificare le indagini necessarie. In base a questa metodologia, il 6.6% dei pazienti risultava avere una velocità massima del rigurgito tricuspide ≥ 3 m/s, al 53% dei quali veniva attribuita una diagnosi di malattia del cuore sinistro e nel 26% non era possibile definire una precisa eziologia. Non è possibile stabilire l'esatta reale prevalenza di ipertensione polmonare in questa casistica in quanto studi precedenti che hanno utilizzato lo stesso limite di 3 m/s di velocità di rigurgito tricuspide hanno identificato un 45% di falsi positivi attraverso la verifica emodinamica⁶. In aggiunta, la mancata attribuzione eziologica ad oltre un quarto dei pazienti testimonia la necessità di una strategia diagnostica prospettica. Queste osservazioni confermano la difficoltà di valutazioni epidemiologiche sulla reale prevalenza di ipertensione polmonare quando si utilizzi la metodica ecocardiografica Doppler non inserita in un algoritmo diagnostico che preveda, quando clinicamente utile, la conferma emodinamica.

La risposta delle linee guida

Nei pazienti affetti da malattie del cuore sinistro o da malattie polmonari spesso non è possibile, né clinicamente rilevante, confermare la presenza di ipertensione polmonare con metodiche invasive ogniqualvolta si superino determinati valori di velocità di rigurgito tricuspide. Tale approccio diventa invece obbligatorio in caso si sospetti la presenza di condizioni cliniche appartenenti ai gruppi diagnostici più rari e gravi come l'ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1) ed il cuore polmonare cronico tromboembolico (gruppo 4). Per ottimizzare l'uso delle risorse diagnostiche e limitare il ricorso al cateterismo cardiaco, le nuove linee guida hanno proposto il concetto di "probabilità clinica" della presenza di ipertensione arteriosa polmonare – gruppo 1 nell'ambito dell'algoritmo diagnostico. Preliminarmente vanno escluse le cause cliniche più frequenti di ipertensione polmonare (malattie del cuore sinistro – gruppo 2 – e malattie del parenchima polmonare – gruppo 3) con le indagini più comuni (anamne-

si, esame clinico, ECG, ecocardiogramma, radiogramma del torace, prove di funzione respiratoria, tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione) e vanno identificati i soggetti con possibile cuore polmonare cronico tromboembolico (gruppo 4) (scintigrafia polmonare perfusione e angiotomografia del torace). Nei pazienti rimanenti, in base al valore di velocità di rigurgito tricuspide, alla presenza/assenza di sintomi ed alla presenza/assenza di fattori di rischio (ad es. precedente assunzione di anoressizzanti) o condizioni predisponenti (ad es. sclerodermia, infezione da HIV, ecc.), viene stabilita la probabilità della diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare (bassa, intermedia, alta) e definito il livello di raccomandazione per la conferma diagnostica emodinamica. Tale approccio clinico probabilistico, mutuato dagli algoritmi diagnostici tipici dell'embolia polmonare acuta¹³, consente di limitare il ricorso al cateterismo cardiaco destro solo nell'accertamento dei gruppi epidemiologicamente più rari (gruppi 1 e 4), prognosticamente più gravi e che possono essere sottoposti a terapie mediche (gruppo 1) o chirurgiche specifiche come l'endoarterectomia polmonare (gruppo 4).

Conclusioni

La diagnosi certa di ipertensione polmonare richiede una sequenza di indagini che, partendo dal sospetto clinico, deve comprendere la stima ecocardiografica stratificata (Tabella 2), l'identificazione prospettica dei gruppi clinici epidemiologicamente più rilevanti e la conferma emodinamica nei gruppi clinici più rari in cui esistono terapie specifiche. Soltanto in questi ultimi casi, in considerazione della rilevanza clinica della diagnosi, risulta utile passare dalla stima ecocardiografica alla certezza emodinamica. Trascorrendo questo semplice ed allo stesso tempo impegnativo processo diagnostico si rischia di eccedere sia nelle diagnosi di "ipertensione polmonare" sia di "ipertensione arteriosa polmonare". La conseguenza più grave dal punto di vista medico è l'utilizzo dei farmaci approvati per una condizione rara come l'ipertensione arteriosa polmonare in soggetti con forme più comuni come l'ipertensione polmonare nelle malattie del cuore sinistro o nelle malattie parenchimali polmonari dove possono esercitare un'azione potenzialmente dannosa¹⁴⁻¹⁶.

Bibliografia

1. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-94.
3. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl): S55-S66.
4. 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.

5. Vachieri JL, Brimiouille S, Crasset V, Naeije R. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 1998; 12: 1476-8.
6. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
7. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
8. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl): S43-S54.
9. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
10. Humbert M, Chaouat A, Bertocchi M, Sitbon M, Simonneau G. ItinerAIR-HTAP: a French national prospective registry of pulmonary arterial hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A169.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
12. Enea I, Ghio S, Bongarzone A, et al. 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). *G Ital Cardiol* 2010; 11: 402-7.
13. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
14. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
15. Teerlink JR. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 2002; 8: 124-7.
16. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270-8.