

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, DiMI
– Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

**Cateterismo cardiaco destro in un centro di terzo
livello: analisi di tre anni**

Relatore:

Prof. Italo Porto

Candidato:

Martina Solimano

Correlatore:

Prof. Pietro Ameri

Anno accademico 2021-2022

*A mia nonna Lucci,
che avrebbe desiderato vedermi arrivare fino a qui.*

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO PRIMO.....	5
1. L'IPERTENSIONE POLMONARE.....	5
1.1. Introduzione.....	5
1.2. Definizione.....	6
1.3 Classificazione.....	9
1.3.1. Anatomia patologica.....	10
1.3.2. Fisiopatologia.....	11
1.3.3. Epidemiologia e fattori di rischio.....	12
1.3.4. Genetica.....	15
1.3.5. Gruppo 1. Ipertensione polmonare arteriosa (PAH).....	16
1.3.6. Gruppo 2. PH secondaria a patologia del cuore sinistro.....	35
1.3.7. Gruppo 3. PH secondaria a malattia polmonare e/o ipossia.....	41
1.3.8. Gruppo 4. PH secondaria a ostruzioni arteriose polmonari.....	49
1.3.9. Gruppo 5. PH con meccanismi sconosciuti e/o multifattoriali.....	53
1.4. Diagnosi.....	59
1.4.1. Presentazione clinica.....	59
1.4.2. Esami diagnostici non invasivi.....	61
1.4.3. Screening popolazioni ad alto rischio.....	68
1.4.4. Algoritmo diagnostico.....	69
1.4.5. Cateterismo cardiaco destro (RHC).....	70
1.5. Cenni di terapia.....	74
CAPITOLO SECONDO.....	76

2. METODI.....	76
2.1. Selezione della coorte oggetto di studio.....	76
2.2. Variabili raccolte.....	76
2.3. Definizioni emodinamiche.....	77
2.4. Analisi statistica.....	78
CAPITOLO TERZO.....	79
3. RISULTATI.....	79
3.1. Popolazione di studio.....	79
3.2. Caratteristiche generali della popolazione studiata.....	79
3.3. Caratteristiche per singoli gruppi clinici di PH.....	80
CAPITOLO QUARTO.....	87
4. DISCUSSIONE.....	87
4.1. Caratteristiche cliniche ed emodinamiche generali di una vasta casistica di pazienti.....	87
4.2. Prevalenza per singoli gruppi clinici di PH.....	88
4.3. Confronto tra singoli gruppi clinici di PH.....	88
4.4. Limitazioni dello studio.....	90
4.5. Conclusioni.....	91
BIBLIOGRAFIA.....	92
RINGRAZIAMENTI.....	97

INTRODUZIONE

Attraverso la presente relazione si desidera fornire al lettore una visione quanto più dettagliata possibile relativa all' argomento analizzato affinché possa comprendere i risultati ottenuti dall' indagine e intendere la reale sostanza delle conclusioni riportate.

L'intento della relazione è quello di presentare una precisa descrizione clinico-patologica dei pazienti affetti da ipertensione polmonare e di fornire, attraverso la compilazione e l'analisi di uno specifico e dettagliato database, significative integrazioni di carattere epidemiologico, emodinamico e clinico alle attuali conoscenze globali di una patologia complessa e multidisciplinare in continuo sviluppo conoscitivo.

Più precisamente, lo scopo dello studio è quello di: (1) definire le caratteristiche emodinamiche e cliniche generali relative a una vasta casistica di pazienti studiati per ipertensione polmonare in un centro di terzo livello; (2) fornire dati di prevalenza per singoli gruppi clinici di ipertensione polmonare; (3) confrontare gli stessi da un punto di vista epidemiologico, clinico ed emodinamico.

Verranno, in tal modo, presentati risultati clinici ed emodinamici estrapolati da valutazioni retrospettive effettuate su pazienti seguiti, presso un centro di terzo livello, per un periodo complessivo di tre anni.

CAPITOLO PRIMO

L'IPERTENSIONE POLMONARE

1.1. Introduzione

L'ipertensione polmonare (*pulmonary hypertension*, PH), in accordo con le decisioni prese in occasione del sesto simposio mondiale sull'ipertensione polmonare (World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH), tenutosi a Nizza nel 2018, è definita come un incremento della pressione arteriosa polmonare media (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) a riposo superiore a 20 mmHg, parametro, quest'ultimo, valutato mediante procedura di cateterismo cardiaco destro (*Right-Heart Catheterization*, RHC) [1] [2]. Tale condizione patologica, un tempo etichettata come *orphan disease* e sottovalutata dalle professioni medica e farmaceutica e dai sistemi di assistenza sanitaria, vede oggi un significativo incremento di importanti scoperte, le quali hanno permesso sia di migliorare la gestione clinica del paziente, affetto da PH, sia di estendere il terreno su cui impostare futuri studi di ricerca [3] [4] [5]. Nel corso degli anni, infatti, sono stati raggiunti avanzamenti significativi nella comprensione della patogenesi, della diagnosi e della classificazione delle varie forme cliniche di PH [4].

A partire dalla seconda metà del XX secolo, notevoli progressi sono stati ottenuti nel campo del RHC per la descrizione di quella che un tempo era definita ipertensione polmonare primaria (*primary pulmonary hypertension*, PPH). È stata, inoltre, acquisita maggiore consapevolezza in merito alle classificazioni clinica ed emodinamica della PH, non senza il prezioso contributo apportato dalle conferenze del World Pulmonary Hypertension; tali conferenze si sono succedute sei volte nel corso degli ultimi 50 anni: 1973 (Ginevra, Svizzera), 1998 (Evian, Francia), 2003 (Venezia, Italia), 2008 (Dana Point, California, USA), 2013 (Nizza, Francia) e 2018 (Nizza, Francia). [5].

