

# L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte I: Patobiologia, fisiopatologia, aspetti clinici e diagnostici

Massimiliano Palazzini, Alessandra Manes, Luca Negro, Alessandro Marinelli, Enri Leci, Simona Gambetti, Cristina Bachetti, Elena Beciani, Elisa Conficoni, Angelo Branzi, Nazzareno Galiè

*Centro di Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Polmonare, Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna*

**Key words:**

Classification; Diagnosis;  
Heart catheterization;  
Prognosis;  
Pulmonary hypertension.

Pulmonary hypertension is a pathophysiologic condition characterized by the increase of mean pulmonary arterial pressure  $\geq 25$  mmHg. A concomitant increase of pulmonary wedge pressure  $> 15$  mmHg may be present (post-capillary pulmonary hypertension) or not (precapillary pulmonary hypertension). The increase of pulmonary arterial pressure and of pulmonary vascular resistance and consequent elevation of the right ventricular afterload lead to right ventricular failure after variable periods of time. Pulmonary hypertension is present in multiple clinical conditions which have been classified in five groups. Pulmonary arterial hypertension (group 1) includes the familial and the idiopathic form and the forms associated with anorexigen drug use, connective tissue diseases, congenital heart diseases, HIV infection and portal hypertension. Group 2 includes all left heart diseases characterized by the increase of left atrial pressure and pulmonary wedge pressure (post-capillary pulmonary hypertension). Group 3 includes parenchymal lung diseases (chronic obstructive lung disease, lung fibrosis, ecc). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (group 4) is characterized by the obstruction of elastic pulmonary arteries at different levels by organized thromboembolism. Group 5 includes heterogeneous conditions such as sarcoidosis and histiocytosis X. These clinical groups are characterized by different pathobiologic and pathophysiologic mechanisms and therapeutic strategies. The exact pathobiologic mechanisms leading to pulmonary arterial hypertension (group 1) are unknown. Genetic factors (inheritable forms), predisposing factors (female gender) and exogenous factors (drugs, antibodies, viruses, congenital heart disease, etc). Endothelial dysfunction of lung microcirculation is invariably present and is characterized by the reduction of vasodilator and antiproliferative substances (prostacyclin, nitric oxide) and by the increase of vasoconstrictor and mitogenic factors (endothelin, thromboxane  $A_2$ ). Current approved therapies are targeted to the correction of this imbalance, which leads to the progressive increase of pulmonary vascular resistance. Different therapeutic strategies that are effective in diverse groups require an appropriate diagnostic algorithm in order to identify the precise group and specific conditions within the group. Evaluation of vasoreactivity and assessment of the severity of functional and hemodynamic changes are also required in pulmonary arterial hypertension for an appropriate therapeutic decision-making and estimate of results.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (5): 271-300)

© 2009 AIM Publishing Srl

La seconda parte sarà pubblicata sul fascicolo di giugno.

Ricevuto il 7 gennaio 2009; accettato l'11 febbraio 2009.

Per la corrispondenza:

Prof. Nazzareno Galiè

Istituto di Cardiologia  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna  
E-mail:

nazzareno.galie@unibo.it

## Definizione e classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione fisiopatologica caratterizzata da un aumento delle resistenze arteriose polmonari (RAP) i cui effetti clinici ed emodinamici sono legati all'aumento del postcarico e alle capacità di compenso del ventricolo destro.

La definizione di IP è emodinamica e prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media  $\geq 25$  mmHg a riposo<sup>1</sup>. Si tratta di una definizione arbitraria basata esclusivamente sul valore di PAP media che rappresenta il parametro meno variabile; la determinazione di tale valore richiede una

misura diretta effettuabile in maniera precisa e ripetibile solo con il cateterismo cardiaco destro. Per quanto riguarda la definizione di IP da sforzo bisogna sottolineare che essa è attualmente in corso di rivalutazione, in quanto non ci sono dati convincenti in letteratura su quale sia la risposta emodinamica all'esercizio nei soggetti sani ed è stato documentato che il valore di 30 mmHg, identificato in passato come valore soglia, può essere ampiamente superato in individui normali<sup>2</sup>.

Nella realtà clinica un aumento di PAP media  $\geq 25$  mmHg può essere riscontrato in numerose condizioni cliniche caratterizzate da aspetti fisiopatologici ed emodinamici peculiari; è stata pertanto proposta una classificazione emodinamica della IP (Tabella 1) basata

**Chiave di Lettura**

**Ragionevoli certezze.** Le condizioni cliniche che si associano alla presenza di ipertensione polmonare sono classificate in cinque gruppi che sono differenti dal punto di vista delle alterazioni istologiche della microcircolazione polmonare, dei meccanismi fisiopatologici e delle strategie terapeutiche. L'algoritmo diagnostico, che comprende una serie di indagini relativamente semplici (non invasive ed invasive), è in grado di identificare i vari gruppi clinici e le differenti condizioni all'interno di ogni gruppo. La strategia diagnostica è preliminare ad ogni decisione terapeutica. Le indagini diagnostiche più importanti ed invasive, quali il cateterismo cardiaco destro, il test di vasoreattività polmonare e l'angiografia polmonare, vanno effettuate in centri di riferimento per la diagnosi e la terapia delle varie forme di ipertensione polmonare.

**Questioni aperte.** I precisi meccanismi patobiologici alla base dell'ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1) sono sconosciuti. Anche se sono stati identificati fattori genetici, fattori predisponenti e fattori esogeni, le loro relazioni reciproche e soprattutto il loro ruolo causale nel determinismo e nell'evoluzione dell'ipertensione arteriosa polmonare non sono chiari. La diagnosi precoce di ipertensione polmonare è difficile ancora oggi per l'aspecificità dei sintomi e la rarità della condizione che rende poco efficaci i programmi di screening.

**Le ipotesi.** La disfunzione endoteliale, caratterizzata dalla riduzione di fattori vasodilatanti ed antiproliferativi (prostaciclina, ossido nitrico) e dall'aumento di sostanze ad attività vasocostrittiva e mitogena (endotelina, trombossano A<sub>2</sub>) viene corretta dai farmaci mirati approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. La stratificazione prognostica tramite le indagini cruenti ed incruente e la loro successiva rivalutazione nel corso del follow-up possono aiutare le decisioni terapeutiche.

**Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare**

La IP può essere riscontrata in numerose condizioni cliniche, come nelle patologie del cuore sinistro, nelle pneumopatie parenchimali, in presenza di ostruzione meccanica del letto vascolare polmonare ed esiste anche come entità clinica a sé stante, ossia come un processo patologico che coinvolge la circolazione polmonare indipendentemente dalla presenza di cause potenzialmente responsabili. Ciascuna di queste condizioni presenta aspetti fisiopatologici e clinici peculiari e pertanto una classificazione di ordine strettamente emodinamico, pur consentendoci di operare un'indispensabile sistematizzazione, risulta riduttiva dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Al III Congresso Mondiale sulla IP tenutosi a Venezia nel 2003<sup>3</sup> è stata formulata una classificazione clinica della stessa, finalizzata a raggruppare condizioni caratterizzate da aspetti istopatologici e fisiopatologici comuni oltre che da marcate similitudini in termini di presentazione clinica, strategia terapeutica ed evoluzione prognostica. In particolare, lo scopo di tale classificazione è quello di distinguere le forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP), ossia le condizioni in cui l'aumento di PAP è dovuto ad una patologia intrinseca del microcircolo polmonare (gruppo 1), dalle condizioni in cui l'aumento di PAP rappresenta una conseguenza di altre patologie come lo scompenso ventricolare sinistro sistolico o diastolico e le malattie valvolari (gruppo 2), le malattie del parenchima polmonare e/o l'ipossiemia (gruppo 3), il cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, gruppo 4) e le condizioni cliniche rare in cui la IP è legata al coinvolgimento diretto o alla compressione *ab estrinseco* dei vasi polmonari (gruppo 5). La precisa identificazione della classe diagnostica, ossia l'esatta definizione del meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dei valori di PAP, è di fondamentale importanza per la corretta gestione clinica del paziente affetto da IP: infatti, le implicazioni prognostiche e la strategia terapeutica sono completamente differenti tra le varie classi anche a parità di valori di PAP e RAP.

La classificazione clinica (diagnostica) della IP è presentata nella Tabella 2.

Una classificazione clinica di questo tipo è essenziale anche per garantire una corretta comunicazione tra i clinici, per standardizzare la diagnosi e il trattamento, per condurre studi clinici controllati con gruppi omogenei di pazienti ed infine per analizzare nuove alterazioni patologiche in specifiche popolazioni di pazienti.

La successiva trattazione verterà sugli aspetti clinici e diagnostici del gruppo 1 nel quale si sono osservati i maggiori progressi terapeutici grazie ai numerosi studi clinici controllati internazionali condotti nel corso degli ultimi anni.

**Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1)**

**Introduzione**

Il termine IAP identifica un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche caratterizzate da un progressivo incremento delle RAP, che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura. La prognosi di questa patologia è

**Tabella 1.** Classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare.

Definizione	Parametri
IP precapillare	PAPm ≥25 mmHg CP ≤15 mmHg PC normale o ridotta (l/min)
IP precapillare ipercinetica	PAPm ≥25 mmHg PCP ≤15 mmHg PC aumentata (l/min)
IP postcapillare	PAPm ≥25 mmHg CP >15 mmHg PC normale o ridotta (l/min)
Passiva	GTP <12 mmHg
Reattiva	GTP >12 mmHg
IP postcapillare ipercinetica	PAPm ≥25 mm PCP >15 mmHg PC aumentata (l/min) RAP <2 mmHg/l/min (UR)

GTP = gradiente transpolmonare; IP = ipertensione polmonare; PAPm = pressione arteriosa polmonare media; PC = portata cardiaca (l/min); PCP = pressione di incuneamento capillare; RAP = resistenze arteriose polmonari; UR = unità di resistenza.

sui valori di pressione di incuneamento capillare polmonare (PCP), RAP e portata cardiaca documentati al cateterismo cardiaco destro.

**Tabella 2.** Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare - Venezia 2003<sup>3</sup>.

1. Ipertensione arteriosa polmonare
  - 1.1. Idiopatica
  - 1.2. Familiare
  - 1.3. Associata
    - 1.3.1. Malattie del tessuto connettivo
    - 1.3.2. Shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari
    - 1.3.3. Ipertensione portale
    - 1.3.4. Infezione da HIV
    - 1.3.5. Farmaci e tossine
    - 1.3.6. Altro (disordini tiroidei, glicogenosi, malattia di Gaucher, telangiectasia emorragica familiare, emoglobinopatie, disordini mieloproliferativi, splenectomia)
  - 1.4. Associata a significativo coinvolgimento del distretto venoso o capillare
    - 1.4.1. Malattia veno-occlusiva polmonare
    - 1.4.2. Emangiomatosi capillare polmonare
  - 1.5. Ipertensione polmonare persistente del neonato
2. Ipertensione polmonare associata a patologie del cuore sinistro
  - 2.1. Malattie dell'atrio o del ventricolo sinistro
  - 2.2. Malattie delle valvole delle sezioni sinistre del cuore
3. Ipertensione polmonare associata a patologie del parenchima polmonari e/o ipossia
  - 3.1. Broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - 3.2. Malattie dell'interstizio polmonare
  - 3.3. Sindrome delle apnee ostruttive
  - 3.4. Ipoventilazione alveolare
  - 3.5. Esposizione cronica ad alte quote
  - 3.6. Anomalie di sviluppo
4. Cuore polmonare cronico tromboembolico
  - 4.1. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali
  - 4.2. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari distali
  - 4.3. Embolia polmonare non trombotica (tumori, parassiti, materiali estranei)
5. Miscellanea
 

Sarcoidosi, istiocitosi X, linfangiomatosi, compressione *ab estrinseco* dei vasi polmonari (adenopatie, tumori, mediastinite fibrosante)

particolarmente severa: a metà degli anni '80, ossia prima della disponibilità di terapie specifiche, la sopravvivenza media dei pazienti con IAP idiopatica (IAP<sup>I</sup>) era di 2.8 anni dal momento della diagnosi<sup>4</sup>.

Appartengono a questo gruppo la IAP<sup>I</sup>, la IAP familiare (IAP<sup>F</sup>) e la IAP associata ad alcune condizioni cliniche predisponenti come le malattie del tessuto connettivo (MTC), le cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, l'ipertensione portale, l'infezione da HIV<sup>6</sup>, l'assunzione di farmaci o tossine e altre patologie epidemiologicamente meno rilevanti riportate in Tabella 2. Tutte queste condizioni, pur clinicamente eterogenee, sono accomunate da un identico substrato istopatologico, definito arteriopatia ipertensiva polmonare: si tratta di un processo patologico intrinseco della microcircolazione polmonare caratterizzato dalla proliferazione incontrollata delle cellule della parete vascolare che determina una progressiva riduzione di calibro dei vasi polmonari di resistenza<sup>7</sup>. Tuttavia, anche se la IAP origina primitivamente a livello delle strutture vascolari polmonari, le conseguenze cliniche (sintomi e prognosi) sono legate alla capacità di compenso del ventricolo destro.

## Epidemiologia

La IAP (gruppo 1 della classificazione diagnostica) è una condizione clinica rara e rappresenta solo il 3.5% circa di tutte le forme di IP riscontrabili nella pratica clinica in popolazioni non selezionate; le condizioni cliniche più frequentemente responsabili di un aumento dei valori di pressione del circolo polmonare sono rappresentate infatti dalle patologie del cuore sinistro (gruppo 2) e dalle malattie del parenchima polmonare (gruppo 3), rispettivamente il 78% e il 10% dei casi<sup>8</sup>.

Le caratteristiche epidemiologiche della IAP propriamente detta sono state recentemente analizzate in alcuni registri nazionali.

I dati emersi dal registro francese<sup>9</sup> hanno documentato che quasi tutte le forme di IAP sono caratterizzate da una netta prevalenza del genere femminile, con un rapporto femmine/maschi complessivo di 1.9/1; la patologia può coinvolgere tutte le fasce di età e l'età media al momento della diagnosi è risultata pari a 50 anni; va sottolineato che in circa un quarto dei pazienti l'età era >60 anni, documentando che la malattia non è infrequente nei soggetti anziani. La forma di IAP più rappresentata è stata la IAP<sup>I</sup> (39.2%) mentre la IAP<sup>F</sup> è stata documentata nel 3.9% dei casi. Tra le condizioni cliniche associate a IAP, le più frequenti sono risultate le MTC (15.3%), in particolare la sclerodermia, le cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare (11.3%), l'ipertensione portale (10.4%), l'assunzione di farmaci anoressizzanti orali (9.5%) e l'infezione da HIV (6.2%). In base ai risultati ottenuti in questo registro è stata stimata una prevalenza minima di IAP e IAP<sup>I</sup> rispettivamente pari a 15 casi e 5.9 casi/milione di abitanti adulti, mentre l'incidenza della IAP è risultata pari a 2.4 casi/milione di abitanti adulti/anno.

I dati epidemiologici emersi da un secondo registro europeo, il registro scozzese<sup>10</sup>, da studi condotti in altre nazioni europee confermano che la prevalenza della IAP in Europa è compresa tra 15 e 50 casi/milione di abitanti.

## Istopatologia

Nonostante gli aspetti clinici, emodinamici e prognostici delle diverse condizioni caratterizzate da IAP (gruppo 1) siano piuttosto eterogenei, il substrato istopatologico è virtualmente identico e caratterizzato da un ampio spettro di lesioni proliferative e ostruttive a carico delle strutture vascolari polmonari definito come arteriopatia ipertensiva polmonare<sup>11</sup>. Si tratta di un processo patologico che coinvolge primitivamente la microcircolazione polmonare ed è caratterizzato dalla proliferazione incontrollata delle cellule della parete vascolare con conseguente marcato rimodellamento ostruttivo del circolo polmonare. Il processo patologico interessa prevalentemente le arterie polmonari periferiche, cioè le arteriole muscolari pre- ed intra-acinari (vasi di resistenza) ma può coinvolgere direttamente anche i distretti venoso e capillare.

Le alterazioni strutturali caratteristiche dell'arteriopatia ipertensiva polmonare sono rappresentate da: ipertrofia della tonaca media, ispessimento della tonaca intima, ispessimento della tonaca avventizia, lesioni endoluminali ostruttive complesse di natura riparativa/proliferativa<sup>12</sup>.

L'*ipertrofia della tonaca media* è responsabile dell'incremento dell'area della sezione trasversa della parete delle arterie polmonari muscolari pre-acinari. È un processo diffuso,

presente con varia estensione e severità in tutte le forme di IAP. È dovuto sia all'ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce vascolari sia all'aumento delle fibre elastiche e della matrice connettivale; anche le arteriole non muscolari o parzialmente muscolarizzate possono presentare lo sviluppo di un distinto rivestimento muscolare (neomuscolarizzazione di arteriole intra-acinari non muscolari). Può essere l'unica lesione vascolare presente (ipertrofia isolata della tonaca media), ma più frequentemente è associata ad ispessimento e fibrosi (di vario grado) della tonaca intima.

L'ispessimento della tonaca intima è legato alla proliferazione degli elementi cellulari intimali e comporta la progressiva riduzione di calibro del lume delle piccole arterie e delle arteriole polmonari. È una lesione obliterativa diffusa e frequente in tutte le forme di IAP. A livello ultrastrutturale ed immunostochimico le cellule intimali mostrano le caratteristiche dei fibroblasti, dei miofibroblasti e delle cellule muscolari lisce. Vi sono tre tipi di ispessimento intinale: concentrico laminare, concentrico non laminare ed eccentrico. Tutte possono dare occlusione di un'arteriola.

L'ispessimento della tonaca avventizia è determinato dall'espansione del connettivo perivascolare ed è stimolato da fattori di crescita attivati da elastasi seriche prodotte dalle fibrocellule muscolari lisce. È frequente in tutte le forme di IAP e contribuisce all'aumento della rigidità della parete vasale.

Le lesioni endoluminali complesse sono alterazioni strutturali dei vasi di natura ripartiva e proliferativa e comprendono le lesioni plessiformi, le lesioni angiomatoidi, le lesioni a colino e l'arterite necrotizzante. Le lesioni plessiformi sono lesioni focali, morfologicamente simili ad un glomerulo renale, costituite da un plesso di capillari e frequentemente accompagnate da trombi: derivano dalla proliferazione di cellule endoteliali (che può essere monoclonale)<sup>13</sup> circondate da miofibroblasti, cellule muscolari lisce e tessuto connettivo. Queste lesioni si formano in corrispondenza di una biforcazione vascolare o all'origine di arterie soprannumerarie, in genere a livello di una porzione dilatata e sottile della parete, distalmente a punti di marcato ispessimento obliterativo intinale dell'arteria genitrice<sup>14</sup>. Vengono documentate in una percentuale variabile (dal 20% al 90%) dei casi di IAP. La loro presenza definisce una vasculopatia ostruttiva molto grave. La patogenesi delle lesioni plessiformi è controversa: non è chiaro se queste strutture rappresentino una forma di proliferazione cellulare aspecifica od un tentativo di neovascolarizzazione compensatoria in risposta ad una condizione di ipossia o di ischemia locale. Le lesioni angiomatoidi sono strutture vascolari sottili, dilatate e tortuose (lesioni varicose) spesso localizzate distalmente alle lesioni plessiformi. Le lesioni a colino sono lesioni luminali ostruttive costituite da un intreccio di sottili microvasi e setti fibrosi all'interno di arteriole muscolari di piccolo calibro senza o con minimo coinvolgimento della tonaca media. Sono distribuite casualmente nel letto vascolare a livello di segmenti arteriosi non dilatati. L'arterite necrotizzante, in genere associata a quadri di IAP severa, è caratterizzata da necrosi fibrinoide segmentaria delle arteriole polmonari muscolari con essudazione fibrinoide e infiltrazione di cellule infiammatorie.

Altri reperti istopatologici tipici dell'arteriopatia ipertensiva polmonare sono rappresentati da lesioni trombotiche *in situ*, che coinvolgono prevalentemente le arterie di

piccolo calibro e le venule polmonari (la riorganizzazione e la parziale ricanalizzazione di materiale trombotico occludente può portare alla formazione di lesioni a colino), trombosi parietale che coinvolge le arterie polmonari di tipo elastico ed è verosimilmente secondaria alla combinazione di più fattori favorevoli, quali la dilatazione vascolare, la presenza di lesioni aterosclerotiche intimali e di fattori plasmatici protrombotici, infiltrati infiammatori perivascolari di frequente riscontro costituiti da macrofagi e linfociti.

