



edra

Douglas L. Mann
Douglas P. Zipes
Peter Libby
Robert O. Bonow

Malattie del cuore di **Braunwald**

TRATTATO DI MEDICINA CARDIOVASCOLARE

DECIMA EDIZIONE

Presentazione di
Andrea Di Lenarda



DEFINIZIONE, 1773

ANATOMIA, 1773

PATOLOGIA, 1773

ANATOMIA PATOLOGICA, 1774

GENETICA, 1774

EMODINAMICA, 1775

CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE POLMONARE, 1775

Gruppo 1. Ipertensione polmonare arteriosa, 1775

Gruppo 2. Ipertensione polmonare causata da malattia del cuore sinistro, 1787

Gruppo 3. Ipertensione polmonare causata da malattie croniche respiratorie, 1789

Gruppo 4. Ipertensione polmonare tromboembolica cronica, 1791

Gruppo 5. Ipertensione polmonare con cause incerte o multifattoriali, 1792

REGISTRI DELL'IPERTENSIONE POLMONARE, 1793

PROSPETTIVE FUTURE, 1793

BIBLIOGRAFIA, 1794

L'ipertensione polmonare (IP) è definita come un incremento della pressione arteriosa polmonare media (mPAP) a riposo di 25 mmHg o maggiore, come valutato attraverso cateterismo del cuore destro (*Right-Heart Catheterization*, RHC). Nel passato l'IP è stata definita una malattia orfana, cioè una condizione che colpisce alcuni individui ed è trascurata dalla classe medica, dai sistemi di assistenza sanitaria e dalle aziende farmaceutiche. Anche se raro, il concetto che l'IP sia trascurata oggi non risponde a verità. In effetti, una serie di recenti importanti scoperte ha migliorato la nostra comprensione della malattia, ha contribuito a migliorare la gestione del paziente e ha posto i fondamenti per la ricerca futura. A partire dalla metà del XX secolo, importanti risultati sono stati ottenuti nel campo, dallo sviluppo di tecniche di RHC per la descrizione della cosiddetta IP primaria al progresso ottenuto grazie al National Institutes of Health (NIH) Primary Pulmonary Hypertension Registry e alle conferenze del World Pulmonary Hypertension che hanno avuto luogo cinque volte in 40 anni: 1973 (Ginevra, Svizzera), 1998 (Evian, Francia), 2003 (Venezia, Italia), 2008 (Dana Point, California, Stati Uniti) e 2013 (Nizza, Francia). Le più recenti linee guida forniscono una chiara classificazione delle principali sottocategorie cliniche dell'IP (**Tab. 74.1**), tra cui l'ipertensione polmonare arteriosa (IPA) e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica che sono state soggette a un più rapido progresso in termini di conoscenza e opzioni di trattamento negli ultimi decenni.

DEFINIZIONE

L'IP è una malattia complessa e multidisciplinare. Il termine *ipertensione polmonare* si riferisce alla presenza di alta pressione vascolare polmonare e può essere il risultato finale di una varietà di diversi disturbi sottostanti. Per definizione, l'IP ha una mPAP di 25 mmHg o superiore.¹ La definizione di normale rispetto ad anomalia è basata su diversi fattori: (1) la mPAP a riposo è di circa 14 mmHg e a 20 mmHg comprende 2 deviazioni standard sopra la media; (2) un valore di 25 mmHg è quindi definitivamente sopra la normale distribuzione dei valori; e (3) il valore di 25 mmHg è, per consenso, stato utilizzato per identificare i candidati alla partecipazione a studi clinici e registri. La definizione di gruppo 1, o IPA (IP arteriosa), richiede anche che la pressione di riempimento del cuore sinistro (pressione di incuneamento dell'arteria polmonare, pressione telediastolica ventricolare sinistra [PTDVS] o pressione atriale sinistra) sia di 15 mmHg o meno e che la resistenza vascolare polmonare calcolata (RVP) sia 3 unità Wood o superiore.² L'IP è una malattia complessa e multidisciplinare. Il termine ipertensione polmonare si riferisce alla presenza di alta pressione vascolare polmonare e può essere il risultato finale di una varietà di diversi disturbi sottostanti.²

ANATOMIA

Il polmone presenta un caratteristico sistema arterioso doppio formato dalle arterie polmonari e da quelle bronchiali, come pure un sistema di drenaggio venoso doppio verso le vene polmonari e le vene azygos. All'interno del polmone, ogni arteria polmonare accompagna le diramazioni dei bronchi e si divide parallelamente a essi fino al livello dei bronchioli respiratori. Le arterie polmonari si distinguono in elastiche o muscolari. Le arterie elastiche sono vasi di conduzione, molto distensibili e a bassa pressione trasmurale. Con il diminuire del diametro arterioso, il numero delle lamine elastiche si riduce, mentre aumenta la quantità di muscolo liscio. Infine, nei vasi tra 100 e 500 μm , il tessuto elastico non è più presente nella tunica media e le arterie diventano di tipo muscolare. L'intima delle arterie polmonari è composta da un singolo strato di cellule endoteliali e dalla loro membrana basale. L'avventizia è composta da tessuto connettivo denso in diretta continuità con la guaina del tessuto connettivo peribronchiale. Le arterie muscolari hanno un diametro $\leq 500 \mu\text{m}$ e sono caratterizzate da una tunica media muscolare delimitata dalle lamine elastiche interna ed esterna. Le arteriole sono arterie precapillari con un diametro esterno $< 100 \mu\text{m}$ e sono composte essenzialmente da una sottile intima e da una singola lamina elastica. I capillari alveolari sono tappezzati da uno strato continuo di cellule endoteliali che poggiano su una membrana basale continua e sono focalmente connesse a periciti sparsi localizzati al di sotto della stessa. All'interno delle unità respiratorie, le arterie e le arteriole polmonari sono localizzate centralmente e danno origine alle arteriole precapillari dalle quali si irradia una rete di capillari che penetrano nelle pareti alveolari. I capillari alveolari raccolgono il sangue alla periferia degli acini e quindi drenano nelle venule localizzate nei setti interlobari e interlobulari.

La circolazione bronchiale fornisce un apporto nutritivo alle vie aeree. Le arterie bronchiali si ramificano in una rete capillare drenata dalle vene bronchiali; alcuni vasi si svuotano nelle vene polmonari, mentre i rimanenti si svuotano nel letto venoso sistemico. La circolazione bronchiale costituisce pertanto uno shunt destro-sinistro fisiologico. Normalmente, il flusso ematico attraverso questo sistema è pari a circa l'1% della gittata cardiaca (CO), perciò la desaturazione del sangue che giunge all'atrio sinistro è generalmente non significativa.

PATOLOGIA

Diverse caratteristiche patologiche caratterizzano i diversi gruppi IP clinici. Nell'IPA le lesioni patologiche riguardano principalmente le arterie polmonari distali ($< 500 \mu\text{m}$ di diametro) e sono caratterizzate da ipertrofia mediale, intimale proliferativa e cambiamenti fibrotici (concentrici, eccentrici), ispessimento avventiziale con infiltrati infiammatori perivascolari moderati, lesioni complesse (plessiformi, lesioni dilatate) e lesioni trombotiche (**Fig. 74.1**). Le vene polmonari sono classicamente inalterate nell'IPA, mentre nella malattia polmonare veno-occlusiva, le vene del setto e le venule presettali sono coinvolte e mostrano lesioni fibrotiche occlusive, muscolarizzazione venosa, proliferazione capillare irregolare, edema polmonare, emorragia alveolare occulta, dilatazione linfatica con allargamento del nodo linfatico (trasformazione vascolare del seno) e infiltrati infiam-

TABELLA 74.1 Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare

1. Ipertensione delle arterie polmonari
 - 1.1. IPA idiopatica
 - 1.2. IPA ereditaria
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endogлина, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Sconosciuta
 - 1.3. Indotta da farmaci e tossine
 - 1.4. Associata a
 - 1.4.1. Malattia del tessuto connettivo
 - 1.4.2. Infezione da HIV
 - 1.4.3. Ipertensione portale
 - 1.4.4. Insufficienza cardiaca congenita
 - 1.4.5. Schistosomiasi
- 1'. Malattia occlusiva delle vene polmonari e/o emangiomasiosi dei capillari polmonari
- 1''. Ipertensione polmonare persistente nei neonati
2. Ipertensione polmonare causata da insufficienza cardiaca del cuore sinistro
 - 2.1. Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro
 - 2.2. Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro
 - 2.3. Valvulopatia
 - 2.4. Ostruzione congenita/acquisita del tratto in ingresso/in uscita del cuore sinistro
3. Ipertensione polmonare causata da malattia del polmone e/o ipossia
 - 3.1. BPCO
 - 3.2. ILD
 - 3.3. Altre malattie polmonari con pattern restrittivi e ostruttivi misti
 - 3.4. Malattie respiratorie notturne
 - 3.5. Malattie di ipoventilazione alveolare
 - 3.6. Esposizione cronica alle altitudini elevate
 - 3.7. Malattie dello sviluppo del polmone
 - 3.7.1. Ernia diaframmatica congenita
 - 3.7.2. Displasia broncopolmonare
4. Ipertensione tromboembolica polmonare cronica
5. Ipertensione polmonare con meccanismi multifattoriali polmonari sconosciuti
 - 5.1. Disturbo ematologico: anemia emolitica cronica, disturbi mieloproliferativi, splenectomia
 - 5.2. Disturbi sistemici: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculite
 - 5.3. Disturbi metabolici: glicogenosi, malattia di Gaucher, disturbi della tiroide
 - 5.4. Altri: IPA segmentale, ostruzioni tumorali, fibrosi mediastinica, disfunzione renale cronica

Da Simonneau G, Catzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D34, 2013.

ALK1 = recettore chinasi di tipo 1 per l'activina; BMPR2 = recettore della proteina morfogenetica delle ossa di tipo 2; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; ILD = malattia interstiziale del polmone.

matori. Nella malattia polmonare veno-occlusiva le arterie polmonari distali sono affette da ipertrofia mediale, da fibrosi intimale e da lesioni complesse non comuni.

Nell'IP causata da malattie del cuore sinistro, le alterazioni patologiche sono caratterizzate da vene polmonari dilatate ed ispessite, da dilatazione capillare polmonare, da edema interstiziale, emorragie alveolari e da allargamento dei vasi linfatici e dei linfonodi. Le arterie polmonari distali possono essere influenzate da ipertrofia mediale e fibrosi intimale. Nell'IP causata da malattie polmonari e/o ipossia, i cambiamenti patologici includono ipertrofia mediale e la proliferazione intimale ostruttiva delle arterie polmonari distali. Può anche essere presente un grado variabile di distruzione del letto vascolare nelle aree enfisematose o fibrotiche. Nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica, trombi organizzati sono strettamente collegati al livello mediale arterioso polmonare nelle arterie polmonari elastiche e sostituiscono l'intima normale. Questi trombi possono ostruire completamente il lume o formare diversi gradi di stenosi, nappe e bande. Nelle zone non occluse, si può sviluppare un'arteriopatia polmonare indistinguibile da quella dell'IPA (comprese lesioni plessiformi). Vasi collaterali dalla circolazione sistemica (dalle arterie bronchiali, costali, diaframmatiche e coronarie) possono crescere e perfondere almeno parzialmente le aree distali per comple-

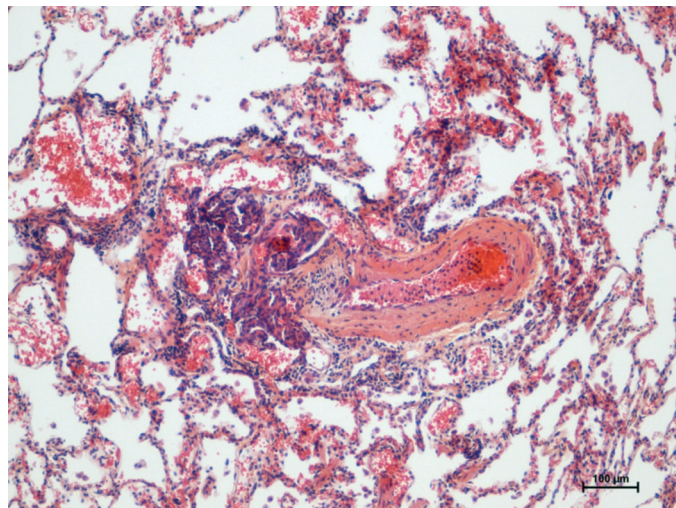


FIGURA 74.1 Lesione plessiforme in un paziente con IPA.

tare le ostruzioni. Nel gruppo 5 IP (Tab. 74.1), si possono identificare condizioni eterogenee con differenti basi patologiche per le quali la causa non è chiara o multifattoriale.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'IP ha un'anatomia patologica multifattoriale in cui uno squilibrio tra vasocostrizione e vasodilatazione, trombosi, proliferazione cellulare e rimodellamento delle pareti delle arterie polmonari contribuisce a una maggiore RVP.³ Come discusso in precedenza, il rimodellamento vascolare polmonare che coinvolge l'intima, la media e l'avventizia di piccole arterie polmonari (diametro <500 µm), e tutti i tipi di cellule (endoteliali, muscolari lisce e fibroblasti) così come le cellule infiammatorie e le piastrine, possono giocare un ruolo significativo nella condizione. La vasocostrizione polmonare è stata considerata come una componente iniziale del processo di IP, e l'eccessiva vasocostrizione è stata correlata alla funzionalità anomala o espressione dei canali del potassio e alla disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale è caratterizzata dalla produzione ridotta di vasodilatatori come l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina, con sovraespressione di vasocostrittori come endothelina-1. Molte di queste anomalie sia elevano il tono vascolare sia promuovono il rimodellamento vascolare e quindi rappresentano logici obiettivi farmacologici. Recenti studi genetici e fisiopatologici di IP hanno sottolineato l'importanza di diversi altri mediatori quali le angiopoietine, la serotonina, le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) e i fattori di crescita (fattore di crescita derivato dalle piastrine [PDGF], fattore di crescita dei fibroblasti [FGF], fattore di crescita epidermico [EGF] e il fattore di crescita che trasforma la superfamiglia del fattore-β [TGF-β]). La proteolisi anomala della matrice extracellulare, l'autoimmunità e l'infiammazione sono anche suscettibili di contribuire all'anatomia patologica dell'IP e vi è una crescente letteratura sul ruolo delle citochine e delle chemochine nel rimodellamento vascolare polmonare.

GENETICA

L'ipertensione polmonare arteriosa idiopatica (IPAH) corrisponde a una malattia sporadica, senza alcuna storia familiare di IPA o noto fattore scatenante. Nel 1954, Dresdale et al. hanno descritto il primo caso di IPA familiare e hanno dimostrato l'esistenza di una forma ereditaria della malattia. Da allora, sono stati descritti molti casi di IPA familiare, ed è stato riconosciuto che l'IPA ereditaria/familiare è ereditaria come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta (la malattia si svilupperà a sua volta in ~20% dei portatori della mutazione). Un possibile fenomeno di anticipazione genetica, caratterizzato dall'età di esordio della malattia significativamente più bassa in ogni generazione successiva, è stato recentemente confutato come IPA ereditaria/familiare.⁴ Nel 2000, il *BMPR2* (recettore BMP di tipo 2) è stato identificato come il primo gene predisponente all'IPA. Questo gene si trova sul braccio lungo del cromo-

soma 2 (2q31-32) e codifica un recettore di tipo II (BMPRII) appartenente alla superfamiglia del recettore TGF- β . Il recettore BMPRII è coinvolto nella regolazione della crescita, nella differenziazione e nell'apoptosi delle cellule endoteliali delle arterie polmonari e delle cellule muscolari lisce. Quando l'IPA si verifica in un contesto familiare, mutazioni della linea germinale nel gene *BMPR2* vengono rilevati in circa il 70-80% dei casi. Le mutazioni del *BMPR2* possono essere rilevate anche in circa il 15-20% dei casi apparentemente sporadici. L'osservazione di una storia personale o familiare di teleangiectasia emorragica ereditaria nei pazienti con IPA ha permesso l'identificazione di altri geni coinvolti nello sviluppo dell'IPA, vale a dire, il recettore dell'activina A chinasi di tipo II-simile 1 (*ACVRL1* o *ALK1*) e la endoglin (*ENG*). Inoltre, sono state identificate le mutazioni in altri geni (cioè *BMPRI1B*, *CAVI* e *SMAD9*), ma sono molto meno comuni. Da segnalare che le proteine ALK1, ENG e SMAD sono tutte coinvolte nel percorso di segnalazione del TGF- β . Più di recente, una nuova canalopatia causata dalla mutazione del gene *KCNK3* è stata identificata nei casi di IPA familiare e idiopatica, indicando così per la prima volta che la malattia ereditaria può coinvolgere fattori apparentemente indipendenti dal percorso di segnalazione del TGF- β .⁵

Come l'IPAH, l'IPA ereditaria/familiare colpisce in numero maggiore le femmine dei maschi con un rapporto di 2:1. Deve essere sottolineato che ai portatori della mutazione *BMPR2* la diagnosi di IPA viene fatta in età più giovane e essi presentano una più grave compromissione emodinamica (mPAP superiore, gittata cardiaca inferiore, RVP più bassa e una minore probabilità di avere una componente vasodilatatrice acuta). Pertanto, i portatori della mutazione *BMPR2* hanno più probabilità di morire prima o di sottoporsi a trapianto rispetto agli altri pazienti con IPAH.⁶ Attualmente si raccomanda di offrire la consulenza genetica ai familiari di pazienti con IPA ereditaria/familiare. Questi familiari possono essere sottoposti a test per la mutazione causale (se presente), e la ricerca attuale sta tentando di identificare lo strumento migliore di screening per l'IPA in portatori di mutazione asintomatica. Attualmente, si raccomanda di effettuare una ecocardiografia Doppler ogni 1-3 anni o quando i segni e i sintomi dell'IP si sviluppano nei portatori della mutazione o sono parenti di primo grado delle persone con IPA ereditaria. Altre forme ereditarie dell'IP con modalità apparentemente recessiva di trasmissione sono state rinvenute in pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva o emangiomasiosi capillare polmonare (*Pulmonary Capillary Hemangiomatosis*, PCH). Utilizzando il sequenziamento di tutto l'esoma si è constatato che le mutazioni recessive nell'*EIF2AK4* (chiamate anche *GCN2*) sono ereditate con malattia polmonare veno-occlusiva in tutte le famiglie studiate nel registro nazionale francese. Le mutazioni bialleliche *EIF2AK4* sono state rilevate anche in 5 dei 20 casi sporadici istologicamente confermati di malattia polmonare veno-occlusiva/PCH. Tutte le mutazioni, sia omozigote sia eterozigote composto, interrompono la funzione del gene.⁷ L'*EIF2AK4* codifica una serin-treonin-chinasi presente in tutti gli eucarioti che possono indurre cambiamenti nell'espressione genica in risposta alla privazione dell'aminoacido. Il legame fisiopatologico tra mutazioni bialleliche *EIF2AK4* loss-of-function e la proliferazione delle cellule vascolari e il rimodellamento dei vasi polmonari resta ancora non perfettamente chiaro.

EMODINAMICA

La circolazione polmonare è caratterizzata da elevata portata, da bassa pressione e bassa resistenza. La mPAP normale a riposo è $14,0 \pm 3,3$ mmHg, e questo valore è indipendente dal sesso e dall'etnia.⁸ A riposo la mPAP è solo leggermente influenzata dall'età (<30 anni: $12,8 \pm 3,1$ mmHg; tra i 30 e i 50 anni: $12,9 \pm 3,0$ mmHg; più di 50 anni, $14,7 \pm 4,0$ mmHg). Pertanto, la mPAP normale a riposo è virtualmente indipendente dall'età e raramente supera i 20 mmHg. Secondo le linee guida attuali, l'IP è caratterizzata da mPAP a riposo ≥ 25 mmHg, ma sono necessari ulteriori studi per meglio descrivere il decorso clinico dei pazienti con mPAP che vanno da 21

a 24 mmHg. L'IP può essere classificata come precapillare se la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare è ≤ 15 mmHg o come postcapillare se la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare è >15 mmHg. Alcuni pazienti con IP possono avere un quadro eterogeneo caratterizzato da elevata mPAP e pressione di incuneamento dell'arteria polmonare con un gradiente transpolmonare (mPAP – pressione di incuneamento dell'arteria polmonare) >12 mmHg.

Durante l'esercizio fisico, la mPAP dipende dal livello di esercizio e dall'età. Con un esercizio fisico leggero, la mPAP è $19,4 \pm 4,8$ mmHg nei soggetti di età <50 anni rispetto a $29,4 \pm 8,4$ mmHg in soggetti di 50 anni o più. Con l'esercizio la mPAP è correlata all'età e supera spesso i 30 mmHg, soprattutto in soggetti anziani, il che rende difficile la definizione di valori mPAP normali durante l'attività fisica. Date queste circostanze, la diagnosi di IP indotta dall'esercizio fisico è stata abbandonata nel 2008 per insufficienza di prove. I dati hanno dimostrato che il limite superiore normale dei rapporti di flusso della mPAP è 3 mmHg/L/min con una distensibilità di resistenza del vaso sull'ordine dell'1-2% di diametro per mmHg di pressione e che la pressione superiore è associata alla diminuzione della capacità di esercizio. L'IP indotta dall'esercizio fisico sta riemergendo quindi come una possibile entità clinica con un substrato fisiologico ma rimane un tema di ricerca fino a quando si saprà di più sul decorso clinico di questa condizione.