Nonostante i numerosi progressi conseguiti, è però necessario sottolineare come, ancora oggi, la PH sia diagnosticata con un ritardo pari a circa due anni. Inizialmente, infatti, in quei pazienti che presentano, come sintomo predominante, l'intolleranza all'esercizio fisico, viene posta, compatibilmente con la clinica, una diagnosi errata di patologia respiratoria più comune, quale asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva. Al ritardo diagnostico consegue inevitabilmente un ritardo nell'inizio di una terapia appropriata. A questo riguardo, è necessario sottolineare

come un quadro di PH, se non adeguatamente trattato, comporti un tasso di mortalità piuttosto elevato, con l'insufficienza cardiaca destra come più comune causa di morte. [4].

1.2. Definizione

La PH è una malattia complessa e multidisciplinare [5]. Alla base di tale patologia vi è la presenza di un'alta pressione vascolare polmonare, derivante, a sua volta, da processi patologici diversi e non infrequentemente sinergici tra loro. Attualmente, con PH si indica un valore di mPAP a riposo superiore a 20 mmHg. Come accennato precedentemente, il primo simposio mondiale sulla PH si svolse a Ginevra nell'ottobre del 1973. Tale conferenza fu dedicata alla PPH a causa dell'interesse suscitato, alcuni anni prima, dalla comparsa di un focolaio di pazienti provenienti da Svizzera, Austria e Germania, a cui fu diagnosticata una PPH di nuova insorgenza secondaria all'assunzione di aminorex, principio attivo ad azione anoressizzante. [1]. In occasione del simposio, la PH venne empiricamente definita come un valore di mPAP superiore a 25 mmHg, parametro misurato a riposo, con il paziente in posizione supina, mediante procedura di RHC. Questa definizione di PH è rimasta sostanzialmente invariata¹ durante le successive riunioni del WSPH, dal 1998 al 2013, almeno in parte per tentare di eliminare, o quantomeno ridurre, i possibili casi di PH sovra-diagnosticati e, conseguentemente, sovra-trattati. [2].

Nel 2009 Kovacs *et al.* analizzarono molteplici dati ottenuti da studi di RHC condotti su individui sani, giungendo così a confermare come, in condizioni di normalità, la pressione vigente nel letto arterioso polmonare risultasse uguale a $14 \pm 3,3$ mmHg; tale valore si rivelò indipendente da sesso ed etnia e solo lievemente influenzato da età e decubito. Dunque, ritenendo come normale un valore di mPAP di circa 14 mmHg, Kovacs *et al.* sottolinearono il fatto secondo cui sarebbe stato opportuno considerare come al di sopra del limite superiore alla norma una mPAP maggiore di 20 mmHg², valore che, su una curva gaussiana dei valori, comprende due deviazioni standard sopra la media (97,5% della popolazione generale). [2] [6]. Pertanto, se durante il quinto WSPH, tenutosi a Nizza nel 2013, un valore di 25 mmHg era ancora definitivamente ed empiricamente considerato sopra la normale distribuzione gaussiana

¹ Più precisamente, in occasione del quarto WSPH, tenutosi a Dana Point nel 2008, il valore soglia di mPAP, per definire un quadro emodinamico di PH, passò dall'essere > 25 mmHg a ≥ 25 mmHg [1].

² Già in occasione del primo WSPH, svoltosi a Ginevra nel 1973, si identificò come al di sopra del limite superiore della norma un valore di mPAP > 20 mmHg, senza, tuttavia, considerare una simile grandezza in grado di definire una condizione clinica di PH, per la quale diagnosi si ribadì la necessità di avere una mPAP > 25 mmHg [1].

dei valori, attualmente, a seguito delle decisioni prese durante il sesto WSPH, si ritiene maggiormente corretto abbassare la soglia di definizione di PH, facendola corrispondere a una mPAP almeno superiore a 20 mmHg [2].

Qualunque sia il valore soglia considerato per definire una condizione di PH (mPAP \geq 25 mmHg o $>$ 20 mmHg), è importante sottolineare come, al fine di caratterizzare sia da un punto di vista emodinamico sia da un punto di vista eziopatogenetico una determinata condizione clinica di PH, il solo valore di mPAP non sia sufficiente [1]. A tal proposito, attraverso la combinazione di diversi valori di mPAP, pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (*pulmonary arterial wedge pressure*, PAWP) e resistenza vascolare polmonare (*pulmonary vascular resistance*, PVR) è possibile proporre una classificazione emodinamica di PH (Tabella 1.1.) [2].

Significativa importanza riveste il valore di PAWP, attraverso il quale è possibile distinguere una PH di origine “pre-capillare”, per la quale è necessario un valore di PAWP minore o uguale a 15 mmHg, da una PH cosiddetta “post-capillare”, la quale è invece determinata da una PAWP maggiore di 15 mmHg [7]. Dopo aver identificato, mediante RHC, una condizione di PH post-capillare è, inoltre, possibile delineare, attraverso i valori di PAWP e PVR, quelle che attualmente vengono definite PH post-capillare isolata (*isolated post-capillary PH*, Ipc-PH) e PH combinata post- e pre-capillare (*combined post-capillary and pre-capillary PH*, Cpc-PH). A questo riguardo risulta fondamentale focalizzarsi sulle definizioni fisiopatologiche di PAWP e PVR: con l'acronimo PAWP ci si riferisce alla pressione di incuneamento dell'arteria polmonare, espressione della pressione di riempimento del cuore sinistro, rappresentata, quest'ultima, anche dalla pressione atriale sinistra o dalla pressione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDP); con PVR si vuole invece identificare il rapporto esistente tra (mPAP – PAWP) e la gittata cardiaca (*cardiac output*, CO) [5]; il normale letto vascolare polmonare offre una resistenza al flusso sanguigno \leq 10% di quella generata dal letto sistemico, resistenza che può essere approssimata al rapporto tra la caduta di pressione (mmHg) e il flusso ematico medio (L/min); il risultato può, quindi, essere espresso in mmHg/L/min o Unità Wood (WU), oppure in dynes·s·cm⁻⁵, unità di misura ottenuta moltiplicando per 80 il valore in WU [5].