Due ulteriori quadri istopatologici che possono essere documentati in presenza di IAP sono rappresentati dalla *malattia veno-occlusiva polmonare* (MVOP) e dall'*emangiomasiosi capillare polmonare* (ECP). La MVOP è presente in una percentuale relativamente ridotta di casi di IAP; la principale caratteristica istopatologica è rappresentata da fibrosi intinale eccentrica e trombosi con estesa e diffusa ostruzione di piccole vene e venule polmonari. L'occlusione del lume può essere sia uniforme che eccentrica. Inoltre, vi può essere ispessimento della tonaca media. Nella venopatia occlusiva polmonare sono stati documentati depositi di emoderina nel citoplasma dei macrofagi alveolari, nei pneumociti di tipo II e nell'interstizio. I capillari sono dilatati e congesti e possono essere così tortuosi da mimare l'aspetto della ECP. Le arteriole polmonari possono andare incontro a rimodellamento con ipertrofia della media e fibrosi intinale. Le lesioni plessiformi e l'arterite fibrinoide non sono mai state documentate nella venopatia polmonare ostruttiva. A livello dell'interstizio polmonare è frequente la presenza di edema dei setti interlobulari che può evolvere in fibrosi interstiziale. È frequente anche il riscontro di dilatazione dei vasi linfatici polmonari e pleurici. La ECP è una condizione rara caratterizzata da esuberante proliferazione della rete capillare. La distribuzione delle lesioni è tipicamente panlobare e disomogenea (a macchia di leopardo). Le strutture microvascolari proliferanti infiltrano la parete delle arterie e delle vene, invadono la tonaca muscolare e occludono il lume vascolare. Nelle aree di proliferazione capillare è presente emoderina polmonare, caratterizzata dalla presenza di macrofagi e pneumociti di tipo II carichi di emoderina. Analogamente a quanto osservato nella malattia veno-occlusiva polmonare, le arterie polmonari presentano marcata ipertrofia muscolare ed ispessimento intinale.

### Patobiologia

Il *trigger* iniziale che innesca i processi patobiologici che portano allo sviluppo della IAP è ancora sconosciuto, anche se alcuni dei meccanismi coinvolti sono oggi meglio compresi. È certo che la patogenesi della IAP è un processo multifattoriale, modulato sia da un substrato di predisposizione genetica e costituzionale sia da fattori ambientali (esposizione a sostanze tossiche, processi infettivi o infiammatori, ecc.). I principali processi responsabili dell'aumento delle RAP nella IAP sono rappresentati da vasocostrizione, rimodellamento obliterativo vascolare, infiammazione e trombosi. Tutti questi processi coinvolgono numerose vie metaboliche e diversi tipi cellulari.

### Vasocostrizione polmonare

Alcuni autori ritengono che la vasocostrizione possa rappresentare un evento precoce nello sviluppo della IAP<sup>15</sup>. La vasocostrizione nella IAP è stata correlata con diversi fattori: l'alterata funzione o espressione dei canali del potassio



(K<sup>+</sup>) nelle cellule muscolari lisce vascolari polmonari<sup>16</sup>, la disfunzione endoteliale<sup>17</sup> e la presenza di alterati livelli plasmatici di alcune sostanze a funzione vasoattiva<sup>18</sup>.

I canali del K<sup>+</sup> sono elementi importanti sia nella modulazione del tono vasale sia nel controllo della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. Nei pazienti affetti da IAP<sup>16</sup>, la ridotta espressione e l'alterata funzione dei canali del K<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti determinano l'inibizione delle correnti transmembrana del K<sup>+</sup> con conseguente depolarizzazione della membrana cellulare; quest'ultima, favorendo l'aumento del calcio (Ca<sup>++</sup>) citosolico, induce l'attivazione dell'apparato contrattile e la vasocostrizione delle arterie polmonari. L'accumulo del Ca<sup>++</sup> citosolico è inoltre in grado di promuovere la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. Non è chiaro se l'alterata espressione dei canali del K<sup>+</sup> sia una condizione acquisita o geneticamente determinata; tuttavia, è stato dimostrato che alcuni farmaci anoressizzanti, come dexfenfluramina e aminorex, sono bloccanti diretti di specifici sottotipi di canali del K<sup>+</sup><sup>19</sup>.

La disfunzione endoteliale comporta una ridotta produzione di fattori vasodilatatori, come l'ossido nitrico e la prostaciclina, e un'aumentata sintesi di fattori vasocostrittori, come l'endotelina-1 (ET-1)<sup>17</sup>. Molte di queste alterazioni sono responsabili sia dell'aumento del tono vascolare sia del rimodellamento strutturale della parete vasale. La prostaciclina è un potente vasodilatatore polmonare che agisce attraverso la via dell'AMP ciclico ed è anche in grado di inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce e di ridurre l'aggregazione piastrinica; anche l'ossido nitrico è un potente vasodilatatore polmonare e agisce attraverso la via del GMP ciclico. Sia la produzione di prostaciclina che di ossido nitrico risulta ridotta nei pazienti affetti da IAP. L'ET-1 è un peptide prodotto dall'endotelio che media il suo effetto attraverso l'interazione con due tipi di recettori, ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>, localizzati sulle cellule muscolari lisce e sulle cellule endoteliali delle arterie polmonari. Attraverso l'interazione con i recettori ET<sub>A</sub>, l'ET-1 determina un potente effetto di vasocostrizione, stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari e, pertanto, favorisce il rimodellamento vascolare. In modelli sperimentali di IP e nei pazienti affetti da IAP è stato documentato un aumento dei livelli polmonari e plasmatici di ET-1<sup>20-23</sup>.

Nei pazienti affetti da IAP sono state documentate alterate concentrazioni plasmatiche di sostanze a funzione vasoattiva di derivazione non endoteliale: in particolare, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di sostanze a funzione vasocostrittrice come la serotonina (5-HT)<sup>24</sup> e una riduzione dei livelli plasmatici di sostanze con funzione di vasodilatazione come il polipeptide intestinale vasoattivo<sup>18</sup>. La 5-HT è una sostanza prodotta dalle cellule enterocromaffini intestinali ed immagazzinata nelle piastrine che induce vasocostrizione e stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari, mentre il polipeptide intestinale vasoattivo è un neurotrasmettitore che agisce attraverso l'attivazione dei sistemi del GMP ciclico e dell'AMP ciclico: possiede proprietà di vasodilatazione sistemica e polmonare ed è in grado di inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'aggregazione piastrinica.

#### *Rimodellamento vascolare*

Anche se la vasocostrizione polmonare rappresenta una delle componenti precoci nello sviluppo della vasculopatia

ipertensiva polmonare<sup>15</sup>, il rimodellamento vascolare è considerato attualmente l'elemento "chiave" della patogenesi della IAP. In realtà, molti dei fattori responsabili della modulazione del tono vascolare sono anche strettamente coinvolti in altri processi, come proliferazione, infiammazione e trombosi<sup>25</sup>.

Il processo di rimodellamento, caratterizzato da lesioni strutturali di tipo ostruttivo, coinvolge tutte le tonache vascolari e molti tipi di cellule (endoteliali, muscolari lisce e fibroblasti)<sup>7,19</sup>. Il principale aspetto istopatologico è rappresentato da un'anomala e disorganizzata proliferazione cellulare che determina un marcato aumento di spessore della parete del vaso. L'ipertrofia e l'iperplasia della tonaca media e della tonaca intima e lo sviluppo di lesioni vascolari complesse, come le lesioni plessiformi e a colino, sono responsabili della progressiva ostruzione delle arterie polmonari di piccolo calibro e dell'aumento delle RAP<sup>7</sup>. Inoltre, nella tonaca avventizia si osserva un'aumentata produzione di matrice extracellulare comprendente collagene, elastina, fibronectina e tenascina che determina un aumento della rigidità della parete vascolare<sup>26</sup>. Si ritiene che molti fattori di crescita siano coinvolti nello sviluppo del rimodellamento vascolare e nei tessuti polmonari dei pazienti affetti da IAP; è stata documentata un'aumentata espressione di alcuni di essi come il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEFG), il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), il fattore di crescita fibroblastico (bFGF), il fattore di crescita simil-insulinico-1 (IGF-1) e il fattore di crescita epidermico (EGF)<sup>19</sup>. Inoltre, nei pazienti con IAP è stata documentata un'aumentata sintesi di angiopoietina-1, un fattore angiogenetico essenziale per lo sviluppo del letto vascolare polmonare<sup>27</sup>.

#### *Processi infiammatori*

I processi infiammatori sembrano svolgere un ruolo importante nella patogenesi della IAP. Infatti, in caso di severa IAP (sia idiopatica che nelle forme associate) l'istologia polmonare documenta frequentemente la presenza di infiltrati flogistici perivascolari, soprattutto in corrispondenza delle lesioni plessiformi, e un'aumentata espressione di chemochine RANTES e fractalina<sup>28</sup>. Inoltre, la IAP è frequentemente associata a patologie infiammatorie sistemiche, come le malattie del tessuto connettivo, ed è stato osservato che alcuni pazienti affetti di IAP associata a lupus eritematoso sistemico hanno presentato un significativo miglioramento delle condizioni cliniche dopo terapia immunosoppressiva sottolineando l'importanza dei processi infiammatori nella patogenesi della IAP in questo gruppo di pazienti<sup>28</sup>. L'attivazione dei processi infiammatori sembrerebbe svolgere un ruolo anche nella patogenesi della IAP: infatti, nel plasma dei pazienti affetti da IAP è frequente documentare la presenza di autoanticorpi circolanti, inclusi gli autoanticorpi antinucleo, ed elevati livelli di citochine proinfiammatorie.

Le cellule infiammatorie e le citochine potrebbero interagire con gli altri elementi coinvolti nella patobiologia della IAP promuovendo i processi di mitogenesi e trombosi.

#### *Trombosi e disfunzione delle piastrine*

Anche la trombosi e la disfunzione delle piastrine sembrerebbero essere coinvolte nella patogenesi della vasculopatia ipertensiva polmonare. Nei pazienti affetti da IAP è sta-

ta documentata una predisposizione trombofilica e sono state osservate lesioni trombotiche sia a livello della microcircolazione polmonare sia nelle arterie polmonari di tipo elastico<sup>7</sup>: è evidente che la presenza di alterati processi coagulativi, disfunzione piastrinica e disfunzione endoteliale possono favorire lo sviluppo e la progressione della trombosi *in situ*.

La diatesi protrombotica è documentata dall'elevata concentrazione plasmatica di D-dimeri, dall'aumento dei livelli plasmatici di fibrinopeptide A, che riflette l'attività della trombina<sup>29</sup>, e dall'aumento dell'escrezione urinaria dei metaboliti del trombossano A<sub>2</sub>, che riflette l'attivazione piastrinica<sup>30</sup>. La disfunzione piastrinica non è limitata alle alterazioni della coagulazione: infatti, in risposta a specifici stimoli, le piastrine sono in grado di produrre fattori protrombotici, vasoattivi e mitogeni come il trombossano A<sub>2</sub>, il PDGF, la 5-HT, il *transforming growth factor-β* (TGF-β) e il VEGF che contribuiscono al rimodellamento delle strutture vascolari.

Inoltre, nei pazienti affetti da IAP è stata documentata la presenza di marker di danno endoteliale che favoriscono la diatesi trombotica, come il fattore di von Willebrand e l'inibitore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno<sup>31</sup>: si ritiene possibile che la presenza di un endotelio polmonare danneggiato (da *shear stress* o altri *trigger*) generi una superficie trombogenica e favorisca la formazione di lesioni trombotiche *in situ*.

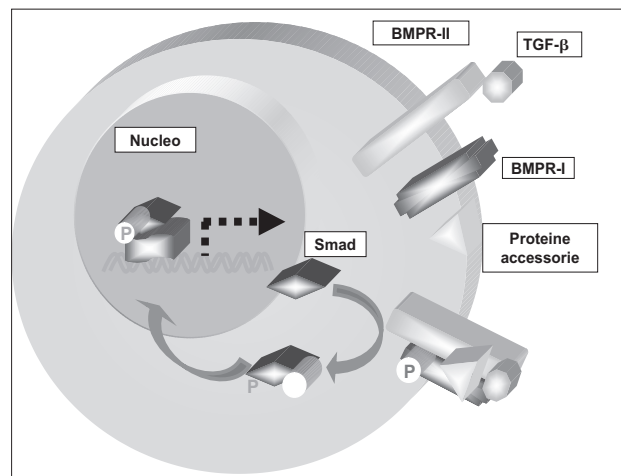
La presenza di trombi murali nelle arterie polmonari elastiche centrali può essere la conseguenza di diversi fattori quali lo stato trombofilico, la presenza di lesioni aterosclerotiche intimali, la dilatazione vascolare e la ridotta portata cardiaca. Inoltre, l'embolizzazione periferica dei trombi prossimali può favorire la progressione delle lesioni ostruttive nei vasi di calibro inferiore.

### Genetica

Mutazioni di geni che codificano per componenti di recettori appartenenti alla superfamiglia del TGF-β sono attualmente considerate responsabili della trasmissione genetica che è stata documentata nelle forme di IAPF. Il TGF-β comprende una famiglia di polipeptidi che svolgono diverse azioni che influenzano la crescita, la differenziazione e l'apoptosi cellulare. Tali mediatori esercitano i loro effetti pleiotropici attraverso l'interazione con un complesso recettoriale eteromero costituito da recettori di tipo I (BMPR-I) e di tipo II (BMPR-II). Il legame recettoriale si realizza con il dominio extracellulare del recettore di tipo II che induce la fosforilazione della porzione transmembrana e l'attivazione della chinasi intracellulare del BMPR-I; la chinasi attivata induce la fosforilazione di proteine citoplasmatiche denominate Smad che migrano nel nucleo dove, coadiuvate da altri fattori nucleari cellulo-specifici, modulano l'espressione genica regolando la trascrizione del DNA<sup>32</sup> (Figura 1).

Il recettore BMPR-II è presente in tutti i tessuti dell'organismo ed è fondamentale nella regolazione dello sviluppo embrionale, nell'organogenesi, nell'angiogenesi e nella differenziazione vascolare<sup>33</sup>.

Le mutazioni a carico del gene del recettore BMPR-II (gene *BMPR2*) rappresentano il principale fattore di predisposizione genetica per lo sviluppo di IAP<sup>34</sup>: infatti, mutazioni del *BMPR2* sono state riscontrate in oltre il 70% dei



**Figura 1.** Cascata di eventi cellulari mediata dall'attivazione del recettore BMPR-II: il legame dei polipeptidi appartenenti alla famiglia del *transforming growth factor-β* (TGF-β) con il dominio extracellulare del BMPR-II determina la formazione di un complesso recettoriale (BMPR-II+BMPR-I+proteine accessorie) con attivazione della chinasi intracellulare del BMPR-I e fosforilazione (P) di proteine citoplasmatiche (Smad) che modulano l'espressione genica regolando la trascrizione del DNA.

casi di IAPF<sup>35</sup> e anche in una percentuale variabile da 11% a 40% dei casi apparentemente sporadici di IAPI<sup>36</sup>. Sulla base di questi dati è stato ipotizzato che l'incidenza della IAPF sia maggiore di quanto atteso: infatti molti casi di IAPI ritenuti sporadici potrebbero essere in realtà forme familiari non riconosciute a causa di salti generazionali nella manifestazione clinica della malattia, un fenomeno noto e correlato alla ridotta penetranza del gene.

Le mutazioni geniche attualmente individuate inducono alterazioni strutturali e/o comportano una disfunzione della proteina recettoriale matura (BMPR-II), meccanismo noto come aploinsufficienza<sup>37</sup>. Come è stato sottolineato, l'attivazione di tale recettore innescava una cascata di eventi che culminano a livello nucleare con la modulazione della trascrizione genica di fattori che regolano il ciclo cellulare. L'arteriopatia polmonare ipertensiva è caratterizzata dalla presenza di lesioni iperproliferative degli elementi cellulari delle tonache vascolari: ciò suggerisce che l'attivazione del recettore BMPR-II possa avere una funzione fisiologica di tipo antiproliferativo a livello della circolazione polmonare. Pertanto, la ridotta attività della proteina recettoriale mutata comporta la perdita della normale modulazione inibitoria della proliferazione cellulare e compromette la capacità della cellula di opporsi a potenziali stimoli mitogeni.

La IAPF è caratterizzata da un pattern di trasmissione di tipo autosomico dominante con espressività variabile; inoltre, la penetranza del gene è incompleta, cioè la malattia si manifesta solo in alcuni individui rispetto a quelli potenzialmente a rischio (portatori dell'aplotipo mutato); ne consegue che la IAPF può non manifestarsi in intere generazioni nell'ambito di una discendenza (*skip generation*) rendendo maggiormente complesso il riconoscimento clinico e la diagnosi. Va sottolineato che è presente un'estrema variabilità tra le diverse famiglie, sia in termini di espressività clinica che di penetranza, e ciò è verosimilmente legato alla presenza di una diversa mutazione genica in

cluster familiari separati. Il fenomeno dell'anticipazione genetica, che è stato ipotizzato ma non documentato nella IAPF, potrebbe giustificare la maggior severità e la più precoce epoca di esordio della malattia che è possibile osservare nelle ultime generazioni di un cluster familiare portatore della mutazione genica. Dal punto di vista clinico ed istopatologico, la IAPF è indistinguibile dalla IAPI ed in entrambe le forme il genere femminile risulta maggiormente coinvolto, con un rapporto femmine/maschi di circa 2/1.

Nonostante l'identificazione di mutazioni a carico del *BMPR2* nella maggioranza dei casi di IAPF<sup>38,39</sup>, la correlazione fisiopatologica tra la mutazione genica e lo sviluppo della vasculopatia ipertensiva polmonare non è ancora stata chiarita. D'altro canto, l'elevata frequenza di casi "realmente" sporadici di IAPI e la ridotta penetranza del gene nelle forme familiari (solo il 20% dei pazienti portatori della mutazione del *BMPR2* sviluppa la malattia), suggeriscono che altri fattori siano coinvolti nel determinare l'espressione fenotipica della malattia. Meccanismi potenziali potrebbero essere rappresentati da mutazioni somatiche del *BMPR2* che rendono instabile la cascata di eventi intracellulari mediata dal recettore del TGF- $\beta$ <sup>40</sup>, alcuni polimorfismi in geni correlati con la IAP (il gene codificante per il carrier cellulare della 5-HT<sup>41</sup>, il gene dell'ossido nitrico-sintetasi<sup>42</sup> e il gene della carbamil fosfato-sintetasi<sup>43</sup>), fattori epigenetici (ambientali o costituzionali) o determinanti genetici addizionali capaci di interferire sul controllo della crescita delle cellule vascolari polmonari. A questo propo-

sito va segnalato che mutazioni dei geni codificanti per due differenti componenti del complesso recettoriale del TGF- $\beta$ , il recettore di tipo 1 o *activin receptor-like kinase-1* (ALK-1) e la proteina recettoriale accessoria o endogлина, sono già state identificate in pazienti affetti da IAP con una storia personale o familiare di telangiectasia emorragica familiare (malattia di Osler-Weber-Rendu)<sup>44,45</sup>. Questi dati amplificano l'importanza della cascata di eventi cellulari innescata dall'attivazione del complesso recettoriale del TGF- $\beta$  nella patogenesi della IAP: è pertanto possibile che anche altri geni, non ancora identificati, che codificano per altre componenti di questa complessa catena di trasduzione di segnali intracellulari, siano coinvolti nello sviluppo della IAP.