Il normale letto vascolare polmonare offre una resistenza al flusso ematico $\leq 10\%$ di quella generata dal letto sistemico e può essere approssimata come il rapporto tra la caduta di pressione (mmHg) e il flusso medio (L/min). La resistenza vascolare polmonare (RVP) può essere calcolata come il rapporto (mPAP – pressione di incuneamento dell'arteria polmonare)/gittata cardiaca, mentre la resistenza polmonare totale (RPT) corrisponde al rapporto mPAP/gittata cardiaca. Il rapporto può essere moltiplicato per 80 per riportare i risultati in $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ o può essere espresso in mmHg/L/min, definita unità Wood. La resistenza vascolare polmonare (RVP) calcolata nei soggetti adulti sani è pari a 67 ± 23 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (o 1 unità Wood). Il rapporto fisiologico di RVP e RPT e l'impatto dell'esercizio fisico, l'età e la postura sono stati materia di dibattito per molti anni. La RVP supina a riposo in soggetti di età <24 anni, da 24 a 50 anni, da 51 a 69 anni, e ≥ 70 anni è di 61 ± 23 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, 69 ± 28 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, 86 ± 15 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ e 90 ± 39 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, rispettivamente. La corrispondente RPT è di 165 ± 50 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, 164 ± 46 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, 226 ± 64 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ e 223 ± 45 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, rispettivamente. Durante l'esercizio fisico moderato in soggetti di 50 anni o più giovani, l'aumento dell'85% della gittata cardiaca è associata a una diminuzione del 25% nella RPT e una diminuzione del 12% nella RVP. Tra i 51 e i 69 anni di età non vi è alcuna diminuzione significativa nella RPT e nella RVP durante l'esercizio fisico. Negli individui di 70 anni o più, la RPT può anche aumentare del 17%, mentre la RVP non cambia in modo significativo. A livelli più elevati di esercizio fisico, la RPT diminuisce in tutte le età.

CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

La classificazione dell'IP è stata recentemente rivista al Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension tenutosi a Nizza (Francia) nel 2013⁹ ed è illustrata nella Tabella 74.1.

Gruppo 1. Iperensione polmonare arteriosa

Le variazioni nella classificazione sono state introdotte per rispettare l'evoluzione della comprensione delle manifestazioni cliniche e patologiche dell'IPA. L'IPA non deve essere considerata una malattia in se stessa, ma è un segno misurabile (elevata pressione polmonare arteriosa) di una vasculopatia polmonare sottostante per cui il contesto clinico deve essere opportunamente diagnosticato. L'esperienza clinica e i database del registro formale della malattia rendono sempre più chiaro che le malattie raggruppate all'interno del gruppo 1 IPA, come le malattie congenite (CHD) e la



malattia del tessuto connettivo, hanno diversità molto ampia in demografia, nelle manifestazioni e negli esiti. La prevalenza del gruppo 1 IPA è nel rapporto di 15-50 casi per milione.

Eziologia

Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica

Precedentemente denominata ipertensione polmonare primaria (IPP), l'IPAH è una malattia rara di causa sconosciuta, ed è il tipo più comune di gruppo 1 IP negli attuali registri. L'IPAH corrisponde a una malattia sporadica, in cui non c'è né una storia familiare di ipertensione polmonare arteriosa, né un fattore di rischio identificato. Ha una preponderanza femminile (2:1 nel registro NIH, 4:1 nell'attuale registro REVEAL). Anche se l'età media per la diagnosi era di 37 anni nel registro NIH e di circa 50 anni nei registri più recenti, l'IPAH può colpire i bambini e gli adulti entro i 70 anni.

Ipertensione polmonare arteriosa ereditaria

La trasmissione ereditaria dell'IPA è stata riportata in circa il 6-10% dei pazienti con IPA. I dettagli genetici dell'IPA ereditaria sono stati discussi in precedenza.

Ipertensione polmonare arteriosa indotta da farmaci e tossine

Un'associazione tra anoressigeni (farmaci anoressizzanti che aumentano il rilascio e bloccano la ricaptazione della serotonina) e l'IPA è stata inizialmente osservata negli anni Sessanta, quando una epidemia di IPAH (poi chiamata IPP) è stata notata in Europa dopo l'introduzione di aminorex fumarato. Negli anni Ottanta e Novanta è stato dimostrato che i composti strutturalmente correlati, come la fenfluramina e la dexfenfluramina, sono associati allo sviluppo dell'IPA e da allora sono stati ritirati dal mercato. Studi epidemiologici hanno collegato lo sviluppo dell'IPA anche all'olio di colza, al L-triptofano e alle droghe illecite, come le metamfetamine. Più di recente, l'inibitore della tirosinasi, il dasatinib, è stato associato con lo sviluppo dell'IPA.¹⁰ Dall'approvazione del dasatinib nel novembre 2006 al 30 settembre 2010, nove casi di diagnosi di IPA in pazienti trattati con tale principio sono stati identificati nel registro nazionale francese, che corrisponde a una incidenza stimata di 0,45% pazienti esposti a dasatinib in Francia. Si osserva un miglioramento di solito dopo la cessazione dell'uso di dasatinib.

Ipertensione polmonare arteriosa associata a malattia del tessuto connettivo.

La prevalenza dell'IPA è maggiore nei pazienti che presentano una patologia dello scleroderma, anche se l'IPA può verificarsi nel contesto di una qualsiasi delle malattie del tessuto connettivo. Due recenti studi prospettici che hanno utilizzato l'ecocardiografia come strumento di screening, ma che necessitano di conferma emodinamica con RHC, hanno dimostrato una prevalenza dell'IPA nella popolazione affetta da scleroderma di circa l'8-12%. L'alta prevalenza di IPA nei pazienti con scleroderma serve come un'opportunità per lo screening di un gruppo ad alto rischio e per prescrivere una terapia precoce a coloro in cui l'IPA viene diagnosticata. Una riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio può precedere le anomalie cliniche o ecocardiografiche. Attualmente, l'ecocardiografia è lo strumento di screening più comune (Cap. 14), anche se sono in corso ulteriori studi per perfezionare il processo di screening in questo gruppo ad alto rischio. Recentemente, è stato sviluppato un approccio di screening nuovo che coinvolge un algoritmo in due fasi, la fase di test di funzionalità polmonare e la fase delle variabili ecocardiografiche.¹¹ Nella fase 1 dell'algoritmo sei semplici test di screening vengono utilizzati per determinare le referenze per l'ecocardiografia. Nella fase 2, il punteggio previsto nella fase 1 e due variabili ecocardiografiche vengono utilizzati per determinare le referenze per RHC. La sensibilità di questo algoritmo è del 96% con una specificità del 48% e valori predittivi positivi e negativi rispettivamente del 35 e 98%.

Sfortunatamente, la prognosi per i pazienti con l'IPA associata a scleroderma non è positiva, anche con i trattamenti più all'avanguardia. Nel Quality Enhancement PAH Research Initiative, il tasso di sopravvivenza a 3 anni dei pazienti con IPA associata a scleroderma è stato del 60% rispetto al 77% nei pazienti con IPAH, mentre il tasso di sopravvivenza a 3 anni dei pazienti con IPA associata a scleroderma nel registro nazionale francese è del 56%.^{12,13} I pazienti

che presentano una patologia dello scleroderma possono essere a più alto rischio per altri tipi di IP, che includono la disfunzione diafrenica e l'ipossiemia.

Ipertensione polmonare arteriosa associata a infezione da HIV. L'IPA è una complicanza rara, ma ben consolidata in presenza del virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Alcuni studi su popolazione di individui infetti da HIV suggeriscono che l'incidenza dell'IPA è pari a circa lo 0,5% ed è indipendente dal numero di cellule CD4⁺ o infezioni opportunistiche precedenti. La prevalenza dell'IPA associata a HIV non è cambiata con l'uso diffuso della terapia altamente attiva antiretrovirale.¹⁴ Il meccanismo non è noto, ma l'emodinamica e il decorso clinico sono simili a quelli di IPAH. La prognosi di IPA associata a HIV è migliorata negli ultimi anni. In un recente studio fatto in un singolo centro, il tasso di sopravvivenza è stato dell'88% a 1 anno e del 72% a 3 anni, con un indice cardiaco superiore a 2,8 L/min/m² e una conta di linfociti CD4⁺ >200 cellule/μL che hanno dimostrato di essere entrambi predittori indipendenti di sopravvivenza.¹⁵ Lo screening di routine per l'IPA in pazienti con infezione da HIV non è raccomandato a causa della sua relativamente bassa incidenza in questi pazienti, anche se la diagnosi di IPA deve essere presa in considerazione in pazienti affetti da HIV con sintomi di dispnea per cui un'altra causa non può essere trovata.

Ipertensione polmonare arteriosa associata a ipertensione portale. Lo sviluppo dell'IPA associata a elevata pressione nella circolazione portale è noto come ipertensione polmonare portale. L'ipertensione portale, in contrapposizione alla malattia epatica sottostante, è il fattore di rischio. Né la gravità della malattia epatica, né il grado di ipertensione portale prevede la presenza o la gravità dell'ipertensione polmonare portale. Studi epidemiologici hanno stimato che la prevalenza dell'IPA in questi soggetti è tra il 2 e il 6%, ma può essere maggiore in quelli in attesa di trapianto di fegato. Anche se l'ecocardiografia è un buono strumento di screening per questa popolazione, è meglio avere una conferma emodinamica. Lo stato ad alto flusso della patologia sottostante o l'insufficienza cardiaca ad alta gittata con elevata pressione di riempimento del cuore sinistro devono essere differenziati da una vera ipertensione polmonare portale.

La presenza dell'IPA aumenta il rischio associato a trapianto di fegato. Sulla base di gruppi di osservazione, il rischio perioperatorio nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è inaccettabilmente alto quando la mPAP è ≥35 mmHg. Purtroppo, la terapia medica per l'IPA migliora i parametri emodinamici a valori inferiori a questo intervallo solamente in un piccolo sottogruppo di pazienti con ipertensione polmonare portale.¹⁶ Un'eccezione al modello per la malattia in fase terminale del fegato è disponibile per i pazienti con ipertensione polmonare portale. Per qualificarsi, i candidati al trapianto di fegato devono dimostrare una risposta emodinamica positiva alla terapia, cioè avere una mPAP <35 mmHg e una RVP <400 dyne-s • cm⁻⁵.

Ipertensione polmonare arteriosa associata a cardiopatia congenita. L'IPA è una complicanza ben riconosciuta di un aumento non corretto del flusso sanguigno polmonare associato a shunt sistemico-polmonare congenito (Cap. 62). La sindrome di Eisenmenger è definita come una CHD con un grande shunt sistemico-polmonare iniziale che induce una progressiva vasculopatia polmonare con IPA e successiva inversione dello shunt e cianosi centrale. La sindrome di Eisenmenger si verifica più frequentemente quando il flusso di sangue è estremamente elevato e lo shunt espone la vascolarizzazione polmonare a pressione di livello sistemico, così come ad esempio succede in caso di un difetto del setto ventricolare, del dotto arterioso pervio, o del tronco arterioso. Tuttavia, l'IPA può verificarsi anche con bassa pressione o anomalie ad alta portata, come ad esempio un difetto del setto atriale, e si può manifestare anche anni dopo la chiusura, in particolare se la chiusura è avvenuta in ritardo.

Una caratteristica importante dell'IPA nei pazienti con CHD è la risposta adattativa del ventricolo destro a elevata IPA. Con insorgenza precoce, si verificano ipertrofia marcata e conservazione di un fenotipo simile a quello fetale. Di conseguenza, questi pazienti possono sostenere un aumento del postcarico con una migliore funzionalità ventricolare destra per molti anni o decenni rispetto a quelli in cui l'IPA si sviluppa più tardi nella vita. La sopravvivenza dei pazienti con sindrome di Eisenmenger è migliore rispetto a quelli con IPAH. Le terapie specifiche dell'IPA attualmente approvate hanno dimostrato benefici nei pazienti con sindrome di Eisenmenger.¹⁷

Ipertensione polmonare arteriosa associata a schistosomiasi. Diagnosticata più comunemente nelle aree endemiche del Sud America e dell'Africa subsahariana, pubblicazioni recenti suggeriscono che l'IP associata a schistosomiasi ha caratteristiche cliniche e istologiche

simili a quelle dell'IPAH. L'IPA si sviluppa in circa il 5% dei pazienti con schistosomiasi epatosplenica, dimostrandosi così una delle tipologie di IPA più diffuse in tutto il mondo.¹⁸

Gruppo 1'. Malattia polmonare veno-occlusiva ed emangiomasiosi capillare polmonare

In rari casi, i tipici reperti istologici dell'IPA sono associati a malattia polmonare veno-occlusiva o alla PCH, una microvasculopatia. Oltre all'istologia dell'IPA, questi reperti mostrano anche i segni dell'iperensione polmonare venosa, tra cui emosiderosi polmonare, edema interstiziale e dilatazione linfatica. Per la diagnosi definitiva di malattia polmonare veno-occlusiva e PCH è richiesta una prova istologica, ma la biopsia chirurgica polmonare è una procedura ad alto rischio in questi pazienti ed è quindi controindicata. Anche se i fattori di rischio e le caratteristiche cliniche sono di solito indistinguibili da quelli di IPA, i pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva possono mostrare "crepiti" all'esame e spesso hanno una minore capacità di diffusione di monossido di carbonio e di saturazione di ossigeno a riposo.¹⁹ La tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione del torace nei pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva è caratterizzata da una maggiore frequenza di noduli centrolobulari con opacità a vetro smerigliato, da un ingrandimento delle linee settali e del nodo mediastinico linfatico rispetto a quanto riportato per i pazienti con IPAH. Il rapido sviluppo di edema polmonare dopo la somministrazione di una terapia specifica per l'IPA è a volte il primo indizio per la diagnosi appropriata e può essere potenzialmente fatale per la vita. Casi familiari di malattia polmonare veno-occlusiva/PCH sono stati descritti, spesso in consanguinei. Mutazioni recessive nell'*EIF2AK4* (chiamate anche *GCN2*) sono ereditate con malattia polmonare veno-occlusiva nel 100% dei familiari e nel 25% dei casi sporadici di malattia polmonare veno-occlusiva/PCH istologicamente confermati. Questi risultati indicano l'*EIF2AK4* come il gene principale che è legato allo sviluppo di malattia polmonare veno-occlusiva/PCH e può essere considerato un possibile strumento diagnostico futuro per questa rara condizione.⁷ La sopravvivenza dei pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva è piuttosto bassa e il trapianto di polmone è l'unica scelta possibile di trattamento.

Diagnosi cliniche

Date le molteplici cause potenziali e i fattori che contribuiscono alla presenza dell'IP, una valutazione metodica ed estesa è giustificata nella maggior parte dei pazienti con i sintomi più comuni che danno origine a una possibile diagnosi (Fig. 74.2).

Sintomi

I sintomi iniziali più comuni dell'IP includono la dispnea da sforzo o tolleranza all'esercizio ridotta, il dolore toracico, l'affaticamento e lo stordimento. Le manifestazioni di malattia più avanzata includono invece sincope, distensione addominale ed edema degli arti inferiori attribuibile a insufficienza ventricolare destra. Naturalmente, la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo dell'IPA (ad es. la malattia del tessuto connettivo, la storia familiare, la CHD, l'uso di soppressori dell'appetito) dovrebbe aumentare la consapevolezza della patologia. Nel registro NIH, il tempo medio dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è stato di 2 anni (letture classiche). Purtroppo, i registri attuali suggeriscono che il ritardo nella diagnosi persiste. Nel registro REVEAL, il 21,1% dei pazienti presenta sintomi da più di 2 anni prima che la diagnosi di IPA sia riconosciuta.²⁰ Il ritardo nella diagnosi è stato più frequentemente osservato in pazienti i cui sintomi si sono verificati in età giovanile (<36 anni) e in quelli con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o apnea ostruttiva nel sonno. Sembra che i giovani in cui la malattia cardiopolmonare è considerata meno probabile di manifestarsi o nei pazienti per cui si può avere una spiegazione alternativa per i sintomi sono a più alto rischio per una diagnosi ritardata.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo può essere non specifico, ma certi reperti possono segnalare un sospetto di IPA. Le caratteristiche che sono pertinenti a una valutazione dell'IP durante un esame obiettivo sono elencate

nella **Tabella 74.2**. Nella maggior parte dei pazienti con IPA è presente una componente accentuata del secondo tono cardiaco a causa dell'alta pressione polmonare con conseguente chiusura forzata della valvola polmonare. Se una scissione S_2 è udibile all'apice, P_2 può essere accentuato e la possibilità di IPA deve essere ulteriormente verificata. I risultati dell'esame obiettivo sono utili per valutare la gravità dell'IPA e per rilevare i disturbi associati come riassunto nella Tabella 74.2.

Elettrocardiogramma

Sebbene l'elettrocardiogramma non sia né sufficientemente sensibile né specifico per una diagnosi di IPA, è un test poco costoso, non invasivo, in grado di fornire comunque informazioni preziose. I reperti elettrocardiografici comuni possono evidenziare un allargamento atriale destro, una deviazione a destra dell'asse e l'allargamento del ventricolo destro, spesso associato a un pattern strain (Fig. 74.3).

Radiografia del torace

I risultati della radiografia del torace che suggeriscono la presenza di IP sono la presenza di ombre di ingrandimento delle arterie polmonari principale e ilare con "potature" o un'attenuazione del sistema vascolare periferico (Fig. 74.4) e l'allargamento del ventricolo destro, che si apprezza meglio nella vista laterale. Altri risultati della radiografia del torace possono indicare una diagnosi associata, quale l'iperinflazione con ellitticità (BPCO) o la congestione venosa polmonare (malattia del cuore sinistro).

Ecocardiografia

Se si sospetta una diagnosi di IP per familiarità, dalla valutazione dei fattori di rischio, e dopo un esame obiettivo, l'ecocardiografia è il test più appropriato come passo successivo (Cap. 14). L'ecocardiografia serve anche come test di screening non invasivo utile per la diagnosi di IP in popolazioni a rischio (ad es. sclerodermia, CHD). L'ecocardiografia Doppler può contemporaneamente fornire una stima della pressione sistolica del ventricolo destro e delle complicazioni funzionali e morfologiche dell'IP e dare indizi per altre potenziali cause cardiache dell'IP (Fig. 14.78). Le caratteristiche ecocardiografiche comuni dell'IPA includono l'allargamento atriale destro, l'allargamento e la disfunzione del ventricolo destro, il riempimento insufficiente delle piccole cavità cardiache sinistre, l'appiattimento del setto interventricolare, il rigurgito tricuspide con elevata velocità e la riduzione dell'escursione della tricuspide su piano sistolico anulare (Fig. 14.21). Un'iniezione di contrasto salino può essere utilizzata per rilevare uno shunt intracardiaco. Bisogna però riconoscere le limitazioni della stima della pressione sistolica del ventricolo destro a causa di molteplici potenziali fonti di errore in questa misura. In ogni determinato paziente, la stima della pressione sistolica del ventricolo destro deve essere contestualizzata con i sintomi del paziente, con l'anamnesi medica e con altre indagini attraverso l'ecocardiografia bidimensionale. In assenza di altre possibili cause di IP, come ad esempio malattie del cuore sinistro o malattia polmonare ipossiémica, una pressione sistolica del ventricolo destro stimata >40 mmHg generalmente giustifica un'ulteriore valutazione in un paziente con dispnea inspiegabile. Altri risultati ecocardiografici che meritano un'ulteriore valutazione includono l'allargamento dell'atrio e del ventricolo destri e il movimento anomalo del setto interventricolare. Recentemente sono state pubblicate le linee guida per la valutazione ecocardiografica del cuore destro negli adulti.²¹

L'ecocardiografia spesso fornisce informazioni sulla possibilità di diagnosi di gruppo 2 o IP causata da malattie del cuore sinistro. La disfunzione sistolica o diastolica ventricolare sinistra e la cardiopatia valvolare aortica e mitralica sono facilmente valutate con un'ecocardiografia. La presenza di dilatazione atriale sinistra suggerisce una pressione di riempimento del cuore sinistro cronicamente elevata.

In alcuni casi, soprattutto nella valutazione di CHD, un'ecocardiografia transesofagea fornisce ulteriori informazioni. Attualmente, il ruolo dell'uso dell'ecocardiografia è però controverso.