Come sopra sottolineato, al fine di distinguere una PH di origine pre-capillare da un incremento di mPAP di origine post-capillare, è necessario considerare il valore di PAWP; tale distinzione venne chiaramente definita per la prima volta in occasione della stesura delle Linee Guida sull'ipertensione polmonare ESC/ERS del 2009 [2]. Durante il sesto WHPS è stata, inoltre, evidenziata l'importanza di includere nella definizione di ogni forma di PH pre-capillare un

valore di PVR pari o superiore a 3 WU, diversamente da quanto era stato deciso in occasione del quinto simposio mondiale³, a cui conseguirono le ancora vigenti Linee Guida ESC/ERS del 2015 [1]. L'inclusione del valore di PVR nella definizione di ogni forma di PH pre-capillare risulta infatti essenziale al fine di distinguere tra un incremento di mPAP dovuto a malattia vascolare polmonare (*pulmonary vascular disease*, PVD) e una PH secondaria a un'elevazione di PAWP o CO [2].

Tabella 1.1. Definizione emodinamica di ipertensione polmonare, tratta da Simmoneau G. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

Definizioni	Caratteristiche	Gruppi clinici*
PH pre-capillare	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15mmHg PVR ≥ 3 WU	1, 3, 4 e 5
PH post-capillare isolata	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR < 3 WU	2 e 5
PH pre-capillare e post-capillare combinata	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 WU	2 e 5

mPAP: pressione arteriosa polmonare media; PAWP: pressione di incuneamento dell'arteria polmonare; PVR: resistenze vascolari polmonari; WU: Unità Wood; *: gruppo 1: PAH; gruppo 2: PH secondaria a patologia del cuore sinistro; gruppo 3: PH secondaria a patologie polmonari e/o ipossia; gruppo 4: PH secondaria a ostruzioni arteriose polmonari; gruppo 5: PH con meccanismi non noti e/o multifattoriali.

In aggiunta ai cambiamenti inerenti alla determinazione di PH e all'introduzione di un valore di $PVR \geq 3$ WU nella definizione di ogni forma di PH pre-capillare, durante l'ultimo WSPH si ritenne utile analizzare la relazione tra PH ed esercizio fisico, come già era stato fatto in passato. A tal proposito, nonostante la disponibilità di molteplici dati relativi al legame esistente tra PH ed esercizio fisico, si ribadì l'impossibilità di ottenerne, nella pratica clinica di tutti i giorni, una corretta definizione emodinamica⁴. [1].

³ In tale occasione, infatti, una condizione di PAH era stata definita come la presenza contemporanea di $mPAP \geq 25$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg e $PVR > 3$ WU. Uno specifico valore di PVR non era invece previsto per altre forme di PH pre-capillare, per le quali si consideravano semplicemente una $mPAP \geq 25$ mmHg e una $PAWP \leq 15$ mmHg

⁴ Per oltre 30 anni si associò alla definizione emodinamica di PH a riposo anche quella relativa all'esercizio fisico, considerando come valore soglia una $mPAP > 30$ mmHg [1].

1.3. Classificazione

La classificazione clinica di PH ha lo scopo di andare a categorizzare in cinque grandi gruppi condizioni cliniche diverse, basate, tuttavia, su simili meccanismi eziopatogenetici, presentazioni cliniche, caratteristiche emodinamiche e implicazioni terapeutiche [8]. All'attuale classificazione clinica di PH si è arrivati a seguito di numerosi cambiamenti che si sono susseguiti nel corso dei decenni. A tal proposito, durante il sesto WSPH, parallelamente alle modifiche apportate alla definizione di PH, si discusse in merito a un possibile aggiornamento della più recente classificazione adottata dalle Linee Guida ESC/ERS del 2015; tale revisione si basò su alcuni solidi principi, tra i quali quelli di mantenere l'architettura generale della precedente classificazione, di fornire esclusivamente modifiche rilevanti e di semplificare il nucleo stesso della classificazione [2]. A questo riguardo, si riporta una completa e semplificata versione dell'attuale classificazione clinica di PH relativa a bambini e adulti (Tabella 2.1.) [2].

Tabella 2.1. Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare, tratta da Simmoneau G. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

1 PAH

- 1.1. PAH idiopatica
- 1.2. PAH ereditaria
- 1.3. PAH indotta da farmaci e tossine
- 1.4. PAH associata a:
 - 1.4.1. Malattie del tessuto connettivo
 - 1.4.2. Infezione da HIV
 - 1.4.3. Ipertensione portale
 - 1.4.4. Cardiopatie congenite
 - 1.4.5. Schistosomiasi
- 1.5. PAH responsiva a lungo termine a bloccanti dei canali del calcio
- 1.6. PAH con evidenti caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH)
- 1.7. Sindrome da PH persistente del neonato

2 PH secondaria a patologia del cuore sinistro

- 2.1. PH secondaria a scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata
- 2.2. PH secondaria a scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
- 2.3. Valvulopatia
- 2.4. Cardiopatie congenite/acquisite conducenti a PH post-capillare

3 PH secondaria a patologie polmonari e/o ipossia

- 3.1. Patologia polmonare ostruttiva
- 3.2. Patologia polmonare restrittiva

3.3. Altre patologie polmonari con pattern combinato ostruttivo/restrittivo

3.4. Ipossia senza patologia polmonare

3.5. Malattie dello sviluppo del polmone

4 PH secondaria a ostruzioni arteriose polmonari

4.1. PH tromboembolica cronica

4.2. Altre ostruzioni arteriose polmonari

5 PH con meccanismi sconosciuti e/o multifattoriali

5.1. Disordini ematologici

5.2. Disordini sistemici e metabolici

5.3. Altri

5.4. Cardiopatie congenite complesse

PAH: ipertensione arteriosa polmonare; PVOD: malattia veno-occlusiva polmonare; PCH emangiomasiosi capillare polmonare;

In questa rielaborazione classificativa sull'ipertensione polmonare, come evidente dalla tabella sopra-riportata, si vuole porre l'accento in merito all'inclusione, nel primo gruppo, di quell'insieme di pazienti affetti da una forma di ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) recentemente definita, ossia in grado di rispondere a lungo termine a farmaci calcio-antagonisti; allo stesso tempo, si crede più appropriato inserire, nel medesimo gruppo, quel sottogruppo di individui affetti da PAH secondaria a malattia veno-occlusiva o emangiomasiosi capillare, pazienti ai quali, nelle classificazioni precedenti, era stata affidata entità indipendente. Per ciò che concerne il gruppo 5, invece, è stato deciso, sulla base di recenti dati di letteratura, di rimuovere, dalle cause di ipertensione polmonare, distiroidismi e splenectomia; è stato accordato, inoltre, lo spostamento, nel terzo gruppo, dei pazienti affetti da linfoangiomiomatosi. Gli aggiornamenti che riguardano i gruppi 2, 3, e 4 di PH saranno descritti dettagliatamente nella sezione dedicata a ciascuno dei medesimi gruppi. [2].