Anche se sono stati identificati molti dei meccanismi patobiologici coinvolti nello sviluppo della IAP, non sono state completamente chiarite le precise modalità di interazione tra di essi nel determinare lo sviluppo e la progressione della malattia. Un'ipotetica catena di eventi (Figura 2) prevede l'interazione tra predisposizione genetica e fattori di rischio che può indurre modificazioni nel comportamento biologico di diversi elementi cellulari (cellule muscolari lisce, cellule endoteliali, cellule infiammatorie, piastrine) e nella matrice extracellulare della microcircolazione polmonare. Il prevalere dei fattori trombofilici, mitogeni, proinfiammatori e vasocostrittori rispetto a quelli anticoagulanti, antimitotici e vasodilatatori può attivare processi come vasocostrizione, proliferazione cellulare, trom-

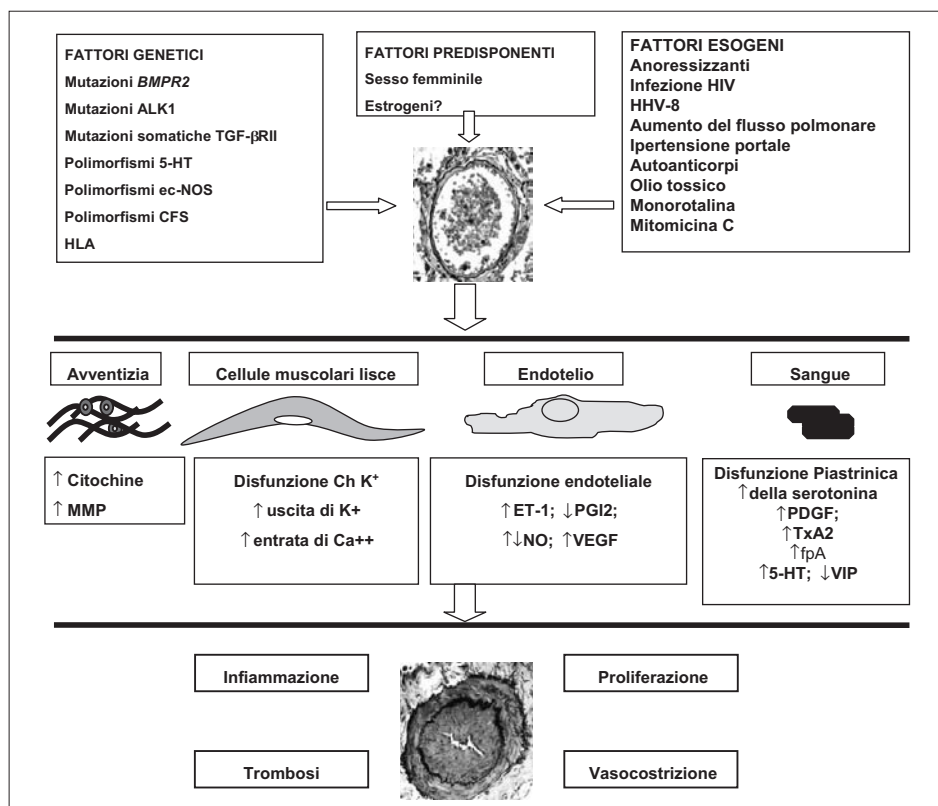


Figura 2. Ipertensione arteriosa polmonare: potenziali meccanismi patobiologici.

ALK-1 = activin receptor-like kinase-1; CFS = carbamil fosfato-sintetasi; ec-NOS = ossido nitrico-sintetasi endoteliale costitutiva; ET-1 = endotelina-1; fpA = fibrinopeptide A; 5-HT = serotonina; MMP = metalloproteinasi; NO = ossido nitrico; PDGF = fattore di crescita di derivazione piastrinica; PGI<sub>2</sub> = prostaciclina; TxA<sub>2</sub> = trombossano A<sub>2</sub>; VEGF = fattore di crescita endoteliale vascolare; VIP = polipeptide intestinale vasoattivo.

bosi e infiammazione nel microcircolo polmonare che, una volta innescati, possono influenzarsi a vicenda. Questi eventi sono responsabili dello sviluppo e della progressione delle lesioni istologiche ostruttive che caratterizzano la IAP. Sono necessarie ulteriori ricerche per capire quale di queste alterazioni rappresenti il *primum movens* nello sviluppo della malattia e quale di esse possa costituire il miglior bersaglio terapeutico.

### Fisiopatologia

Nei pazienti affetti da IAP l'aumento delle RAP, che determina sovraccarico di pressione del ventricolo destro, è determinato da alterazioni ostruttive strutturali (fisse) e funzionali (vasocostrizione) che si realizzano a livello dei vasi di resistenza della circolazione polmonare.

Il profilo emodinamico e la prognosi dei pazienti affetti da IAP sono strettamente dipendenti da una complessa interazione fisiopatologica tra la progressione (o regressione) delle alterazioni della circolazione polmonare e la capacità di adattamento del ventricolo destro all'aumento del postcarico. Infatti, sebbene la IAP sia una patologia intrinseca del circolo polmonare, i sintomi e la prognosi sono strettamente dipendenti dal grado di compenso del ventricolo destro<sup>4</sup>. Infatti, la disfunzione ventricolare destra causata dall'*afterload mismatch* e/o dall'esaurimento dei meccanismi di compenso del miocardio ventricolare rappresenta la principale causa di morte nei pazienti con IAP severa. Inoltre, l'importanza prognostica della progressione dello scompenso cardiaco destro è testimoniata dal fatto che i tre principali indicatori della funzione di pompa del ventricolo destro [pressione atriale destra (PADx), PAP e indice cardiaco] rappresentano anche i principali parametri prognostici nella IAP<sup>4</sup>.

L'aumento cronico dei valori di pressione nella circolazione polmonare determina alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali che coinvolgono sia il ventricolo destro sia il ventricolo sinistro. Le alterazioni strutturali delle sezioni di destra comprendono: ipertrofia e dilatazione del ventricolo, dilatazione dell'atrio e insufficienza tricuspide funzionale causata dalla dilatazione dell'anulus e dalla distorsione dell'apparato sottovalvolare. Il rigurgito tricuspide determina sovraccarico di volume del ventricolo destro e innesca un ciclo caratterizzato da progressiva dilatazione dell'anulus e ulteriore rimodellamento ventricolare. A causa della contiguità anatomica e dell'interdipendenza ventricolare, il progressivo aumento del sovraccarico di pressione del ventricolo destro influisce negativamente anche sulla struttura e funzione del ventricolo sinistro. Infatti, in presenza di severa IAP, le sezioni cardiache di sinistra presentano volumi ridotti e il ventricolo risulta marcatamente distorto. I principali meccanismi fisiopatologici responsabili delle alterazioni strutturali del ventricolo sinistro sono rappresentati dal ridotto riempimento diastolico (legato alla ridotta portata cardiaca prodotta dal ventricolo destro) e dal dislocamento del setto interventricolare (legato al gradiente pressorio sisto-diastolico attraverso il setto). La conseguente disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, caratterizzata da ridotte pressioni di riempimento e da ridotto volume ventricolare telediastolico, condiziona la riduzione della portata cardiaca sistemica e della pressione arteriosa sistemica a riposo e impedisce l'adeguato aumento di portata e pressione

durante l'esercizio fisico. Inoltre, la riduzione della pressione arteriosa sistemica associata all'aumento della pressione diastolica e intramiocardica del ventricolo destro condiziona una diminuzione del gradiente pressorio di perfusione coronarica (pressione sistemica media - pressione telediastolica del ventricolo destro) che può compromettere la fisiologica perfusione coronarica delle pareti del miocardio ventricolare destro. La conseguente ischemia miocardica favorisce la progressione della disfunzione ventricolare destra.

Uno dei principali fattori che favoriscono lo sviluppo dello scompenso cardiaco in pazienti con sovraccarico cronico di pressione è rappresentato dalla depressione della contrattilità miocardica. I potenziali meccanismi implicati nella progressione della disfunzione contrattile del miocardio sono molteplici e comprendono ischemia delle pareti ventricolari, alterato metabolismo adrenergico dei miociti<sup>46</sup>, modificazione dell'espressione genica delle proteine del sarcomero<sup>47</sup> e attivazione del sistema renina-angiotensina miocardico<sup>48</sup>.

Nelle fasi iniziali della malattia, il ventricolo destro è in grado di compensare il sovraccarico di pressione grazie alla capacità di sviluppare ipertrofia e dilatazione. Nel momento in cui la progressione della vasculopatia ipertensiva polmonare supera le capacità di adattamento del ventricolo destro si manifestano i sintomi e i segni clinici di disfunzione ventricolare destra. È stato osservato che alcuni pazienti sviluppano dei meccanismi di compenso adeguati e, anche in presenza di valori di PAP soprasistemici, sono scarsamente sintomatici presentando solamente una lieve limitazione della capacità funzionale (tipicamente i pazienti con cardiopatie congenite). In altri pazienti, invece, lo scompenso ventricolare destro si manifesta in presenza di lievi aumenti del postcarico. I meccanismi che influenzano le capacità di adattamento del ventricolo destro sono in parte sconosciuti e possono includere la variabilità costituzionale individuale e il fattore temporale, cioè l'epoca di insorgenza e la rapidità di progressione dell'aumento del postcarico. Tra i fattori costituzionali è stato documentato che specifici determinanti genetici possono influenzare le modificazioni compensatorie strutturali e funzionali del ventricolo destro<sup>48</sup>. Infatti, alcuni specifici polimorfismi del gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono correlati con una diversa velocità di progressione dello scompenso cardiaco destro: in particolare, i pazienti affetti da IAP e portatori del genotipo ACE-DD presentano una maggiore stabilità emodinamica rispetto ai pazienti portatori di genotipo II o ID<sup>48</sup>. Questo fenomeno può essere spiegato dal fatto che il genotipo ACE-DD, grazie a un'induzione più consistente del sistema renina-angiotensina miocardico, è in grado di favorire lo sviluppo di una più appropriata ipertrofia miocardica.

La capacità del fattore temporale di influenzare il rimodellamento strutturale e il grado di compenso del ventricolo destro può essere compresa considerando le peculiari proprietà di adattamento emodinamico che caratterizzano alcuni tipi di IAP: infatti, nei pazienti affetti da cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, il ventricolo destro è "allenato" a sostenere un postcarico aumentato sin dal periodo intrauterino e la fisiologica ipertrofia fetale del ventricolo destro viene mantenuta anche dopo la nascita, garantendo un equilibrio emodinamico



che può persistere anche per alcune decadi (come si osserva nelle sindromi di Eisenmenger). In contrasto, nella maggior parte dei pazienti che sviluppano la malattia nella vita adulta (come accade nella maggior parte delle forme di IAP associata e IAPI), l'ipertrofia compensatoria del ventricolo destro risulta meno efficace e l'equilibrio emodinamico meno persistente.

L'ipotetica progressione del profilo emodinamico dei pazienti affetti da IAP è schematizzata nella Figura 3. Arbitrariamente la storia del paziente con IAP è suddivisa in tre fasi: fase asintomatica (preclinica), fase sintomatica (clinica) e fase dello scompenso (terminale). La durata di ciascuna fase può variare ampiamente da individuo a individuo e tra i vari tipi di IAP.

Nella fase asintomatica si realizza un progressivo aumento delle RAP con conseguente aumento del postcarico del ventricolo destro e della PAP. In questa fase, i cambiamenti strutturali compensatori del ventricolo destro consentono di mantenere un'adeguata portata cardiaca a riposo o per sforzi di entità lieve-moderata. Tuttavia, l'aumento della portata cardiaca può risultare inappropriato durante sforzi rilevanti e i pazienti possono presentare sintomi specifici anche in questa fase, in particolare episodi sincopali da sforzo. La fase sintomatica è caratterizzata da un ulteriore incremento delle RAP dovuto alla progressione delle lesioni strutturali ostruttive del circolo polmonare e dalla riduzione della portata cardiaca a riposo o durante sforzi di entità lieve-moderata che riflette l'iniziale esaurimento dei meccanismi di compenso del ventricolo destro. La maggior parte dei pazienti riceve la diagnosi in questa fase e, alla prima valutazione, possono essere documentati vari livelli di compromissione clinica ed emodinamica (linee tratteggiate in Figura 3) in funzione della precocità della diagnosi. I valori di PAP rimangono generalmente stabili in questa fase in quanto il progressivo aumento del postcarico del ventricolo destro condiziona la riduzione della portata cardiaca. Nella fase terminale, il ventricolo destro non è in grado di mantenere un'adeguata portata cardiaca a riposo e compaiono i segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio e di ridotta perfusione periferica. La PAP può calare in questa fase a causa della marcata riduzione della portata cardiaca e la prognosi dei pazienti è infausta.

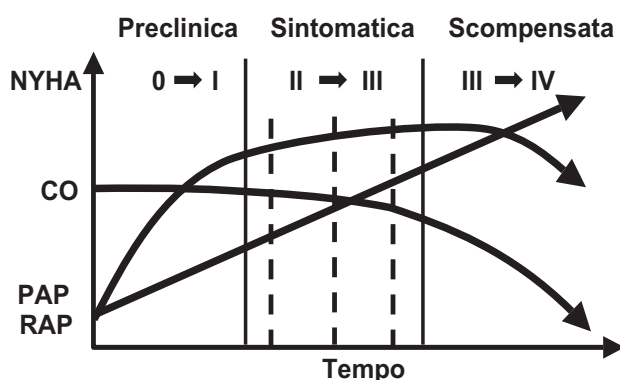


Figura 3. Schema della possibile evoluzione funzionale ed emodinamica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare. CO = monossido di carbonio; PAP = pressione arteriosa polmonare; RAP = resistenze arteriose polmonari.

### Aspetti clinici dell'ipertensione arteriosa polmonare

Le condizioni cliniche appartenenti al gruppo della IAP sono rappresentate dalla IAPI, dalla IAPF e dalle forme di IAP associata. L'appartenenza ad uno stesso gruppo di forme apparentemente molto eterogenee è giustificata dalla presenza di marcate analogie di presentazione clinica ed evoluzione prognostica<sup>5</sup> oltre che dalla condivisione di analoghi aspetti istopatologici.

I sintomi e i segni clinici della IAP non sono specifici e spesso sono mascherati da associate condizioni di comorbilità<sup>49</sup>. Questi aspetti contribuiscono al significativo ritardo che intercorre tra la prima manifestazione dei sintomi e la diagnosi: infatti, nella maggior parte dei registri e delle casistiche, il ritardo diagnostico è mediamente di circa 2 anni<sup>9,50</sup>.

### Sintomi

Il quadro clinico dei pazienti con IAPI e IAP associata è simile. Il sintomo più frequente è la dispnea da sforzo legata al ridotto apporto periferico di ossigeno, che è dovuto sia all'ipossiemia derivante dall'alterato *matching* tra ventilazione e perfusione polmonare sia all'inadeguato incremento della portata cardiaca durante sforzo. La scarsa crescita della portata cardiaca durante esercizio è anche responsabile di astenia e, nei casi più avanzati, di vertigini e sincopi da sforzo. Alcuni pazienti possono presentare angina da sforzo che, nella maggior parte dei casi, è legata all'ischemia delle pareti del ventricolo destro ipertrofico (angina da discrepanza); meno frequentemente i sintomi stenocardici sono conseguenti alla compressione *ab estrinseco* del tronco comune della coronaria sinistra da parte dell'arteria polmonare: ciò si verifica prevalentemente nei pazienti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, i quali possono presentare una severa dilatazione dei rami principali dell'arteria polmonare. Altri sintomi sono rappresentati da tosse secca e disфонia (legata alla compressione del nervo laringeo ricorrente da parte del ramo sinistro dell'arteria polmonare); inoltre, possono essere documentati episodi di emottisi e fenomeno di Raynaud.

### Segni clinici

In tutte le forme di IAP, indipendentemente dall'eventuale presenza di condizioni associate, l'esame obiettivo ci consente di valutare i segni clinici legati al sovraccarico cronico di pressione del ventricolo destro. È importante sottolineare che questi pazienti, anche in presenza di sintomi importanti, possono presentare un'obiettività clinica molto poco eloquente che richiede esperienza per essere apprezzata. I segni clinici suggestivi di IP sono rappresentati da impulso ventricolare destro palpabile a livello del margine parasternale sinistro (segno di dilatazione/ipertrofia del ventricolo destro), aumento di intensità della componente polmonare del secondo tono (che può avere un corrispettivo palpatorio), terzo e quarto tono di origine ventricolare destra, soffio olosistolico da rigurgito tricuspide (secondario alla dilatazione dell'anulus e distorsione dell'apparato sottovalvolare), soffio protosistolico da eiezione polmonare e soffio protodiastolico da insufficienza polmonare legata alla dilatazione della radice dell'arteria polmonare. Tipicamente l'obiettività polmonare è normale mentre, a livello periferico, è possibile documentare la presenza di estremità ipoperfuse e, più raramente, di cianosi

centrale che si aggrava con lo sforzo (talvolta anche cianosi periferica e forme miste). Il turgore giugulare (con evidente onda V all'esame del polso venoso), l'epatomegalia e l'ascite caratterizzano le fasi più avanzate della malattia quando è presente scompenso cardiaco destro a riposo.

L'obiettività clinica può permetterci di identificare aspetti suggestivi di alcune condizioni associate ad IAP: in particolare, la presenza di telangectasie, ulcere digitali e sclerodattilia suggerisce una diagnosi di sclerodermia; gli *spider naevi* o l'eritema palmare sono tipici delle patologie epatiche; l'ippocratismo digitale deve far sospettare la presenza di una cardiopatia congenita ma è anche una caratteristica propria della MVOP.

### **Aspetti clinici peculiari dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e familiare**

La IAPI è una malattia rara che interessa prevalentemente soggetti giovani (età media di circa 50 anni) e di sesso femminile (65% dei casi)<sup>9,10</sup>; la prevalenza della malattia nella popolazione generale è di circa 6 casi/milione di abitanti<sup>9</sup>. In assenza di terapie specifiche, la sopravvivenza media nella maggior parte delle casistiche è compresa tra 2.5 e 3 anni<sup>5</sup> dal momento della diagnosi. Nel 29-30% dei pazienti con IAPI è stato documentato un aumento (da lieve a moderato) del titolo degli anticorpi antinucleo e un lieve aumento del fattore reumatoide<sup>51</sup>: è stato ipotizzato che un processo di natura autoimmune possa essere coinvolto nella patogenesi della IAP ma è possibile che tali anticorpi rappresentino semplicemente un marker aspecifico di danno vascolare. Pertanto, in assenza di rilievi clinici di malattie del tessuto connettivo, il riscontro laboratoristico di un incremento degli autoanticorpi inferiore a 3 volte il limite superiore del range di normalità è compatibile con la diagnosi di IAPI.

Circa il 10% dei casi di IAPI è rappresentato da casi familiari<sup>4</sup>: le caratteristiche cliniche ed istopatologiche delle forme familiari sono identiche a quelle delle forme sporadiche anche se la diagnosi viene in genere posta più precocemente nelle forme familiari.

### **Aspetti peculiari delle condizioni cliniche associate a ipertensione arteriosa polmonare**

La IAP può caratterizzare un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che sono riportate nella Tabella 2. In queste condizioni non è conosciuto un meccanismo causale diretto responsabile dell'aumento della pressione polmonare (come nelle patologie dei gruppi 2, 3 e 4 della classificazione clinica). Vengono pertanto considerate come fattori di rischio per lo sviluppo della vasculopatia polmonare ipertensiva. Dal punto di vista epidemiologico, sono caratterizzate da un aumento dell'incidenza della IAP rispetto alla popolazione generale. Il substrato istopatologico alla base dell'aumento della PAP è rappresentato dall'arteriopatia polmonare ipertensiva ed è comune a tutte le altre condizioni cliniche appartenenti al gruppo 1. All'uniformità istologica si associano marcate analogie di presentazione clinica e di gestione terapeutica.

### **Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo**

L'IP è una nota complicanza delle MTC come la sclerosi sistemica<sup>52</sup>, il lupus eritematoso sistemico<sup>53</sup>, le connettiviti

miste e, più raramente, l'artrite reumatoide<sup>54</sup>, la dermatopolimiosite e la sindrome di Sjögren<sup>55</sup>. In queste condizioni i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumento dei valori di pressione polmonare possono essere molteplici e vanno definiti con accuratezza in quanto la strategia terapeutica è sostanzialmente diversa e specifica per ciascuno di essi. Infatti, nelle MTC l'IP può essere dovuta alla presenza di alterazioni del parenchima polmonare con ipossiemia (*in primis* fibrosi polmonare) (gruppo 3), alla concomitanza di patologie del cuore sinistro con aumento della pressione capillare (gruppo 2) oppure può essere l'espressione di un disordine proliferativo, definito arteriopatia polmonare ipertensiva, che coinvolge direttamente la microcircolazione polmonare (IAP, gruppo 1).

La IAP associata a MTC rappresenta la forma di IAP epidemiologicamente più frequente dopo la IAPI<sup>9,10</sup> e la sclerosi sistemica, particolarmente nella sua variante limitata definita come sindrome CREST (calcinosi, malattia di Raynaud, disturbi della motilità esofagea, sclerodattilia e telangectasie), rappresenta la principale MTC associata a IAP. Infatti, in molti centri dedicati alla IAP, più del 10% dei pazienti è affetto da IAP associata a MTC, prevalentemente alla variante CREST. In registri e in casistiche di pazienti affetti da sclerosi sistemica, la prevalenza di IAP emodinamicamente confermata varia tra il 7% e il 12%<sup>52,56</sup>.

Nella IAP associata a MTC le alterazioni istopatologiche sono generalmente indistinguibili da quelle che si riscontrano nella IAPI anche se è stato segnalato più frequentemente il coinvolgimento del distretto venoso<sup>28</sup>. Non è noto il meccanismo fisiopatologico responsabile dello sviluppo di IAP in questa categoria di pazienti. È stato ipotizzato che il vasospasmo polmonare, detto anche fenomeno di Raynaud polmonare, potesse giocare un ruolo nella patogenesi della vasculopatia e la presenza di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, immunoglobuline G e depositi di frazione del complemento nella parete dei vasi polmonari suggerisce il coinvolgimento dei meccanismi immunologici.