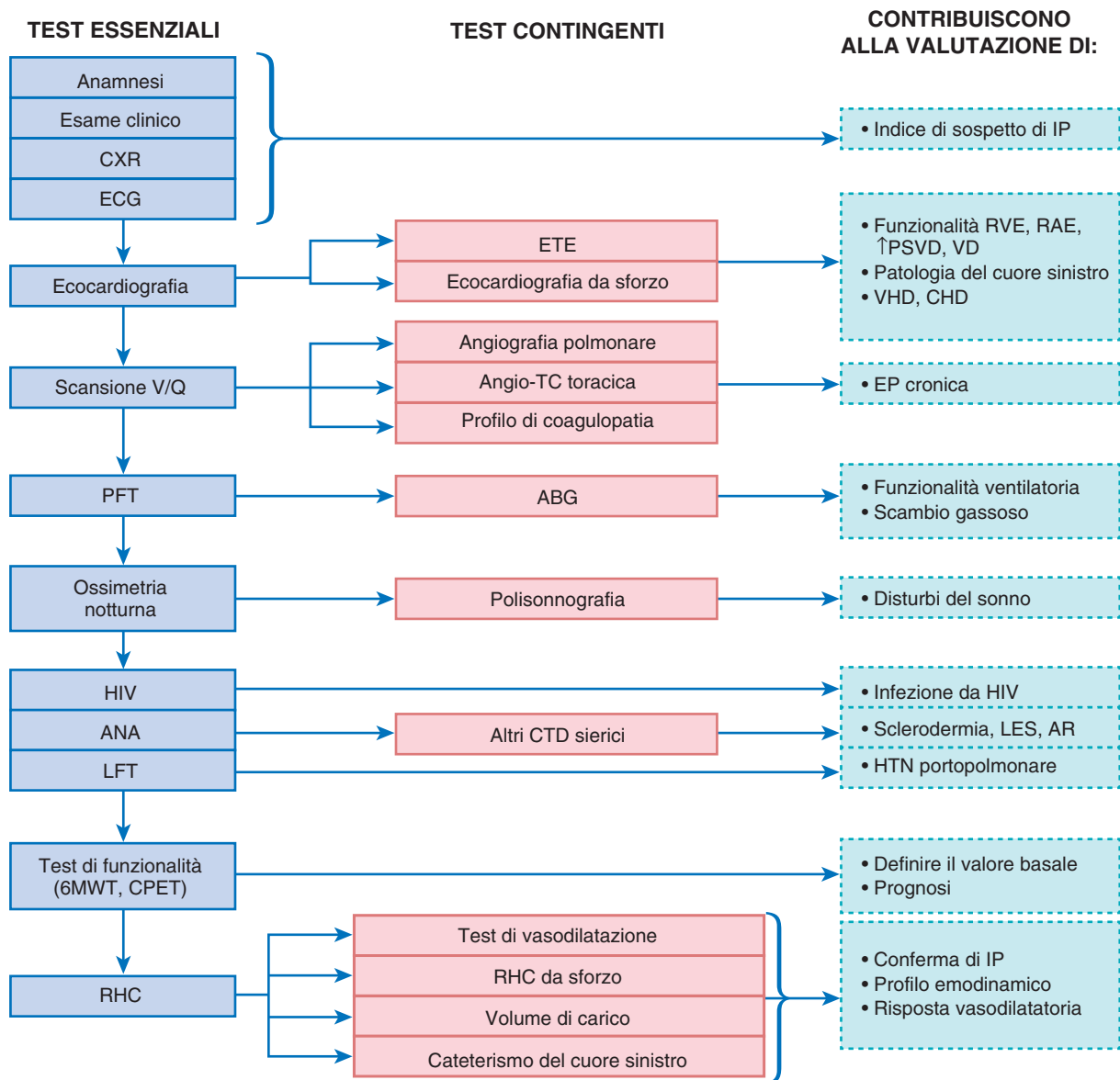


FIGURA 74.2 Linee guida generali per la valutazione dell'IP. Poiché il sospetto di IP può manifestarsi in vari modi, la sequenza dei test di verifica può variare. Tuttavia, la diagnosi di IPA richiede che alcuni dati supportino una diagnosi specifica. Inoltre, la diagnosi di IPAH è posta escludendo tutte le altre possibilità ragionevoli. Test cruciali sono quelli essenziali a stabilire una diagnosi di qualsiasi tipo di IPA, sia per l'identificazione di criteri per malattie correlate sia per l'esclusione di diagnosi diverse da IPAH. Tutti i test essenziali sono necessari per una diagnosi definitiva e la caratterizzazione di partenza. Un'anomalia in una valutazione, come la malattia polmonare ostruttiva rilevata con test di funzionalità respiratoria (PFT), non esclude che un'altra anomalia (malattia tromboembolica cronica rilevata attraverso scintigrafia a ventilazione-perfusione [V/Q] e angiogramma polmonare) contribuisca o sia preponderante. Test potenziali sono raccomandati per chiarire o confermare i risultati dei test essenziali e devono essere eseguiti solo nel contesto clinico adeguato. La combinazione di test essenziali e contingenti contribuisce a valutare le diagnosi differenziali riportate nella colonna a destra. Va riconosciuto che la diagnosi definitiva può richiedere valutazioni specifiche aggiuntive non necessariamente incluse in questa linea guida generale. 6MWT = test della marcia di 6 minuti; ABG = gas del sangue arterioso; ANA = sierologia antinucleare degli anticorpi; AR = artrite reumatoide; CPET = test di esercizio cardiopolmonare; CTD = malattia del tessuto connettivo; CXR = radiografia del torace; ECG = elettrocardiogramma; EP = embolia polmonare; ETE = ecocardiografia transesofagea; HIV = screening dell'HIV; HTN = ipertensione; LES = lupus eritematoso sistemico; LFT = test della funzionalità epatica; PFT = test della funzionalità polmonare; PSVD = pressione sistolica del ventricolo destro; RAE = allargamento dell'atrio destro; RHC = cateterismo del cuore destro; RVE = allargamento del ventricolo destro; VD = ventricolo destro; VHD = valvulopatia. (Da McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.)

I principali indicatori ecocardiografici di prognosi di IPA comprendono la presenza di versamento pericardico e la gravità della disfunzione ventricolare destra. La stima della pressione sistolica ventricolare destra è meno significativa dal punto di vista della prognosi e in effetti questo valore può decadere a mano a mano che la malattia progredisce e il ventricolo destro diventa più disfunzionale.

Scansione ventilazione-perfusione. I pazienti con dispnea inspiegata e IP devono essere valutati per ipertensione polmonare tromboembolica cronica. La scansione ventilazione-perfusione è considerata lo studio più sensibile a questo scopo.²² Se il paziente

ha un referto di valori di ventilazione-perfusione normali o molto bassi, la diagnosi di ipertensione polmonare tromboembolica cronica può essere esclusa. Molti pazienti con IPA hanno una perfusione leggermente eterogenea, ma presentano difetti segmentali o più grandi. Sebbene eccellente per valutare un'embolia polmonare acuta, la TC spirale non sempre evidenzia tutti i casi chirurgicamente accessibili di ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Se la diagnosi di ipertensione polmonare tromboembolica cronica è ancora possibile dopo lo studio per immagini non invasivo, si dovrebbe procedere a una angiografia polmonare. L'angiografia polmonare deve essere eseguita con cautela nei pazienti con emodinamica avanzata. È essenziale l'uso di materiale di contrasto non ionico e

**TABELLA 74.2** Caratteristiche dell'esame obiettivo relativo alla valutazione dell'ipertensione polmonare

SINTOMO	IMPLICAZIONE
Segni fisici che riflettono la gravità dell'ipertensione polmonare	
Componente polmonare accentuata di S ₂ (udibile all'apice in >90% dei casi)	La pressione polmonare alta aumenta la forza della chiusura della valvola polmonare
Click sistolico prematuro	Interruzione improvvisa dell'apertura della valvola polmonare in un'arteria con pressione alta
Soffio di eiezione a metà sistole	Deflusso transvalvolare polmonare turbolento
Portanza parasternale sinistra	Sono presenti un'alta pressione del ventricolo destro e ipertrofia
S ₄ ventricolare destra (nel 38%)	Sono presenti un'alta pressione del ventricolo destro e ipertrofia
Incremento dell'onda "a" della giugulare	Bassa compliance ventricolare destra
Segni fisici che suggeriscono un'ipertensione polmonare da moderata a grave	
Iperensione da moderata a grave	
Soffio olosistolico che aumenta con l'inspirazione	Insufficienza tricuspide
Incremento delle onde "v" della giugulare	
Fegato pulsatile	
Soffio diastolico	Insufficienza polmonare
Reflusso epatogiugulare	Alta pressione centrale venosa
IP avanzata con insufficienza del ventricolo destro	
S ₃ del ventricolo destro (nel 23%)	Disfunzione ventricolare destra
Distensione delle vene giugulari	Disfunzione ventricolare destra, insufficienza tricuspide o entrambe
Epatomegalia	Disfunzione ventricolare destra, insufficienza tricuspide o entrambe
Edema periferico (nel 32% dei casi)	
Asciti	
Pressione sanguigna bassa, diminuzione della pressione di pulsazione, estremità fredde	Gittata cardiaca ridotta, vasocostrizione periferica
Segni fisici che suggeriscono una possibile causa sottostante o associazioni di ipertensione polmonare	
Cianosi centrale	Rapporto ventilazione-perfusione anomalo, shunt interpolmonare, ipossiemia, shunt polmonare-sistemico
Dita ippocratiche	CHD, venopatia polmonare
Reperti di auscultazioni cardiache, inclusi soffi sistolici, soffi diastolici, schiocco di apertura e ritmo di galoppo	Malattia congenita o acquisita del cuore o della valvola
Rantoli, debolezza o suoni decrescenti di respiro	Congestione polmonare, effusione o entrambe
Leggeri rantoli, uso di muscoli accessori, ansimi, espirazione protratta, tosse produttiva	Malattia polmonare parenchimale
Obesità, cifosi, tonsille ingrossate	Possibile substrato a causa della ventilazione disorganizzata
Sclerodattilia, artrite, teleangectasia, fenomeno di Raynaud, eruzione cutanea	Malattia del tessuto connettivo
Insufficienza venosa periferica o ostruzione	Possibile trombosi venosa
Ulcere varicose	Possibile SCD
Soffi vascolari polmonari	IP tromboembolica cronica
Splenomegalia, angiomi a ragno, eritema palmare, ittero, caput medusae, asciti	Iperensione portale

Da McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.
CHD = cardiopatia congenita; SCD = malattia a cellule falciformi.

basso-osmotico a portata lenta e con il volume più piccolo possibile. I reperti di ipertensione polmonare tromboembolica cronica all'angiografia polmonare comprendono profili irregolari dei contorni arteriosi riempiti con il contrasto, sacchetti, ragnatele, bande e la completa occlusione vascolare.

Test di funzionalità polmonare. I test di funzionalità polmonare sono utili per valutare la malattia polmonare ostruttiva o restrittiva. Se questi disturbi hanno bisogno di ulteriori valutazioni, si può procedere sia con un'analisi dei gas nel sangue arterioso sia con uno studio TC ad alta risoluzione. I pazienti con IPA di gruppo 1 possono avere

una modesta restrizione e la capacità di diffusione lievemente ridotta di monossido di carbonio. Una diminuzione di capacità di diffusione di monossido di carbonio in un paziente con sclerodermia può essere un sintomo dello sviluppo di IPA.

Studio mediante imaging di risonanza magnetica cardiaca. Anche se non richiesta per la diagnosi di IPA, la risonanza magnetica cardiaca (RMC) fornisce un'eccellente valutazione della funzionalità ventricolare destra e può essere utile nel valutare la CHD. In risposta a IP cronica, il ventricolo destro si dilata e vi è una riduzione della funzionalità sistolica e della gittata sistolica. Il setto interventricolare

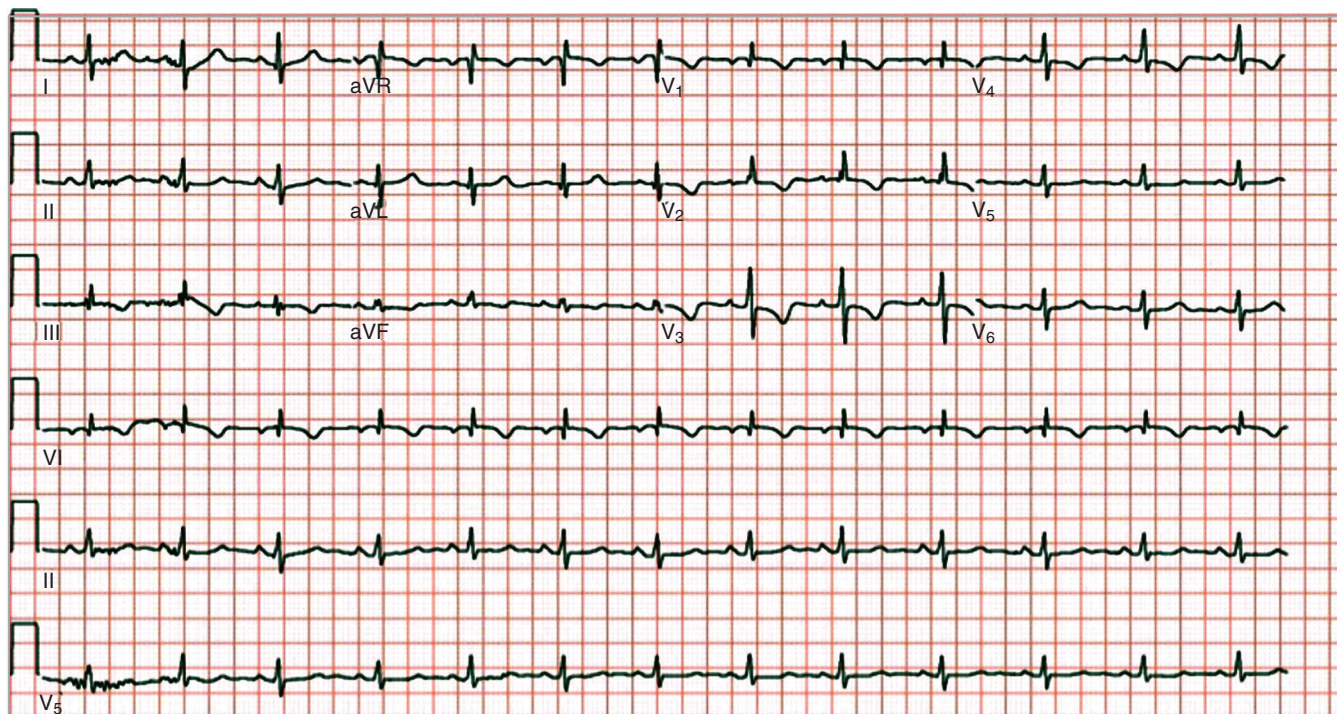


FIGURA 74.3 Elettrocardiogramma di un paziente con IPA.

si piega verso il ventricolo sinistro sia in diastole sia in sistole. In relazione a ciò, un indice del volume telediastolico ventricolare destro $<84 \text{ mL/m}^2$, un indice del volume telediastolico ventricolare sinistro $>40 \text{ mL/m}^2$ e un indice di gittata sistolica $>25 \text{ mL/m}^2$ sono associati a una migliore sopravvivenza per i pazienti con IPAH.²³ Una frazione di eiezione ventricolare destra $<35\%$ rilevata alla RMC è anche predittiva di mortalità.²⁴

Ossimetria notturna. Oltre all'anamnesi, il test di ossimetria notturna può aiutare a identificare i pazienti con apnea ostruttiva del sonno. La polisinnografia formale può essere indicata nei pazienti con significativa desaturazione notturna. L'apnea ostruttiva del sonno può causare modesta IP, mediata in parte da vasocostrizione ipossica.

L'IPA significativa (mPAP $\geq 35 \text{ mmHg}$) può raramente essere attribuibile ai disturbi correlati al sonno; tuttavia, un'apnea ostruttiva del sonno non trattata limiterà l'efficacia di altri approcci terapeutici e dovrebbe pertanto essere coscientemente valutata e gestita in tutti i pazienti con IPA.

Analisi di laboratorio. Date le associazioni epidemiologiche, le analisi di laboratorio per lo screening per le malattie del tessuto connettivo, la malattia da HIV e le malattie del fegato sono incluse nella valutazione diagnostica. I peptidi natriuretici possono essere misurati per valutare la prognosi e la risposta al trattamento.

Valutazione funzionale. Il test della marcia di 6 minuti (6 Minute Walk, 6MW) è un test funzionale importante per quantificare la capacità di esercizio. Nonostante la sua tecnica non elegante e le sue limitazioni, il test 6MW (quando eseguito in modo appropriato e standardizzato) ha dimostrato di essere utile per prevedere una prognosi di IPA e di essere un parametro importante per valutare la progressione clinica della malattia e l'efficacia del trattamento.

Il test 6MW è stato fino a oggi l'obiettivo primario di quasi ogni studio clinico sull'IPA. Una recente analisi di pazienti arruolati in uno studio clinico di 16 settimane di trattamento con tadalafil rispetto al placebo ha tentato di delineare la distanza minima nel test 6MW.²⁵ Utilizzando la metodologia distribuzionale e basata su ancoraggio, gli autori hanno valutato la correlazione tra il cambiamento di distanza da percorrere nel test 6MW e il cambiamento nel punteggio totale per la componente fisica del sondaggio "36-item Short-Form Health Survey" (SF-36) e hanno trovato che la distanza minima da percorrere nel test 6MW deve essere di circa 33 m. Basandosi su più studi clinici a breve termine, altre due metanalisi hanno studiato la correlazione tra variazione di distanza nel test 6MW ed eventuali eventi clinici ed è risultato che la correlazione è modesta o nulla.^{26,27} Sebbene sia utile per valutare longitudinalmente un singolo paziente, il ruolo della distanza percorsa nel test 6MW come obiettivo primario in futuri studi clinici è un argomento corrente di dibattito.

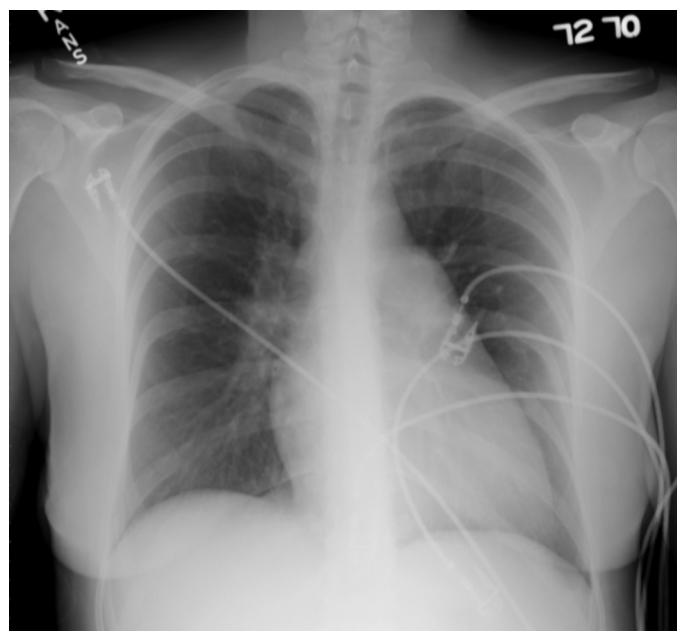


FIGURA 74.4 Radiografia del torace di un paziente con IPA.

I test da sforzo cardiopolmonare offrono un mezzo più sofisticato di valutazione della capacità di esercizio e dello scambio di gas. Gli indicatori prognostici durante il test da sforzo cardiopolmonare sono il picco di pressione sistolica $<120 \text{ mmHg}$ e il picco di assorbimento di ossigeno $<10,4 \text{ mL/kg/min}$.

Cateterismo del cuore destro

La valutazione invasiva emodinamica attraverso il cateterismo del cuore destro (RHC) è fondamentale nella valutazione di ogni paziente con sospetta IPA. La RHC viene in genere eseguita dopo il test non invasivo per IP descritto in precedenza. Alcuni pazienti inizialmente sospettati di avere IPA non richiederanno RHC perché hanno avuto una diagnosi alternativa stabilita dal test non invasivo. Tuttavia, tutti i pazienti per cui c'è ancora un sospetto concreto di IPA dopo la

valutazione non invasiva dovrebbero essere sottoposti a RHC prima dell'inizio della terapia. L'utilità della RHC dipende dall'accuratezza e dalla completezza dei dati ottenuti. Durante la RHC è essenziale misurare i seguenti parametri:

- saturazione dell'ossigeno (nelle vene cave superiore e inferiore, nelle arterie polmonare e sistemiche)
- pressione atriale destra
- pressione ventricolare destra
- pressione arteriosa polmonare
- pressione di riempimento del cuore sinistro (pressione di incuneamento dell'arteria polmonare, pressione atriale sinistra o PTDVS)
- gittata cardiaca/indice cardiaco
- RVP
- pressione arteriosa sistemica
- frequenza cardiaca
- risposta a vasodilatatori acuti

L'errata interpretazione della pressione di incuneamento dell'arteria polmonare è un errore comune nella diagnosi invasiva di IP. La pressione di incuneamento dell'arteria polmonare dovrebbe essere misurata a fine espirazione e in numerosi segmenti diversi della vascolarizzazione polmonare. La PTDVS dovrebbe essere determinata se non vi è alcun dubbio circa l'accuratezza del tracciato della pressione di incuneamento dell'arteria polmonare o se i risultati sono inaspettati in un dato paziente. L'utilizzo di "fluid challenge" potrebbe essere necessario per provocare la presenza di disfunzione diastolica.

Il test con intenso vasodilatatore dovrebbe essere eseguito in molti pazienti con IPAH. Le eccezioni includono i pazienti che non sarebbero candidati per la terapia a lungo termine con un calcio-antagonista, come quelli con instabilità emodinamica o insufficienza cardiaca conclamata nel cuore destro. Le risposte significative sono rare tra i pazienti con IPA associata. I farmaci più comuni utilizzati per i test con intenso vasodilatatore sono NO inalato, epoprostenolo per via endovenosa, e adenosina per via endovenosa. Una risposta acuta è definita come una diminuzione della mPAP di almeno 10 mmHg a un valore assoluto di mPAP <40 mmHg nel contesto di gittata cardiaca invariata o aumentata.^{2,28}

Conformità con le linee guida

Purtroppo, nonostante la pubblicazione degli algoritmi delle raccomandazioni diagnostiche in diverse forme, molti pazienti sono trattati con terapie specifiche IPA senza aver completato gli studi diagnostici necessari. Una recente iniziativa ha studiato la conformità con l'algoritmo diagnostico della American College of Chest Physicians.²⁹ L'iniziativa ha dimostrato che il rispetto delle linee guida era minimo e che i test che più frequentemente non sono stati eseguiti includevano la scansione ventilazione-perfusione (57%), la sierologia per l'HIV (29%) e la sierologia per la malattia del tessuto connettivo (50%). Al 10% dei pazienti è stata diagnosticata l'IPA senza valutazione RHC. Solo il 7% dei pazienti in trattamento con farmaci calcio-antagonisti ha soddisfatto i criteri per un risponditore intenso. Gli strumenti per migliorare la conformità con le linee guida possono a loro volta migliorare l'assistenza e gli esiti nei pazienti con IPA. Stabilire una diagnosi corretta è fondamentale prima dell'inizio della terapia specifica per l'IPA.

Trattamento

Il trattamento dell'IPA si è evoluto notevolmente negli ultimi dieci anni, in parte a causa dei progressi delle conoscenze della malattia e la disponibilità di farmaci che hanno come obiettivo le alterazioni conosciute nel processo patobiologico. Molteplici algoritmi di trattamento sono stati pubblicati nel corso degli ultimi anni. L'algoritmo del 2013 World Symposium di Nizza, in Francia,³⁰ è riprodotto nella **Figura 74.5**. Le decisioni terapeutiche sono spesso prese in base alla gravità della malattia. La **Tabella 74.3** elenca i fattori che sono noti per influenzare la prognosi dei pazienti con IPA. Gli attuali obiettivi di trattamento si basano sul miglioramento dei sintomi, la tolleranza allo sforzo, la funzionalità del ventricolo destro e l'emodinamica. Anche se ci sforziamo di migliorare la sopravvivenza, gli studi clinici sull'IPA sono spesso di dimensioni e durata insufficienti a dimostrare tale beneficio, ma una recente metanalisi di terapie attualmente approvate ha suggerito effetti duraturi sui risultati.³¹

Misure generali. La consulenza di base e l'informazione sullo stato della malattia sono componenti importanti nella cura dei pazienti con IPA. L'esercizio aerobico di basso livello, come ad esempio camminare, è raccomandato, in quanto sono stati dimostrati i benefici di una riabilitazione intensiva polmonare.³² È sconsigliato ai pazienti di fare sforzi fisici pesanti ed esercizi isometrici, perché questo potrebbe evocare la sincope da sforzo. Mentre è buona norma prevedere un supplemento di ossigeno per mantenere la saturazione >92% a riposo e sotto sforzo, o durante il sonno, o in altitudine. Questo potrebbe non essere possibile nei pazienti con shunt intracardiaco (inclusi quelli con un forame ovale pervio). Una dieta a base ristretta di sodio (<2.400 mg/die) è consigliata ed è particolarmente importante per la gestione di stato del volume negli individui con insufficienza ventricolare destra. Sono consigliate le vaccinazioni di routine, come quelle contro l'influenza e la polmonite da pneumococco.