1.3.1. Anatomia patologica

Numerose e differenti lesioni istopatologiche caratterizzano i cinque gruppi clinici di PH. Più precisamente, nel paziente affetto da PAH le lesioni patologiche riguardano principalmente le arterie polmonari distali ($\leq 500 \mu\text{m}$ di diametro) e sono rappresentate da ipertrofia mediale, proliferazione e fibrosi concentrica o eccentrica intimali, ispessimento avventiziale, infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni complesse (lesioni plessiformi e dilatate) e formazioni trombotiche. Le vene polmonari appaiono classicamente inalterate nelle forme classiche di PAH, mentre nella malattia veno-occlusiva polmonare le vene dei setti interlobulari e

interlobari e le venule presettali mostrano lesioni fibrotiche occlusive, muscolarizzazione venosa, proliferazione capillare irregolare, edema polmonare, emorragia alveolare occulta, infiltrati infiammatori e dilatazioni linfatiche. Nella malattia veno-occlusiva polmonare, inoltre, le arterie polmonari distali presentano ipertrofia mediale, fibrosi intinale e lesioni complesse.

Per quanto riguarda invece le condizioni cliniche di PH secondaria a malattia del cuore sinistro (*left heart disease*, LHD), le alterazioni istopatologiche riscontrabili sono rappresentate da vene polmonari dilatate e ispessite, dilatazione capillare, edema interstiziale, emorragie alveolari e dilatazioni linfatiche e linfonodali. Inoltre, è bene evidenziare come anche le arterie polmonari distali possano esprimere alterazioni istologiche e quindi presentare ipertrofia mediale e fibrosi intinale.

Proseguendo nella descrizione delle alterazioni anatomopatologiche caratterizzanti i diversi gruppi clinici di PH, nei pazienti affetti da PH del terzo gruppo, ovvero secondaria a malattie polmonari e/o ipossia, le arterie polmonari distali risultano affette da ipertrofia mediale e proliferazione intinale ostruttiva. In aggiunta a ciò, può essere presente, in corrispondenza delle aree enfisematose o fibrotiche, un certo grado di distruzione del letto vascolare.

Nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) le arterie polmonari elastiche (> 500 µm di diametro) appaiono ostacolate da numerosi trombi organizzati, i quali sembrano andare a sostituire l'intima normale. Tali trombi possono ostruire completamente o solo parzialmente il lume del vaso. Nelle zone non occluse si può sviluppare un'arteriopatia polmonare indistinguibile da quella che caratterizza il quadro anatomopatologico di PAH. Inoltre, è ormai noto come, in questi pazienti, si possano sviluppare numerosi vasi collaterali provenienti dalla circolazione sistemica (arterie bronchiali, costali, diaframmatiche e coronarie), così da permettere una perfusione, almeno parziale, delle aree distali del parenchima polmonare, andando ad aggirare in tal modo le ostruzioni di natura tromboembolica.

Infine, nel quinto gruppo di PH, nella quale classe rientrano condizioni cliniche per le quali la causa non è chiara o multifattoriale, si possono identificare lesioni anatomopatologiche eterogenee. [5].

1.3.2. Fisiopatologia

La PH ha origine da processi multifattoriali, a seguito dei quali lo squilibrio che si viene a creare tra fenomeni di vasocostrizione, vasodilatazione, trombosi, proliferazione cellulare e

rimodellamento parietale vascolare contribuisce allo sviluppo di resistenze vascolari polmonari patologicamente elevate [5]. A un incremento di PVR consegue, inevitabilmente, un aumento progressivo del post-carico del ventricolo destro e, quindi, del lavoro che quest'ultimo deve compiere per cercare di superare le resistenze polmonari a valle. Nei soggetti affetti da malattia vascolare polmonare moderata o severa, all'aumentare di PVR si osserva un consensuale incremento della mPAP, fino al momento in cui la CO non venga compromessa e inizi, quindi, a ridursi. Al diminuire della CO, si determina, inoltre, una riduzione della mPAP. Secondariamente al declino della CO, conseguente all'aumentato post-carico e alla ridotta contrattilità ventricolare destra, si instaurerà, come risposta compensatoria, un incremento della frequenza cardiaca. La tachicardia provocherà, tuttavia, una riduzione del riempimento ventricolare destro, e, quindi, del pre-carico cardiaco, al cui declino seguirà inevitabilmente una riduzione del volume sistolico utile a distendere l'albero vascolare polmonare. [4].

Sono state identificate numerose alterazioni molecolari e genetiche coinvolgenti le vie di segnalazione che regolano la funzione e la proliferazione delle cellule vascolari endoteliali e muscolari lisce [4]. Tali alterazioni includono una ridotta espressione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti, la presenza di mutazioni a carico dei recettori per le proteine morfogenetiche dell'osso, un'aumentata espressione del fattore tissutale, l'iperattivazione dei trasportatori della serotonina, un incremento dei livelli plasmatici del fattore indotto dall'ipossia 1α , una ridotta produzione di ossido nitrico e prostaciline e un'aumentata espressione di endotelina 1 e di numerosi fattori di crescita cellulare [4] [5]. Come conseguenza di tutte queste alterazioni si ha, da una parte, una resistenza all'apoptosi cellulare da parte delle cellule muscolari lisce, e, dall'altra parte, un'aumentata proliferazione endoteliale dell'intima vascolare. In aggiunta, si potrà rilevare un'obliterazione arteriosa di natura trombotica, conseguente a stati protrombotici isolati o a disfunzione endoteliale intima. [4].