I pazienti con IAP associata a MTC presentano alcune peculiarità di tipo clinico rispetto ai pazienti con IAPI: maggior prevalenza del genere femminile (rapporto femmine/maschi 4/1), età media più avanzata (età media alla diagnosi 66 anni), frequente concomitanza di altre patologie (fibrosi polmonare, malattie del cuore sinistro), prognosi peggiore. Nei pazienti affetti da IAP associata a sclerodermia il rischio di morte è consistentemente superiore (2.9 volte) rispetto ai pazienti affetti da IAPI<sup>57</sup> mentre i parametri predittori di prognosi sono gli stessi (PADx, PAP e indice cardiaco).

Dal punto di vista clinico i segni e i sintomi sono molto simili a quelli presenti nella IAPI e talvolta la diagnosi di MTC viene posta solo dopo gli esami di screening immunologico. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è utile principalmente per escludere la presenza di fibrosi interstiziale polmonare significativa.

È stato suggerito di eseguire uno screening ecocardiografico annuale per verificare la presenza di IP in tutti i pazienti affetti da sclerodermia anche se asintomatici<sup>58</sup> e solo in presenza di sintomi nelle altre MTC. Tuttavia, il rapporto costo/efficacia di tale strategia non è chiaro e potrebbe essere sufficiente eseguire uno studio ecocardiografico mirato esclusivamente ai pazienti sintomatici. Come nelle altre forme di IAP, il cateterismo cardiaco destro

è raccomandato in tutti i casi di sospetta IAP associata a MTC per confermare la diagnosi, determinare la severità ed escludere patologie del cuore sinistro.

### **Ipertensione porto-polmonare**

La IAP è una complicanza ben nota delle epatopatie croniche<sup>59-61</sup>: il principale fattore di rischio per lo sviluppo di IAP è rappresentato dall'ipertensione portale e non dalla specifica patologia epatica e ciò ha indotto la definizione di ipertensione porto-polmonare<sup>60</sup>.

L'ipertensione porto-polmonare non è una condizione rara e si stima che rappresenti il 10% circa di tutte le forme di IAP<sup>9</sup>. Circa l'1-2% dei pazienti affetti da patologie epatiche croniche e ipertensione portale sviluppa IAP mentre la prevalenza può raggiungere il 5% nei pazienti affetti da epatopatia avanzata e in screening per trapianto di fegato<sup>62</sup>.

Vi sono diverse ipotesi fisiopatologiche sull'etiopatogenesi della IAP in presenza di ipertensione portale. Innanzitutto è possibile che alcuni pazienti con ipertensione portale siano costituzionalmente predisposti e sviluppino IAP in risposta all'aumento dello stress parietale a carico delle strutture vascolari che si realizza per l'aumento del flusso ematico attraverso i polmoni (analogamente a quanto si verifica nei pazienti con portata cardiaca polmonare elevata da shunt sistemico-polmonare a livello interatriale). Inoltre, si ritiene che la presenza di shunt porto-sistemici (naturali o iatrogeni) possa permettere a sostanze normalmente metabolizzate dal fegato di raggiungere la circolazione polmonare e provocare un danno a livello endoteliale. Infatti, nei pazienti affetti da cirrosi epatica e/o ipertensione portale sono stati documentati elevati livelli di mediatori vasoattivi (5-HT, ET-1)<sup>63</sup>, di citochine e di fattori di crescita (fattore di crescita epatocitario, VEGF)<sup>63,64</sup>.

Teoricamente sono stati pertanto documentati diversi fattori che potrebbero favorire lo sviluppo di IAP in alcuni pazienti "suscettibili" affetti da ipertensione portale: infatti, l'aumento della portata cardiaca polmonare e/o la presenza di sostanze vasoattive e vasoproliferative non metabolizzate a livello epatico (fattori *trigger*) potrebbero essere in grado di innescare lo sviluppo dell'arteriopatia polmonare ipertensiva in presenza di fattori costituzionali individuali (genetici o ambientali) predisponenti. Tale ipotesi fisiopatologica, che si basa sulla presenza di una predisposizione costituzionale, risulta concorde con la ridotta incidenza (<5%) della IAP nei pazienti con ipertensione portale.

Le caratteristiche istopatologiche osservate nella vasculopatia polmonare dei pazienti con ipertensione porto-polmonare sono indistinguibili da quelle descritte nella IAPI<sup>65</sup>; anche il quadro clinico è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei pazienti con IAPI anche se possono essere presenti segni e sintomi legati all'epatopatia di base<sup>60</sup>. Sono state invece descritte alcune differenze di ordine epidemiologico rispetto alla IAPI: in particolare è stato osservato che i pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare presentano un'età media più avanzata (superiore di circa 10 anni rispetto ai pazienti affetti da IAPI e questo giustificerebbe l'esposizione a un fattore di rischio) e vi è minor evidenza di predisposizione del genere femminile (rapporto maschi/femmine 1.1/1). Inoltre, i pazienti con ipertensione porto-polmonare presentano un quadro

emodinamico caratterizzato da valori di portata cardiaca significativamente più alti e da valori di resistenze vascolari sistemiche e polmonari significativamente più bassi rispetto ai pazienti con IAPI<sup>66</sup>. Infine, in uno studio retrospettivo<sup>60</sup> è stato osservato che la prognosi dei pazienti con ipertensione porto-polmonare è migliore rispetto a quella dei pazienti affetti da IAPI, anche se questo aspetto è tuttora fonte di dibattito<sup>67</sup>.

Lo screening ecocardiografico per la documentazione di IP nei pazienti con patologie epatiche è indicato nei pazienti sintomatici e/o nei candidati al trapianto di fegato. In tutti i pazienti nei quali viene documentato all'ecocardiogramma un aumento dei valori di PAP sistolica deve essere eseguito un cateterismo cardiaco destro per chiarire il profilo emodinamico e per definire la prognosi e la strategia terapeutica. Durante il cateterismo cardiaco destro è possibile confermare la diagnosi di ipertensione portale misurando il gradiente tra la pressione libera e la pressione bloccata (*wedge*) delle vene sovraepatiche, o il gradiente di pressione venosa transepatico, che deve essere >7-10 mmHg (normalmente <5 mmHg)<sup>68</sup>.

### **Ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da HIV**

La disponibilità di nuovi farmaci antiretrovirali e la gestione più aggressiva delle infezioni opportunistiche hanno contribuito ad aumentare significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da HIV. Di conseguenza, risultano attualmente più frequenti le complicanze non infettive e a lungo termine dell'infezione da HIV, comprese le patologie cardiovascolari come la cardiomiopatia dilatativa, il versamento pericardico, l'endocardite trombotica non batterica, l'aterosclerosi e la IAP<sup>69</sup>.

Nel 1987 è stato riportato il primo caso di arteriopatia polmonare plessogena associata ad infezione da HIV e da allora la descrizione di numerosi altri casi ha confermato l'aumento di incidenza della IAP in tale condizione. La IAP è una rara complicanza dell'infezione da HIV: la prevalenza della IAP è variabile da 0.1% a 0.5% e l'incidenza stimata è pari a 0.1%<sup>70</sup>. Secondo la classificazione CDC (Centers for Disease Control and Prevention) la IAP può manifestarsi in qualsiasi stadio dell'infezione da HIV e l'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di infezione e la diagnosi di IAP è compreso tra 0 e 9 anni. Inoltre, lo sviluppo e la severità emodinamica della IAP non correlano con la modalità di trasmissione dell'infezione né con il grado di immunodepressione o con la carica virale<sup>71,72</sup>. Negli ultimi anni era stato ipotizzato che l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali potesse determinare una riduzione dell'incidenza della IAP associata a infezione da HIV. Tuttavia, tale ipotesi è stata confutata da un recente studio prospettico condotto in Francia nel quale è stata calcolata una prevalenza minima di IAP associata ad HIV pari a 0.46%<sup>73</sup>, un valore sovrapponibile a quello documentato prima della disponibilità dei farmaci antiretrovirali (0.5%)<sup>74</sup>. Il meccanismo patogenetico alla base dello sviluppo della IAP nei pazienti affetti da infezione da HIV non è noto. Dato che la presenza di DNA virale nelle cellule endoteliali polmonari non è mai stata documentata<sup>75,76</sup>, si ritiene che lo sviluppo di IAP sia legato ad un'azione indiretta del virus HIV mediata da citochine infiammatorie<sup>75</sup>, fattori di crescita<sup>75</sup> o ET-1<sup>77</sup>. Questa ipotesi è avvalorata dalla documentazione di infil-

trati infiammatori perivascolari nella IAP associata ad infezione da HIV<sup>14,78</sup>. Inoltre, è stato documentato che l'attivazione di linfociti e macrofagi conseguente all'infezione stimola la produzione polmonare di PDGF<sup>75</sup> e che l'interazione della glicoproteina gp120 dell'HIV con le cellule monocitiche-macrofagiche è in grado di stimolare la produzione di ET-1 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ <sup>77</sup>. Infine, la predisposizione costituzionale potrebbe svolgere un ruolo importante dato che questa complicità colpisce solo una minoranza dei pazienti affetti da infezione da HIV.

Per porre una diagnosi corretta di IAP associata ad infezione da HIV è di fondamentale importanza escludere la presenza di altre condizioni cliniche potenzialmente responsabili di un aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare e, in particolare, le patologie del cuore sinistro (gruppo 2), che comprendono valvulopatie su base endocardica e miocardiopatie ad etiologia sia infiammatoria sia ischemica; significative patologie polmonari parenchimali (gruppo 3) in quanto tali pazienti sono particolarmente soggetti ad infezioni polmonari opportunistiche; il CPCTE (gruppo 4) legato a complicanze emboliche sia di natura trombotica sia da corpi estranei (legate alla somministrazione per via endovenosa di sostanze stupefacenti). Inoltre, tali pazienti presentano spesso infezioni virali epatiche concomitanti ed è pertanto necessario indagare l'eventuale presenza di cirrosi epatica e di ipertensione portale.

La IAP associata ad infezione da HIV presenta caratteristiche cliniche, emodinamiche e istologiche simili alla IAPI. Peraltro, i pazienti con HIV risultano frequentemente infetti anche da virus epatitici e non è rara la concomitanza di un'epatopatia (epatite cronica B o C). Dal punto di vista epidemiologico, differentemente da quanto si osserva nella IAPI, vi è una prevalenza del genere maschile<sup>73</sup>.

La prognosi dei pazienti affetti da IAP associata a infezione da HIV risulta principalmente correlata alla presenza di IAP piuttosto che alle complicanze dell'infezione<sup>61</sup> e la percentuale di sopravvivenza risulta significativamente più bassa rispetto a quella di pazienti con infezione da HIV senza IAP: infatti, nei pazienti HIV, la IAP è un predittore indipendente di mortalità<sup>70</sup> con una percentuale di sopravvivenza a 3 anni pari a circa il 21% nei casi più avanzati (classe funzionale NYHA III/IV) e l'84% nei soggetti oligosintomatici<sup>72</sup>. In uno studio monocentrico è stata documentata una correlazione tra prognosi favorevole e conta di CD4 (>212 cellule/ $\mu$ l), trattamento con farmaci antiretrovirali e terapia endovenosa continua con epoprostenolo<sup>72</sup>.

Lo screening ecocardiografico è indicato nei pazienti con infezione da HIV che presentano sintomi suggestivi e non giustificati da condizioni patologiche concomitanti con lo scopo di identificare la presenza di complicanze cardiologiche dell'infezione, come la cardiomiopatia o l'IP. Il cateterismo cardiaco destro è indispensabile in tutti i casi di sospetta IAP associata a infezione da HIV con lo scopo di stabilire la diagnosi, determinare la severità della compromissione emodinamica ed escludere la presenza di patologie delle sezioni cardiache di sinistra.

#### **Iperensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare e sindrome di Eisenmenger**

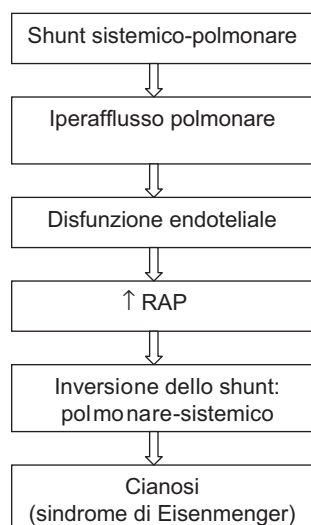
Numerose sono le cardiopatie congenite che possono causare IAP e la sindrome di Eisenmenger rappresenta la for-

ma più severa di IAP associata a queste condizioni. La presenza del difetto cardiaco congenito condiziona inizialmente uno shunt sistemico-polmonare che determina iperafflusso polmonare. Negli shunt pre-tricuspidali questa fase è caratterizzata da un lieve aumento dei valori di PAP media e da valori di RAP normali o ridotti (circolazione polmonare ipercinetica) mentre negli shunt post-tricuspidali non restrittivi si realizza un consistente flusso sinistro-destro ad alta pressione che condiziona un lieve aumento dei valori di PAP media con valori di RAP ridotti e, almeno inizialmente, senza evidenza di vasculopatia polmonare (IP precapillare ipercinetica). Successivamente, la persistenza di un incremento del flusso ematico e/o dei regimi pressori a livello della circolazione polmonare favorisce lo sviluppo di lesioni istopatologiche ostruttive responsabili dell'aumento delle RAP (IP precapillare o IAP associata a cardiopatie congenite): le alterazioni morfologiche iniziali (ipertrofia della media e proliferazione dell'intima) possono essere potenzialmente reversibili mentre le alterazioni strutturali istologiche più avanzate, come le lesioni plessiformi e l'arterite necrotizzante, risultano irreversibili. Quando le RAP raggiungono o superano le resistenze sistemiche, si realizza l'inversione dello shunt e compare la cianosi. La definizione di sindrome di Eisenmenger prevede pertanto l'esistenza di un difetto cardiaco congenito che determina inizialmente iperafflusso polmonare (shunt sinistro-destro) responsabile dello sviluppo di vasculopatia ostruttiva polmonare e di IAP con conseguente inversione della direzione dello shunt<sup>79</sup>.

Nella classificazione clinica della IP, gli shunt congeniti sistemico-polmonari e la sindrome di Eisenmenger sono stati inclusi tra le forme associate di IAP (gruppo 1). Infatti, il quadro istopatologico è sostanzialmente identico a quello descritto nelle altre condizioni caratterizzate da IAP e anche i meccanismi patobiologici sono simili. In particolare, come per le altre forme di IAP, si ritiene che la disfunzione endoteliale svolga un ruolo di primo piano nello sviluppo della vasculopatia polmonare ipertensiva: infatti, l'iniziale iperafflusso polmonare è in grado di provocare un danno endoteliale funzionale secondario allo *shear stress* e/o allo *stretching* circonferenziale delle strutture vascolari polmonari, legati rispettivamente al sovraccarico di volume e di pressione. La conseguente disregolazione della fisiologica funzione endoteliale, che favorisce i processi di vasocostrizione e proliferazione cellulare, rappresenta uno dei fattori che determinano lo sviluppo del rimodellamento ostruttivo della microcircolazione polmonare caratterizzato dal progressivo aumento delle RAP (Figura 4).

Non esistono studi epidemiologici finalizzati a valutare la prevalenza della IAP nei soggetti adulti affetti da cardiopatie congenite. In base ai dati di un recente registro europeo<sup>80</sup> si stima che la prevalenza della IAP nei pazienti adulti affetti da cardiopatie congenite sia compresa tra il 5% e il 10%. In termini assoluti si dovrebbe osservare una riduzione di incidenza di casi di sindrome di Eisenmenger nei paesi occidentali, dove la diagnosi prenatale e le nuove tecniche chirurgiche consentono una precoce correzione completa ed in ogni caso entro i 2 anni di vita. In realtà ancora oggi la prevalenza di questa diagnosi nell'ambito delle casistiche di soggetti con IAP rimane consistente, sia perché i soggetti affetti da sindrome di Eisenmenger possono raggiungere anche la sesta e settima decade di vita sia per





**Figura 4.** Meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa polmonare associata a difetti cardiaci congeniti con shunt sistemico-polmonare.

RAP = resistenze arteriose polmonari.

la presenza di pazienti provenienti da paesi in via di sviluppo.

Una nuova classificazione patologica e fisiopatologica<sup>81</sup> delle cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare potenzialmente responsabili di IAP è riportata nella Tabella 3. Tale classificazione, che rappresenta un aggiornamento rispetto alla classificazione proposta a Venezia nel 2003 in occasione del III Congresso Mondiale sulla IP<sup>3</sup>, è basata sulle principali caratteristiche che forniscono informazioni diagnostiche, fisiopatologiche e prognostiche rilevanti: tipo e dimensioni del difetto, direzione dello shunt, presenza di anomalie non cardiache associate, status di correzione chirurgica (palliativa o definitiva) o spontanea.

#### Tipo di cardiopatia congenita

Lo sviluppo di IAP e la sindrome di Eisenmenger possono essere causate da cardiopatie congenite semplici o complesse (circa il 30% dei casi)<sup>82</sup>. Fra i difetti semplici, il difetto interventricolare (DIV) è il più frequente, seguito dal difetto interatriale (DIA) e dalla persistenza di pervietà del dotto di Botallo<sup>82</sup>. Si stima che il 10% dei pazienti con DIV di qualsiasi dimensione di età >2 anni può sviluppare la sindrome di Eisenmenger in confronto al 4-6% dei pazienti con DIA<sup>83,84</sup>. Tra i pazienti con difetti di grandi dimensioni svilupperanno IAP tutti quelli affetti da truncus arteriosus, il 50% dei pazienti con DIV e il 10% dei pazienti con DIA<sup>85</sup>. Tra i pazienti con DIA, quelli con DIA tipo seno venoso presentano un'incidenza più alta di IAP (16%) rispetto ai DIA tipo ostium secundum (4%)<sup>86</sup>. I difetti semplici sono stati ulteriormente divisi in pre- e post-tricuspidali. Nei primi (DIA e anomalie dei ritorni venosi polmonari) il ventricolo destro e la circolazione polmonare sono sottoposti essenzialmente ad un sovraccarico di volume e l'incidenza di IAP risulta significativamente più bassa rispetto a quelli post-tricuspidali (DIV non restrittivi, pervietà del dotto di Botallo, difetti del setto atrioventricolare) che determinano un sovraccarico sia di volume che di pressione.

**Tabella 3.** Classificazione patologica e fisiopatologica delle cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare associate a ipertensione arteriosa polmonare - Venezia 2003<sup>3</sup>.

1. Tipo
  - 1.1. *Shunt pre-tricuspidali semplici*
    - 1.1.1. DIA
      - 1.1.1.1. Ostium secundum
      - 1.1.1.2. Seno venoso
    - 1.1.2. Ritorno venoso polmonare anomalo totale o parziale non ostruito
  - 1.2. *Shunt post-tricuspidali semplici*
    - 1.2.1. DIV
    - 1.2.2. Pervietà del dotto di Botallo
  - 1.3. *Shunt combinati*  
Descrivere la combinazione e definire l'eventuale difetto prevalente
  - 1.4. *Cardiopatie congenite complesse*
    - 1.4.1. Difetti settali atrio-ventricolari
      - 1.4.1.1. Parziali (DIA ostium primum)
      - 1.4.1.2. Completi
    - 1.4.2. Truncus arteriosus
    - 1.4.3. Ventricolo unico con efflusso polmonare non ostruito
    - 1.4.4. Trasposizione dei grossi vasi con DIV (senza stenosi polmonare) e/o pervietà del dotto di Botallo
    - 1.4.5. Altri
2. Dimensioni (specificarle per ogni difetto se sono più di 1)
  - 2.1. *Emodinamiche*
    - 2.1.1. Restrittivi (gradiente pressorio attraverso il difetto)
    - 2.1.2. Non restrittivi
  - 2.2. *Anatomiche*
    - 2.2.1. Piccoli/moderati (DIA ≤2.0 cm e DIV ≤1.0 cm)
    - 2.2.2. Grandi (DIA >2.0 cm e DIV >1.0 cm)
3. Direzione dello shunt
  - 3.1. Prevalentemente sistemico-polmonare
  - 3.2. Prevalentemente polmonare-sistemico
  - 3.3. Bidirezionale
4. Malformazioni extracardiache associate
5. Stato di correzione
  - 5.1. Non corretto
  - 5.2. Correzione palliativa (specificare tipo di operazione, età di correzione)
  - 5.3. Corretto (specificare tipo di operazione, età di correzione)

DIA = difetto interatriale; DIV = difetto interventricolare.