Le fluttuazioni emodinamiche in gravidanza, durante il travaglio e il parto e nel periodo postpartum sono potenzialmente fatali in pazienti con IPA, con un tasso di mortalità materna dal 30 al 50%. Le attuali linee guida raccomandano che la gravidanza debba essere evitata o interrotta nelle donne con ipertensione polmonare arteriosa.³³ Uno studio recente su un gruppo di pazienti con IPA ha seguito un numero di 26 gravidanze in 13 diversi centri di IPA.³⁴ Si sono verificati 3 decessi (12%), e in una paziente si è sviluppata un'insufficienza cardiaca destra refrattaria portandola a subire il trapianto di cuore-polmone dopo il parto. Inoltre, si sono verificati 2 aborti spontanei e 6 aborti indotti. Complessivamente, il 62% delle gravidanze sono state portate a termine con successo, facendo nascere dei bambini sani e senza le complicazioni materne. Queste donne sono state sempre ben controllate sotto il punto di vista dell'IPA (valori medi di RVP di 500 ± 352 dyne-s • cm⁻⁵). La metà di loro ha avuto una buona risposta a lungo termine ai calcio-antagonisti. Resta comunque importante discutere metodi efficaci di controllo delle nascite con le donne in età fertile in cui l'IPA viene diagnosticata.

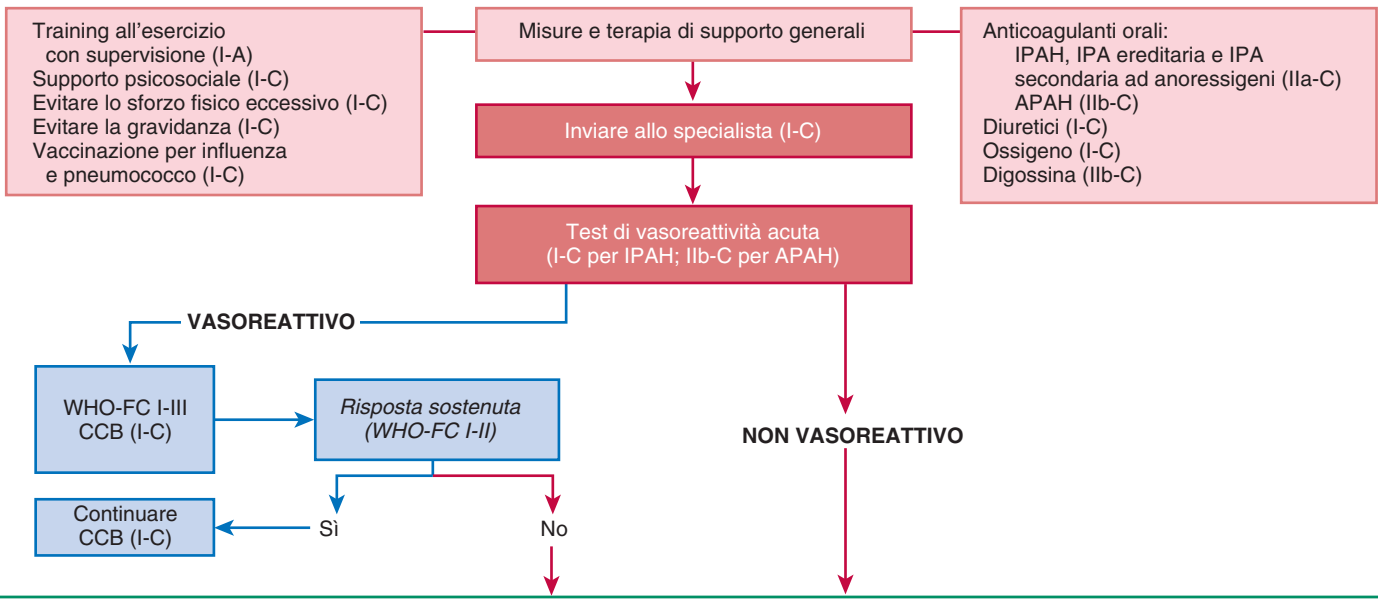
Terapia di base. Nonostante la scarsità di dati, i diuretici e gli anticoagulanti sono spesso terapie appropriate per i pazienti con IPA. Gli anticoagulanti sono stati studiati in tre studi osservazionali incontrollati, uno prospettico e due retrospettivi, principalmente in pazienti con IPAH (letture classiche). In tutti e tre è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza. La maggior parte delle linee guida raccomandano in pazienti con IPAH una terapia anticoagulante con warfarin titolato a un rapporto internazionale normalizzato (INR) di 1,5-2,5. Non ci sono molte prove che supportano la terapia anticoagulante nei pazienti con altre forme di IPA, anche se la maggior parte degli esperti raccomanda il warfarin nei pazienti con malattia più avanzata, come i pazienti sottoposti a terapia endovenosa continua, in assenza però di controindicazioni. I diuretici sono indicati per gestire un sovraccarico di volume nel ventricolo destro e quindi, di tanto in tanto, sono necessari i diuretici per via endovenosa. Gli elettroliti del siero e la funzionalità renale devono essere sempre monitorati attentamente. Ci sono pochi dati relativi alla digossina, anche se a volte è usata in pazienti con insufficienza cardiaca destra e basse emissioni di gittata cardiaca e in quelli con aritmie atriali.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti possono essere terapie molto efficaci per i pochi pazienti con una risposta molto decisa ai test di vasodilatazione acuta, come discusso in precedenza. L'attuale definizione consensuale di una risposta positiva è una diminuzione della mPAP di almeno 10 mmHg fino a una mPAP di 40 mmHg o inferiore con invariata o aumentata gittata cardiaca. I pazienti che soddisfano questi criteri possono essere trattati con un calcio-antagonista e devono essere attentamente monitorati per la sicurezza e l'efficacia della terapia. Se i pazienti che rispondono alla definizione di una risposta decisa non migliorano di classe funzionale I o II durante l'assunzione di calcio-antagonisti, essi non dovrebbero essere considerati responder cronici, ma deve essere prescritta una terapia alternativa specifica per l'IPA. Pochissimi pazienti (<7%) con IPAH stanno bene a lungo termine con farmaci calcio-antagonisti.²⁸ Nifedipina, diltiazem e amlodipina sono i farmaci a lunga durata di azione più comunemente utilizzati. A causa del suo potenziale effetto negativo inotropico, il verapamil deve essere evitato.

Prostanoidi

La sintesi ridotta delle prostaciline nei pazienti con IPA risulta nella produzione inadeguata di prostaciclina I₂, un vasodilatatore con effetti antiproliferativi. La somministrazione di prostanoidi è



TERAPIA INIZIALE CON FARMACI APPROVATI PER L'IPA

In rosso: morbilità e mortalità come endpoint primari in studi controllati randomizzati o riduzione della mortalità per tutte le cause (definita prospetticamente)

*Il livello di evidenza è definito in base al WHO-FC della maggior parte dei pazienti arruolati negli studi

†Approvato solo negli Stati Uniti (treprostiniil per inalazione), in Nuova Zelanda (iloprost ev), in Giappone e in Corea del Sud (beraprost)

‡Farmaci in corso di approvazione

Raccomandazione	Livello di evidenza*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A o B	Ambrisentan, bosentan, Macitentan[†] , Riociguat [†] , Sildenafil, Tadalafil	Ambrisentan, bosentan, epoprostenolo ev , Iloprost per inalazione, Macitentan[†] , Riociguat [†] , Sildenafil, Tadalafil, Treprostiniil sc per inalazione [†]	Epoprostenolo ev
IIa	C		Iloprost ev [†] , Treprostiniil per inalazione	Ambrisentan, bosentan, Iloprost per inalazione ed ev [†] , Macitentan[†] , Riociguat [†] , Sildenafil, tadalafil, Treprostiniil sc, ev e per inalazione [†]
IIb	B		Beraprost [†]	
	C		Terapia iniziale di associazione	Terapia iniziale di associazione

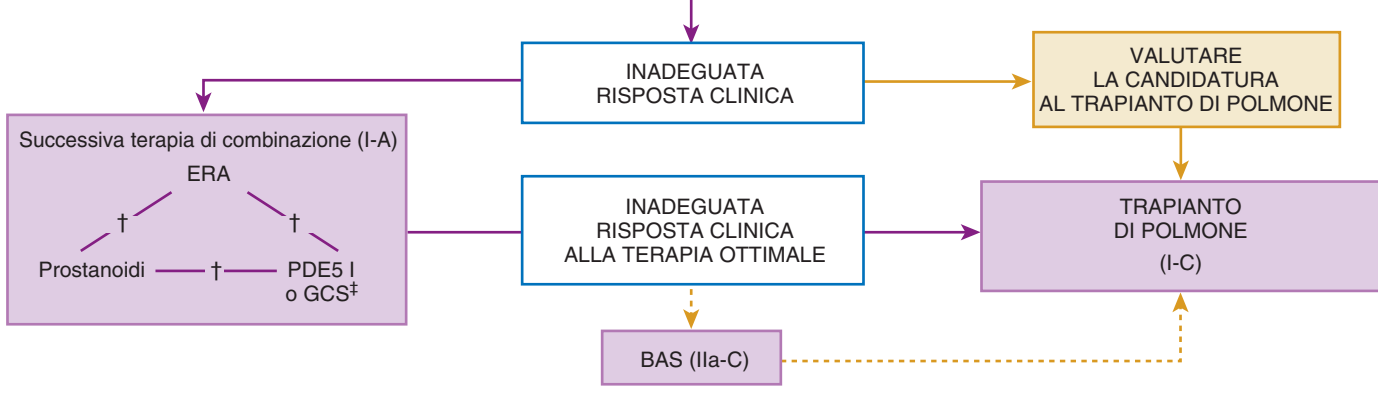


TABELLA 74.3 Iipertensione polmonare arteriosa: fattori determinanti per la prognosi*

FATTORI DETERMINANTI DI RISCHIO	BASSO RISCHIO (PROGNOSI BUONA)	ALTO RISCHIO (PROGNOSI FATALE)
Evidenza clinica di insufficienza del VD	No	Sì
Progressione dei sintomi	Graduale	Rapida
Classe WHO [†]	II, III	IV
Distanza nel test 6MW [‡]	Più lunga (>400 m)	Più corta (<300 m)
CPET	Picco Vo ₂ >10,4 mL/kg/min	Picco Vo ₂ <10,4 mL/kg/min
Ecocardiografia	Disfunzione minima del VD	Effusione pericardica, significativa disfunzione/ingrandimento del VD, ingrandimento dell'atrio destro
Emodinamica	RAP <10 mmHg, CI >2,5 L/min/m ²	RAP >20 mmHg, CI <20 L/min/m ²
BNP [§]	Minimamente elevato	Significativamente elevato

*Molti dati disponibili pertinenti all'IPAH, con pochi dati disponibili per altre forme di IPA. Non si deve fare affidamento su ogni singolo fattore per fare previsioni di rischio. [†]La classe WHO è una classificazione funzionale per l'IPA ed è una modifica delle classi funzionali NYHA.

[‡]La distanza nel test 6MW è anche influenzata dall'età, dal sesso e dall'altezza.

[§]Poiché i dati che riguardano l'influenza del BNP sulla prognosi sono al momento limitati e molti fattori, inclusi la funzionalità renale, il peso, l'età e il sesso, possono influenzare il BNP, non sono disponibili numeri assoluti per questa variabile.

Da McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.

BNP = peptide natriuretico cerebrale; CI = indice cardiaco; CPET = test di esercizio cardiopolmonare; picco Vo₂ = picco medio di ossigeno misurato durante l'esercizio; RAP = pressione dell'atrio destro; VD = ventricolo destro.

stata un pilastro della terapia per l'IPA per quasi due decenni. Attualmente, sono disponibili in commercio più prostanoïdi: l'epoprostenolo (per via endovenosa continua), il treprostinil (per via sottocutanea continua, per via endovenosa continua, per via inalatoria intermittente) e l'iloprost (per via inalatoria intermittente). I prostanoïdi sono terapie complesse che sono meglio amministrate nei centri con competenze in complicati sistemi di erogazione e sono in grado di gestire il corretto dosaggio e i loro effetti collaterali.

L'epoprostenolo è stato il primo farmaco approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, nel 1995, per l'indicazione di quello che era allora chiamato PPH. Studi clinici ran-

domizzati controllati in pazienti con IP (ora chiamata IPAH) hanno dimostrato miglioramenti nella tolleranza allo sforzo come misurato nel test dei 6MW, nell'emodinamica, nella qualità di vita, e nella sopravvivenza per un periodo di 12 settimane (letture classiche). Serie osservazionali a lungo termine hanno anche suggerito un miglioramento della sopravvivenza con epoprostenolo per via endovenosa.^{35,36} Inoltre, l'epoprostenolo per via endovenosa è stato valutato per le IPA relative alle sclerodermie. Uno studio controllato randomizzato clinico di 12 settimane su questa popolazione ha dimostrato miglioramenti nella distanza percorsa nei 6MW e nell'emodinamica.³⁷ Serie osservazionali hanno inoltre riportato effetti favorevoli di epoprostenolo per via endovenosa nei pazienti con numerose forme di IPA associata.

L'epoprostenolo deve essere somministrato per via endovenosa continua, pertanto ciascun paziente deve apprendere le tecniche di preparazione sterile del farmaco, essere in grado di interagire con la pompa di infusione in ambulatorio e prendersi cura del catetere venoso centrale. È stata recentemente approvata una formulazione termostabile di epoprostenolo che non richiede pacchetti di ghiaccio e può essere miscelato su una base meno frequente. L'epoprostenolo per via endovenosa è comunemente avviato in ospedale alla dose di 2 ng/kg/min e titolato verso l'alto, a seconda dei sintomi di IPA e gli effetti negativi della terapia. Anche se il dosaggio è strettamente individualizzato, la dose ottimale per la maggior parte dei pazienti adulti tende a essere nel range da 25 a 40 ng/kg/min. Una gittata cardiaca alta è stata rilevata in una serie di pazienti con IPAH trattati con terapia cronica di epoprostenolo ed è coerente con il farmaco che ha effetti inotropi positivi. Lo sviluppo di uno stato cronico di alta gittata potrebbe avere effetti negativi a lungo termine sulla funzionalità cardiaca sottostante e deve essere evitato. Gli effetti indesiderati comuni includono il dolore alla mascella, le vampate di calore, la nausea, la diarrea, le eruzioni cutanee e il dolore muscoloscheletrico. Le infezioni e le interruzioni di infusione possono essere fatali.

Il treprostinil è un analogo della prostaciclina che ha azioni farmacologiche simili a quelle dell'epoprostenolo, ma si differenzia in quanto è chimicamente stabile a temperatura ambiente e ha una emivita più lunga (4 ore). Il treprostinil è attualmente approvato per essere somministrato per infusione continua sottocutanea, per infusione endovenosa continua, o per via inalatoria intermittente. È stato studiato, in primo luogo, come infusione sottocutanea in uno studio controllato con placebo multicentrico e randomizzato di 470 pazienti per un periodo di 12 settimane.³⁸ La distanza nel test 6MW è migliorata di 16 m, anche se questo miglioramento non è risultato correlato alla dose. La dose ottimale di treprostinil non è stata determinata, ma i dosaggi da 75 a 150 ng/kg/min sono tipici. Gli effetti collaterali sono stati dolore ed eritema al sito di infusione sottocutanea nell'85% dei pazienti. Altri effetti indesiderati comuni sono stati: cefalea, diarrea, eruzioni cutanee e nausea. Sulla base dei dati di bioequivalenza, il treprostinil è stato anche approvato dalla FDA per la somministrazione endovenosa continua. È stato riportato che treprostinil per via endovenosa è associato a una maggiore incidenza di sepsi a causa di batteri Gram-negativi in confronto all'epoprostenolo per via endovenosa.

FIGURA 74.5 Algoritmo di trattamento dell'IPA. Le terapie di base includono l'anticoagulante warfarin, che è raccomandato in tutti i pazienti con IPAH e non ha nessuna controindicazione. I diuretici sono utilizzati per la gestione dell'insufficienza cardiaca destra. Si raccomanda l'ossigeno per mantenere la saturazione dell'ossigeno >90%. I test con vasodilatatori acuti dovrebbero essere eseguiti in tutti i pazienti con IPAH che potrebbero essere potenziali candidati per la terapia a lungo termine con i calcio-antagonisti (CCB). I pazienti con IPA provocata da condizioni diverse dall'IPAH hanno un tasso molto basso di risposta a lungo termine alla cura con CCB orali e i valori dei test con vasodilatatori acuti in questi pazienti hanno bisogno di essere individualizzati. I pazienti con IPAH in cui la terapia con CCB non è stata presa in considerazione, così come quelli con scompenso cardiaco destro o instabilità emodinamica, non dovrebbero sottoporsi al test con vasodilatatori acuti. I CCB sono indicati solo per i pazienti che hanno una risposta vasodilatatrice acuta positiva, e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per la sicurezza e l'efficacia. Per i pazienti che non hanno avuto un risultato positivo al test di vasodilatazione acuta e sono considerati a basso rischio sulla base della valutazione clinica (Tab. 74.3), la terapia orale con un antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) o un inibitore della fosfodiesterasi-5 (PDE5 I) sarebbe la terapia di prima linea raccomandata. Se un regime orale non è appropriato, altri trattamenti possono essere presi in considerazione in base al profilo del paziente, agli effetti collaterali e al rischio associato a ogni terapia. Per i pazienti considerati ad alto rischio sulla base della valutazione clinica (Tab. 74.3), il trattamento continuo con una prostaciclina per via endovenosa (epoprostenolo o treprostinil) sarebbe la terapia di prima linea. Se il paziente non è un candidato al trattamento per via endovenosa continua, altre terapie dovrebbero essere prese in considerazione sulla base del profilo del paziente e sugli effetti collaterali e i rischi associati con ogni trattamento. L'epoprostenolo migliora la capacità di esercizio, l'emodinamica e la sopravvivenza nei pazienti con IPAH ed è l'opzione di trattamento preferito per i pazienti più critici. La terapia combinata dovrebbe essere considerata quando i pazienti non rispondono adeguatamente alla prima monoterapia. APAH = IPA associata; BAS = settostomia atriale con palloncino; ev = via endovenosa; GCS = stimolatori della guanilato ciclasi; sc = via sottocutanea; WHO-FC = classi funzionali della World Health Organization. (Da Galie N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62[25 Suppl]:D60, 2013.)

Un elemento chiave dell'efficacia a lungo termine delle prostaciclina parenterali sembra essere correlato alla strategia di titolazione verso un aumento della dose con il tempo. È importante aumentare la dose al punto che gli effetti collaterali possano essere tollerati in pazienti che rimangono sintomatici a causa di una relazione diretta tra la dose del farmaco e il miglioramento del test da sforzo e dell'emodinamica. Una volta che la dose ottimale è stata raggiunta, la dose viene mantenuta costante. I pazienti che hanno un peggioramento dopo un lungo periodo di stabilità di solito non rispondono a ulteriori aumenti della dose.

Più di recente, il treprostinil è stato approvato per l'uso intermittente per via inalatoria. In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo su 235 pazienti con ipertensione polmonare arteriosa che erano ancora sintomatici nonostante la terapia sia con bosentan orale sia con sildenafil, l'aggiunta di treprostinil per via inalatoria ha comportato un miglioramento del punto finale primario della distanza del test 6MW.³⁹ Gli effetti indesiderati comuni sono tosse, mal di testa, nausea, vertigini e vampate di calore. La treprostinil dietanolamina è una forma di sale di treprostinil progettata per rilasciare il farmaco in una compressa osmotica a rilascio prolungato per doppia somministrazione giornaliera. Il treprostinil orale è stato studiato come monoterapia in 349 pazienti con IPA nel corso di un periodo di 12 settimane ed è stato osservato un miglioramento di 23 m ($P = 0,0125$) nel punto finale primario della distanza del test 6MW.⁴⁰ Nessun miglioramento nel punto finale secondario del momento in cui i peggioramenti clinici o funzionali si sono verificati. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati: cefalea, nausea, diarrea e dolore alla mascella. Il treprostinil orale è stato studiato anche in 350 pazienti con IPA come terapia aggiuntiva agli antagonisti dei recettori dell'endotelina e/o agli inibitori della fosfodiesterasi (PDE).⁴¹ In questo studio di 16 settimane, la differenza media corretta con il placebo nella distanza nel test 6MW era di 11 m ($P = 0,07$). Non sono stati osservati miglioramenti nei punti finali secondari del momento in cui i peggioramenti clinici o funzionali si sono verificati e il profilo degli eventi avversi era simile a quello osservato nello studio con monoterapia. Nel mese di ottobre 2012, la FDA ha rifiutato di approvare la domanda di un nuovo farmaco per treprostinil orale.

L'iloprost è un prostanoida da inalazione che è stato studiato in uno studio di 12 settimane multicentrico, randomizzato e controllato con placebo su 207 pazienti.⁴² Questo studio ha dimostrato un miglioramento in un nuovo obiettivo finale composito, che comprendeva il miglioramento di almeno un livello di classe funzionale, il miglioramento della distanza del test 6MW di almeno il 10%, e l'assenza di deterioramento clinico. L'iloprost da inalazione è stato anche studiato in combinazione con il bosentan in uno studio controllato con placebo, randomizzato e multicentrico. Dopo 12 settimane, sono stati osservati un miglioramento di classe funzionale e ritardo rispetto al verificarsi di un peggioramento clinico. La combinazione quindi sembra essere sicura. Gli effetti indesiderati comuni di iloprost sono tosse, mal di testa, vampate di calore e dolore alla mascella. Gli studi che valutano l'iloprost per inalazione in pazienti con IPA che stavano già assumendo bosentan hanno mostrato però risultati contrastanti. Uno ha dimostrato un ritardo del peggioramento clinico e un miglioramento statisticamente alquanto significativo nella distanza del test 6MW di 26 m ($P = 0,051$), mentre l'altro è stato chiuso prematuramente per futili motivi.