1.3.3. Epidemiologia e fattori di rischio

I dati riportati in letteratura riguardanti incidenza e prevalenza dei pazienti affetti da PH non sono molti. Nel Regno Unito è stata segnalata una prevalenza di 97 casi per milione di abitanti con un rapporto femmine:maschi pari a 1,8:1. Allo stesso modo, i dati epidemiologici relativi alla prevalenza dei diversi gruppi clinici di PH non sono ampiamente disponibili, ma risulta evidente come l'insieme dei pazienti affetti da PH secondaria a LHD (gruppo 2) sia il più rappresentato a livello numerico, nonostante, in questo gruppo, forme severe di PH siano relativamente infrequenti. [8].

Negli Stati Uniti il tasso di mortalità standardizzato per età varia tra il 4,5 e il 12,3 per 100.000 abitanti. Sebbene i gruppi 2 e 3 di PH rappresentino una parte significativa della pratica clinica di tutti i giorni, è bene sottolineare come, in merito a questi pazienti, si possiedano ancora poche informazioni, sia da un punto di vista demografico sia da un punto di vista prognostico. [8].

A seguito di quanto riportato fino ad ora, è fondamentale evidenziare l'importanza di implementare, attraverso una meticolosa compilazione di specifici registri e database, gli studi epidemiologici inerenti ai vari gruppi clinici di PH. Si sottolinea, inoltre, come forme di PAH associata a schistosomiasi e forme di PH correlata all'alta quota siano rilevanti a livello globale. [8].

Più specificatamente, per ciò che riguarda i pazienti affetti da PAH, in Europa, si registrano una prevalenza pari a 15-60 casi per milione di abitanti e un'incidenza pari a 5-10 casi per milione di abitanti in un anno. Circa la metà di questi pazienti presenta una forma di PAH idiopatica (IPAH), ereditaria o indotta da farmaci. Inoltre, tra i soggetti affetti da PAH associata ad altre condizioni (APAH) le cause predominanti risultano essere le connettivopatie (*connective tissue disease*, CTD) e tra queste sembra primeggiare la sclerosi sistemica (SSc). A seguito di queste considerazioni, quindi, la forma di PAH che, negli attuali registri, risulta essere la più frequente, è quella idiopatica, seguita dalla PAH associata a SSc. Se, negli anni Ottanta del Novecento, l'età media dei pazienti affetti da IPAH era pari a circa 37 anni, al giorno d'oggi l'età media alla diagnosi corrisponde a un range compreso tra i 50 e i 65 anni; oltre a ciò, è utile sottolineare come la prevalenza femminile, in questi pazienti, risulti abbastanza variabile tra i registri, potendo, inoltre, non essere presente nei soggetti di età più avanzata. [8]. Per quanto riguarda, invece, i pazienti affetti da PAH indotta da farmaci e tossine, numerosi fattori di rischio sono stati associati a tale forma di PH; tra questi fattori di rischio è utile andare a distinguere quelli che vengono classificati come "definiti" da quelli considerati come "possibili" (Tabella 3.1.)⁵ [2]. Più precisamente, viene riconosciuto come "definito" quel principio attivo la cui assunzione sia stata causa di fenomeni epidemici (come avvenne, negli anni Sessanta del Novecento, in conseguenza all'assunzione, da parte di numerosi pazienti, del principio attivo anoressizzante aminorex), oppure nell'eventualità in cui studi caso-controllo o studi epidemiologici ampi e multicentrici dimostrino una chiara associazione tra la condizione clinica di PH e l'assunzione del principio attivo stesso. Infine, sono definite "possibili" quelle associazioni che vengono

⁵ Questa classificazione risulta un aggiornamento della recente classificazione riportata sulle Linee Guida ESC/ERS del 2015, nella quale farmaci e tossine sono suddivisi in "definiti", "probabili" e "possibili".

suggerite da molteplici casi serie o che derivano dall'uso di farmaci presentanti meccanismi d'azione simili a quelli rientranti nella classe dei principi attivi cosiddetti "definiti". [2].

Tabella 3.1. Classificazione di farmaci e tossine correlati a PAH, tratta da Simmoneau G. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

Definiti	Possibili
Aminorex	Cocaina
Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptofano
Benfluorex	Erba di San Giovanni (iperico)
Metamfetamine	Amfetamine
Dasatinib	Interferone- α e - β
Olio di colza tossico	Agenti alchilanti
	Bosutinib
	Agenti antivirali ad azione diretta contro il virus dell'epatite C
	Leflunomide
	Indirubina (erba cinese Quing-Dai)

Per quanto concerne il secondo gruppo clinico di PH, si sottolinea come la probabilità di sviluppare PH nei soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico aumenti proporzionalmente alla compromissione funzionale dei pazienti stessi. Circa il 60% degli individui affetti da severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e il 70% dei pazienti portatori di scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione preservata possono presentare PH. Nei portatori di valvulopatia sinistra, la prevalenza di PH aumenta in maniera proporzionale alla severità del difetto e all'intensità dei sintomi. La PH può essere riscontrata virtualmente in tutti i pazienti affetti da vizio valvolare mitralico severo e nel 65% dei pazienti con stenosi aortica sintomatica. [8].

Nei soggetti affetti da malattie polmonari e/o ipossia (gruppo 3), è comune la presenza di PH lieve-moderata, mentre risulta infrequente il manifestarsi di PH di grado severo. Forme più severe di PH, infatti, possono essere riscontrate soprattutto nei casi di contemporanea presenza di enfisema e fibrosi polmonari, nei quali casi la prevalenza di PH è noto essere elevata. [8].