#### Dimensioni del difetto

Lo sviluppo di IAP sembra essere correlato anche alla dimensione del difetto. Infatti, la IAP si sviluppa solo nel 3% dei pazienti con DIV da piccoli a moderati<sup>87,88</sup> e nel 50% dei pazienti con DIV di grandi dimensioni (>1.5 cm di diametro). In presenza di difetti settali di piccole dimensioni non è noto l'esatto ruolo fisiopatologico del difetto cardiaco nello sviluppo di IAP; la definizione di difetto di piccole dimensioni adottata nella classificazione di Venezia comprende i DIV <1 cm e i DIA <2 cm di diametro effettivo misurato all'ecocardiogramma. Questa definizione, basata sia su dati epidemiologici sia sull'opinione degli esperti, potrebbe essere considerata arbitraria<sup>89</sup>. Infatti, la dimensione del difetto è descritta non solo dalla misura anatomica ma anche dalle conseguenze emodinamiche che determina: la presenza di un gradiente di pressione identifica

come "restrittivo" un difetto di piccole dimensioni rispetto ad un difetto più grande "non restrittivo" che non determina alcun gradiente pressorio. La descrizione combinata delle dimensioni anatomiche e della presenza/assenza del gradiente pressorio permette di definire con maggior accuratezza l'entità dello shunt.

#### Direzione dello shunt

La direzione dello shunt è stata inclusa nella classificazione in quanto è un'informazione fondamentale per la corretta definizione della fisiopatologia di Eisenmenger, caratterizzata da uno shunt prevalentemente destro-sinistro o bidirezionale, che va distinta da altre condizioni caratterizzate da IAP e persistenza di uno shunt sistemico-polmonare.

#### Anomalie non cardiache associate

La descrizione di eventuali anomalie non cardiache associate, come ad esempio la presenza di sindrome di Down, è importante per le evidenti implicazioni di tipo clinico e prognostico.

#### Status di correzione

In alcuni pazienti una condizione di severa IAP può essere riscontrata a distanza da un intervento chirurgico correttivo o palliativo efficace. In molti di questi casi non è chiaro se le lesioni vascolari polmonari irreversibili fossero già presenti prima dell'intervento chirurgico o se la patologia vascolare polmonare sia progredita nonostante un efficace intervento chirurgico correttivo o palliativo. In genere una correzione precoce del difetto previene il successivo sviluppo di IAP.

#### Valutazioni aggiuntive

Per la completa valutazione clinica del singolo paziente sono necessarie alcune informazioni aggiuntive di tipo funzionale (classe NYHA, capacità funzionale valutata al test dei 6 min di marcia), ematologico [ematocrito, saturazione arteriosa di ossigeno ( $\text{SaO}_2$ ), da sforzo e a riposo] ed emodinamico (pressioni polmonari e sistemiche, flussi e resistenze, pressioni di riempimento dei ventricoli destro e sinistro). Infatti, la classe e la capacità funzionale ci permettono di chiarire l'entità della limitazione funzionale del paziente mentre la  $\text{SaO}_2$ , sia da sforzo che a riposo, l'ematocrito e il profilo emodinamico permettono di definire in maniera più accurata la prognosi e la strategia terapeutica.

La classificazione patologica e fisiopatologica, pur consentendo di descrivere con precisione le alterazioni strutturali e le conseguenze emodinamiche dello shunt sistemico-polmonare che condiziona lo sviluppo di IAP, può risultare complessa da utilizzare nella pratica clinica. Inoltre, la correlazione tra il tipo e la dimensione del difetto con la percentuale di pazienti che sviluppa IAP è derivata da studi clinici alquanto datati e che hanno utilizzato definizioni eterogenee di IP. Nonostante il quadro clinico di questi pazienti sia caratterizzato da un *continuum* di possibilità, vengono identificati tre fenotipi clinici ben definiti<sup>81</sup> (Tabella 4):

A) sindrome di Eisenmenger: quadro clinico peculiare caratterizzato da un coinvolgimento multiorgano<sup>90</sup> tipico degli shunt sistemico-polmonari dovuti a difetti di ampie dimensioni che determinano un significativo au-

**Tabella 4.** Classificazione clinica delle cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare associate a ipertensione arteriosa polmonare.

#### Sindrome di Eisenmenger

Grande difetto e shunt invertito (polmonare-sistemico) o bidirezionale, cianosi, eritrocitosi, ecc.

#### Iipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonare

Difetti settali di moderate/grandi dimensioni, prevalentemente grandi, shunt sistemico-polmonare, saturazione arteriosa >90%

#### Iipertensione arteriosa polmonare associata a difetti settali di piccole dimensioni

Clinicamente e fisiopatologicamente simili all'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica

mento delle RAP (che possono eguagliare o superare le resistenze vascolari sistemiche) con conseguente creazione di uno shunt bidirezionale o con inversione dello shunt. Generalmente, dopo la nascita, si assiste ad una fase di scompenso ventricolare destro che può regredire spontaneamente. I difetti cardiaci più frequentemente responsabili della sindrome di Eisenmenger sono rappresentati dagli shunt post-tricuspidali;

B) IAP associata a shunt sistemico-polmonare: in questi pazienti l'aumento delle RAP è lieve o moderato, permane uno shunt sistemico-polmonare prevalente e non è presente cianosi a riposo ( $\text{SaO}_2 >90\%$ ). I difetti cardiaci congeniti più frequentemente responsabili di questa forma di IAP sono rappresentati dagli shunt pre-tricuspidali. In questi casi è possibile che si realizzi un'inversione tardiva dello shunt (che diviene destro-sinistro) in concomitanza con un aumento della PADx dovuto a scompenso ventricolare destro;

C) IAP associata a difetti settali di piccole dimensioni: per difetti settali di piccole dimensioni si intendono i DIV <1 cm e i DIA <2 cm di diametro effettivo misurato all'ecocardiogramma. In questi casi il quadro clinico è molto simile a quello della IAPI: la cianosi, se presente, è lieve e non vi è interessamento multiorgano. In presenza di difetti settali di piccole dimensioni non è chiaro l'esatto ruolo fisiopatologico del difetto cardiaco nello sviluppo di IAP.

Nell'ambito dei trial clinici controllati, le condizioni cliniche A e B vengono generalmente identificate come "IAP associata a cardiopatie congenite" mentre le condizioni cliniche C dovrebbero essere incluse tra le forme di IAPI.

I sintomi e i segni clinici dei pazienti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite sono legati alla persistenza di regimi pressori elevati nella circolazione polmonare e alle conseguenze fisiopatologiche dello shunt. Nei pazienti con persistenza di shunt sistemico-polmonare prevalente, i segni clinici possono essere poco evidenti e, in particolare, non è presente cianosi a riposo ( $\text{SaO}_2 >90\%$ ). Nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger il quadro clinico è conclamato ed è caratterizzato da un coinvolgimento sistemico generalizzato con disfunzione, progressivamente ingravescente, di molti organi e apparati. I sintomi e i segni clinici sono legati sia alla ridotta  $\text{SaO}_2$  sistemica e all'eritrocitosi compensatoria sia alle conseguenze determinate dal sovraccarico cronico di pressione sul ventricolo

destro e sulla circolazione polmonare. Anche se i pazienti possono rimanere a-oligosintomatici per molti anni, nelle fasi più avanzate della malattia i sintomi possono comprendere astenia, ridotta tolleranza allo sforzo e dispnea da sforzo. Infatti, è stato osservato che tra tutti i pazienti affetti da cardiopatie congenite, i pazienti con sindrome di Eisenmenger sono i più severamente compromessi in termini di riduzione della capacità di esercizio<sup>91</sup>. Inoltre, questi pazienti possono presentare episodi di emottisi legati alla rottura di arterie bronchiali dilatate e, dato che la desaturazione arteriosa altera i processi emostatici, sono soggetti ad un aumentato rischio sia di sanguinamento che di trombosì. In particolare, nel 20% dei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger viene documentata la presenza di trombosì parietale a livello delle arterie polmonari prossimali dilatate che può causare fenomeni di embolizzazione periferica e infarti polmonari; è stato documentato che la presenza di trombosì parietale è associata ad una ridotta velocità del flusso polmonare e correla con la disfunzione biventricolare<sup>92</sup>. Gli eventi cerebrovascolari possono essere secondari a embolia paradossa, a trombosì venosa di vasi cerebrali o a emorragia cerebrale. Inoltre, questi pazienti presentano un maggior rischio di sviluppare accessi cerebrali. Una complicanza frequente è rappresentata dall'insufficienza renale la cui patogenesi è multifattoriale: può essere legata all'iperuricemia, alla ridotta portata cardiaca dovuta allo scompenso cardiaco e ad alterazioni dell'emodinamica intrarenale e della filtrazione glomerulare conseguenti alla policitemia. Sono frequenti anche le complicanze epatiche, in particolare le colelitiasi (legate all'intenso catabolismo dei globuli rossi che favorisce la formazione di calcoli di calcio bilirubinato) e le colecistiti che rappresentano la più frequente causa di chirurgia maggiore non cardiaca in questi pazienti. I pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger possono presentare episodi sincopali da sforzo legati all'incapacità di adeguare la portata cardiaca alle richieste metaboliche o, meno frequentemente, secondari ad aritmie. I sintomi di scompenso cardiaco, che sono poco frequenti fino alle fasi più avanzate della malattia, suggeriscono una prognosi infausta<sup>93</sup>. Anche se i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger presentano un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale<sup>93</sup>, la sopravvivenza è comunque migliore rispetto a quella dei pazienti affetti da IAPI o da IAP associata nella medesima classe funzionale: infatti, la maggior parte dei pazienti raggiunge la terza o quarta decade di vita e alcuni di essi sopravvivono fino alla settima decade<sup>82</sup>. In una casistica di pazienti in lista di attesa per trapianto di polmone o cuore-polmone prima della disponibilità della terapia medica specifica, la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti con sindrome di Eisenmenger che non hanno ricevuto il trapianto è risultata pari al 77%, significativamente migliore rispetto a quella dei pazienti affetti da IAPI che è risultata del 35%<sup>94</sup>. I vantaggi prognostici sono legati alla capacità di preservare più a lungo una funzione ventricolare destra efficace: infatti, nei pazienti con shunt sistemico-polmonare la fisiologica ipertrofia fetale del ventricolo destro viene mantenuta anche dopo la nascita garantendo un equilibrio emodinamico che può persistere anche per alcune decadi; inoltre, la presenza di un difetto strutturale che condiziona uno shunt destro-sinistro permette di ridurre il sovraccarico del ventricolo de-

stro, garantisce il riempimento del ventricolo sinistro (impedendone il decondizionamento) e consente di preservare la portata cardiaca sistemica, anche se a spese di cianosi e ipossiemia<sup>95</sup>.

#### ***Iipertensione arteriosa polmonare associata ad assunzione di farmaci anoressizzanti orali***

In un'esigua percentuale di soggetti che hanno assunto farmaci anoressizzanti per via orale è stato documentato lo sviluppo di una condizione di IAP con caratteristiche cliniche, prognostiche, emodinamiche ed istologiche indistinguibili da quelle della IAPI<sup>96</sup>. I primi dati che testimoniano l'associazione tra IAP e farmaci anoressizzanti risalgono agli anni '60 a seguito di un'epidemia di IAP in Svizzera, Austria e Germania legata all'utilizzo di aminorex fumarato. Successivamente, negli anni '90 uno studio epidemiologico internazionale (IPPHS)<sup>97</sup> ha documentato una forte associazione tra IAP e assunzione di anoressizzanti: l'incidenza della IAP risultava 30 volte superiore nei soggetti che avevano assunto derivati della fenfluramina per almeno 3 mesi rispetto alla popolazione generale. La dexfenfluramina, il principale farmaco coinvolto, era stato approvato dalle Autorità regolatorie (Food and Drug Administration) e veniva diffusamente utilizzato per il trattamento dell'obesità. Negli Stati Uniti la fenfluramina veniva utilizzata in associazione con la fentermina, una combinazione nota come fen/phen.

Alla fine degli anni '90, grazie alla documentazione di una correlazione tra l'utilizzo di anoressizzanti orali e lo sviluppo di insufficienza valvolare aortica e mitralica significative<sup>98</sup>, le Autorità sanitarie hanno disposto definitivamente il divieto alla commercializzazione di fenfluramina e dexfenfluramina. Questo ha verosimilmente ridotto l'incidenza di questa forma di IAP anche se, dato che la malattia può manifestarsi clinicamente diversi anni dopo l'esposizione al farmaco, ancora oggi è opportuno indagare l'eventuale assunzione anamnestica di derivati della fenfluramina con finalità anoressizzanti.

#### ***Malattia veno-occlusiva polmonare ed emangiomasì capillare polmonare***

La MVOP e la ECP sono condizioni cliniche rare caratterizzate da IAP<sup>99</sup>. In letteratura sono stati riportati meno di 200 casi di MVOP e di ECP, complessivamente. Queste condizioni sono state incluse nella categoria della IAP (gruppo 1) per diverse ragioni: presentano un quadro clinico sovrapponibile alle altre forme annoverate in questa classe (anche se sono caratterizzate da una prognosi più severa e dalla prevalenza del genere maschile<sup>100</sup>); condividono gli stessi fattori di rischio e risultano associate alle stesse condizioni cliniche (MTC, infezione da HIV e assunzione di farmaci anoressizzanti orali); è stata documentata la trasmissione familiare sia della MVOP sia della ECP<sup>101</sup> e, in un paziente affetto da MVOP, è stata identificata una mutazione del *BMPR2*<sup>102</sup>, il gene associato alla IAPF e alla IAPI. L'aspetto peculiare di queste condizioni è rappresentato dal quadro istopatologico, che è caratterizzato dal coinvolgimento prevalente del distretto venoso e del distretto capillare (oltre che di quello arterioso). Alla luce di queste osservazioni cliniche e istopatologiche si ritiene che la MVOP e la ECP possano rappresentare manifestazioni fenotipiche diverse di una medesima condizione patologica.

La diagnosi di MVOP è una diagnosi presuntiva che può essere stabilita con un'elevata probabilità grazie alla combinazione di diversi elementi: il sospetto clinico, l'esame obiettivo e i dati radiologici<sup>100</sup>. Questo approccio non invasivo consente, nella maggior parte dei casi, di evitare la biopsia polmonare che, pur rappresentando il *gold standard* per la diagnosi di MVOP, è gravata da un'elevata incidenza di complicanze potenzialmente severe.

La presentazione clinica, caratterizzata da dispnea da sforzo e astenia, è indistinguibile da quella della IAPI. Tuttavia, l'esame obiettivo può evidenziare la presenza di ipocratismo digitale e crepitazioni bibasali all'auscultazione polmonare che non sono presenti nelle altre forme di IAP. In alcune casistiche è stato documentato che i pazienti affetti da MVOP presentano un'ipossiemia più severa e valori di diffusione del monossido di carbonio ( $DL_{CO}$ ) più bassi rispetto ai pazienti affetti da IAPI<sup>100,103</sup>; questi aspetti possono essere spiegati dalla presenza di edema interstiziale cronico secondario alle alterazioni ostruttive del distretto venoso polmonare.

I rilievi radiologici possono essere dirimenti per la diagnosi di MVOP<sup>104-106</sup>: la radiografia standard del torace può documentare la presenza di strie B di Kerley, di versamento pleurico e di infiltrati interstiziali periferici, oltre agli altri segni tipici di IAP. La HRCT del torace rappresenta la metodica diagnostica più affidabile. Gli aspetti tipici di MVOP alla tomografia computerizzata (TC) sono rappresentati da opacità nodulari a vetro smerigliato a distribuzione prevalentemente centrolobulare, ispessimento dei setti interlobulari e linfadenopatie mediastiniche<sup>104</sup>. L'associazione di questi tre rilievi radiologici in pazienti con IAP è caratterizzata da una specificità del 100% e da una sensibilità del 66% per la diagnosi di MVOP<sup>104</sup>; inoltre, la loro presenza è associata ad un elevato rischio di sviluppare edema polmonare durante trattamento con epoprostenolo<sup>103,107</sup>.

La MVOP può essere caratterizzata dalla presenza di microemorragie alveolari e, per tale ragione, la broncoscopia con il lavaggio broncoalveolare rappresenta un'indagine diagnostica utile. Nella MVOP, il lavaggio broncoalveolare è caratterizzato da una conta cellulare significativamente più elevata e da una percentuale più alta di macrofagi carichi di emosiderina rispetto a quanto si documenta nella IAPI. Tuttavia, la percentuale di macrofagi, linfociti e neutrofili risulta simile.

Il profilo emodinamico della MVOP è simile a quello della IAPI. È interessante notare come, nonostante il coinvolgimento del distretto vascolare post-capillare, i valori di PCP risultano normali: ciò è legato al fatto che le lesioni strutturali ostruttive interessano le piccole venule polmonari e non coinvolgono le vene polmonari di calibro maggiore.

### ***Ipertensione polmonare persistente del neonato***

La IP persistente del neonato è una condizione fisiopatologica in cui non si assiste alla fisiologica normalizzazione delle RAP dopo la nascita ed è caratterizzata dalla presenza di IAP e di shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale o il dotto arterioso<sup>108</sup>. La IP persistente del neonato può essere secondaria ad insufficienza respiratoria come in presenza di sindrome da distress respiratorio, ipoplasia polmonare, sindrome da aspirazione di meconio, polmonite, ernia diaframmatica, ma esistono anche forme primitive in

cui non si identificano cause determinanti<sup>109</sup>. Dal punto di vista clinico la IP persistente del neonato si manifesta con insufficienza respiratoria ed ipossiemia che possono richiedere l'utilizzo di sistemi di ossigenazione extracorporea a membrana<sup>110</sup>. Esperienze con l'uso di ossido nitrico<sup>108,111</sup> sembrano favorevoli anche se la prognosi di questa condizione rimane molto severa nella maggior parte dei casi<sup>108</sup>.

## **Strategia diagnostica**

La strategia diagnostica necessaria a riconoscere e caratterizzare una condizione di IP richiede l'esecuzione di una serie di indagini finalizzate a formulare la diagnosi di IP, identificare il gruppo clinico di IP e valutare il grado di compromissione funzionale ed emodinamica del paziente affetto da IAP. Per ragioni pratiche è utile adottare un approccio di tipo sequenziale che comprende quattro fasi:

I) sospetto clinico di IP;  
II) diagnosi di IP;  
III) identificazione del gruppo di IP secondo la classificazione diagnostica stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità;

IV) caratterizzazione della IAP e valutazione della severità.

Una schematizzazione del processo di valutazione del paziente con IP, che comprende le indagini richieste in ciascuna fase dell'iter diagnostico, è riportata nella Figura 5. Descriveremo i principali aspetti di ciascuna fase dell'iter diagnostico e le caratteristiche di ciascuna procedura richiesta e, infine, discuteremo il loro utilizzo sequenziale nell'ambito dell'algoritmo.

### ***Fase I: Sospetto clinico di ipertensione polmonare***

Il sospetto clinico di IP dovrebbe sorgere in ogni paziente che presenta sintomi suggestivi (dispnea, astenia, angina, lipotimie e sincopi) in assenza di segni clinici e strumentali di una specifica patologia cardiaca o polmonare potenzialmente responsabile, oppure in pazienti affetti da una concomitante patologia cardiaca o polmonare qualora l'entità dei sintomi non possa essere giustificata dalla patologia stessa.

Il sospetto clinico deve emergere anche quando segni e sintomi tipici si manifestano in soggetti affetti da condizioni cliniche che possono essere associate alla IAP come le MTC, l'ipertensione portale, l'infezione da HIV e le cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare. Inoltre, particolare attenzione deve essere riservata ai familiari di pazienti affetti da IAP associata alla mutazione del gene *BMPR2*. In presenza di queste condizioni predisponenti alcuni esperti ritengono che vi sia un razionale per l'esecuzione di programmi di screening per l'identificazione precoce della IAP<sup>58</sup>.

Infine, il sospetto di IP deve sorgere quando vengono documentate alterazioni tipiche in indagini strumentali eseguite occasionalmente in soggetti asintomatici.

### ***Fase II: Diagnosi di ipertensione polmonare***

Questa fase richiede l'esecuzione delle indagini necessarie a documentare la presenza di un aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare (IP). Tali indagini comprendono l'ECG, la radiografia del torace e l'ecocardiografia Doppler transtoracica.