Farmaci analoghi alla prostaciclina per via inalatoria hanno dimostrato di essere efficaci nel migliorare l'emodinamica polmonare e la capacità funzionale e, in alcuni casi, ritardare il peggioramento clinico nei pazienti con IPA. La terapia inalatoria di prostaciclina offre un comodo accesso alternativo alla terapia con prostaciclina in pazienti che hanno difficoltà a gestire la terapia a infusione continua. I potenziali vantaggi sono la facilità di somministrazione, i minori effetti collaterali sistemici e la diffusione limitata ad aree ben ventilate del polmone, riducendo in tal modo il pericolo di disaccoppiamento nella ventilazione-perfusione. Sebbene l'efficacia a lungo termine della terapia con prostanoidi per inalazione non è stata direttamente confrontata con quella per infusione endovenosa o sottocutanea, la maggior parte degli esperti ritiene che queste ultime siano più efficaci. Ulteriori studi sono necessari per determinare

l'efficacia a lungo termine di prostaciclina per via inalatoria relative ad altre terapie disponibili per l'IPA. Al momento attuale, le terapie con prostaciclina per via inalatoria dovrebbero essere considerate per il trattamento di IPA moderata (World Health Organization [WHO] classe funzionale III), come terapia aggiuntiva per i pazienti con IPA che non rispondono o peggiorano alla terapia orale o verosimilmente per il trattamento dell'IPA avanzata in pazienti che non sono in grado o non vogliono sottoporsi a terapia con prostaciclina per infusione continua.

Antagonisti dei recettori dell'endotelina

L'endotelina-1 è un potente vasocostrittore e mitogeno della muscolatura liscia che contribuisce alla patogenesi dell'IPA. Gli antagonisti del recettore dell'endotelina sono tre: il bosentan, l'ambrisentan e il macitentan e sono attualmente disponibili sul mercato per il trattamento dell'IPA.

Il bosentan è stato studiato in più studi clinici controllati con placebo dell'IPA. Lo studio iniziale multicentrico, randomizzato, controllato con placebo che ha coinvolto 32 pazienti con classe funzionale III o IV di IPA ha dimostrato dei miglioramenti nella distanza del test 6MW e nell'emodinamica nel corso di un periodo di 12 settimane.⁴³ Lo studio BREATHE-1, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo di 213 pazienti con IPA di classe funzionale III e IV ha dimostrato un miglioramento nella distanza del test 6MW e nell'obiettivo finale composito di ritardare il momento del peggioramento clinico su un periodo di 16 settimane.⁴⁴ Il bosentan è stato anche valutato su pazienti di classe funzionale II in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo nell'arco di 6 mesi.⁴⁵ Questo studio ha dimostrato un miglioramento della RVP e un ritardo rispetto al verificarsi di un peggioramento clinico. Il miglioramento della distanza del test 6MW non era statisticamente significativa. Il bosentan è stato studiato specificamente in pazienti con shunt sistemico-polmonari congeniti e fisiologia di Eisenmenger.⁴⁶ In questa popolazione, si sono verificati miglioramenti della RVP, della mPAP e della distanza nel test 6MW, inoltre il farmaco non peggiora la saturazione di ossigeno. Il bosentan è attualmente utilizzato ampiamente nei pazienti con IPA e viene incoraggiato uno stretto follow-up di valutazione di efficacia e sicurezza. La FDA richiede che i test di funzionalità epatica siano fatti su base mensile e un algoritmo per la gestione dei risultati elevati di test di funzionalità epatica è disponibile sul foglietto illustrativo. Altri effetti collaterali includono mal di testa, anemia ed edema.

L'ambrisentan è stato studiato in due studi di fase III multicentrici, randomizzati, controllati con placebo per 12 settimane su 394 pazienti con IPA e ha dimostrato un miglioramento nella distanza del test 6MW e nel ritardare il momento del peggioramento clinico.⁴⁷ La FDA non richiede più il monitoraggio mensile della funzionalità epatica nei pazienti che assumono ambrisentan, anche se molti esperti continuano a svolgere periodicamente tali test. Altri effetti collaterali di ambrisentan comprendono cefalea ed edema degli arti inferiori, che però è più comune nella popolazione di età >65 anni.

Il macitentan è stato studiato in uno studio di fase III di morbilità e mortalità a lungo termine in cui l'obiettivo finale primario era definire il tempo dall'inizio del trattamento alla prima occorrenza di un punto finale composito di morte, di settostomia atriale, di trapianto polmonare, di inizio trattamento con prostanoidi parenterali o di peggioramento dell'IPA.⁴⁸ Settecentoquarantadue pazienti sono stati assegnati in modo casuale a placebo, a macitentan 3 mg o a macitentan 10 mg al giorno. C'è stata una riduzione del rischio del 30 e del 45% nell'obiettivo primario con le dosi di 3 mg e 10 mg, rispettivamente. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: cefalea, nasofaringite e anemia. L'incidenza di edema e di esiti elevati dei test di funzionalità epatica è risultata simile nel gruppo placebo e nel gruppo con macitentan.

Inibitori della fosfodiesterasi

La riduzione di sintesi del NO nei pazienti con IPA risulta in disturbi della via del guanosinmonofosfato ciclico (cGMP). L'inibizione della PDE5 ha il potenziale di inibire l'idrolisi del cGMP e ha dimostrato di essere una terapia efficace per l'IPA.

Il sildenafil è stato studiato in un trial multicentrico randomizzato controllato con placebo di 12 settimane ed è risultato migliorare la distanza nel test 6MW e l'emodinamica, ma non l'obiettivo secondario di tempo del peggioramento clinico.⁴⁹ Il miglioramento della distanza nel test 6MW non è correlato alla dose e il sildenafil è attualmente approvato per un dosaggio di 20 mg 3 volte al giorno. Miglioramenti più evidenti per i valori emodinamici sono stati raggiunti con dosi più elevate e alcuni pazienti sono stati trattati con dosi fino a 80 mg 3 volte al giorno. Più di recente, il tadalafil è stato analizzato in uno studio multicentrico di 16 settimane, randomizzato e controllato con placebo e ha dimostrato un miglioramento dell'obiettivo primario della distanza nel test 6MW.⁵⁰ La dose più alta studiata (40 mg) ha portato anche a un miglioramento dell'obiettivo secondario di tempo del peggioramento clinico. Il tadalafil è stato approvato anche per la dose di 40 mg 1 volta al giorno. Gli effetti indesiderati più comuni degli inibitori della PDE5 includono la cefalea, le vampate di calore, la dispepsia, la mialgia e l'epistassi. Sono stati segnalati episodi rari di improvvisa perdita della vista o di perdita dell'udito.

Stimolatori della guanilato ciclastasi solubile

Il riociguat è il farmaco migliore che stimola direttamente la guanilato ciclastasi solubile indipendente da NO e aumenta la sensibilità della guanilato ciclastasi solubile al NO. In uno studio di 12 settimane, multicentrico, in aperto, non controllato di fase II in pazienti con IPA e ipertensione polmonare tromboembolica cronica, il riociguat ha migliorato la distanza nel test 6MW e l'emodinamica.⁵¹ Più recentemente, uno studio controllato randomizzato di 261 pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabile sia con IP persistente dopo endoarteriectomia polmonare ha dimostrato un miglioramento dell'obiettivo primario di distanza del test 6MW e gli obiettivi secondari di RVP, di NT-pro-peptide natriuretico cerebrale (BNP) e di classe funzionale con riociguat.⁵² Uno studio randomizzato controllato di 443 pazienti con IPA (in parte già trattati con antagonisti dei recettori dell'endotelina o con prostanoidi non parenterali) ha anche dimostrato un miglioramento dell'obiettivo primario della distanza del test 6MW, così come il miglioramento di più obiettivi secondari, come la RVP, il NT-pro-BNP, la classe funzionale e il momento per il peggioramento clinico attraverso l'uso di riociguat.⁵³ Gli effetti collaterali più comuni sono stati: cefalea, dispepsia, edema periferico e ipotensione. Riociguat non deve essere usato in concomitanza con inibitori della PDE5.

Terapie di indagine. Anche se al momento ci concentriamo su tre vie, i risultati non sono ancora ottimali nei pazienti con IPA e la ricerca attiva su potenziali terapie per questa malattia continua. Recentemente sono stati completati un certo numero di studi clinici multicentrici, randomizzati e controllati con placebo e altri sono ancora in fase di sperimentazione. Il selexipag è un agonista orale selettivo del recettore della prostaciclina, che ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della RVP in uno studio di fase II in pazienti con IPA.⁵⁴ È attualmente in corso uno studio controllato con placebo, guidato dagli eventi, sulla morbilità e la mortalità di selexipag nei pazienti con IPA. Dopo due segnalazioni di casi individuali di miglioramento nei pazienti con IPA refrattaria trattati con imatinib, un inibitore della tirosinasi, è stato condotto un trial di fase II di 24 settimane, controllato con placebo in 59 pazienti con IPA che ricevevano dosi stabili di altre terapie approvate per l'IPA.⁵⁵ L'imatinib ha significativamente migliorato la RVP (differenza media del trattamento, $-222 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; $P < 0,01$) e il CO, ma non la distanza del test 6MW. Un'analisi a posteriori ha dimostrato una capacità di esercizio più pronunciata e un effetto emodinamico nei pazienti con emodinamiche più avanzate. Ciò ha portato alla sperimentazione IMPRES, uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, di 24 settimane, in cui l'imatinib è stato valutato nei pazienti con RVP di $800 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ o superiore che erano sintomatici sottoposti a due o più terapie per l'IPA.⁵⁶ L'effetto medio di trattamento corretto con il placebo sulla distanza del test 6MW era di 32 m (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 12-52; $P = 0,002$), e sono stati osservati miglioramenti in emodinamica, ma non in altri obiettivi secondari, compresi la classe funzionale, il tempo per il peggioramento clinico e la mortalità. I gravi effetti collaterali (di cui otto ematomi subdurali) e le interruzioni sono stati più frequenti nel

gruppo trattato con imatinib. Una nuova domanda per il farmaco imatinib come trattamento dell'IPA è stata presentata alla FDA, ma successivamente ritirata dallo sponsor. Anche un altro studio di fase II sul nilotinib, un inibitore della tirosinasi di seconda generazione, è stato interrotto dallo sponsor. Altri studi clinici sull'escitalopram, un inibitore del trasporto della serotonina, su preparazioni orali modificate di beraprost, un analogo della prostaciclina, e su un composto da inalazione di NO e nitrito di sodio sono in preparazione, in corso o sono stati completati di recente.

Terapie interventistiche. La settostomia atriale crea uno shunt interatriale destro-sinistro, riduce la pressione di riempimento del cuore destro, migliora la funzionalità ventricolare destra, e migliora il riempimento del cuore sinistro. Parecchi studi hanno confermato che seguendo questa procedura si hanno miglioramenti clinici ed emodinamici.⁵⁷⁻⁵⁹ Sebbene lo shunt creato diminuisce la saturazione arteriosa sistemica, l'obiettivo è un miglioramento del trasporto sistemico di ossigeno basato su una migliore gittata cardiaca. Tuttavia, la mortalità procedurale è alta, nella misura tra il 9 e il 22%, ed è influenzata dalla gravità dell'IPA e dall'insufficienza cardiaca destra in pazienti sottoposti a questa procedura. La tecnica raccomandata è quella di dilatare un palloncino graduato nelle fosse ovali in più fasi in un periodo di diverse settimane in pazienti instabili. Non dovrebbe essere eseguita nei pazienti in fase terminale e con grave insufficienza ventricolare destra. Fattori che possono far presumere che una procedura non vada a buon fine o abbia un esito fatale sono una pressione atriale destra media $>20 \text{ mmHg}$, un indice RVP $>55 \text{ unità}/\text{m}^2$, o un tasso previsto di sopravvivenza a 1 anno $<40\%$. Attualmente, la settostomia atriale è raccomandata nei pazienti con grave ipertensione polmonare arteriosa e scompenso cardiaco intrattabile al cuore destro nonostante la terapia medica ottimale. Gli obiettivi di questa procedura sono la palliazione, il ripristino e il mantenimento della stabilità clinica fino a quando il trapianto può essere eseguito. La settostomia atriale deve essere eseguita solo da operatori esperti in centri con le risorse adeguate per la cura di questi pazienti critici. Le linee guida terapeutiche basate sull'esperienza definiscono le seguenti controindicazioni per la settostomia atriale: pressione media atriale destra $>20 \text{ mmHg}$, saturazione arteriosa di ossigeno a riposo $<90\%$ in ambiente areato o PTDVS $>18 \text{ mmHg}$.

Il trapianto (polmone o cuore-polmone) deve essere considerato come potenziale opzione terapeutica al momento della diagnosi, anche se solo una piccola percentuale di trapianti negli Stati Uniti viene eseguita a fronte di IPA. La procedura di trapianto più comunemente eseguita è polmonare bilaterale oppure un trapianto combinato di cuore-polmone per l'alta incidenza di danno da ri-perfusione e dati i risultati peggiori ottenuti con il trapianto di polmone singolo. La decisione se eseguire un doppio trapianto di polmone o la combinazione cuore-polmone per l'IPA è del singolo centro specifico, ma in generale, il trapianto di cuore-polmone viene eseguito se la disfunzione ventricolare destra è grave o in un contesto di CHD complesso. Il tempismo è fondamentale, e inoltre bisogna considerare le pratiche locali e la disponibilità di organi. La International Society for Heart and Lung Transplantation raccomanda che i pazienti con IPA vengano presi in considerazione per il trapianto se hanno sintomi persistenti di classe funzionale III o IV nonostante il trattamento con terapie specifiche per l'IPA, inclusi i prostanoidi. Una piccola frazione di trapianti di polmone negli Stati Uniti viene eseguita per l'IPA e questo numero è in diminuzione, probabilmente come riflesso di una migliore terapia medica nel corso degli ultimi decenni.

Lo schema di priorità attualmente utilizzato dalla United Network for Organ Sharing assegna un punteggio di allocazione del polmone (LAS) nel tentativo di distribuire equamente gli organi donatori sulla base del beneficio del trapianto. Obiettivi del LAS sono di ridurre al minimo la mortalità della lista di attesa e massimizzare i benefici del trapianto assicurando un'efficiente allocazione di organi la cui quantità è limitata. Si teme che l'attuale LAS possa svantaggiare alcuni pazienti con IPA e sono attualmente al vaglio possibili perfezionamenti nel calcolo del punteggio.

Gli esiti di pazienti con IPA che si sottopongono a trapianto di polmone sono peggiori nel breve termine, ma migliori nel lungo termine rispetto a tutti i pazienti che si sottopongono a trapianto di polmone. Secondo i dati dell'International Society for Heart and Lung Transplantation, che riflettono sia gli Stati Uniti sia l'esperienza internazionale, il tasso di sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti a trapianto di polmone è dell'88% a 3 mesi e del 78% a 1 anno, con una sopravvivenza media di 5,2 anni. In confronto, i pazienti con IPA hanno un tasso di sopravvivenza a 3 mesi di solo il 74%, ma una sopravvivenza media di 8,6 anni.

Prognosi

Recentemente, due grandi registri hanno fatto luce sulla prognosi dei pazienti con IPA nell'era delle terapie specifiche per tale patologia. Il registro francese ha dimostrato che la sopravvivenza di pazienti con IPA è migliorata rispetto ai valori di aspettativa di sopravvivenza dati nel registro NIH, anche se rimane ancora non ottimale, con tassi di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni dell'85,7, 69,5 e 54,9%, rispettivamente.⁶⁰ Importanti fattori che incidono sulla sopravvivenza sono il sesso (per i maschi è più bassa), la classe funzionale, la tolleranza da sforzo come misurata dalla distanza nel test 6MW, e l'emodinamica, in particolare la pressione atriale destra e la gittata cardiaca. Allo stesso modo, nel grande registro degli Stati Uniti REVEAL, sono state descritte importanti variabili prognostiche.⁶¹ I fattori chiave che emergono in questo studio sono la causa dell'IPA, la classe funzionale, il sesso, la tolleranza da sforzo e l'emodinamica che riflette la funzionalità ventricolare destra.

Valutazioni longitudinali

Le linee guida con raccomandazioni specifiche per il follow-up nel corso del tempo dei pazienti con IPA sono carenti per diverse ragioni: (1) molti trial controllati randomizzati fino a oggi sono stati studi a breve termine, soprattutto da 12 a 16 settimane di durata; (2) gli studi a lungo termine disponibili per la maggior parte sono rapporti di un singolo centro senza un gruppo di confronto; e (3) l'evoluzione della malattia dopo l'inizio del trattamento è specifico del singolo paziente, limitando così la capacità di fare previsioni generali riguardo la risposta alla terapia. In realtà, due recenti metanalisi hanno sollevato interrogativi sul fatto che i cambiamenti a breve termine della tolleranza allo sforzo durante gli studi randomizzati e controllati indichino miglioramenti nei risultati a lungo termine. Savarese et al. hanno valutato 3.112 partecipanti in 22 studi clinici randomizzati di IPA.²⁷ Essi hanno scoperto che il trattamento attivo ha portato a una riduzione significativa in tutte le cause di morte, nell'ospedalizzazione per IPA e/o nel trapianto di polmone, nell'inizio della terapia di salvataggio per l'IPA e nei risultati compositi. Tuttavia, il miglioramento dell'obiettivo primario di distanza nel test 6MW nel breve periodo non ha alcuna relazione con questi risultati. In un'analisi simile, Gabler et al. hanno valutato la correlazione della distanza nel test 6MW con gli eventi clinici in 10 studi controllati con placebo, randomizzati a breve termine.²⁶ Gli autori hanno scoperto che la variazione della distanza nel test 6MW durante il contesto di una sperimentazione clinica a breve termine aveva solo una validità modesta come obiettivo surrogato per eventi clinici. Questi due studi evidenziano la cautela che bisogna avere nel prendere decisioni a lungo termine per i pazienti sulla base di studi clinici a breve termine.

Per diverse ragioni pratiche, la valutazione di follow-up non è mai stata standardizzata o inserita nelle linee guida basate sull'evidenza. Tuttavia, le raccomandazioni sulla rivalutazione sono fornite nel documento IP del 2009 dell'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) basato sul consenso di esperti e si fondano sulla valutazione di routine di importanti indicatori prognostici come la classe funzionale WHO, la distanza nel test 6MW e i parametri ecocardiografici ed emodinamici (**Tab. 74.4**).² I pazienti che sono in classe funzionale I o II (WHO) e raggiungono una distanza nel test 6MW >400 m e hanno una normale funzionalità ventricolare destra valutata con l'ecocardiografia e misurazioni emodinamiche normali della funzionalità ventricolare destra (pressione atriale destra e indice cardiaco) possono essere oggetto di una valutazione da 3 a 6 mesi, sia dal medico di riferimento sia da un centro IP specifico. I pazienti ad alto rischio, cioè coloro che rimangono in classe funzionale III o IV (WHO), che raggiungono una distanza nel test 6MW di meno di 300 m e che hanno una disfunzione ventricolare destra evidenziata dallo studio per immagini e l'emodinamica anomala, dovrebbero essere valutati a intervalli da 1 a 3 mesi. Ogni valutazione deve comprendere la rivalutazione della classe funzionale WHO e la distanza nel test 6MW, con l'ecocardiografia effettuata circa ogni 12 mesi od ogni 6 e 12 mesi a seconda del decorso clinico. Nei pazienti stabili, la RMC deve essere eseguita per valutare la risposta alla terapia e controllare eventuali segni di peggioramento clinico; in pazienti instabili, i dati emodinamici devono essere ottenuti più frequentemente.

TABELLA 74.4 Valutazione longitudinale dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa*

	BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Decorso clinico	Stabile; nessun incremento dei sintomi e/o decompensazione	Instabile; incremento nei sintomi e/o decompensazione
Esame obiettivo	Nessuna evidenza di insufficienza cardiaca del cuore destro	Segni di insufficienza cardiaca del cuore destro
Classe funzionale [†]	I/II	IV
Distanza nel test 6MW [†]	>400 m	<300 m
Ecocardiografia	Dimensione/funzionalità del VD normale	Dilatazione/disfunzione del VD
Emodinamica	RAP normale CI normale	RAP alta CI basso
BNP	Quasi normale/che rimane stabile o diminuisce	Elevato/in aumento
Trattamento	Terapia orale	Prostaciclina per via endovenosa e/o trattamento combinato
Frequenza di valutazione	Ogni 3-6 mesi [‡]	Ogni 1-3 mesi
Valutazione della FC	Ogni visita clinica	Ogni visita clinica
Distanza nel test 6MW	Ogni visita clinica	Ogni visita clinica
Ecocardiografia [§]	Annuale o secondo il centro	Ogni 6-12 mesi o secondo il centro
BNP [¶]	Secondo il centro	Secondo il centro
RHC	A peggioramento clinico e secondo il centro	Ogni 6-12 mesi o in seguito a peggioramento clinico

*Per i pazienti nella categoria di alto rischio, si prenda in considerazione il rinvio a un centro di riferimento IP per l'uso di terapie avanzate, sperimentazioni cliniche e/o trapianto di polmone.

[†]La frequenza di follow-up per i pazienti in classe funzionale III e/o con distanza nel test 6MW tra i 300 e i 400 m dipenderebbe da un insieme di valutazioni dettagliate delle altre caratteristiche cliniche e oggettive elencate.

[‡]Per i pazienti che rimangono stabili con la terapia consolidata, le valutazioni di follow-up possono essere eseguite da medici specialisti o in centri specializzati nella cura dell'IP.

[§]La misurazione ecocardiografica della pressione arteriosa polmonare sistolica è solo una stima, e si consiglia fortemente che la sua valutazione non sia invocata come unico parametro per prendere decisioni terapeutiche.

[¶]L'utilità di livelli seriati di BNP per determinare la gestione dei singoli pazienti non è stata stabilita.

Da McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.

CI = indice cardiaco; FC = classe funzionale; RAP = pressione dell'atrio destro; RHC = cateterismo del cuore destro; 6MW = test della marcia di 6 minuti.