Infine, come riportato nei registri spagnoli dell'ipertensione polmonare, la prevalenza dei pazienti affetti da CTEPH risulta essere pari a 3,2 casi per milione di abitanti, con un'incidenza pari a 0,9 casi per milione di abitanti in un anno. Sebbene sia stata riscontrata una prevalenza di CTEPH pari al 3,8% in coloro che sono sopravvissuti a un episodio di embolia polmonare acuta, la vera incidenza di CTEPH dopo un simile evento acuto risulta essere inferiore, in

particolar modo sembra corrispondere a un range compreso tra lo 0,5 e il 2%. Inoltre, è inevitabile evidenziare come una storia di embolia polmonare acuta si riscontri in circa il 75% dei pazienti affetti da CTEPH e come condizioni cliniche predisponenti, quali disordini trombofilici e splenectomia pregressa, siano state osservate, rispettivamente, nel 31,9% e nel 3,4% di questi soggetti. [8].

1.3.4. Genetica

L' IPAH, un tempo conosciuta come PPH, è definita come una malattia sporadica priva di storia familiare o noto fattore scatenante [5]. Il primo caso descritto di PH familiare risale al 1954, anno in cui Dresdale *et al.* riuscirono a dimostrare l'esistenza di una forma di ipertensione arteriosa polmonare ereditaria [9]. Da quel momento, numerosi casi di PAH ereditaria/familiare (HPAH) vennero riscontrati nella pratica clinica quotidiana. Con il passare degli anni, si attribuì a questa forma di PH una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta, modalità per la quale solamente il 20% dei portatori della mutazione genica risulta affetto dalla patologia. Se in passato era stato descritto, inoltre, un possibile fenomeno di anticipazione genetica⁶ legato a tale forma di PH, questo fenomeno risulta oggi non più evidente. [5].

Il primo gene a essere stato identificato come fattore responsabile della comparsa di HPAH è BMPR2 (recettore di tipo 2 per la proteina morfogenetica dell'osso); tale gene si trova sul braccio lungo del cromosoma 2 (2q31-32) e codifica per un recettore appartenente alla superfamiglia del recettore del TGF- β , il quale, a sua volta, risulta essere coinvolto nella regolazione della crescita, della differenziazione e dell'apoptosi delle cellule endoteliali e muscolari lisce delle arterie polmonari [5]. Mutazioni in eterozigosi del gene BMPR2 possono essere riscontrate anche nel 25% delle forme di PAH apparentemente sporadiche, oltre che nel 75% dei casi di HPAH [8].

Ulteriori geni coinvolti nello sviluppo delle forme di HPAH associate a una storia personale o familiare di teleangectasia emorragica ereditaria sono rappresentati da ACVRL1, anche detto ALK1, ed ENG; il primo codifica per il recettore dell'activina A chinasi di tipo 1-simile, il secondo per l'endoglina. Sono state individuate, inoltre, mutazioni meno comuni nei geni BMPR1B, CAV1 e SMAD9. È utile segnalare come le proteine codificate dai geni ALK1, ENG e SMAD9, siano tutte coinvolte nel percorso di segnalazione del TGF- β [5].

⁶ Con fenomeno di anticipazione genetica si indica quel processo secondo il quale l'età di esordio di una patologia si riduce progressivamente nel corso delle generazioni che ereditano una determinata mutazione.

Recentemente, una nuova canalopatia, causata dalla mutazione del gene *KCNK3*⁷, è stata individuata come possibile responsabile di alcuni casi di HPAH e IPAH; per la prima volta, quindi, si è potuto dimostrare come alcune forme di HPAH potessero conseguire a fattori indipendenti dalla via di segnalazione del TGF- β [5].

Ulteriori forme familiari di PAH, ereditate con modalità autosomica recessiva, sono state rinvenute in pazienti affetti da malattia veno-occlusiva (*pulmonary veno-occlusive disease*, PVOD) o emangiomatosi capillare (*pulmonary capillary hemangiomatosis*, PCH) [5]. Utilizzando il sequenziamento dell'intero esoma umano, è stato dimostrato come, in tutti i casi di PH associata a PVOD o PCH familiare, i soggetti risultassero portatori di mutazioni bialleliche nel gene *EIF2AK4*; inoltre, si dimostrò come mutazioni dello stesso gene fossero presenti anche nel 25% dei casi sporadici e istologicamente confermati di PH associata a PVOD o PCH [8]. Il gene *EIF2AK4*, anche definito *GCN2*, codifica per una serina/treonina protein-chinasi presente in tutti gli eucarioti; mutazioni di questo gene conducono a una perdita di funzione della proteina a cui conseguono, inevitabilmente, cambiamenti significativi nell'espressione genica cellulare. Nonostante queste scoperte, il legame fisiopatologico esistente tra mutazioni bialleliche del gene *EIF2AK4* e proliferazione cellulare e rimodellamento vascolare polmonare rimane non perfettamente chiarito. [5].

Per quanto riguarda il secondo e il quarto gruppo della classificazione clinica di PH, non sono ancora state identificate specifiche mutazioni genetiche legate allo sviluppo della patologia. In merito all'insorgenza di PH nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, invece, possibili polimorfismi genetici potrebbero concorrere a determinarne la severità. Infine, l'eterogeneità eziopatogenetica caratterizzante le patologie appartenenti al quinto gruppo clinico di PH, ne impedisce un'appropriata descrizione epidemiologica e genetica. [8].

1.3.5. Gruppo 1. Ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

Nel corso dei decenni notevoli progressi sono stati compiuti nella comprensione clinico-patologica della PAH. Per quanto riguarda le informazioni relative alle alterazioni anatomicopatologiche che caratterizzano tale forma di PH si è fatto riferimento nella sezione dedicata 1.3.1. La PAH non deve essere considerata una malattia in se stessa, ma piuttosto un segno

⁷ Il gene *KCNK3* codifica per un canale del potassio appartenente alla sottofamiglia dei canali del potassio di tipo 3; tale gene, insieme a quello denominato *CAV1*, responsabile della codifica della proteina caveolina-1, è stato studiato mediante sequenziamento dell'intero esoma umano (whole exome sequencing, WES) [8].

misurabile (elevata pressione polmonare arteriosa) di una vasculopatia polmonare sottostante che necessita, a sua volta, di un'opportuna diagnosi eziologica su base clinico-strumentale. L'esperienza clinica e i database del registro formale della malattia rendono sempre più evidente come le numerose forme di PAH possiedano, tra loro, caratteristiche demografiche, cliniche e prognostiche molto diverse. [5].

Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH)

Precedentemente denominata ipertensione polmonare primaria (PPH), l'IPAH rappresenta attualmente la forma più comune di PAH. Viene considerata una malattia rara, sporadica, di causa ignota, priva di storia familiare e mancante di qualsiasi fattore di rischio riconosciuto. È caratterizzata da una preponderanza femminile, con un rapporto femmine:maschi pari a 2:1. Come evidenziato nella sezione 1.3.3., l'età media alla diagnosi è compresa in un range che va dai 50 ai 65 anni. Tuttavia, è bene sottolineare come tale forma di PH possa colpire anche bambini e adulti entro i 70 anni. [5]. Nella sezione 1.3.4. è stato rimarcato il fatto secondo cui nel 25% dei pazienti affetti da IPAH sia possibile rilevare mutazioni appartenenti al gene BMPR2. A tal proposito, è bene sottolineare come nei portatori di tali mutazioni la diagnosi di IPAH venga realizzata in più giovane età e come questi pazienti possano presentare una più grave compromissione emodinamica della patologia (mPAP superiore, gittata cardiaca e PVR inferiori, minore probabilità di possedere una componente vasodilatatoria acuta) rispetto agli altri pazienti affetti da IPAH. È utile, quindi, evidenziare come i portatori di BMPR2 mutato possiedano una maggiore probabilità di essere sottoposti a trapianto polmonare e parallelamente risultino esposti a una mortalità più precoce. [5].

Ipertensione arteriosa polmonare ereditaria (HPAH)

Nel 6-10% dei casi di PAH si riscontra una trasmissione ereditaria della patologia [5]. I dettagli genetici che interessano tale forma di PAH sono stati discussi nella sezione dedicata 1.3.4. Come l'IPAH, anche la forma ereditaria/familiare sembra colpire maggiormente il sesso femminile, evidenziando un rapporto femmine:maschi pari a 2:1. Al fine di garantire una prevenzione primaria ai familiari di primo grado dei pazienti affetti da HPAH, si raccomanda di offrire loro una consulenza genetica, così da ricercare, ed eventualmente individuare, la mutazione che, in futuro, potrebbe causare la comparsa di PAH anche in questi soggetti. In aggiunta a ciò, la ricerca attuale sta tentando di identificare un efficace strumento di screening

per porre il sospetto diagnostico di PAH nei pazienti portatori di mutazione asintomatica. Oggigiorno, infatti, si raccomanda di eseguire, su questi soggetti, un esame ecocardiografico con modalità Doppler ogni 1-3 anni o in concomitanza allo sviluppo di segni e/o sintomi di PH; inoltre, si suggerisce di effettuare uno screening ecocardiografico anche a quelle persone che, in qualità di parenti di primo grado di pazienti affetti da HPAH e in cui non sia stata ricercata o individuata la mutazione responsabile, incomincino a presentare sintomi e/o segni di PH [5].

Ipertensione arteriosa polmonare indotta da farmaci e tossine

Negli anni Sessanta del secolo scorso, venne riconosciuta, per la prima volta, una chiara associazione tra l'assunzione di farmaci anoressinergici⁸ e l'insorgenza di ipertensione arteriosa polmonare; in quegli anni, infatti, si generò, a seguito dell'introduzione sul mercato del principio attivo aminorex fumarato⁹, un'epidemia di casi di PH rapidamente progressiva [5] [7]. Più precisamente, l'incidenza di PAH nei pazienti che fecero uso di aminorex si dimostrò essere pari allo 0,2% e si capì essere direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assunto [7]. Inoltre, si evidenziò come, a seguito di una precoce sospensione del farmaco, si potesse riscontrare una regressione della patologia [7]. Successivamente, verso la fine del Novecento, si dimostrò come anche i composti strutturalmente e funzionalmente correlati ad aminorex, quali fenfluramina e dexfenfluramina, potessero essere causa di PAH [5]. Tali farmaci, in aggiunta a quanto già scritto, vennero associati a un aumentato rischio di sviluppare vizi valvolari cardiaci, presumibilmente a causa delle loro proprietà serotoninergiche [7]. Tra i farmaci anoressinergici sopra-citati, anche benfluorex rientra tra quelli causanti PAH; quest'ultimo, infatti, condivide con fenfluramina e dexfenfluramina alcune caratteristiche strutturali e farmacocinetiche. Più precisamente, si ritiene che queste tre molecole anoressinergiche vengano metabolizzate nel medesimo prodotto terminale, definito norfenfluramina, il quale, a sua volta, presenta la stessa struttura chimica delle amfetamine. [7]. È opportuno, inoltre, segnalare come anche benfluorex¹⁰, al pari di fenfluramina e dexfenfluramina, venga ritenuto responsabile dell'insorgenza di valvulopatie cardiache, oltre che di PAH [10].

⁸ Farmaci anoressizzanti che agiscono aumentando il rilascio di serotonina e bloccandone la ricaptazione [5].

⁹ Aminorex fumarato presenta una struttura chimica simile a quella di adrenalina ed efedrina e viene considerato un potente soppressore dell'appetito e un forte stimolante centrale. Venne ritirato dal mercato nel 1968. [7].

¹⁰ Benfluorex venne ritirato dal mercato francese nel 2009, a seguito di forti evidenze in merito all'associazione tra la sua assunzione e lo sviluppo di PH [7]. Lo stesso destino interessò fenfluramina e dexfenfluramina [5].