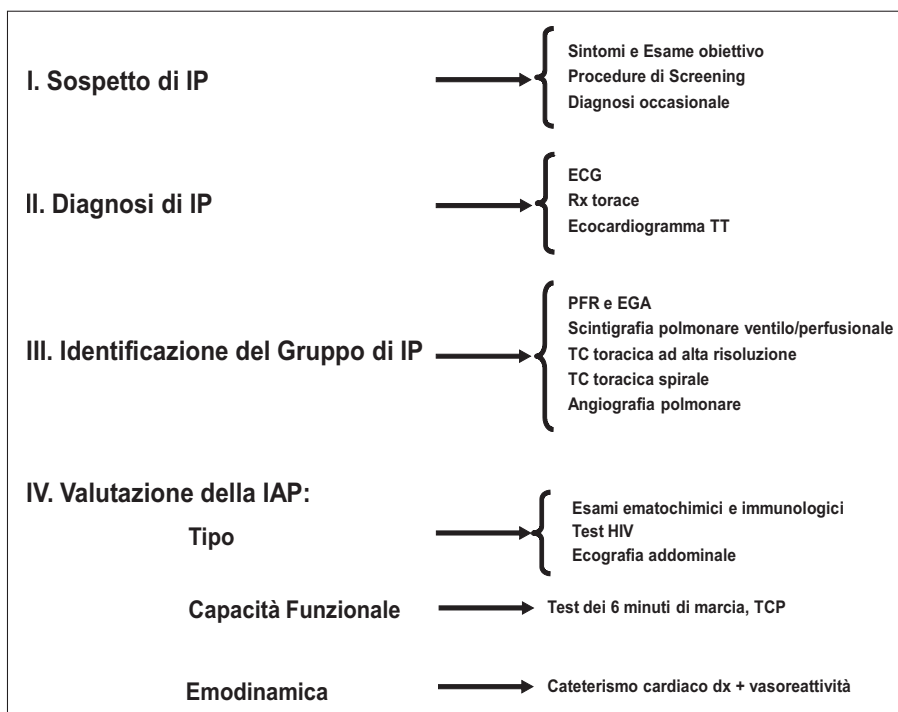


Figura 5. Algoritmo diagnostico dell'ipertensione polmonare.

EGA = emogasanalisi; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IP = ipertensione polmonare; PFR = prove di funzionalità respiratoria; TC = tomografia computerizzata; TCP = test da sforzo cardiopolmonare; TT = transtoracico.

### Elettrocardiogramma

Gli aspetti elettrocardiografici che possono suggerire la diagnosi di IP sono rappresentati dai segni di ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico e impegno atriale destro (Figura 6). Nei pazienti con IAPI, l'ECG documenta ipertrofia ventricolare destra nell'87% dei casi e deviazione assiale destra nel 79%<sup>50</sup>. Tuttavia, l'assenza di tali rilievi può non escludere la presenza di IP emodinamicamente severa; infatti, l'ECG presenta ridotta sensibilità (55%) e specificità (70%) per l'identificazione di un aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare e per tale ragione è ritenuto inadeguato come test di screening per la diagnosi di IP<sup>112</sup>.

Infine, l'ECG può presentare segni indicativi di patologie del cuore sinistro e può quindi indirizzarci verso la diagnosi di una forma di IP appartenente al gruppo 2 della classificazione diagnostica (Tabella 2).

### Radiografia del torace

Gli aspetti radiografici che possono suggerire la diagnosi di IP sono rappresentati dalla dilatazione dell'atrio, del ventricolo destro e dei rami principali dell'arteria polmonare.

Nelle forme pre-capillari il rilievo più frequente è la dilatazione dei rami principali dell'arteria polmonare che contrasta con la povertà vascolare dei campi polmonari periferici (aspetto ad albero potato) (Figura 7). È possibile do-

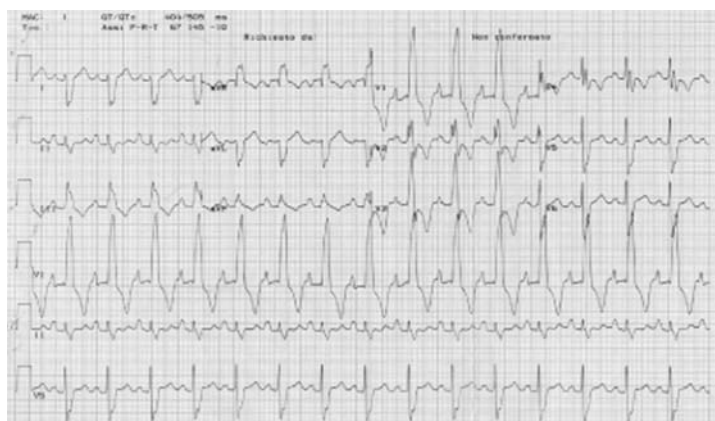


Figura 6. ECG di un paziente con ipertensione arteriosa polmonare severa: impegno atriale destro, deviazione assiale destra, ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico, blocco di branca destra completo.



**Figura 7.** Radiogramma del torace in proiezione anteroposteriore di un paziente affetto da ipertensione arteriosa polmonare di grado severo: dilatazione dei rami principali dell'arteria polmonare e povertà vascolare dei campi polmonari periferici (aspetto ad albero potato).

cumentare la dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro che tende ad aumentare nelle fasi più avanzate della malattia. Nel 90% dei pazienti con IAPI la radiografia del torace è anormale al momento della diagnosi<sup>50</sup>. Tuttavia, non c'è correlazione tra l'entità della IAP e le alterazioni radiografiche documentate nel singolo paziente.

Nelle forme post-capillari (gruppo 2, Tabella 2), oltre alla dilatazione delle arterie polmonari parailari, sono presenti i segni di ipertensione venosa polmonare (ridistribuzione del piccolo circolo e aumento della trama interstiziale).

Infine, la radiografia del torace può permettere l'identificazione di patologie del parenchima polmonare e quindi ci consente di sospettare la presenza di una forma di IP appartenente al gruppo 3 della classificazione diagnostica (Tabella 2).

#### **Ecocardiografia Doppler transtoracica**

L'ecocardiografia Doppler transtoracica (ETT) è un'eccezionale indagine di screening non invasiva per i pazienti con sospetto di IP. L'ETT permette di ottenere una stima attendibile della PAP sistolica e può fornire informazioni aggiuntive sulle cause e sulle conseguenze dell'IP (Figura 8).

La PAP sistolica è equivalente alla pressione sistolica del ventricolo destro (PSVDx) in assenza di ostruzione all'efflusso polmonare. La PSVDx si calcola dalla misura della velocità del flusso di rigurgito tricuspide ( $v$ ) e dalla stima della pressione atriale destra (PADx) applicando la seguente formula (legge di Bernoulli semplificata):  $PSVDx = 4v^2 + PADx$ <sup>113</sup>. La velocità del rigurgito tricuspide può essere misurata in maniera attendibile nella maggioranza (74%) dei pazienti con IP<sup>114</sup> mentre il valore di PADx può essere stimato in base alle caratteristiche della vena cava inferiore<sup>115</sup> o in base al livello di distensione delle vene giugulari esterne.

Molti studi riportano una correlazione significativa tra i valori di PAP sistolica misurati con l'ETT e quelli documen-

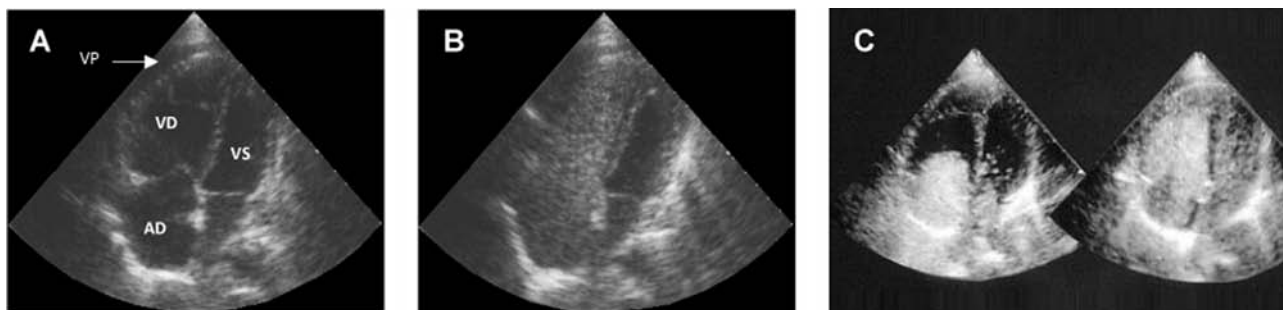
tati al cateterismo cardiaco<sup>116</sup>. Tuttavia, bisogna tener presente che l'ETT permette di stimare i valori di PAP sistolica mentre la diagnosi di IP si basa esclusivamente sui valori di PAP media. Nonostante ciò, in base all'analisi dei valori di PAP sistolica ottenuti con l'ETT in una vasta popolazione di soggetti di controllo sani<sup>117</sup>, è stata proposta una definizione ecocardiografica di IP lieve che prevede la documentazione di valori di PAP sistolica compresi tra 36 e 50 mmHg, corrispondenti ad una velocità del flusso di rigurgito tricuspide compresa tra 2.8 e 3.4 m/s in presenza di valori normali di PADx (5 mmHg)<sup>89</sup>. È necessario sottolineare che anche utilizzando questa definizione è possibile documentare un certo numero di falsi positivi ecocardiografici, soprattutto in soggetti anziani; pertanto, nei soggetti sintomatici è necessario confermare la diagnosi mediante l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro. Va ricordata la possibilità di falsi negativi ecocardiografici, che va presa in considerazione soprattutto in presenza di un sospetto clinico elevato<sup>118</sup>.

I parametri ecocardiografici e Doppler che possono rinforzare un sospetto ecocardiografico di IP basato sui valori di PAP sistolica sono rappresentati da: aumento della velocità del rigurgito polmonare; riduzione del tempo di accelerazione del flusso a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro; aumento delle dimensioni e ridotta funzione del ventricolo destro; movimento anomalo del setto interventricolare; ridotte dimensioni e alterata morfologia del ventricolo sinistro<sup>119,120</sup>. L'ipertrofia del ventricolo destro e la dilatazione dei rami principali dell'arteria polmonare, pur essendo suggestivi di IP, si manifestano in genere nelle fasi più avanzate della malattia. Infine, l'ETT permette di valutare le dimensioni della vena cava inferiore e l'entità del versamento pericardico che correlano con le capacità di compenso del ventricolo destro<sup>119,120</sup>.

Oltre a identificare la presenza di IP, l'ETT permette la diagnosi differenziale tra alcune delle possibili cause di IP e quindi dà inizio alle fasi III e IV del processo diagnostico. Infatti, con l'ETT è possibile identificare le patologie miocardiche e valvolari del cuore sinistro responsabili di ipertensione venosa polmonare (gruppo 2) e le cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare (gruppo 1.3.2). L'iniezione di mezzo di contrasto (soluzione fisiologica agitata) attraverso una via venosa periferica facilita l'identificazione di pervietà del forame ovale o di piccoli DIA tipo seno venoso che possono non essere visibili con l'ETT standard (Figura 8C). L'ecocardiografia transesofagea è raramente richiesta per confermare la presenza e per misurare le esatte dimensioni di DIA di piccolo calibro.

#### **Fase III: Identificazione del gruppo clinico di appartenenza secondo la classificazione clinica dell'ipertensione polmonare**

Il passo successivo alla diagnosi di IP è l'identificazione del gruppo di appartenenza in accordo con la classificazione clinica proposta al simposio di Venezia (Tabella 2)<sup>3</sup>. In particolare questa fase dell'iter diagnostico prevede l'esecuzione delle indagini diagnostiche necessarie per identificare le cause possibili di IP arrivando, per esclusione, a una diagnosi corretta di IAP (gruppo 1). L'esclusione delle forme di IP associate a malattie delle sezioni sinistre del cuore (gruppo 2) richiedono indagini già eseguite nelle fasi preliminari dell'iter diagnostico (ECG, ETT) e discusse nei



**Figura 8.** Ecocardiogramma transtoracico in proiezione 4 camere apicale di paziente affetto da ipertensione arteriosa polmonare. A: dilatazione del ventricolo destro (VD) e dell'atrio destro (AD), riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro (VS), versamento pericardico (VP). B: iniezione di soluzione fisiologica agitata (contrasto) in vena periferica; assenza di pervietà del forame ovale. C: iniezione di soluzione fisiologica agitata (contrasto) in vena periferica; presenza di pervietà del forame ovale.

paragrafi precedenti. Per escludere e caratterizzare i gruppi diagnostici 3 e 4 devono essere eseguite alcune indagini indispensabili, come le prove di funzionalità respiratoria, inclusa l'emogasanalisi, e la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoriale (V/P); a completamento diagnostico può essere necessario eseguire esami aggiuntivi come la HRCT toracica, la TC toracica spirale con iniezione di mezzo di contrasto e l'angiografia polmonare.

#### *Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi*

Le prove di funzionalità respiratoria e l'emogasanalisi permettono di identificare la presenza di patologie delle vie aeree e del parenchima polmonare in grado di determinare o di contribuire all'aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare.

Nei pazienti affetti da IAP si documenta tipicamente una riduzione della capacità di  $DL_{CO}$  (compresa tra 40% e 80% del valore predetto) e una riduzione lieve-moderata dei volumi polmonari. La pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso ( $PaO_2$ ) è normale o solo lievemente ridotta mentre la pressione parziale dell'anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) tende ad essere ridotta come conseguenza dell'iperventilazione alveolare.

La diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva, come causa di IP su base ipossica, prevede la documentazione di ostruzione non reversibile delle vie aeree<sup>121</sup> con aumento dei volumi polmonari residui, diminuzione della  $DL_{CO}$  e valori di  $PaCO_2$  normali o aumentati. La presenza di ridotti volumi polmonari associata alla riduzione della  $DL_{CO}$  può suggerire la presenza di malattie dell'interstizio polmonare. La valutazione della severità delle patologie interstiziali e dell'enfisema polmonare richiede l'esecuzione della HRCT<sup>122</sup>. In presenza di un sospetto clinico di sindrome delle apnee ostruttive o di ipopnea notturna, è utile eseguire la saturimetria notturna e la polisinnografia per confermare o escludere tali diagnosi.

#### *Scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoriale*

La scintigrafia polmonare V/P va eseguita in tutti i pazienti affetti da IP per escludere la presenza di CPCTE (gruppo 4), una particolare forma di IP potenzialmente trattabile chirurgicamente<sup>123</sup>. La scintigrafia polmonare V/P è tuttora considerata la migliore indagine di screening per la diagnosi di CPCTE in quanto è caratterizzata da una sensibilità diagnostica superiore alla TC<sup>124</sup>. Una scintigrafia polmo-

nare V/P normale o a bassa probabilità può effettivamente escludere la presenza di CPCTE con una sensibilità del 90-100% e una specificità del 94-100%<sup>123</sup>.

Nella IAP (gruppo 1) la scintigrafia polmonare V/P può essere totalmente normale o può presentare la presenza di piccoli difetti di perfusione periferici subsegmentari associati ad un pattern ventilatorio normale.

Nel CPCTE (gruppo 4) le lesioni ostruttive sono solitamente localizzate nelle regioni lobari e segmentarie e determinano difetti di perfusione segmentari. Le regioni polmonari interessate sono normalmente ventilate e i difetti di perfusione non sono associati a corrispondenti alterazioni della ventilazione (*mismatch* ventilazione-perfusione). Peraltro, bisogna tenere in considerazione che è possibile osservare difetti di perfusione anche nella MVOP e, qualora si sospetti questa condizione, vanno eseguite ulteriori indagini che permettano di chiarire il quadro clinico (vedi paragrafo su HRTC).

Nei pazienti affetti da patologie del parenchima polmonare (gruppo 3) i difetti di perfusione si accompagnano a corrispondenti difetti di ventilazione.

#### *Tomografia computerizzata polmonare ad alta risoluzione*

La HRCT fornisce un'analisi dettagliata del parenchima polmonare e permette una diagnosi agevole di malattie dell'interstizio polmonare e di enfisema. Inoltre, la HRCT può essere molto utile nel sospetto di MVOP: le alterazioni del parenchima polmonare tipiche di questa condizione sono legate all'edema interstiziale e sono simili a quelle che si osservano nello scompenso cardiaco sinistro avanzato come la presenza di diffuse opacità a vetro smerigliato a distribuzione centrolobulare e l'ispessimento dei setti interlobulari; altri elementi suggestivi di MVOP sono le linfadenomegalie, il versamento pleurico e le opacità pleuriche<sup>125</sup> (Figura 9). Un diffuso ispessimento bilaterale dei setti interlobulari e la presenza di piccole opacità nodulari centrolobulari sono invece tipici della ECP.

#### *Tomografia computerizzata spirale polmonare con mezzo di contrasto e angiografia polmonare*

La TC spirale polmonare con mezzo di contrasto e l'angiografia polmonare sono indicate nei pazienti con IP quando la scintigrafia polmonare V/P documenta la presenza di difetti di perfusione segmentari non associati a corrispon-

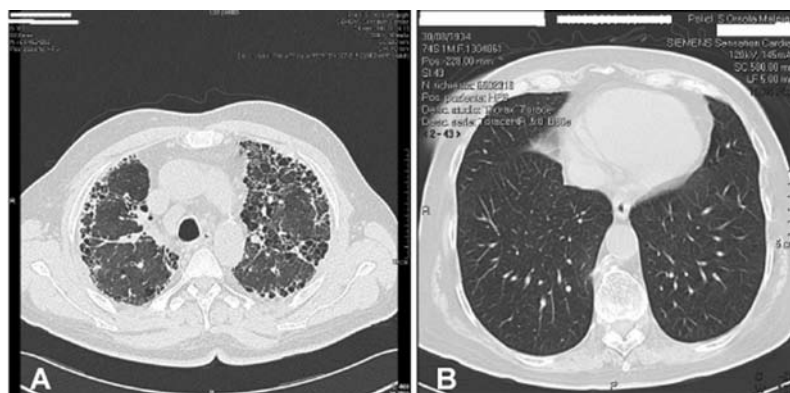


Figura 9. Tomografia computerizzata toracica ad alta risoluzione. A: paziente con severa malattia dell'interstizio polmonare; diffusa fibrosi e marcate alterazioni strutturali del parenchima polmonare in entrambi i polmoni; B: paziente affetto da ipertensione arteriosa polmonare: ispessimento liscio dei setti interlobari tipici della malattia veno-occlusiva.

denti alterazioni della ventilazione (*mismatch* ventilazione-perfusione). Tali indagini diagnostiche sono finalizzate a documentare la presenza di CPTE e sono necessarie per stabilire l'indicazione all'intervento di endoarterectomia polmonare in quanto permettono di valutare la presenza e le caratteristiche delle lesioni tromboemboliche accessibili chirurgicamente<sup>126,127</sup>.

Gli aspetti caratteristici di malattia tromboembolica evidenzibili alla TC spirale polmonare con mezzo di contrasto sono: occlusione completa delle arterie polmonari,

difetti di riempimento eccentrici suggestivi di trombi organizzati, lesioni ostruttive ricanalizzate, stenosi, reti e bande ed oligoemia a mosaico<sup>126,128</sup> (Figura 10). L'utilizzo di nuove macchine con tecnologia a 64 strati permette di eseguire un esame in breve tempo (5-7 s) con tagli di 1.25 mm e con immagini di altissima qualità. La sensibilità e la specificità della TC nell'individuare le lesioni tromboemboliche del CPTE sono in generale del 98.3% e 94.8% a livello dei rami lobari e del 94.1% e 92.9% a livello dei rami segmentari rispettivamente. Inoltre, la TC spirale permette

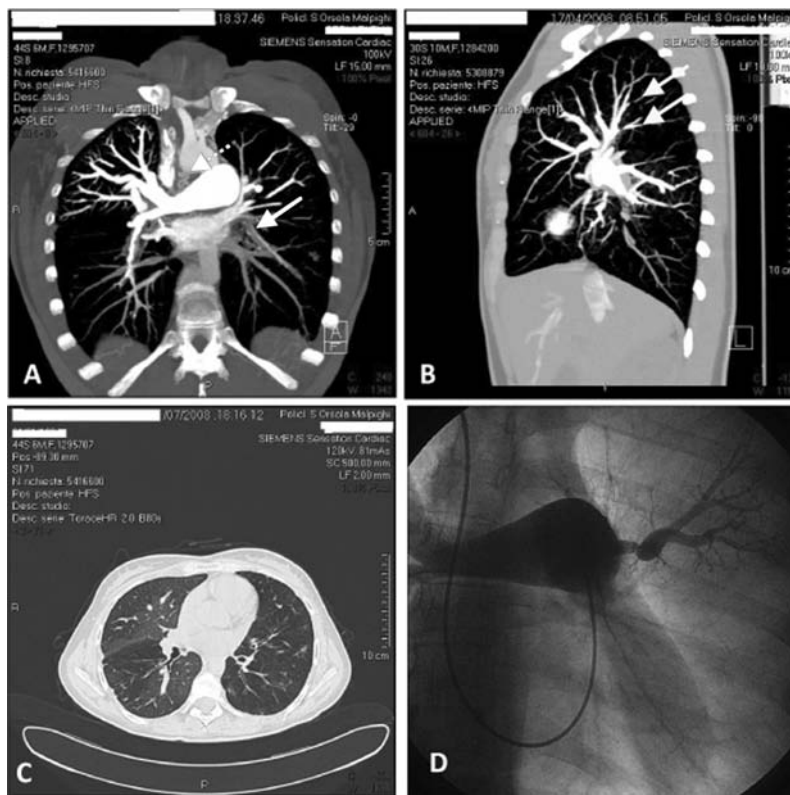


Figura 10. A: tomografia computerizzata (TC) spirale polmonare con mezzo di contrasto; ostruzione completa del ramo dell'arteria polmonare per il lobo inferiore sinistro (freccia continua); ipertrofia delle arterie bronchiali (freccia tratteggiata). B: TC spirale polmonare con mezzo di contrasto; ostruzioni multiple dei rami subsegmentari (freccie). C: TC spirale polmonare con mezzo di contrasto: oligoemia a mosaico. D: angiografia polmonare; ostruzione completa del ramo per il lobo inferiore e lingula del polmone sinistro.



di misurare le dimensioni dell'arteria polmonare e del ventricolo destro e di individuare anomalie congenite come tortuosità e stenosi periferiche delle arterie polmonari. Infine, con questa metodica è possibile identificare la presenza di circoli collaterali sistemici che originano dalle arterie bronchiali (informazione importante in previsione dell'intervento di endoarterectomia polmonare).