Due strategie generali possono essere usate per guidare i medici nel seguire il paziente nel tempo: una strategia clinica e una strategia orientata agli obiettivi.¹

Strategia clinica. Questo protocollo si basa principalmente sulla valutazione dei sintomi dei pazienti con l'accento sullo stato funzionale. Gli interventi terapeutici possono essere considerati efficaci quando a seguito di un follow-up di valutazione la classe funzionale WHO è I o II e non sono rilevabili segni di insufficienza cardiaca destra. Può anche essere eseguita un'ulteriore valutazione mediante mezzi non invasivi, come ad esempio l'ecocardiografia. In caso di stabilità clinica, il trattamento attuale può essere mantenuto senza modifiche e i pazienti possono essere monitorati a intervalli da 3 a 6 mesi.

Strategia orientata agli obiettivi. Questo protocollo si basa sul miglioramento dei marker clinici che hanno un significato prognostico e che hanno un trattamento sistematicamente crescente fino a quando un obiettivo specifico è raggiunto. Ciò richiede che alcuni parametri siano identificati presto e seguiti nel tempo e che un valore di soglia per ogni parametro sia definito prima dell'inizio della terapia. Ad esempio, Hoepfer et al. hanno valutato dei pazienti sulla distanza nel test 6MW con un obiettivo maggiore di 380 m oppure su test di esercizio cardiopolmonare con un obiettivo di picco di consumo di ossigeno >10,4 mL/min/kg e picco di pressione arteriosa sistolica >120 mmHg durante l'esercizio; i pazienti sono stati valutati a intervalli da 3 a 6 mesi e il trattamento è stato aumentato nel corso del tempo per raggiungere questi parametri con una terapia anche 3 volte superiore, se necessario.⁶² Tale strategia è stata associata con tassi di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni del 93,0, 83,1 e 79,9%, rispettivamente, che era significativamente migliore rispetto a un gruppo di controllo storico. La pratica di utilizzare regimi multifarmaco per i pazienti con IPA e sintomi refrattari che non raggiungono gli obiettivi di trattamento prespecificati è un campo di ricerca attivo.

Quali sono gli obiettivi della terapia oggi?

Anche se gli studi principalmente osservazionali menzionati in precedenza non consentono conclusioni definitive, gli obiettivi ragionevoli della terapia includono quanto segue:⁶³

- classe funzionale New York Heart Association (NYHA) (classe funzionale WHO) modificata: I o II
- ecocardiografia/RMC: dimensione e funzionalità del ventricolo destro normale o quasi normale
- emodinamica: normale funzionalità ventricolare destra (pressione atriale destra <8 mmHg e indice cardiaco da >2,5 a 3,0 L/min/m²)
- distanza nel test 6MW da >380 a 440 m (potrebbe non essere sufficientemente aggressivo)
- test da sforzo cardiopolmonare: picco VO₂ >15 mL/min/kg e VE/VCO₂ (ventilazione al minuto-pendenza di produzione di anidride carbonica; EqCO₂) <45 L/min
- livello BNP: "normale"

I pazienti che raggiungono questi parametri, non importa quale terapia specifica o approccio è utilizzato, sembrano avere una prognosi migliore di quelli che non raggiungono questi obiettivi. Un approccio più aggressivo alla terapia orientata agli obiettivi può aiutarci a spostare le curve di sopravvivenza più a destra.

Nonostante le molte osservazioni che sostengono il raggiungimento di tali obiettivi, molti pazienti a oggi sono ben lungi da raggiungerli. Ad esempio, circa il 60% di pazienti di classe funzionale III e il 50% di pazienti di classe funzionale IV nel registro REVEAL non vengono trattati con una prostaciclina nonostante non siano obiettivi di classe funzionale I o II.⁶⁴ I fattori determinanti sono la mancanza di volontà del paziente e la riluttanza del medico a procedere con una terapia più aggressiva.

Raccomandazioni per la rivalutazione sono fornite nel documento del 2009 ACCF/AHA basato sul consenso di esperti di IPA e si fondano sulla valutazione di routine di importanti indicatori prognostici come la classe funzionale WHO, la distanza nel test 6MW e i parametri ecocardiografici ed emodinamici (Tab. 74.4). Nella maggior parte dei casi, gli obiettivi della terapia includono miglioramenti della classe funzionale I o II, della distanza nel test 6MW >400 m (considerando fattori demografici) e della funzionalità ventricolare destra normale o quasi normale, valutata mediante ecocardiografia o emodinamica invasiva.

Gruppo 2. Iipertensione polmonare causata da malattia del cuore sinistro

Definizione

La malattia del cuore sinistro è probabilmente la causa più frequente di IP. Il fattore chiave emodinamico che differenzia il gruppo 2 di IP dagli altri è l'aumento della pressione nel riempimento del cuore sinistro, la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare. La disfunzione ventricolare o valvolare del cuore sinistro può causare ipertensione atriale sinistra cronica, con la trasmissione passiva a ritroso di questa pressione al sistema vascolare polmonare che porta all'IP. Più comunemente, il gradiente transpolmonare è normale (<12

mmHg) e la RVP è normale o quasi normale (<3 unità Wood). L'ipertensione venosa polmonare può essere una conseguenza di una disfunzione ventricolare sinistra, di una valvulopatia mitralica o aortica, di una cardiomiopatia, di cor triatriatum e di una malattia pericardica. Sebbene la stenosi mitralica è stata una causa comune di ipertensione venosa polmonare decenni fa, l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata è attualmente una causa comune di ipertensione venosa polmonare (Cap. 27). Si presume che il meccanismo di entrambi sia simile. In particolare, un aumento cronico della pressione nel riempimento diastolico del cuore sinistro provoca una trasmissione passiva della pressione al sistema venoso polmonare. Nella maggior parte dei casi questo si traduce in un aumento passivo della pressione arteriosa polmonare. In un sottogruppo di pazienti, una vasocostrizione reattiva nel letto polmonare arterioso aumenta la pressione arteriosa polmonare al di là di quanto ci si aspetti dal solo aumento della pressione atriale sinistra. Questa risposta "a caldo" o "sproporzionata" può essere correlata alla durata e alla gravità della malattia nel cuore sinistro o ad altri fattori di predisposizione genetica o che devono ancora essere identificati. La presenza di IP nel contesto sia della disfunzione sistolica ventricolare sinistra sia dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata fa presagire una prognosi infausta.

Anatomia patologica e fisiopatologia. Cambiamenti vascolari primari o patognomonici nella parete arteriosa possono essere assenti nel gruppo 2 di IP. Il rimodellamento capillare e arterioso si sviluppa a causa di trasmissione passiva che aumenta la pressione venosa polmonare. Le alterazioni patologiche sono caratterizzate da allargamento e ispessimento delle vene polmonari, dalla dilatazione polmonare capillare, da edema interstiziale, da emorragia alveolare e dall'allargamento dei vasi linfatici e dei linfonodi. Le arterie polmonari distali possono essere influenzate da ipertrofia mediale e fibrosi intimale.

La gravità dell'IP dipende, in parte, dalla contrattilità del ventricolo destro. In presenza di un normale ventricolo destro, un aumento della pressione atriale sinistra si traduce inizialmente in una diminuzione della RVP e del gradiente di pressione attraverso i polmoni a causa della distensione dei piccoli vasi e del reclutamento di canali vascolari aggiuntivi, o entrambi. Con un ulteriore aumento della pressione atriale sinistra, la pressione arteriosa polmonare aumenta così come la pressione venosa polmonare cosicché, a parità di flusso sanguigno polmonare, il gradiente di pressione tra l'arteria e le vene polmonari e la RVP rimangono costanti. Quando la pressione venosa polmonare si avvicina o supera i 25 mmHg su base cronica, può verificarsi un aumento sproporzionato della pressione arteriosa polmonare, con un aumento del gradiente di pressione tra l'arteria e le vene polmonari mentre il flusso sanguigno polmonare rimane costante o diminuisce. Questo è indicativo di un aumento della RVP causata in parte da vasocostrizione arteriosa polmonare. Alcuni pazienti possono avere una predisposizione genetica in cui la pressione venosa polmonare cronicamente elevata funge da innesco per lo sviluppo di cambiamenti strutturali simili a quelli trovati nell'IPAH. L'IP marcata reattiva con pressione arteriosa polmonare sistolica >80 mmHg si verifica in meno di un terzo dei pazienti la cui pressione polmonare venosa è >25 mmHg, che suggerisce un ampio spettro di reattività vascolare polmonare ad aumenti cronici della pressione venosa polmonare. I meccanismi molecolari coinvolti nella RVP elevata non sono chiari.

Anche se il ventricolo destro può inizialmente adattarsi al postcarico elevato con ipertrofia, in ultima analisi, potrebbe progredire a una dilatazione della camera, a una incapacità funzionale della tricuspide e a una disfunzione ventricolare destra. Il ventricolo destro è la vittima finale di questi cambiamenti vascolari polmonari e un fenotipo comune di ipertensione venosa polmonare in fase terminale è il fallimento del ventricolo destro con congestione venosa sistemica, disfunzione renale e ascite. Eventualmente, la riduzione della gittata del ventricolo destro può portare a un riempimento insufficiente del ventricolo sinistro e, a volte, una diminuzione paradossale della pressione di incuneamento dell'arteria polmonare.

Diagnosi. L'IP come conseguenza della disfunzione sistolica ventricolare sinistra, valvulopatia aortica e mitralica, e cor triatriatum è spesso riconosciuta a causa dei pattern clinici ed ecocardiografici distinti di questi fenotipi. Il riconoscimento dell'IP come risultato dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata è più impegnativo e infatti l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata è comunemente scambiata per IPAH. La **Tabella 74.5**

TABELLA 74.5 Elementi distintivi dell'ipertensione polmonare arteriosa a confronto con l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata

CARATTERISTICHE	IPA MOLTO PROBABILE	HFpEF MOLTO PROBABILE
Età	Più giovani	Più anziani
Condizioni di comorbidità – DM, HTN, CAD, obesità (sindrome metabolica)	Spesso assenti	Spesso presenti in associazione multipla
Sintomi – PND, ortopnea	Spesso assenti	Spesso presenti
Esame cardiaco	Getto del VD, P ₂ , rumoroso, soffio di TR	Impulso del VS prolungato, LS4
Rx del torace	Campi polmonari chiari	Congestione polmonare vascolare, effusione pleurica, edema polmonare
TC del torace	Spesso polmoni "puliti"	Pattern di perfusione a mosaico, opacità ground-glass consistenti con edema cronico interstiziale
ECG	RAD, RVE	LAE, LVE, fibrillazione atriale, nessun RAD
Peptidi natriuretici	Spesso elevati	Spesso elevati
Eco – LAE, IVS	Assenti	Spesso presenti
Eco – disfunzione diastolica	Grado 1 comune	Gradi 2, 3 comuni
Eco – ventricolo destro	Spesso dilatato, può condividere l'apice	Spesso normale, leggermente dilatato
Eco – effusione pericardica	Talvolta	Rara

CAD = coronaropatia; DM = diabete mellito; eco = ecocardiografia; HFpEF = insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata; HTN = ipertensione; IVS = ipertrofia del ventricolo sinistro; LAE = dilatazione dell'atrio destro; LS4 = quarto rumore del cuore sinistro; LVE = dilatazione del ventricolo sinistro; PND = dispnea notturna parossistica; RAD = deviazione dell'asse destro; RVE = dilatazione del ventricolo destro; TR = rigurgito della tricuspide; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.

mette in evidenza alcune delle caratteristiche che possono aiutare a distinguere l'IP causata da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata dal gruppo 1 di IPA. I pazienti con IP causata da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata tendono a essere più anziani rispetto ai pazienti con IPA del gruppo 1 e spesso hanno più condizioni di comorbidità, come ipertensione sistemica, diabete, malattia delle arterie coronarie e obesità. Anche se la dispnea da sforzo è spesso il disturbo principale in entrambi i gruppi, ortopnea e dispnea parossistica notturna sono più specifici per l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. L'imaging del torace può fornire la prova di elevata pressione di riempimento del cuore sinistro. La congestione vascolare polmonare o l'edema interstiziale possono essere presenti alla radiografia. La TC del torace spesso rivela un pattern a mosaico della perfusione e opacità a vetro smerigliato coerenti con edema interstiziale cronico. Indizi elettrocardiografici che evidenziano l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata includono l'allargamento ventricolare sinistro, la dilatazione atriale sinistra e la fibrillazione atriale. Spesso, i referti elettrocardiografici non riportano alcun allargamento del ventricolo destro. I reperti ecocardiografici suggestivi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata comprendono la dilatazione atriale sinistra, l'ipertrofia ventricolare sinistra, e gli indici Doppler di disfunzione diastolica, anche se la disfunzione diastolica di grado 1 è comune nell'IPA di gruppo 1. In generale, la dilatazione atriale e ventricolare destra e il movimento del setto interventricolare coerente con la pressione ventricolare destra e il sovraccarico di volume sono molto più evidenti nell'IPA di gruppo 1.

Anche se i fattori clinici elencati in precedenza forniscono informazioni utili per differenziare l'IP nel contesto di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata dall'IPA del gruppo 1, test invasivi di emodinamica sono necessari per la diagnosi definitiva. Per fare la diagnosi di IPA, la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare o la PTDVS deve essere <16 mmHg. Se un tracciato di pressione di incuneamento dell'arteria polmonare ideale non può essere ottenuto, la PTDVS dovrebbe essere misurata direttamente. Se un paziente con molte caratteristiche di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata ha pressione di incuneamento dell'arteria polmonare o PTDVS <16 mmHg, dovrebbero essere considerate della manovre provocatorie. Ad esempio l'esercizio è comunemente usato. I pazienti spesso riferiscono sintomi di dispnea con l'esercizio fisico, durante il quale l'aumento della frequenza cardiaca e una riduzione del tempo di riempimento diastolico può aumentare la pressione di riempimento del cuore sinistro e, di conseguenza, la pressione arteriosa polmonare. Il carico salino è frequentemente usato nei laboratori che non hanno la possibilità di effettuare test da sforzo. Un aumento della pressione di incuneamento dell'arteria polmonare in un paziente sottoposto a test con vasodilatatore con i farmaci tipici usati nell'IPA del gruppo 1 dovrebbe sollevare il sospetto di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata.

Sono stati descritti due profili emodinamici comuni in questi pazienti. Alcuni pazienti avranno un aumento della pressione arteriosa polmonare con solo un minimo aumento del gradiente transpolmonare (mPAP – pressione di incuneamento dell'arteria polmonare) a causa dell'aumento passivo della pressione polmonare arteriosa necessaria per superare la resistenza aumentata a valle. Un ventricolo destro conservato deve generare alta pressione sistolica per garantire un adeguato flusso di sangue attivo in questi pazienti, e quindi gradi moderati di IP non sono solo caratteristici, ma anche desiderabili. Altri pazienti avranno una vasocostrizione polmonare reattiva conseguente ai marcati aumenti della pressione arteriosa polmonare oltre a quanto necessario per mantenere la gittata cardiaca. Questi pazienti sono spesso caratterizzati da una marcata elevazione della pressione diastolica nell'arteria polmonare. Questo è stato ampiamente studiato in pazienti con stenosi mitralica ma è meno ben caratterizzato nei pazienti con disfunzione diastolica ventricolare.

Trattamento

Il trattamento del gruppo 2, ipertensione venosa polmonare, deve essere sempre focalizzato sulla causa sottostante. In molti pazienti, una riduzione della pressione di riempimento del cuore sinistro comporta una riduzione della pressione arteriosa polmonare. L'accento dovrebbe essere posto sul controllo della pressione del sangue, della gestione dei volumi e la regolamentazione del sodio. Comorbidità come l'obesità, il diabete e l'apnea ostruttiva del sonno devono essere sempre tenute in considerazione. La fibrillazione atriale non è ben tollerata in questi pazienti, e dovrebbe essere fatto ogni tentativo di mantenere il ritmo sinusale. Nessuna terapia specifica per la cura dell'IPA è attualmente approvata per il trattamento dell'ipertensione venosa polmonare. Nel contesto di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, il trattamento sia con prostanoidi sia con antagonisti dei recettori dell'endotelina è stato studiato ma non è stato trovato nessun beneficio, anzi tali farmaci potrebbero anche essere nocivi.

Recentemente l'uso di inibitori della PDE5 per la cura dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata ha dato frutti positivi. Uno studio controllato randomizzato in un unico centro, per l'utilizzo di sildenafil in 54 soggetti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata e IP (pressione arteriosa sistolica polmonare >40 mmHg) ha dimostrato che il trattamento cronico (1 anno) porta a una riduzione della dilatazione ventricolare destra, a una maggiore funzionalità contrattile del ventricolo destro e a miglioramenti nelle misurazioni degli scambi gassosi alveolo-capillare.⁶⁵ Tuttavia, un trial multicentrico randomizzato controllato su 216 pazienti stabili con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata non ha trovato alcuna differenza nell'obiettivo primario di cambiamento nel consumo massimo di ossigeno tra quelli trattati con sildenafil rispetto a quelli trattati con placebo.⁶⁶ Non ci sono state differenze anche negli obiettivi clinici secondari. Questo studio non ha portato alcun beneficio per i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata e IP più grave, ma ulteriori studi in questo sottogruppo possono essere giustificati.

Gruppo 3. Ipertensione polmonare causata da malattie croniche respiratorie

L'IP è una complicanza frequente delle malattie respiratorie croniche come la BPCO⁶⁷ e la fibrosi polmonare interstiziale (IPF).⁶⁸ Anche se spesso moderato, l'IP ha un impatto sulla capacità funzionale e la sopravvivenza in questi pazienti. L'IP deve essere sospettata quando i pazienti presentano segni di insufficienza cardiaca destra e quando la dispnea e/o una grave ipossiemia non possono essere spiegate dalla gravità della compromissione della funzionalità polmonare. I pazienti con IP che sono ipossiemicici devono essere trattati secondo le linee guida per la gestione di queste malattie respiratorie e devono essere considerati per il trapianto di polmone quando appropriato. L'impatto dell'IP sulla capacità di esercizio e sui risultati è più significativo in una minoranza di pazienti con mPAP >35 mmHg. Tali pazienti con malattia vascolare polmonare più grave hanno una sopravvivenza molto limitata e dovrebbero essere indirizzati a un centro esperto per l'IP per una valutazione e una gestione completa.

Epidemiologia e storia naturale dell'ipertensione polmonare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

Una migliore comprensione delle conseguenze delle malattie polmonari croniche sulla circolazione polmonare è stata possibile fin dalla fine del 1940, con la dimostrazione della vasocostrizione polmonare ipossica e le prime misurazioni emodinamiche negli esseri umani malati. Le malattie respiratorie croniche gravi causano ipossia alveolare, che a sua volta provoca l'IP come risultato della vasocostrizione polmonare in corso e del rimodellamento. L'IP aumenta il lavoro del ventricolo destro, portando quindi all'allargamento del ventricolo destro (ipertrofia e dilatazione) ed eventualmente con conseguente disfunzione del cuore destro e insufficienza cardiaca. Poiché l'ipossia alveolare è una causa importante di IP nei pazienti con grave ipossiemia cronica (PaO₂ <55-60 mmHg), in questi soggetti è raccomandata l'ossigenoterapia a lungo termine.

Lo studio del decorso clinico dell'IP nei pazienti con BPCO mostra che la sua progressione è lenta e la mPAP può rimanere stabile per lunghi periodi. In uno studio in cui sono stati osservati 93 pazienti per un periodo da 5 a 12 anni, i cambiamenti nella mPAP erano piuttosto piccoli (+0,5 mmHg/anno, con evoluzione simile della mPAP nei pazienti con o senza IP iniziale). In un altro studio sul decorso clinico dell'IP in 131 pazienti con BPCO stabile, l'evoluzione dell'emodinamica polmonare è stata valutata eseguendo due RHC in un intervallo di tempo medio di 6,8 ± 2,9 anni. All'inizio tutti i pazienti avevano una mPAP a riposo <20 mmHg. Alla seconda RHC, 33 pazienti hanno avuto una mPAP a riposo >20 mmHg, ma questo aumento era generalmente lieve. I pazienti nei quali la mPAP era >20 mmHg durante la seconda RHC avevano all'inizio dello studio una maggiore mPAP a riposo e un valore significativamente più basso a riposo di PaO₂. L'analisi di regressione logistica ha mostrato che la mPAP a riposo era un predittore indipendente all'inizio dello studio per un successivo sviluppo di mPAP >20 mmHg. Inoltre, i pazienti con BPCO che sviluppavano elevati valori di mPAP (>20 mmHg) avevano un significativo peggioramento della PaO₂, mentre la media di PaO₂ rimaneva stabile nei rimanenti pazienti. Pertanto, la progressione della mPAP nel tempo nei pazienti con BPCO e ipossiemia da lieve a moderata è in genere lenta.