L'angiografia polmonare tradizionale è ancora oggi un esame indispensabile nell'iter diagnostico del paziente affetto da CPCTE perché permette di selezionare con maggior accuratezza i potenziali candidati all'intervento di endoarterectomia<sup>123,128</sup>. Infatti, l'angiografia polmonare permette una valutazione più precisa delle lesioni vascolari distali (Figura 10) ed è quindi indicata anche in caso di TC con mezzo di contrasto non diagnostica qualora il sospetto clinico e la scintigrafia polmonare siano indicativi di CPCTE. Questa procedura può essere considerata sicura anche nei pazienti con IP severa se eseguita da personale esperto, utilizzando mezzi di contrasto moderni (meno nefrotossici), effettuando proiezioni multiple e iniezioni selettive nell'arteria polmonare destra e sinistra.

#### **Fase IV: Valutazione dell'ipertensione arteriosa polmonare (tipo, capacità funzionale, profilo emodinamico)**

La fase conclusiva dell'iter diagnostico prevede la caratterizzazione finale all'interno del gruppo 1 (IAP) della classificazione diagnostica (Tabella 2) che consiste nell'identificazione esatta del tipo di IAP (IAP, IAPF, IAP associata, ecc.), nella valutazione della compromissione della capacità funzionale del paziente e nella caratterizzazione emodinamica tramite cateterismo cardiaco destro<sup>117</sup>. Quest'ultima indagine deve essere associata al test di vasoreattività polmonare con ossido nitrico che è fondamentale per stabilire la strategia terapeutica successiva.

#### **Esami del sangue e test immunologici**

Gli esami ematici e i test immunologici sono fondamentali nella valutazione diagnostica del singolo paziente affetto da IAP. Gli esami ematici di routine comprendono l'emogramma, l'esame biochimico e il dosaggio degli ormoni tiroidei e dell'ormone tireotropo. Inoltre, viene eseguito uno screening per valutare la presenza di trombofilia che comprende la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipina). La diagnosi di IAP associata a MTC si basa su criteri clinici e laboratoristici. Lo screening immunologico laboratoristico delle MTC prevede la ricerca degli autoanticorpi antinucleo che comprendono gli anticorpi anticentromero, gli anticorpi U3-RNP, B23, Th/To e U1-RNP, tipicamente positivi nella sclerosi sistemica variante limitata (sindrome CREST), e gli anticorpi U3-RNP (*Scl 70*)<sup>129</sup> che sono invece presenti nella sclerosi sistemica diffusa. In più di un terzo dei pazienti con IAP è presente una debole positività per gli anticorpi antinucleo (diluizione  $\leq 1:80$ )<sup>51</sup>. I pazienti con un titolo di autoanticorpi antinucleo elevato e/o che presentano elementi clinici sospetti per MTC devono essere sottoposti ad ulteriori accertamenti sierologici, alla capillaroscopia e ad una visita reumatologica. Infine, tutti i pazienti dovrebbero eseguire un test sierologico per escludere un'infezione da HIV poiché la IAP è associata in questa condizione in oltre lo 0.5% dei casi<sup>71</sup>.

Più del 2% dei pazienti con patologie epatiche ed ipertensione portale possono sviluppare IAP e quindi è necessario eseguire i marker di funzionalità epatica e la sierologia per i vari tipi di epatite virale e immunomediata<sup>59</sup>. Qualora fossero riscontrate anomalie si deve procedere alla conferma diagnostica con esami strumentali (ecografia addominale con caratterizzazione del flusso portale) e visita gastroenterologica.

#### **Ecografia addominale**

La cirrosi epatica e l'ipertensione portale possono essere escluse con certezza mediante un'ecografia addominale. La tecnica color Doppler permette inoltre di differenziare l'ipertensione portale passiva, secondaria allo scompenso cardiaco destro, dall'ipertensione portale legata all'aumento del gradiente venoso transepatico, tipico della cirrosi epatica. L'utilizzo di mezzi di contrasto può facilitare la diagnosi<sup>130</sup>. L'ipertensione portale può essere confermata dalla documentazione di un gradiente aumentato tra pressione libera e pressione misurata a catetere occludente (*wedge*) nelle vene sovraepatiche ottenuta durante cateterismo cardiaco destro<sup>68</sup>.

#### **Capacità funzionale**

La valutazione oggettiva della capacità funzionale nei pazienti con IAP è un elemento fondamentale per valutare la severità della malattia, la prognosi<sup>131,132</sup> e l'efficacia delle terapie<sup>133,134</sup>. I test più comunemente utilizzati sono il test dei 6 min di marcia e il test da sforzo cardiopolmonare con la misura degli scambi gassosi.

Il test dei 6 min di marcia è tecnicamente semplice e poco costoso, riproducibile e ben standardizzato<sup>133,134</sup>. È stato documentato che la distanza percorsa è un elemento predittore di sopravvivenza nei pazienti con IAP e correla inversamente con la classe funzionale NYHA<sup>131,135</sup>. Oltre alla misura della distanza percorsa, la procedura prevede la valutazione del grado di dispnea al termine dell'esercizio (utilizzando la scala di Borg) e della SaO<sub>2</sub>. Una riduzione della SaO<sub>2</sub> >10% durante il test aumenta il rischio di morte di 2.9 volte nell'ambito di un follow-up medio di 26 mesi<sup>136</sup>. Il test dei 6 min di marcia è stato utilizzato come endpoint principale nella maggior parte dei trial clinici controllati registrati condotti nella IAP. I limiti del test dei 6 min di marcia sono legati al fatto che non è sufficientemente validato nei sottogruppi di IAP ed è influenzato dal peso corporeo, dal genere, dall'altezza, dall'età e dalla motivazione del paziente<sup>137</sup>.

Il test da sforzo cardiopolmonare permette la valutazione della funzione ventilatoria e degli scambi gassosi polmonari durante l'esercizio e fornisce informazioni fisiopatologiche aggiuntive rispetto a quelle ottenute con i test da sforzo tradizionali. Nei pazienti con IAP si osserva una riduzione del consumo massimo di ossigeno all'apice dell'esercizio. All'analisi multivariata dei parametri clinici, emodinamici e di esercizio, il consumo di ossigeno di picco (<10.4 mL O<sub>2</sub>/kg/min) e i valori di pressione sistolica sistemica all'apice dell'esercizio (<120 mmHg) sono risultati predittori indipendenti di prognosi sfavorevole nei pazienti con IAP<sup>132</sup>. Recentemente, il test da sforzo cardiopolmonare è stato utilizzato come endpoint in trial clinici multicentrici ma non è stato in grado di rilevare i miglioramenti documentati utilizzando il test dei 6 min di marcia<sup>138,139</sup>.

Una delle motivazioni possibili potrebbe essere legata al fatto che il test da sforzo cardiopolmonare è una procedura meno standardizzata e tecnicamente più complessa del test dei 6 min di marcia e ciò rende i risultati dipendenti dall'esperienza del centro. Un'altra spiegazione potrebbe essere legata alla minor sensibilità del test da sforzo cardiopolmonare nel misurare la risposta a trattamenti che sono meno efficaci nel migliorare la tolleranza agli sforzi massimali rispetto a quelli submassimali.

#### Cateterismo cardiaco destro e test di vasoreattività polmonare

Il cateterismo cardiaco destro è necessario per confermare la diagnosi di IAP, per stabilire l'entità della compromissione emodinamica e per valutare la vasoreattività del circolo polmonare. Pur essendo un esame invasivo è caratterizzato da una ridotta morbilità (1.1%) e mortalità (0.055%) se viene eseguito in centri esperti<sup>140</sup>. I parametri che dovrebbero essere sempre misurati sono: PADx; pressione in ventricolo destro; pressione in arteria polmonare (sistolica, diastolica e media); PCP; SaO<sub>2</sub> e saturazione in ossigeno del sangue venoso misto (SvO<sub>2</sub>), associate alla saturazione in vena cava superiore e inferiore in presenza di shunt sistemico-polmonari; la portata cardiaca va calcolata come media di tre misurazioni preferibilmente utilizzando il metodo della termodiluzione, ma anche con il metodo di Fick che è indispensabile in presenza di shunt sistemico-polmonari. Questi parametri permettono di calcolare le resistenze vascolari polmonari e sistemiche. Si deve prestare particolare attenzione ad ottenere curve pressorie adeguate e riproducibili.

La definizione di IAP prevede la documentazione di: PAP media >25 mmHg a riposo, PCP ≤15 mmHg e resistenza vascolare polmonare >3 mmHg/l/min (unità Wood). Fondamentale è la valutazione precisa dei valori di PCP che, in alcune circostanze, sono dirimenti per la diagnosi differenziale tra IAP e IP associata a patologie del cuore sinistro: infatti, una delle diagnosi differenziali più insidiose con la IAP è rappresentata dallo scompenso ventricolare sinistro da disfunzione diastolica con frazione di eiezione conservata e aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare. Si ritiene che valori di PCP >15 mmHg a riposo escludano la diagnosi di IAP ma in questa popolazione di pazienti, soprattutto se trattati con diuretici, i valori di PCP a riposo possono essere ai limiti superiori della norma o solo lievemente elevati. In queste circostanze, l'emodinamica da sforzo potrebbe permettere la documentazione di un inappropriato incremento dei valori di PCP ma il reale significato di questo rilievo non è noto e in letteratura non esistono dati validati che permettano di interpretare la risposta emodinamica allo sforzo nei pazienti con IP. Nei rari casi in cui non è possibile una misurazione affidabile della PCP è necessario eseguire il cateterismo cardiaco sinistro per misurare direttamente i valori di pressione telediastolica del ventricolo sinistro.

Oltre che per la conferma della diagnosi, il cateterismo cardiaco destro è un'indagine fondamentale nei pazienti affetti da IAP in quanto i parametri emodinamici possiedono una documentata rilevanza prognostica: infatti, nei pazienti affetti da IAPI è stato documentato che valori elevati di PADx e PAP media e valori ridotti di portata cardiaca e SvO<sub>2</sub> correlano con una prognosi sfavorevole<sup>4</sup>.

Nei pazienti affetti da IAP, il cateterismo cardiaco destro eseguito al momento della caratterizzazione diagnostica deve essere associato al test acuto di vasoreattività polmonare per identificare i soggetti da trattare con calcioantagonisti. Infatti, studi non controllati hanno documentato che la terapia cronica con calcioantagonisti determina effetti clinici favorevoli e un aumento significativo della sopravvivenza nella piccola percentuale di pazienti che rispondono positivamente al test acuto di vasoreattività rispetto a quelli che non rispondono<sup>141</sup>.

Il test acuto di vasoreattività dovrebbe essere eseguito nei centri di riferimento utilizzando vasodilatatori selettivi per il circolo polmonare a breve durata di azione con lo scopo di ridurre al minimo i rischi potenziali legati alla procedura<sup>142</sup>. Attualmente, si ritiene che l'ossido nitrico per via inalatoria rappresenti l'agente ideale per l'esecuzione del test acuto di vasoreattività polmonare in quanto possiede un'emivita molto breve, richiede una somministrazione di pochi minuti e garantisce una selettività di azione a livello del circolo polmonare che limita gli effetti indesiderati, potenzialmente molto gravi, legati alla vasodilatazione sistemica<sup>143</sup>. Altre sostanze che è possibile utilizzare sono la prostaciclina e l'adenosina per via endovenosa<sup>144</sup>: tuttavia, entrambi questi farmaci agiscono anche a livello sistemico e richiedono una notevole esperienza per poter essere gestiti con sicurezza. Ossido nitrico, adenosina e prostaciclina sono in grado di evidenziare acutamente la presenza di una residua capacità di vasodilatazione del circolo polmonare che può essere reclutata in cronico dal trattamento con calcioantagonisti ad alte dosi<sup>141</sup>. Altri farmaci, come l'iloprost per via inalatoria e il sildenafil, possono determinare un importante effetto di vasodilatazione in acuto ma non esistono studi in letteratura che documentino una correlazione tra l'effetto acuto di tali farmaci e gli effetti a lungo termine dei calcioantagonisti.

I criteri in base ai quali la risposta al test acuto di vasoreattività è definita positiva sono i seguenti: riduzione della PAP media ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg, associata ad incremento o ad assenza di variazione della portata cardiaca<sup>145-147</sup>. I pazienti che raggiungono tali criteri vengono definiti *responder* al test acuto di vasoreattività: tali pazienti hanno molte probabilità di rispondere favorevolmente al trattamento cronico con alte dosi di calcioantagonisti e sono gli unici che possono essere trattati in maniera sicura con questa forma di terapia. Va sottolineato che il trattamento con calcioantagonisti è controindicato nei soggetti *non-responder* in quanto può determinare effetti indesiderati potenzialmente molto gravi a causa dell'effetto inotropo negativo di questi farmaci; pertanto, il trattamento empirico con calcioantagonisti dei pazienti affetti da IAP, prescindendo dall'esecuzione del test acuto di vasoreattività, deve essere assolutamente sconsigliato. Questa raccomandazione assume una rilevanza maggiore se si considera che soltanto il 10-15% dei pazienti affetti da IAPI risulta *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare<sup>144,145</sup> mentre la maggior parte dei pazienti affetti da IAP sono soggetti *non-responder* (che non devono essere trattati con calcioantagonisti).

La risposta al test acuto di vasoreattività identifica pertanto il piccolo numero di pazienti *responder* che possono giovare significativamente, sia in termini clinici che prognostici, del trattamento cronico con calcioantagonisti.

Tuttavia, è stato osservato che solo il 50% circa dei soggetti *responder* in acuto presenta una risposta clinica ed emodinamica favorevole persistente nel tempo<sup>143</sup>. Per tale ragione è indispensabile che i soggetti *responder* trattati con calcioantagonisti ad alte dosi vengano sottoposti ad uno stretto follow-up clinico e strumentale che prevede una rivalutazione emodinamica dopo 3-4 mesi dall'inizio della terapia con lo scopo di selezionare coloro che mantengono effetti favorevoli nel trattamento a lungo termine<sup>145</sup>; vengono definiti *responder* a lungo termine al trattamento con calcioantagonisti ad alte dosi i pazienti che risultano in classe funzionale NYHA I o II e che presentano un significativo miglioramento del profilo emodinamico dopo 3-4 mesi di terapia con soli calcioantagonisti<sup>143</sup>. Solo in questi pazienti è raccomandata la continuazione dei calcioantagonisti come unica forma di trattamento.

Nei pazienti con IAP associata ad altre condizioni cliniche, come le MTC, le cardiopatie congenite o l'infezione da HIV, l'utilità del test acuto di vasoreattività e del trattamento cronico con calcioantagonisti è meno evidente di quanto non sia nei pazienti con IAPI<sup>145,148</sup>. Infatti, in questi pazienti la documentazione di vasoreattività polmonare durante il test acuto non è in grado di predire la risposta favorevole della terapia con calcioantagonisti a lungo termine; inoltre, è estremamente raro che tali pazienti possano tollerare elevate dosi di tali farmaci. Tuttavia, gli esperti consigliano di eseguire il test acuto di vasoreattività anche in questi soggetti e di valutare, in casi appropriatamente selezionati, la risposta al trattamento cronico con calcioantagonisti.

#### *Biopsia polmonare*

La biopsia polmonare a cielo aperto o transbronchiale è una procedura con elevati rischi di morbilità e mortalità. A causa della ridotta probabilità che le informazioni aggiunte dalla biopsia modifichino la diagnosi o il trattamento, viene sconsigliata l'esecuzione routinaria della biopsia polmonare.

#### *Risonanza magnetica nucleare*

La risonanza magnetica è un'indagine attualmente utilizzata con finalità di ricerca nell'ambito della IP e non è inclusa nell'algoritmo diagnostico. Permette una valutazione diretta delle dimensioni, della morfologia e della funzione del ventricolo destro e consente di misurare in maniera non invasiva la gittata sistolica, la portata cardiaca, la distensibilità dell'arteria polmonare e la massa muscolare del ventricolo destro<sup>126</sup>. La risonanza magnetica è un esame non invasivo che non espone a radiazioni ionizzanti e quindi può essere utilizzato come esame di routine per valutare la progressione della malattia e la risposta ai trattamenti. La documentazione di gittata sistolica ridotta, incremento del volume telediastolico del ventricolo destro e riduzione del volume telediastolico del ventricolo sinistro prima dell'inizio di un trattamento specifico risulta associata ad una prognosi sfavorevole. Di questa triade di parametri prognostici, l'aumento del volume telediastolico del ventricolo destro è considerato il marker di disfunzione ventricolare destra più appropriato<sup>149</sup>.

#### *Algoritmo diagnostico (Figura 5)*

In presenza di sospetto clinico o strumentale di IP alcune semplici indagini strumentali non invasive (ECG, radiogra-

fia del torace ed ETT) permettono di confermare la presenza di un aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare (fase II dell'algoritmo diagnostico). Dal punto di vista epidemiologico, le più frequenti condizioni caratterizzate da IP che si riscontrano nella pratica clinica in popolazioni non selezionate sono rappresentate dalle malattie del cuore sinistro e dalle patologie del parenchima polmonare mentre la IAP e il CPCTE sono condizioni cliniche molto più rare<sup>8</sup>. Per tale ragione, dopo aver confermato la presenza di IP vanno eseguite le indagini diagnostiche finalizzate a identificare la presenza di patologie del cuore sinistro e di patologie polmonari. Le indagini strumentali di primo livello necessarie alla diagnosi di IP (ECG, radiografia del torace ed ETT) permettono, nella maggior parte dei pazienti, una documentazione agevole delle patologie del ventricolo sinistro potenzialmente responsabili di IP (gruppo 2); invece, la HRCT e le prove di funzionalità respiratoria con emogasanalisi permettono di fare diagnosi di IP legata a patologie polmonari e/o ipossiemia (gruppo 3). Qualora l'aumento dei valori di pressione nel circolo polmonare non sia imputabile a tali condizioni cliniche, è necessario eseguire la scintigrafia polmonare perfusionale per valutare la presenza di CPCTE (gruppo 4); la documentazione di difetti di perfusione segmentari deve far sospettare la diagnosi di CPCTE che va confermata attraverso l'esecuzione di alcune indagini aggiuntive (TC spirale e angiografia polmonare) indispensabili anche per stabilire l'indicazione all'intervento cardiocirurgico di endoarterectomia polmonare. In presenza di un quadro scintigrafico normale o di difetti subsegmentari diffusi (a macchia di leopardo), va formulata (per esclusione) la diagnosi di IAP (gruppo 1) che richiede ulteriori e specifiche valutazioni diagnostiche (cliniche, laboratoristiche e strumentali) per poter essere caratterizzata con precisione dal punto di vista clinico, funzionale ed emodinamico.

È necessario sottolineare che la stima ecocardiografica dei valori di pressione sistolica del ventricolo destro non è sufficiente per formulare la diagnosi di IAP (gruppo 1): infatti, per definizione, la diagnosi di IAP prevede l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro che permette la misura diretta dei valori di PAP media, di PCP e il calcolo delle RAP. Invece, nei pazienti affetti da patologie del cuore sinistro o da patologie parenchimali polmonari significative la documentazione ecocardiografica di un aumento dei valori di pressione sistolica del ventricolo destro di grado lieve o moderato può essere sufficiente a porre diagnosi di IP rispettivamente del gruppo 2 e del gruppo 3. Tuttavia, la documentazione di un aumento severo dei valori di pressione sistolica del ventricolo destro, sproporzionato a quanto ci si attende in genere in presenza di tali condizioni, richiede l'applicazione rigorosa di tutto l'algoritmo diagnostico che include l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro.

#### *Valutazione della severità*

La valutazione della severità nei pazienti affetti da IAP rappresenta un processo intermedio tra l'iter diagnostico e l'identificazione della strategia terapeutica. Infatti, la definizione accurata dello status clinico del singolo paziente riveste un ruolo determinante nella scelta della terapia di prima linea e nella valutazione dell'opportunità di potenziare le risorse terapeutiche nel corso del follow-up (aumento della posologia o combinazione di più trattamenti).

Numerose variabili, cliniche ed emodinamiche, valutate in condizioni basali o dopo trattamenti specifici, si sono dimostrate in grado di predire la prognosi nei pazienti con IAPI<sup>134</sup>. Nella pratica clinica, il valore prognostico di ogni singola variabile può essere meno importante del valore di multiple variabili concordanti nel singolo paziente (Tabella 5).

Peraltro, va sottolineato che le informazioni riguardanti le variabili prognostiche derivano dall'analisi di ampie casistiche di pazienti e possono non esprimere adeguatamente la prognosi del singolo individuo. Inoltre, l'evoluzione prognostica della IAP è significativamente condizionata dalla presenza di condizioni cliniche associate<sup>150</sup>: in particolare, la IAP associata alle MTC ha una prognosi peggiore rispetto alla IAPI, mentre la IAP associata agli shunt congeniti sistemico-polmonari è caratterizzata da una progressione più lenta rispetto alla IAPI.

#### Variabili cliniche

La classe funzionale NYHA rappresenta un potente predittore prognostico nei pazienti con IAPI: dati storici riguardanti pazienti trattati con la sola terapia convenzionale documentano una sopravvivenza media di 6 mesi per i pazienti in classe funzionale NYHA IV, di 2.5 anni per la classe NYHA III e di 6 anni per la classe NYHA I e II<sup>4</sup>. Il valore predittivo della classe NYHA risulta conservato per le valu-

**Tabella 5.** Parametri prognostici nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

Parametri clinici
Classe funzionale NYHA
Classe funzionale NYHA durante trattamento cronico con epoprostenolo
Progresso episodio di scompenso cardiaco destro
Capacità funzionale
Distanza percorsa al T6m
Distanza percorsa al T6m durante trattamento cronico con epoprostenolo
VO <sub>2</sub> di picco
Parametri ecocardiografici
Versamento pericardico
Dimensioni dell'atrio destro
Indice di eccentricità del ventricolo sinistro
Indice Doppler (Tei) del ventricolo destro
Emodinamica
Pressione atriale destra
PAP media
Portata cardiaca
Saturazione in ossigeno del sangue venoso misto
Risposta favorevole al test acuto di vasoreattività polmonare
Riduzione delle resistenze vascolari polmonari <30% dopo 3 mesi di terapia con epoprostenolo
Analisi del sangue
Iperuricemia
Livelli basali di peptide natriuretico cerebrale
Livelli di peptide natriuretico cerebrale dopo 3 mesi di terapia
Troponina
Noradrenalina plasmatica
Endotelina-1 plasmatica

PAP = pressione arteriosa polmonare; T6m = test dei 6 min di marcia; VO<sub>2</sub> = consumo miocardico di ossigeno.

tazioni eseguite sia prima che a distanza di 3 mesi dall'inizio della terapia con epoprostenolo<sup>135,151</sup>.

Altri parametri clinici predittori di prognosi sfavorevole sono rappresentati da segni clinici di scompenso ventricolare destro ed episodi anamnestici di scompenso prima dell'inizio della terapia con epoprostenolo<sup>135</sup>, episodi sincopali, emottisi, riduzione della capacità di esercizio, età <14 anni e >65 anni.

#### Capacità funzionale

Numerosi studi hanno documentato che il test dei 6 min di marcia possiede un significato prognostico rilevante nella IAP. I principali parametri predittori di prognosi sfavorevole nella IAPI sono rappresentati da: distanza percorsa <332 m<sup>131</sup> o <250 m<sup>135</sup> e riduzione della SaO<sub>2</sub> >10% durante il test<sup>136</sup>. Inoltre, è stato documentato che i pazienti affetti da IAPI che percorrono una distanza >380 m dopo 3 mesi di terapia con epoprostenolo presentano una prognosi migliore in confronto ai pazienti trattati che percorrono distanze inferiori, mentre non è stata osservata una correlazione prognostica significativa con il miglioramento della distanza percorsa dopo 3 mesi di trattamento con epoprostenolo rispetto alla valutazione basale<sup>135</sup>.

Per quanto riguarda il test da sforzo cardiopolmonare, è stato documentato che nei pazienti affetti da IAPI valori di massimo consumo di ossigeno <10.4 ml/kg/min e valori di pressione sistolica sistemica all'apice dell'esercizio <120 mmHg sono predittori indipendenti di prognosi sfavorevole<sup>132</sup>.

#### Parametri ecocardiografici

I parametri ecocardiografici che possiedono un significativo valore prognostico nei pazienti affetti da IAPI sono rappresentati da: presenza ed entità del versamento pericardico<sup>152,153</sup>, dimensioni dell'atrio destro<sup>154</sup>, indice di eccentricità del ventricolo sinistro<sup>153</sup>, indice Doppler del ventricolo destro noto come indice di Tei<sup>154,155</sup>. La stima della PAP sistolica, derivata dalla misura della velocità del rigurgito tricuspide, non ha rilevanza prognostica<sup>153</sup>. Recentemente è stato documentato il valore prognostico dell'escursione sistolica dell'anello tricuspide (TAPSE)<sup>156</sup>.

#### Emodinamica

I parametri emodinamici misurati al cateterismo cardiaco destro che presentano una valenza prognostica sono rappresentati da: PADx, portata cardiaca, SvO<sub>2</sub><sup>4</sup> e presenza di vasoreattività della circolazione polmonare<sup>141,144,157</sup>. Anche la presenza di elevati valori di PAP media è stata identificata come un parametro prognosticamente rilevante<sup>4</sup>, ma va sottolineato che è meno attendibile in quanto la PAP media può diminuire nelle fasi avanzate (e più severe) della malattia in concomitanza con la progressione della disfunzione del ventricolo destro. In un'ampia casistica di pazienti affetti da IAPI<sup>135</sup> all'analisi univariata le variabili emodinamiche basali correlate con una prognosi sfavorevole sono risultate le seguenti: PADx >12 mmHg e PAP <65 mmHg; dopo 3 mesi di trattamento con epoprostenolo, il principale parametro emodinamico predittore di prognosi sfavorevole è stata la riduzione delle RAP <30% rispetto al valore basale<sup>135</sup>.

La PADx, l'indice cardiaco e la PAP media sono stati incorporati in un'equazione di predizione statistica che per-



mette la stima della prognosi dei pazienti affetti da IAPI<sup>4</sup>. Tuttavia, questa formula si riferisce a una popolazione di pazienti trattati con terapia convenzionale circa 15-20 anni fa e non è chiaro se sia possibile applicarla alla pratica clinica corrente.

### Test ematologici

I marker biochimici e neuroormonali rappresentano un interessante strumento non invasivo per la valutazione e il monitoraggio della disfunzione ventricolare destra nei pazienti affetti da IAP.

I livelli plasmatici di acido urico sono un marker di alterato metabolismo ossidativo associato all'ischemia dei tessuti periferici. Il rilievo di iperuricemia è molto frequente nei pazienti con IP ed è correlato con alcune alterazioni emodinamiche come l'aumento della PADx. È stato documentato che elevati livelli plasmatici di acido urico sono predittori di prognosi severa nei pazienti affetti da IAPI<sup>158</sup>. Nella pratica clinica, l'utilità del monitoraggio di questo parametro è compromessa dal frequente utilizzo di allopurinolo nei pazienti che presentano iperuricemia e dal trattamento concomitante con diuretici che può influenzarne le concentrazioni plasmatiche.

Il peptide natriuretico atriale e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono caratterizzati da proprietà fisiologiche simili: entrambi determinano vasodilatazione e natriuresi e sono rilasciati dai miocardiociti in risposta allo *stretching* parietale. Nella pratica clinica, l'interesse relativo all'utilizzo dei peptidi natriuretici nel monitoraggio dello scompenso ventricolare destro nella IP è stato focalizzato sul BNP. La sintesi e la secrezione di BNP sono regolate a livello genico. Il processo di sintesi determina la produzione di un precursore a elevato peso molecolare, il proBNP, dal quale, dopo clivaggio del segmento N-terminale biologicamente inattivo (NT-proBNP), deriva l'effettivo BNP a basso peso molecolare. NT-proBNP è caratterizzato da un'emivita più lunga e da maggior stabilità, sia in circolo che dopo campionamento. Valori aumentati di BNP/NT-proBNP sono presenti nelle condizioni di sovraccarico di pressione del ventricolo destro. Lo scompenso del ventricolo destro rappresenta la principale causa di mortalità nella IAP e i livelli di BNP/NT-proBNP correlano con la severità della disfunzione ventricolare destra. Nello studio di Nagaya et al.<sup>159</sup> valori di BNP superiori alla media, sia in condizioni basali (>150 pg/ml) sia dopo 3 mesi di trattamento con vasodilatatori (>180 mg/ml), sono stati in grado di identificare i pazienti con una prognosi a lungo termine più severa. È stato riportato che un valore soglia di NT-proBNP pari a 1400 pg/ml risulta prognosticamente utile nei pazienti affetti da IP pre-capillare di grado severo<sup>160</sup>. Valori sierici di NT-proBNP <1400 pg/ml permettono di identificare i pazienti con una prognosi favorevole i quali, verosimilmente, non necessitano di risorse terapeutiche aggiuntive a breve-medio termine. Anche se questi risultati sono stati confermati in studi indipendenti<sup>161</sup>, è indispensabile che i valori di cut-off proposti per il NT-proBNP vengano validati in studi clinici specifici. Nei pazienti affetti da IAP, l'aumento dei livelli plasmatici di NT-proBNP durante il follow-up risulta associato a una prognosi sfavorevole<sup>162</sup>. Recentemente, in numerosi studi clinici controllati, finalizzati a documentare gli effetti di nuovi farmaci nella IAP e nel CPCTE, è stata osservata una riduzione significativa dei valori di

NT-proBNP nei pazienti trattati con il farmaco attivo rispetto al gruppo placebo.

Tra i neuroormoni, è stato documentato che anche i livelli plasmatici di noradrenalina<sup>163</sup> e ET-1<sup>164</sup> correlano con la sopravvivenza.

L'aumento dei livelli plasmatici di troponina cardiaca rappresenta un marker specifico di danno miocardico e un riconosciuto indicatore prognostico nelle sindromi coronariche acute e nell'embolia polmonare. In uno studio prospettico di 24 mesi<sup>165</sup>, che ha coinvolto 51 pazienti affetti da IAP e 5 pazienti affetti da CPCTE, è emerso che livelli sierici elevati di troponina T sono predittori indipendenti di mortalità. In alcuni pazienti, dopo l'inizio di terapie efficaci, si osserva la normalizzazione (transitoria o permanente) dei livelli plasmatici di troponina T. Nella pratica clinica, il ruolo del monitoraggio dei valori di troponina T nei pazienti affetti da IP richiede ulteriori verifiche e conferme.

In conclusione, nei pazienti affetti da IAP i marker sierologici, biochimici e neuroormonali che possono fornire informazioni di tipo prognostico sono numerosi ma il loro ruolo effettivo nella gestione clinica del singolo paziente nella pratica clinica quotidiana non è stato ancora definito. Il dosaggio di BNP/NT-proBNP dovrebbe essere raccomandato nella valutazione basale per la stratificazione del rischio e potrebbe essere utile per monitorare l'efficacia dei trattamenti: la riduzione dei livelli plasmatici o il mantenimento di ridotti livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP potrebbe essere considerato un marker di efficace controllo della malattia.

## Riassunto

L'ipertensione polmonare è una condizione fisiopatologica caratterizzata dall'aumento della pressione arteriosa media nella circolazione polmonare  $\geq 25$  mmHg. Tale elevazione può essere accompagnata o meno dall'incremento della pressione di incuneamento polmonare >15 mmHg (rispettivamente ipertensione arteriosa polmonare post-capillare o pre-capillare). L'aumento della pressione e delle resistenze arteriose polmonari ed il conseguente incremento del postcarico del ventricolo destro conduce in tempi variabili allo scompenso cardiaco destro. L'ipertensione polmonare può essere presente in molte condizioni cliniche che sono state classificate in cinque gruppi. Il gruppo 1 è rappresentato dall'ipertensione arteriosa polmonare (propriamente detta) che include la forma familiare, quella idiopatica e quelle associate a farmaci anoressizzanti, alle malattie del tessuto connettivo, ai difetti congeniti di cuore, all'infezione da HIV ed all'ipertensione portale. Il gruppo 2 comprende tutte le forme di malattie del cuore sinistro che sono caratterizzate da un aumento della pressione atriale sinistra e quindi della pressione di incuneamento polmonare (ipertensione polmonare post-capillare). Il gruppo 3 comprende tutte le malattie parenchimali polmonari (broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi polmonare, ecc.). Il gruppo 4 include il cuore polmonare cronico tromboembolico caratterizzato dall'occlusione delle arterie polmonari da parte di tromboemboli organizzati. Il gruppo 5 è rappresentato da un insieme di condizioni eterogenee come ad esempio la sarcoidosi e l'istiocitosi X. I gruppi clinici sono caratterizzati da meccanismi patobiologici, fisiopatologici e da strategie terapeutiche differenti. I precisi meccanismi patobiologici alla base dell'ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1) sono sconosciuti. Possono svolgere un ruolo sia fattori genetici (in particolare nelle forme ereditabili) sia fattori predisponenti (genere femminile) sia fattori esogeni (farmaci, anticorpi, virus, cardiopatie congenite, ecc.). La disfunzione dell'endotelio dei vasi polmonari è vir-

tualmente sempre presente ed è caratterizzata dalla riduzione di fattori vasodilatanti ed antiproliferativi (prostaciclina, ossido nitrico) e dall'aumento di sostanze ad attività vasocostrittiva e mitogena (endotelina, trombossano A<sub>2</sub>). Le attuali strategie terapeutiche mirate hanno lo scopo di correggere per quanto possibile questo sbilanciamento che conduce al progressivo aumento delle resistenze arteriose polmonari. Le diverse strategie terapeutiche efficaci nei vari gruppi clinici rendono indispensabile l'applicazione di un algoritmo diagnostico che consenta l'identificazione del gruppo e, all'interno di esso, della condizione specifica. Nell'ambito del gruppo 1 (ipertensione arteriosa polmonare) è importante inoltre chiarire il tipo (attraverso il test di vasoreattività polmonare) e l'entità della compromissione emodinamica e della capacità funzionale che sono indispensabili per un'appropriata decisione terapeutica e per la successiva valutazione dei risultati.

**Parole chiave:** Cateterismo cardiaco; Classificazione; Diagnosi; Ipertensione polmonare; Prognosi.

## Ringraziamenti

Ringraziamo gli infermieri del Centro di Diagnosi e Trattamento dell'Ipertensione Polmonare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Giuseppe Albanese e Fiammetta Iori per l'assidua e professionale assistenza ai pazienti.

## Bibliografia

- Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Geneva: World Health Organization, 1975.
- Naeije R, Mélot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1666-71.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. **Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S5-S12.**  
**Questo lavoro propone la nuova classificazione clinica della ipertensione arteriosa polmonare redatta nel corso del III Congresso Mondiale sull'Ipertensione Polmonare tenutosi a Venezia nel 2003.**
- 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.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
- Galiè N, Manes A, Uguccioni L, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114 (3 Suppl): S184-S194.
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. **Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S25-S32.**  
**Per la prima volta viene proposta una classificazione istopatologica descrittiva delle lesioni presenti nell'ipertensione arteriosa polmonare al fine di standardizzare quanto più possibile le alterazioni istopatologiche della vasculopatia polmonare ipertensiva.**
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale Echocardiographic Study [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A713.
- 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.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
- Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-206.
- Pietra GG, Rüttner JR. Specificity of pulmonary vascular lesions in primary pulmonary hypertension. A reappraisal. *Respiration* 1987; 52: 81-5.
- Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.
- Tuder RM, Groves BM, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-85.
- Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958; 20: 557-70.
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400-6.
- Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
- Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339-46.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. **Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S13-S24.**  
**Questa è una delle prime rassegne in cui vengono descritti i meccanismi patobiologici cellulari e molecolari alla base dell'ipertensione arteriosa polmonare.**
- Zamora MR, Stelzner TJ, Webb S, Panos RJ, Ruff LJ, Dempsey EC. Overexpression of endothelin-1 and enhanced growth of pulmonary artery smooth muscle cells from fawn-hooded rats. *Am J Physiol* 1996; 270 (1 Pt 1): L101-L109.
- Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
- Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
- Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249-54.
- Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173-202.
- Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6: 698-702.
- Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
- Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-63.
- Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 841-7.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
- Hervé P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pul-

- monary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
32. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl 1): S33-S39.
  33. Beppu H, Kawabata M, Hamamoto T, et al. BMP type II receptor is required for gastrulation and early development of mouse embryos. *Dev Biol* 2000; 221: 249-58.
  34. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-83.
  35. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
  36. Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
  37. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
  38. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. **Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.**  
Questo lavoro descrive le mutazioni dei geni che codificano i recettori appartenenti alla superfamiglia del *transforming growth factor-beta* (BMPR-II), attualmente considerate alla base della trasmissione genetica dell'ipertensione arteriosa polmonare.
  39. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
  40. Thomson JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol* 2000; 53: 899-903.
  41. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
  42. Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 190-3.
  43. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension - urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001; 344: 1832-8.
  44. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
  45. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
  46. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
  47. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100: 2315-24.
  48. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 86 (Suppl 1): S9-S15.
  49. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
  50. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
  51. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
  52. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
  53. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338-42.
  54. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G. Pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases. *Rev Med Interne* 2002; 23: 41-54.
  55. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225-34.
  56. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
  57. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
  58. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001; 40: 453-9.
  59. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
  60. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
  61. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
  62. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-50.
  63. Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM, Rao AS, Gandhi CR. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes - an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 725-32.
  64. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-69.
  65. Rüttner JR, Bärtschi JP, Niedermann R, Schneider J. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980; 35: 133-6.
  66. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-6.
  67. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-8.
  68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
  69. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gowda RM. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2002; 53: 545-9.
  70. Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary

- pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990-5.
71. Petipretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
  72. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.
  73. 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.
  74. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268-71.
  75. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11: 554-9.
  76. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1196-200.
  77. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993; 150: 4601-9.
  78. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114 (3 Suppl): S225-S230.
  79. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128: 745-55.
  80. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682-7.
  81. Galiè N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
  82. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
  83. Besterman E. Atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1961; 23: 587-98.
  84. Hoffman JI, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 1965; 16: 634-53.
  85. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease - long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037-42.
  86. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999; 82: 30-3.
  87. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87 (2 Suppl): I38-I51.
  88. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* 1998; 19: 1573-82.
  89. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
  90. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der kammer scheidewand des Herzen. *Z Klin Med Suppl* 1897; 132: 1.
  91. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039-50.
  92. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 634-42.
  93. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1737-42.
  94. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-5.
  95. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 19-25.
  96. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenheim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 870-4.
  97. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
  98. Khan MA, Herzog CA, Peter JV, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 713-8.
  99. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins JM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671-9.
  100. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
  101. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988; 109: 106-9.
  102. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.
  103. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108-13.
  104. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
  105. Dufour B, Maitre S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1321-4.
  106. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, et al. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 937-40.
  107. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681-5.
  108. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-74.
  109. Long W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn syndrome. In: Long WA, ed. *Fetal and neonatal cardiology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1989: 627-55.
  110. Weigel TJ, Hageman JR. National survey of diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 1990; 10: 369-75.



111. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1061-5.
112. Ahearn GS, Tapsos VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
113. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
114. 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.
115. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 24-9.
116. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239-43.
117. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
118. 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.
119. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.
120. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
121. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
122. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
123. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
124. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.
125. Resten A, Maitre S, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol* 2003; 84: 1739-45.
126. Ley S, Kreitner KF, Fink C, Heussel CP, Borst MM, Kauczor HU. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 359-68.
127. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2005; 127: 1606-13.
128. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
129. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TA Jr. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996; 23: 639-42.
130. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579-83.
131. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
132. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
133. Galiè N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1037-49.
134. Peacock A, Naeije R, Galiè N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947-53.
135. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
136. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
137. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statements: guidelines for the six-minute walk-test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
138. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
139. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al, for the STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
140. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinkel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
141. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
142. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1623-30.
143. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
144. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A-62A.
145. Sitbon O, Humbert M, Iosif V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker (CCB) therapy in primary pulmonary hypertension? [abstract] *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A440.
146. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S.
147. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 81S-88S.

148. Nootens M, Kaufmann E, Rich S. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1475-6.
149. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-9.
150. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 785-92S.
151. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
152. 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.
153. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
154. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
155. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
156. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
157. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484-8.
158. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
159. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
160. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
161. Andreassen Ak, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.
162. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94.
163. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
164. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
165. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.