Dati consistenti sulla prevalenza di IP in grandi popolazioni di pazienti con BPCO di ogni livello di gravità sono difficili da produrre a causa della scarsa sensibilità dello screening ecocardiografico per la BPCO, della mancanza di analisi sistematica RHC in grandi coorti di pazienti e della solita attenzione su particolari sottogruppi di pazienti. Tuttavia, è chiaro che l'IP grave (definita come mPAP >40 mmHg) è rara nei pazienti con BPCO. Al contrario, aumenti moderati di mPAP nei pazienti con BPCO sono più comuni. In epoca moderna (quando l'ossigenoterapia a lungo termine era ampiamente disponibile), lo studio National Emphysema Treatment Trial ha riportato una mPAP di 26,3 ± 5,2 mmHg in una serie di 120 pazienti con grave enfisema. Un'altra analisi dei pazienti con BPCO grave che erano candidati per la chirurgia di riduzione del volume polmonare o per il trapianto polmonare ha dimostrato che il 36,7, il 9,8 e il 3,7% dei pazienti hanno avuto rispettivamente una mPAP di 26-35 mmHg, di 36-45 mmHg e >45 mmHg. In

questo studio, la mPAP risulta essere inversamente correlata con la PaO₂. Una analisi cluster ha suggerito l'esistenza di quattro gruppi di pazienti: (1) pazienti con volume espiratorio forzato moderatamente abbassato in 1 secondo (FEV₁) e PaO₂ e un livello normale di mPAP; (2) pazienti con grave ostruzione delle vie aeree, moderata ipossiemia, e IP; (3) pazienti con grave ostruzione delle vie aeree, grave ipossiemia ed elevata mPAP; e (4) pazienti con moderata ostruzione delle vie aeree che contrasta con una IP da moderata a grave e grave ipossiemia. Quando confrontato con gli altri gruppi, l'ultimo gruppo di pazienti è stato caratterizzato da un elevato FEV₁, un PaO₂ più basso e un livello più elevato di mPAP. Inoltre, la PaO₂ era significativamente inferiore rispetto agli altri gruppi, suggerendo una componente vascolare polmonare più pronunciata. In accordo con questi dati, solo 27 di una serie di 998 pazienti con BPCO avevano una grave IP come suggerito da una mPAP >40 mmHg. È interessante notare che 16 di questi 27 pazienti avevano un'altra causa di IP. Infatti, i pazienti con BPCO possono avere condizioni di comorbilità gravi che possono favorire una IP precapillare o postcapillare, tra cui cardiopatia sistolica e diastolica del cuore sinistro, ipertensione polmonare tromboembolica cronica, ipertensione portale, disturbi respiratori legati al sonno e esposizione a farmaci che possono indurre l'IPA. I restanti 11 (1,1%) pazienti avevano la BPCO come unica causa di IP, con una mPAP media di 48 mmHg. Questi pazienti con grave IP avevano un insolito modello di anomalie cardiopolmonari costituite da ostruzione delle vie aeree da lieve a moderata, grave ipossiemia, ipocapnia e una diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). In questi pazienti, la dispnea da sforzo era più grave e la sopravvivenza era più breve rispetto ai soggetti con BPCO sotto controllo.

In alcune situazioni, come l'esercizio fisico, il sonno e le riacutizzazioni, l'IP può essere più problematica. In primo luogo, la mPAP può aumentare con l'esercizio fisico nei pazienti con BPCO avanzata. Infatti, la RVP non diminuisce con l'esercizio fisico nei pazienti con BPCO grave (come invece succede negli individui sani). Pertanto, un aumento della gittata cardiaca con l'esercizio induce un aumento della mPAP e può contribuire a limitare l'esercizio. Inoltre, alcuni dati mostrano episodi di ipoventilazione alveolare e conseguente ipossia nei pazienti con BPCO; tali eventi possono contribuire alla fisiopatologia dell'IP. In terzo luogo, le riacutizzazioni della BPCO possono essere la causa di un marcato aumento della mPAP durante episodi di insufficienza respiratoria acuta. Questi cambiamenti acuti di valori di mPAP sono reversibili e correlati alla PaO₂. Tuttavia, il legame esatto tra le riacutizzazioni e l'IP nella BPCO è attualmente sconosciuto, anche se i pazienti con BPCO e IP hanno riacutizzazioni di BPCO più gravi di quelle che si verificano nei pazienti senza IP. Complessivamente, l'IP è un forte fattore prognostico nei pazienti con BPCO che sono in trattamento con ossigenoterapia a lungo termine, anche attualmente.

Patologia e fisiopatologia dell'ipertensione polmonare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'infiammazione cronica e l'ipossia alveolare, la perdita di capillari polmonari a causa di enfisema e le lesioni anche meccaniche come risultato dell'iperinflazione possono contribuire a IP secondaria a BPCO. Studi patologici sostengono il concetto che il rimodellamento polmonare arterioso, la riduzione del numero di vasi polmonari a causa di enfisema e la trombosi polmonare contribuiscono all'IP cronica in pazienti con BPCO. Studi postmortem hanno dimostrato la muscolarizzazione della resistenza delle piccole arterie polmonari, che si può estendere fino ai vasi periferici che normalmente non sono muscolarizzati. L'ispessimento della media e i cambiamenti intimali sono comuni nella BPCO, ma nessuna lesione complessa plessiforme descritta nell'IPA è stata trovata in questi studi. Inoltre, i processi infiammatori sono stati rilevati nelle arterie polmonari e nelle vie aeree distali di questi pazienti, così come nei fumatori senza IP. L'infiammazione vascolare polmonare attualmente è considerata avere un ruolo chiave in altre malattie vascolari polmonari come l'IPA e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica e potrebbe anche svolgere un ruolo nell'IP complicando il corso della BPCO.

Diagnosi dell'ipertensione polmonare nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. La diagnosi di IP nei pazienti con BPCO è difficile perché è difficile differenziare i segni di IP dalla comorbilità della malattia polmonare e altre possibili complicazioni cardiovascolari, come la cardiopatia sistolica o diastolica del lato sinistro. Sintomi come mancanza di respiro e fatica sono aspecifici. Nell'era dell'ossigenoterapia a lungo termine, i segni di insufficienza cardiaca



ca destra sono rari nella BPCO tranne durante le gravi riacutizzazioni o nei casi più gravi. L'edema periferico può anche avere altre cause di insufficienza cardiaca destra. È importante eseguire test semplici come la radiografia del torace, l'elettrocardiogramma, la spirometria, la pletismografia, DLCO e l'emogasanalisi, anche se non consentono una previsione accurata di diagnosi di IP. Tuttavia, essi sono utili per suscitare il sospetto di IP. In effetti, quando una grave dispnea da sforzo e/o una grave ipossiemia non si spiega con la gravità della BPCO, è di grande importanza studiare se i sintomi potrebbero essere dovuti a una condizione di comorbilità come l'IP. Analogamente, una inaspettata distanza corta nel test 6MW e una grave desaturazione dovrebbero suscitare il sospetto di IP. Nei pazienti con BPCO e grave IP, il test da sforzo cardiopolmonare ottimale incrementale mostra un pattern, anche osservato nell'insufficienza cardiaca cronica, caratterizzato da bassissimo lavoro ottimale, una più grande riserva ventilatoria al picco di esercizio, e una più bassa PaO₂ di fine espirazione rispetto ai pazienti con BPCO e nessuna o da lieve a moderata IP. Biomarcatori come il BNP, quando elevati, non distinguono l'insufficienza cardiaca del cuore sinistro da quella del cuore destro e può essere normale nei pazienti con lieve o moderata IP. L'ecocardiografia Doppler è un interessante strumento non invasivo per lo screening dell'IP e per valutare la funzionalità del cuore sinistro. Tuttavia, la sua sensibilità e la sua specificità sono ottimali nei pazienti con BPCO. Quindi i risultati normali nell'ecocardiografia Doppler potrebbero non essere sufficienti per escludere la diagnosi di IP se è clinicamente sospettata. Inoltre, l'IP non può essere diagnosticata sulla base di ecocardiografia Doppler. Infatti, la procedura diagnostica "gold standard" per la diagnosi di IP è la RHC. Come discusso in precedenza, la RHC non solo permetterà la diagnosi di IP precapillare ma valuterà anche la sua gravità emodinamica ed escluderà una componente postcapillare. In questa fase è essenziale sottolineare l'importanza dello screening per patologie concomitanti quali la cardiopatia del cuore sinistro, i disturbi respiratori legati al sonno, l'embolia polmonare e la malattia polmonare interstiziale, che possono contribuire ai risultati clinici.

Trattamento dell'ipertensione polmonare nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Ottimizzare la cura della BPCO, tra cui naturalmente smettere di fumare, è il primo passo per la gestione della malattia. Oltre a questo, l'ossigenoterapia a lungo termine è la pietra angolare per la prevenzione e la gestione dell'IP nella BPCO e dovrebbe essere prescritta per i pazienti con BPCO e una PaO₂ <60 mmHg. L'ossigenoterapia a lungo termine ha determinato una lieve diminuzione della mPAP nei pazienti trattati per più di 18 ore/die nello studio NOTT, ma l'ossigenoterapia notturna (da 10 a 12 ore/die) non ha migliorato la mPAP. Pertanto, l'ossigenoterapia a lungo termine può stabilizzare, attenuare, e talvolta invertire l'IP nei pazienti con BPCO.

I tentativi di curare i pazienti con BPCO e comorbilità di IP con vasodilatatori quali i calcio-antagonisti si sono rivelati deludenti in quanto l'inibizione della vasocostrizione ipossica porta a effetti deleteri sulla scambio di gas. La recente dimostrazione che i pazienti con IPA beneficiano dal trattamento cronico con diverse classi di farmaci come i derivati della prostaciclina, antagonisti dei recettori dell'endotelina e inibitori della PDE5 ha sollevato l'interesse a utilizzare questi farmaci in pazienti con BPCO e IP. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che questi farmaci hanno anche effetti deleteri sulla scambio di gas. Sulla base di osservazioni coerenti che i vasodilatatori polmonari non offrono alcun beneficio clinico per i pazienti con BPCO e IP, le linee guida non raccomandano tali terapie e sottolineano la necessità di studi ulteriori randomizzati e controllati in questa area.

Se ammissibile, il trapianto polmonare deve essere preso in considerazione in pazienti con BPCO e IP. In un'analisi retrospettiva di 409 pazienti con BPCO in stadio terminale (FEV₁ media di 23 ± 7%) sottoposti a valutazione per il trapianto di polmone, Andersen et al.⁶⁹ hanno dimostrato che l'IP precapillare era presente nel 36% dei pazienti (13% aveva postcapillari IP). Come riportato da molti altri gruppi, l'IP precapillare era da lieve a moderata nella maggior parte dei pazienti, e solo l'1,5% ha avuto una mPAP >40 mmHg. È interessante notare che l'IP è stata associata con una sopravvivenza più ridotta nei pazienti con BPCO, ma non ha influenzato la sopravvivenza dopo trapianto polmonare, mettendo così in luce il fatto che l'IP deve essere considerata un parametro importante nei pazienti con BPCO che sono candidati per il trapianto di polmone.

Ipertensione polmonare in altre malattie respiratorie croniche

L'IP è una complicanza frequente e grave di malattie polmonari interstiziali, come la fibrosi polmonare interstiziale e la sindrome da fibrosi-enfisema polmonare combinati.⁷⁰ Bisogna segnalare che l'IP che si verifica in altre patologie respiratorie come la sarcoidosi,⁷¹ l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans,⁷² e la linfangioleiomiomatosi⁷³ viene classificata nel gruppo di IP con cause multiple o sconosciute. Quando presente, l'IP ha un impatto drammatico sulla morbilità e la sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare interstiziale. Nonostante i recenti progressi terapeutici (compresi il pirfenidone e il nintedanib, che riducono il tasso di declino della funzionalità polmonare nei pazienti con malattia lieve o moderata), la gestione della fibrosi polmonare interstiziale rimane in gran parte da scoprire a causa di una progressione inarrestabile per insufficienza respiratoria e morte dopo una media di soli 3 anni dal momento della diagnosi. L'IP precapillare è comune nei pazienti con fibrosi polmonare interstiziale avanzata, con una prevalenza dal 32 al 46% sottoposti a RHC durante la valutazione per il trapianto di polmone. La gravità emodinamica dell'IP in questo contesto è di solito lieve (mPAP <35 mmHg), anche se dal 2 al 10% dei pazienti hanno valori di mPAP >35 mmHg. In questi pazienti l'IP è associata a dispnea marcata, ridotta capacità di esercizio (come misura della distanza nel test 6MW e del picco di consumo di ossigeno durante il test da sforzo cardiopolmonare), DLCO inferiore, maggiore fabbisogno di ossigeno e ridotta sopravvivenza. In soggetti con insufficienza funzionale moderata, la prevalenza di IP è più bassa. In una recente serie di pazienti sottoposti a sistematica RHC per la valutazione iniziale di fibrosi polmonare interstiziale, l'IP era presente nel 14,9%, e mPAP >35 mmHg è stata trovata nel 5%, dimostrando così che l'IP si può sviluppare in precedenza in alcuni pazienti. Come nella BPCO, la frequenza di IP aumenta la presenza di patologie associate, tra cui apnea ostruttiva del sonno, malattia tromboembolica venosa e disfunzione ventricolare sinistra, o l'inizio della sindrome da fibrosi-enfisema polmonare combinati. L'approccio terapeutico principale è quello di correggere l'ipossiemia con ossigeno supplementare, ove opportuno, e prendere in considerazione il trapianto di polmone quando non è controindicato per età o patologie concomitanti.

Come nella BPCO, la patogenesi dell'IP nei pazienti con fibrosi polmonare interstiziale non si limita alla vasocostrizione ipossica polmonare. Infatti, l'emodinamica polmonare non si correla con la compromissione della funzionalità polmonare in questo contesto e il supplemento di ossigeno raramente fa regredire l'IP in pazienti con malattie polmonari interstiziali e soprattutto con fibrosi polmonare interstiziale. Insieme con l'ipossia, la distruzione del parenchima polmonare, le intrinseche anomalie vascolari polmonari, l'alterazione nelle citochine e altri mediatori, le lesioni microvascolari ed eventualmente l'autoimmunità contribuiscono collettivamente al rimodellamento vascolare polmonare nella fibrosi polmonare interstiziale.

Nel complesso, è diventato chiaro che la gestione convenzionale della fibrosi polmonare interstiziale sottostante, compreso l'ossigeno supplementare, non affronta la questione dell'IP associata. Le terapie per l'IPA sono state testate per migliorare i risultati clinici e l'emodinamica nell'IP secondaria alla fibrosi polmonare interstiziale. Attualmente, gli studi disponibili sono stati piuttosto deludenti a causa del basso numero di pazienti studiati, la caratterizzazione clinica ed emodinamica dei pazienti non incisiva e la preoccupazione che i vasodilatatori possano contribuire al peggioramento degli scambi gassosi attraverso l'inibizione della vasocostrizione polmonare ipossica. Lo studio della rete NIH IPF sul sildenafil ha valutato pazienti con fibrosi polmonare interstiziale e DLCO <35% del previsto (e quindi sono stati inclusi alcuni pazienti con IP associata, anche se non confermata da RHC). Questo studio è stato negativo per l'obiettivo primario di una variazione del 20% nella distanza nel test 6 MW. In un'analisi post hoc esplorativa, il piccolo gruppo di pazienti con evidenza ecocardiografica di disfunzione ventricolare destra ha avuto una reazione più positiva al trattamento in quanto è stato dimostrato un miglioramento maggiore della capacità di esercizio e di

qualità di vita. Tuttavia, l'analisi post hoc di una prova negativa non può essere considerata una prova convincente. Inoltre, l'ipossiemia osservata ha confermato che la terapia con il vasodilatatore può avere effetti deleteri sullo scambio di gas nella fibrosi polmonare interstiziale. Sono assolutamente necessari ulteriori ampi studi randomizzati, controllati con placebo per determinare se la terapia IPA possa essere di beneficio in alcuni di questi pazienti con IP e malattie respiratorie correlate senza la controindicazione di un rischio significativo per il peggioramento dell'ossigenazione.

Gruppo 4. Iipertensione polmonare tromboembolica cronica

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è una patologia comune che fa parte delle diverse manifestazioni dell'IP ma che è curabile con la chirurgia.⁷⁴ La definizione di ipertensione polmonare tromboembolica cronica si basa sui referti dopo almeno 3 mesi di terapia efficace anticoagulante (per discriminare la malattia cronica da quella acuta). Tali risultati includono l'IP precapillare e almeno un difetto di perfusione segmentaria rilevata attraverso la scansione del polmone, o con una angio-TC multidetettore, e/o con angiografia polmonare. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è causata da un'ostruzione cronica delle principali arterie polmonari a seguito di un'embolia polmonare. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica si verifica in un numero da 3 a 30 individui per milione all'anno e ha dimostrato di essere una complicazione a lungo termine di embolia polmonare con un'incidenza cumulativa dallo 0,1 al 9,1% entro 2 anni dopo un evento sintomatico. Questi ampi margini di errore sono causati da una prevenzione continuamente rimandata, da una scarsità di sintomi precoci, e dalla difficoltà nel distinguere correttamente un'embolia polmonare acuta che riveli una pre-esistente ipertensione polmonare tromboembolica cronica da un evento tromboembolico venoso iniziale di solito causale. Nel registro internazionale dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica, è stata osservata una storia clinica di tromboembolismo venoso acuto in tre quarti dei pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica ed è un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica se confrontato con l'IPAH. Tuttavia, un certo numero di casi può essere originato da tromboembolismo venoso asintomatico. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica sembra essere principalmente causata da tromboembolismo venoso polmonare, invece che da trombosi vascolare polmonare primaria in situ. Fattori protrombotici quali un'anticoagulazione inadeguata, un trombo di grande massa con ulteriori residui e varie recidive possono contribuire allo sviluppo della malattia. Tuttavia, l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica non mostra il profilo di rischio classico di tromboembolismo venoso e solo alcuni fattori trombofilici specifici come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e il fattore VIII di coagulazione sono associati a essa.

Quindi una visione puramente meccanicistica dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica come una malattia causata da oblitterazione delle arterie polmonari centrali per embolia polmonare è troppo semplicistico ed è stato proposto che l'embolia polmonare possa essere seguita da un processo di rimodellamento vascolare polmonare modificato da infezione, da fenomeni immunitari, da infiammazione, da cellule progenitrici vascolari residenti o circolanti, da sostituzione dell'ormone tiroideo e dalla tendenza al peggioramento. Ipercoagulazione, globuli rossi "appiccicosi", un alto numero di piastrine e fibrinogeni sfaldati contribuiscono all'oblitterazione dei vasi maggiori nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Fattori di rischio non inerenti al plasma sono la splenectomia, lo shunt ventricolo-atriale per la terapia dell'idrocefalo e la malattia infiammatoria intestinale. Associata a un'importante ostruzione vascolare polmonare, l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è composta da malattia dei piccoli vasi polmonari (arteriopatia polmonare), che può venire originata da un alto flusso di sangue o da uno stato di alta pressione nei vasi precedentemente non toccati o essere una conseguenza di ipossia, infezione e infiammazione da condizioni associate.

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica si verifica in modo uguale in entrambi i sessi, e tutti i gruppi di età possono essere

toccati, anche se l'età media dei pazienti è di 63 anni. Inizialmente, non ci sono segni fisici che possono presupporre l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Solo negli stadi successivi della malattia si rivelano segni aspecifici di disfunzione cardiaca destra. I sintomi clinici dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica assomigliano a quelli dell'IPAH, con edema e emottisi che si verificano più spesso nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica e con sincope che è più comune nell'IPAH. Il sospetto clinico si basa su fattori di rischio e di sintomi. Anche se la TC è lo strumento per la diagnosi di embolia polmonare acuta, la scintigrafia polmonare di ventilazione-perfusione è ancora la principale modalità di studio per immagini per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Criteri per la diagnosi di ipertensione polmonare tromboembolica cronica attraverso una scansione ventilazione-perfusione sono almeno un difetto su mezzo segmento. Le potenziali insidie sono piccoli difetti corrispondenti o anomalie di perfusione non segmentale come succede nell'IPA e nella malattia polmonare veno-occlusiva. Nei pazienti con grandi trombi centrali e IPA associata a CHD o in quelli con aneurismi arteriosi polmonari, i difetti di perfusione in genere rimangono non segmentali. La RHC dimostrerà l'IP precapillare. La RVP è un buon prognostico per i candidati chirurgici. La concomitante malattia polmonare dei piccoli vasi è invece un segno di esito chirurgico non ottimale nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. L'angio-TC con mezzo di contrasto, anche attraverso le tecniche di rendering tridimensionali, raffigura le reti e le bande delle arterie polmonari, le irregolarità della parete, le stenosi, gli aneurismi e le ostruzioni vascolari complete, così come i collaterali bronchiali. La TC ad alta risoluzione del torace evidenzia la malattia parenchimale di comorbilità (come l'enfisema, la bronchite o la malattia polmonare interstiziale), così come infarti polmonari. Possono essere rilevate disuguaglianze di perfusione che si manifestano come un pattern parenchimale a mosaico. La fase finale del percorso diagnostico è la classica angiografia polmonare a lato selettivo nelle proiezioni anteroposteriore e laterale allo scopo di confermare la diagnosi, valutare il coinvolgimento più prossimale, e valutare la complessità e l'accessibilità chirurgica.

La chirurgia è il trattamento di scelta per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. A differenza dell'embolectomia, l'endoarteriectomia polmonare crea un piano chirurgico attraverso lo strato mediale dell'arteria polmonare con il paziente in ipotermia profonda e arresto circolatorio. Secondo le specifiche chirurgiche, si distinguono quattro tipi anatomici di ipertensione polmonare tromboembolica cronica: tipo 1, malattia che coinvolge le principali arterie polmonari e quelle del lobo con trombi rossi sovrapposti a ostruzioni bianche (~25% dei casi); tipo 2, malattia composta da ispessimento intimale e fibrosi prossimale delle arterie segmentali (~40% dei casi); tipo 3, malattia con fibrosi, tessitura intimale e ispessimento confinato alle arterie distali segmentali e subsegmentali (~30% dei casi); e tipo 4, malattia definita da una microscopica vasculopatia distale arteriolare senza trombo visibile (<5% dei casi). Il tipo 4 non è operabile. I criteri generali di interoperabilità includono le classi funzionali NYHA II, III o IV; RVP preoperatoria >300 dyne·s·cm⁻⁵; l'accessibilità chirurgica di trombi nelle arterie polmonari principali, del lobo o segmentali, con un rapporto ragionevole di gravità emodinamica; assenza di patologie concomitanti gravi; e il consenso del paziente. L'età avanzata di per sé non è una controindicazione alla chirurgia. Un problema difficile nella valutazione preoperatoria dei pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica è la definizione della portata della malattia dei piccoli vasi. I pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica e difetti nel livello principale, a livello di lobo o segmentale prossimale hanno una malattia prossimale e sono più adatti per un intervento chirurgico. Al contrario, i pazienti con IP significativa ma con ostruzione piccola o assente non sono considerati dei buoni candidati per la chirurgia. Quest'ultimo gruppo potrebbe rivelare una significativa arteriopatia polmonare. L'attuale mortalità in ospedale a causa di complicazioni perioperatorie è <4,7%. Dopo l'intervento chirurgico, la maggior parte dei pazienti presenta una quasi normalizzazione dei valori emodinamici e prova un sollievo notevole dai propri sintomi. La procedura di routine del posizionamento del filtro cavale non è giustificata da dati oggettivi. Alcuni centri attual-

mente propongono l'angioplastica polmonare a palloncino per ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabili. Questa procedura di sperimentazione richiede una valutazione indipendente per definire la sua efficacia a breve e a lungo termine e la sicurezza.

Il registro internazionale dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica indica che i tassi di sopravvivenza a 3 anni nei pazienti operati è dell'89,3 rispetto al 70,5% dei casi non operati. Così i pazienti che non sono sottoposti a un intervento chirurgico o soffrono di IP persistente o IP residua dopo l'intervento sono esposti a una prognosi sfavorevole. I trattamenti medici utilizzati per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica sono principalmente anticoagulanti, diuretici, supplemento cronico di ossigeno per il trattamento di ipossiemia. Si raccomanda il trattamento permanente anticoagulante con antagonisti della vitamina K e il mantenimento di un INR tra 2 e 3, ma non ci sono dati disponibili per l'uso di nuovi anticoagulanti orali in questo contesto. Un'evidenza di arteriopatia polmonare nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è stata considerata come un razionale per l'uso di farmaci approvati per l'IPA. Questi farmaci non sono attualmente approvati ma sono giustificati per l'uso compassionevole in pazienti inoperabili, in attesa di valutare un intervento chirurgico nei pazienti considerati ad alto rischio a causa della scarsa emodinamica, in pazienti con IP persistente o residua dopo endoarteriectomia, o quando l'intervento è controindicato a causa di comorbidità significativa. Pochi studi clinici randomizzati sono stati eseguiti sull'ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabile, ma la maggior parte ha fallito nonostante aver raggiunto degli effetti emodinamici positivi. Uno studio recente che utilizza il riociguat, uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile, ha ottenuto un significativo miglioramento della distanza nel test 6MW e della RVP, ma il tempo di peggioramento clinico è rimasto invariato. L'uso di riociguat per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica non operabile o l'IP persistente dopo endoarteriectomia polmonare è attualmente in fase di revisione della FDA.

Gruppo 5. Ipertensione polmonare con cause incerte o multifattoriali

Disturbi ematologici. L'IP può complicare il corso di malattie mieloproliferative croniche, tra cui la policitemia vera, la trombocitemia essenziale e la leucemia mieloide cronica. Diversi meccanismi possono contribuire allo sviluppo dell'IP, tra cui l'insufficienza cardiaca congestizia secondaria ad alta gittata cardiaca e sovraccarico di liquidi, l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica, l'ostruzione diretta delle arterie polmonari a causa della ematopoiesi intrapolmonare, l'IP porto-polmonare, l'IPA indotta da farmaco (come ad es. dasatinib o interferone) e la splenectomia.

La splenectomia a seguito di un trauma o come conseguenza di disturbi ematologici può aumentare il rischio di sviluppo di IPAH o di ipertensione polmonare tromboembolica cronica, molto probabilmente distale.

L'anemia emolitica cronica, comprese la malattia a cellule falciformi (SCD) e la β -talassemia, può provocare l'IP attraverso molteplici meccanismi che vanno da IP postcapillari causata da insufficienza cardiaca ad alta potenza a IP precapillare causata da rimodellamento vascolare polmonare e trombosi, ipertensione polmonare tromboembolica cronica prossimale e distale, e ipertensione porto-polmonare. Fra le anemie emolitiche croniche, l'IP è stata più frequentemente associata a SCD. In uno studio prospettico di 398 pazienti con SCD, una velocità di rigurgito tricuspide $>2,5$ m/s è stata misurata nel 27% dei pazienti che poi hanno subito RHC. La prevalenza di IP è stata del 6%, con circa la metà soddisfacenti i criteri per l'IPA di gruppo 1 e l'altra metà classificata come avente IP postcapillare.⁷⁵ Il valore predittivo positivo dell'ecocardiografia per la rilevazione di IP è stato del 25%. Il ruolo della terapia specifica per l'IPA applicata a IPA associata a SCD non è chiaro perché nessuna terapia specifica per l'IPA è stata adeguata a pazienti con SCD. Uno studio controllato con placebo in doppio cieco di sildenafil in pazienti con SCD e una velocità di rigurgito tricuspide $\geq 2,7$ m/s è stato interrotto precocemente a causa di una alta percentuale di soggetti che hanno avuto esperienza di eventi avversi, in particolare ospedalizzazione per crisi di dolore, nel braccio trattato con sildenafil.⁷⁶

Disturbi sistemici. La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica comune di origine sconosciuta. L'IP è una complicazione sempre più riconosciuta di sarcoidosi, con una diffusione riportata dall'1 al 28%. L'IP è molto spesso dovuta alla distruzione del letto

dei capillari dal processo fibrotico polmonare nella malattia tipo IV e/o per l'ipossia cronica risultante. Tuttavia, la gravità dell'IP può essere sproporzionata rispetto al grado di pneumopatia parenchimale, che può essere modesta o addirittura assente, e le anomalie di gas nel sangue, suggerendo che altri meccanismi possano contribuire allo sviluppo dell'IP. Tra questi meccanismi, si può considerare la compressione estrinseca dei grandi vasi polmonari a causa dell'allargamento dei linfonodi o della fibrosi mediastinica; l'infiltrazione granulomatosa del sistema vascolare polmonare, in particolare quella che colpisce le vene polmonari; la sarcoidosi cardiaca, che può causare insufficienza cardiaca e IP postcapillare; e la sarcoidosi epatica, che può causare IP porto-polmonare. Il trattamento, tra cui la terapia con corticosteroidi, o il trapianto del polmone o cuore-polmone, e l'uso di farmaci off-label per l'IPA, dipenderà dal meccanismo patogenetico dominante in gioco.

L'istiocitosi a cellule di Langerhans (nota anche come istiocitosi polmonare X) è una malattia polmonare rara che colpisce prevalentemente i giovani adulti e si sviluppa quasi esclusivamente in fumatori o ex fumatori. L'IP precapillare è spesso rilevata nei pazienti con una distruzione avanzata del polmone, anche se non esiste una chiara relazione tra l'IP e l'estensione della malattia del parenchima polmonare e/o ipossia, suggerendo che meccanismi patogenetici alternativi o aggiuntivi potrebbero contribuire a una vasculopatia polmonare intrinseca che coinvolge sia le arteriole precapillari sia i compartimenti venosi postcapillari (con frequenti lesioni simili a malattia polmonare veno-occlusiva). Si raccomanda che i pazienti con istiocitosi a cellule di Langerhans, nel quale si sviluppa l'IP, con una prognosi non favorevole, siano valutati per un trapianto polmonare urgente. Dati recenti incoraggianti suggeriscono che i farmaci autorizzati per l'uso in pazienti con IPA portano miglioramenti nell'emodinamica polmonare e sono generalmente ben tollerati. Ulteriori indagini sull'uso della terapia medica per l'IPA in questa popolazione sono quindi giustificate.

La linfangioleiomiomatosi è una malattia multisistemica rara che colpisce le donne e che è caratterizzata da distruzione cistica polmonare, anomalie linfatiche e tumori addominali (angiomiolipoma). L'IP di lieve gravità emodinamica può verificarsi in questi pazienti, anche con una lieve compromissione della funzionalità polmonare.

La neurofibromatosi di tipo 1 (nota anche come malattia di von Recklinghausen) è una malattia autosomica dominante che può essere riconosciuta da caratteristiche lesioni "caffelatte" della cute e per fibromi cutanei. Sono stati segnalati casi di IP che possono essere dovuti a ipertensione polmonare tromboembolica cronica, nonché a malattia polmonare concomitante. In rari casi, l'esame istologico ha trovato una malattia vascolare polmonare che coinvolge arterie e vene.

Molto rari casi di IP sono stati osservati in pazienti con anticorpi citoplasmatici antineutrofili associati a vasculite, con caratteristiche cliniche simili a quelle dell'IPA.

Disturbi metabolici. L'IP può verificarsi nella glicogenosi di tipo 1a, una malattia rara autosomica recessiva causata da un deficit di glucosio-6-fosfatasi. I meccanismi dell'IP sono incerti; si pensa che lo shunt porto-cavale, i difetti del setto atriale, la malattia polmonare restrittiva grave o la malattia tromboembolica svolgano un ruolo. Le lesioni plessiformi sono state riportate in uno studio postmortem di un solo paziente.

La malattia di Gaucher, una malattia rara attribuibile a una carenza di glucosidasi lisosomiale B, provoca un accumulo di glucocerebrosidi nelle cellule reticolo-endoteliali. L'IP è stata riportata nella malattia di Gaucher, con diversi potenziali meccanismi (malattia polmonare interstiziale, ipossia cronica, capillari attaccati dalle cellule di Gaucher e splenectomia).

L'associazione di malattie della tiroide e dell'IP è stata segnalata in una serie di studi. L'alta prevalenza di ipotiroidismo autoimmune e ipertiroidismo suggeriscono che queste condizioni possono condividere una comune suscettibilità (auto)immunitaria.

Condizioni varie. L'occlusione progressiva delle arterie polmonari prossimali che causano l'IP si può osservare quando un tumore cresce nelle arterie polmonari centrali con agiuntiva trombosi. Tali casi sono dovuti principalmente ai sarcomi dell'arteria polmonare. La differenziazione dall'ipertensione polmonare tromboembolica cronica può essere difficile e i reperti da TC o da risonanza magnetica angiografica, così come da tomografia a emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodeossiglucosio, possono essere utili per distinguere un'ostruzione da parte di un tumore dal materiale trombotico. Un'occlusione del microcircolo da emboli metastatici tumorali rappresenta un'altra causa di progressione rapida di PH. Una grave ipossiemia è spesso osservata in questi casi. Una TC ad alta risoluzione del torace mostra spesso l'ispessimento dei setti. Al contrario, una scintigrafia polmonare di ventilazione-perfusione può mostrare difetti multipli di perfusione subsegmentali. Il prelievo

citologico microvascolare polmonare attraverso un catetere dell'arteria polmonare nella posizione a "cuneo" è un importante strumento diagnostico. La maggior parte dei casi segnalati si verificano in associazione con cancro della mammella, del polmone o gastrico.

Mediastiniti fibrosanti possono essere associate con grave IP secondaria alla compressione delle grandi arterie e vene polmonari. La scansione ventilazione-perfusione polmonare, la TC del torace e l'angiografia polmonare sono utili per una diagnosi accurata. Tuttavia, i risultati possono imitare quelli di un'ostruzione trombotica prossimale. Le principali cause sono istoplasmosi, tubercolosi e sarcoidosi.

L'IP è stata riportata nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio mantenuti a lungo termine in emodialisi. Esistono diverse possibili spiegazioni per lo sviluppo di IP in questi pazienti: la mPAP può essere aumentata a causa dell'alta gittata cardiaca (risultante dall'accesso arterovenoso e da anemia), nonché da sovraccarico di liquidi. Inoltre, la disfunzione cardiaca diastolica e sistolica del cuore sinistro è comune e porta a IP postcapillare. Infine, lo squilibrio ormonale e metabolico associato a malattia renale allo stadio terminale potrebbe promuovere una disfunzione del tono vascolare polmonare.

REGISTRI DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

Le linee guida raccomandano che la gestione dell'IPA e dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica sia eseguita in centri specializzati con team multidisciplinari che lavorano in un approccio di cura condivisa. Tali centri dovrebbero essere parte di reti nazionali e internazionali più grandi, che dovrebbero essere in grado di acquisire informazioni preziose in registri e coorti di pazienti per comprendere meglio le tendenze epidemiologiche di queste condizioni gravi e non comuni. Il primo registro per valutare le caratteristiche e la sopravvivenza dei pazienti con IP e in seguito sviluppare un modello prognostico è stato il primo registro NIH di IP costituito nel 1980. Un'equazione prognostica è stata sviluppata a partire dai dati raccolti prima della disponibilità di terapie IPA mirate. Questa equazione descrive il decorso clinico dell'IPAH, ma non può essere utilizzata per prevedere i tassi di sopravvivenza per i pazienti trattati con i metodi moderni. In questi ultimi anni, sono stati sviluppati diversi registri di IPA e ipertensione polmonare tromboembolica cronica per compensare le carenze dell'equazione del NIH. Tra gli altri, ci sono il registro nazionale francese,⁶⁰ il registro del Regno Unito e Irlanda,⁷⁷ il registro degli Stati Uniti che aiutano a valutare la gestione della malattia IPA precoce e a lungo termine (REVEAL),⁷⁴ e il registro internazionale per l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica.⁷⁴

Anche se simili per molti aspetti, i registri dell'IPA variano nelle popolazioni di pazienti, tra cui il numero di pazienti con nuova diagnosi di IPA e con IPA già diagnosticata in precedenza, così come il periodo di osservazione, il periodo di sopravvivenza e la tempistica di valutazione dei potenziali fattori predittivi. Tuttavia, i fattori predittivi identificati in ogni registro condividono un'importante omologia nella causa della malattia, il sesso del paziente, e i marcatori di disfunzione cardiaca destra sono parte integrante nel descrivere la sopravvivenza. È interessante notare che il punteggio di rischio IPA e le equazioni sono stati generati da questi registri e sono stati convalidati in coorti contemporanee indipendenti. La modifica futura delle moderne equazioni di prognosi è un obiettivo costante della comunità IPA ed è destinata a fornire una maggiore precisione per l'identificazione di nuovi fattori di rischio e la previsione del corso della malattia. Nel periodo più recente dei registri IPA, sono stati dimostrati i cambiamenti nei fenotipi dei pazienti, con una più alta percentuale di pazienti che hanno più di 60 anni e un aumento della frequenza di fattori di rischio cardiovascolare, come l'obesità e il diabete.

Nei registri recenti, circa la metà dei pazienti con IPA presenta malattia idiopatica, ereditaria e indotta da farmaci, mentre i restanti pazienti hanno un'IPA associata a malattie del tessuto connettivo, CHD, ipertensione portale e infezione da HIV. Nel mondo occidentale, la sclerodermia è la condizione associata più comune, ma anche la CHD predomina ancora nei Paesi in via di sviluppo. In Brasile, l'IPA causata da schistosomiasi epatosplenica è un problema attuale nelle regioni endemiche. Al momento della diagnosi, circa tre quarti dei pazienti con IPA sono in classe funzionale NYHA III o IV, sottolineando così che la diagnosi si verifica ancora in ritardo nel corso della

malattia nei pazienti con limitazione marcata di esercizio e compromissione emodinamica. Il ritardo tra l'insorgenza dei sintomi (soprattutto dispnea da esercizio fisico) e la diagnosi di IPA è ancora 2 o più anni nella maggior parte dei registri di gestione moderna, simile a quanto osservato nel registro NIH, che sottolinea la necessità di una migliore consapevolezza dell'IPA e della strategia diagnostica. Le basse stime di prevalenza e incidenza di IPA nei Paesi occidentali sono rispettivamente 15 e 2 casi per milione di abitanti adulti per anno (6 e 1 casi per milione di abitanti adulti per anno, per IPAH). La sopravvivenza dei pazienti con IPA rimane bassa e ancora di più nei pazienti con sclerodermia o IPA familiare. Nell'IPAH le stime di tasso di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono nell'intervallo dall'85 al 90%, dal 75 all'85% e dal 55 al 75%, rispettivamente, indicando così che l'IPA rimane una condizione drammatica in epoca moderna. L'analisi multivariata indica che l'essere di sesso femminile, in grado di eseguire una buona distanza nel test 6MW per classe funzionale NYHA ed esibendo una migliore funzionalità emodinamica del ventricolo destro indicano una migliore sopravvivenza.⁶⁰ Il perfezionare i fattori prognostici è attualmente l'obiettivo principale del gruppo di studio REVEAL, che ha prodotto e convalidato un calcolo di punteggio di rischio IPA che può essere utile nel prevedere gli esiti di pazienti con tale malattia.

PROSPETTIVE FUTURE

Anche se la nostra comprensione della patogenesi e del trattamento dell'IPA è migliorata notevolmente negli ultimi decenni, abbiamo ancora una lunga strada da percorrere. La conoscenza di base dell'anatomia patologica dell'IPA si basa spesso su modelli animali, che non riflettono in modo accurato la malattia umana. Nella speranza di far progredire la scienza traslazionale, la Pulmonary Hypertension Breakthrough Initiative è un progetto che raccoglie i polmoni espianati di pazienti con IPA al momento del trapianto di polmone. Rendere disponibili tessuti umani per lo studio ha il potenziale per accelerare i progressi nelle scienze di base e traslazionali.

I pazienti con IPA hanno attualmente una migliore qualità di vita e di sopravvivenza rispetto a uno o due decenni fa, ma la loro sopravvivenza non è ancora ottimale, e sono necessarie terapie mediche più avanzate. Fortunatamente, numerose terapie, tra cui alcune con nuovi meccanismi di azione, sono attualmente in fase di studio. I dati provenienti da importanti registri aggiornati continuano a far luce su importanti variabili prognostiche e ci possono aiutare a guidare in strategie di trattamento appropriate.

L'importanza del ventricolo destro non può essere sopravvalutata. Le modalità di studio per immagini per il ventricolo destro sono in fase di perfezionamento ed è probabile che la RMC avrà un ruolo cruciale. I pazienti non muoiono di alta pressione arteriosa polmonare. Muoiono per insufficienza ventricolare destra. Una migliore comprensione sul trattamento dell'insufficienza del ventricolo destro è una priorità per il futuro.

Anche se abbiamo compiuto notevoli passi avanti nel trattamento dell'IPA di gruppo 1, i dati degli studi clinici per i più comuni gruppi IP 2 e 3 sono carenti. L'uso off-label di una terapia specifica per l'IPA in queste popolazioni è comune, ma sono scarsi i dati relativi a efficacia e sicurezza. Studi di popolazioni eccessivamente ampie di pazienti con IP nel contesto di malattie del cuore sinistro o di malattia polmonare parenchimale può essere un buon punto di partenza.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il Dr. Stuart Rich, che ha contribuito alle edizioni precedenti di questo capitolo.

Lettere classiche

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 334:296, 1996.

Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 112:714, 1997.

Fuster V, Frye RL, Gersh BJ, et al: Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580, 1984.

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216, 1987.
- 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* 327:76, 1992.
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM: Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 31:1650, 1998.

Bibliografia

Anatomia, anatomia patologica, genetica ed emodinamica

- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al: Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54:S55, 2009.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.
- Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, et al: Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J* 40:1555, 2012.
- Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al: Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186:892, 2012.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al: A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:351, 2013.
- Girerd B, Montani D, Coulet F, et al: Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 181:851, 2010.
- Eyries M, Montani D, Girerd B, et al: EIF2ak4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 46:75, 2014.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H: Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J* 34:888, 2009.

Iperensione polmonare del gruppo 1

- Simonneau G, Katzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D34, 2013.
- Montani D, Bergot E, Gunther S, et al: Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 125:2128, 2012.
- Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al: Evidence based screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
- Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al: The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: Comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 71:249, 2012.
- Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al: Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 72:1940, 2013.
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfrayssy JF, et al: Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 177:108, 2008.
- Degano B, Guillaume M, Savale L, et al: HIV-associated pulmonary arterial hypertension: Survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 24:67, 2010.
- Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al: Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 8:2445, 2008.
- Beghetti M, Galie N: Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 53:733, 2009.
- Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al: Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med* 5:675, 2011.
- Huertaa A, Girerd B, Dorfmueller P, et al: Pulmonary veno-occlusive disease: Advances in clinical management and treatments. *Expert Rev Respir Med* 5:217, 2011.
- Brown LM, Chen H, Halpern S, et al: Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: Factors identified from the REVEAL registry. *Chest* 140:19, 2011.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23:685, 2010.
- Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1605, 2011.
- van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al: Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 28:1250, 2007.
- van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al: Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 58:2511, 2011.
- Mathai SC, Puhon MA, Lam D, Wise RA: The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186:428, 2012.
- Gabler NB, French B, Strom BL, et al: Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 126:349, 2012.
- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al: Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 60:1192, 2012.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105, 2005.
- McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al: Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: An initiative to close the care gap. *Chest* 143:324, 2013.
- Galie N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D60, 2013.
- Gomberg-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL: Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension? A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 57:1053, 2011.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al: Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114:1482, 2006.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131:1917, 2007.
- Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al: Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 40:881, 2012.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 106:1477, 2002.
- 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* 40:780, 2002.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132:425, 2000.

- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800, 2002.
- McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al: Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 55:1915, 2010.
- Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al: Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Circulation* 127:624, 2013.
- Tapson V, Torres F, Kermeen F, et al: Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C Study): A randomised controlled trial. *Chest* 142:1383, 2012.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322, 2002.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358:1119, 2001.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896, 2002.
- Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371:2093, 2008.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al: Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 114:48, 2006.
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 117:3010, 2008.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:809, 2013.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148, 2005.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119:2894, 2009.
- Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al: Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J* 36:792, 2010.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369:319, 2013.
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:330, 2013.
- Simonneau G, Parent F: Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: Not so frequent but so different. *Eur Respir J* 39:3, 2012.
- Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1171, 2010.
- Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al: Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 127:1128, 2013.
- Reichenberger F, Popke-Zaba J, McNeil K, et al: Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 58:797, 2003.
- Moscucci M, Dairywala IT, Chetcuti S, et al: Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided by a novel intracardiac echocardiographic transducer. *Catheter Cardiovasc Interv* 52:530, 2001.
- Sandoval J, Gaspar H, Pena H, et al: Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 38:1343, 2011.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122:1556, 2010.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al: Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122:164, 2010.
- Hoeper MM, Markeyvych I, Spiekeroetter E, et al: Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26:858, 2005.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al: Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D73, 2013.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al: Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 137:376, 2010.

Iperensione polmonare dal gruppo 2 al gruppo 5

- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD: Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 124:164, 2011.
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al: Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 309:1268, 2013.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E: Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 32:1371, 2008.
- Cottin V: Treatment of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Do not throw out the baby with the bath water. *Eur Respir J* 41:781, 2013.
- Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al: Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 31:373, 2012.
- Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al: Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 35:105, 2010.
- Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE: Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: The importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 138:1078, 2010.
- Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, et al: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: Clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 142:1150, 2012.
- Cottin V, Harari S, Humbert M, et al: Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: Characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 40:630, 2012.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation* 124:1973, 2011.
- Parent F, Bachir D, Inamo J, et al: A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 365:44, 2011.
- Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al: Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 118:855, 2011.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al: Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 186:790, 2012.