Come riportato da Walker *et al.*, anche iperico e farmaci da banco anoressizzanti contenenti fenilpropanolamina dovrebbero essere considerati fattori di rischio per la comparsa di PAH [11]. Oltre a ciò, sono state studiate eventuali correlazioni tra l'insorgenza di PH e l'assunzione di inibitori non selettivi del reuptake delle monoamine (antidepressivi triciclici, TCA) e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI); questi studi, tuttavia, non hanno riscontrato alcun incremento del rischio di sviluppare un'ipertensione polmonare secondaria a tali farmaci [11]. Ciononostante, studi caso-controllo riguardanti l'assunzione di SSRI durante il periodo della gravidanza, sono stati in grado di evidenziare un aumentato rischio di comparsa di PH persistente nel neonato [7]. Inoltre, come descritto da diversi studi epidemiologici, anche l'utilizzo di olio di colza, L-triptofano e droghe illecite, come le metamfetamine, risulta correlato a un incrementato rischio di insorgenza di PAH [5].

Più recentemente, è stato attribuito un ruolo anche all'inibitore tirosino-chinasico dasatinib; casi di PAH sono stati, infatti, riscontrati in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica e trattati con tale farmaco [5] [12]. In merito a ciò, è stato osservato come, dopo cinque mesi dalla cessazione dell'uso dell'inibitore tirosino-chinasico, in molti di questi pazienti, si fosse manifestato un miglioramento clinico ed emodinamico del quadro ipertensivo polmonare, continuando quest'ultimo, tuttavia, a persistere in oltre un terzo dei soggetti [7] [2] .

Infine, è fondamentale sottolineare come, negli ultimi cinque anni, siano stati riconosciuti nuovi farmaci come potenziali fattori di rischio per PAH [2]. Recentemente, infatti, sono stati identificati alcuni casi di peggioramento o ricaduta di malattia dasatinib-correlata a seguito dell'assunzione di bosutinib [12]. Questo farmaco appartiene agli inibitori tirosino-chinasici di seconda generazione nati per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica e impiegati, in seconda linea, in caso di resistenza o intolleranza a imatinib, dasatinib o nilotinib [12]. Oltre a ciò, è bene ricordare come forme severe di ipertensione portopolmonare si siano sviluppate, negli ultimi anni, in pazienti HCV-positivi sottoposti a terapia con nuovi antivirali ad azione diretta, incluso sofosbuvir¹¹ [13] [14]. Inoltre, tra i farmaci antireumatici cosiddetti "modificanti la malattia", leflunomide si è dimostrato essere responsabile della comparsa di forme severe di PAH [15]. In ultimo, come da qualche anno riportato dal Registro Giapponese sull'Ipertensione Polmonare, dovrebbe essere inclusa, tra i potenziali fattori di rischio per la comparsa di forme di PAH reversibile, l'indirubina, molecola costituente l'indaco naturale

¹¹ Renard S. et al., in *Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir* (2016), ipotizzarono come una soppressione della replicazione virale potesse condurre a una riduzione del processo infiammatorio sistemico, tra cui i mediatori infiammatori ad azione vasodilatatoria, portando così a un'insorgenza o a un peggioramento della patologia vascolare polmonare.

(Quing-Dai, una droga cinese a base di erbe) e in grado di causare apoptosi endoteliale in colture cellulari in vitro [16].

Come evidenziato nella sezione 1.3.3., in occasione del sesto WSPH si decise di semplificare la classificazione clinica dell'ipertensione polmonare, anche attraverso la categorizzazione, in soli due gruppi, delle molecole ritenute responsabili di un incrementato rischio di sviluppo di PAH correlata a farmaci e tossine (vedi Tabella 3.1.). A tal proposito, è bene sottolineare come, sulla base di dati recenti, amfetamine, metamfetamine e dasatinib siano oggi considerati fattori causali “definiti” e non più “probabili” [2].

Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo

L'ipertensione arteriosa polmonare può complicare la prognosi dei pazienti affetti da qualsiasi forma di connettivopatia; tra queste, quella maggiormente correlata allo sviluppo di PAH è la sclerosi sistemica [5] [7].

Le forme di PAH associate a malattie del tessuto connettivo rappresentano, nei Paesi Occidentali, la seconda causa, per frequenza, di PAH, dopo l'IPAH [8]. Come riportato dalle Linee Guida ESC/ERS del 2015, i pazienti affetti da PAH secondaria a CTD sono principalmente di sesso femminile (rapporto femmine:maschi pari a 4:1) con un'età media alla diagnosi superiore ai 60 anni. Sebbene, infatti, l'età media di insorgenza della sclerodermia sia compresa tra i 30 e i 50 anni, la diagnosi di PAH correlata a SSc viene generalmente posta a individui con età più avanzata [4].

Due precedenti studi prospettici hanno dimostrato come, attraverso l'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica, quale utile strumento di screening, e del RHC, come valido metodo di conferma diagnostica, tra i pazienti affetti da SSc vi sia una prevalenza di PAH pari a un range compreso tra l'8 e il 12%¹² [17] [18] [5] [7]. Tali studi hanno permesso di sottolineare l'importanza nell'effettuare esami di screening ecocardiografici a soggetti affetti da sclerodermia e ritenuti, in tal modo, ad alto rischio di sviluppare PH, in modo tale da incrementare le probabilità di porre una diagnosi precoce di malattia e impostare, di conseguenza, una terapia corretta e tempestiva [5]. In questi pazienti una riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio può precedere le alterazioni evidenziabili all'ecocardiografia e all'esame obiettivo; ciò nonostante, l'ecografia cardiaca transtoracica

¹² Le Linee Guida ESC/ERS del 2015 riportano un range compreso tra il 5 e il 12%.

rimane lo strumento di screening più utilizzato [5]. Numerosi studi condotti a lungo termine hanno, inoltre, dimostrato come la prognosi dei pazienti affetti da PAH associata a SSc sia peggiore di quella che affligge i pazienti portatori di IPA^H¹³ [6] [7]. Tuttavia, è necessario sottolineare come la PAH non sia l'unica forma di PH in grado di svilupparsi nei pazienti affetti da SSc [7]. Sono frequenti, infatti, forme di PH causate da malattia veno-occlusiva e forme secondarie a fibrosi del parenchima polmonare o a insufficienza cardiaca sinistra, soprattutto di natura diastolica [7] [8]. Una simile nozione permette di evidenziare l'importanza nell'effettuare, a questi pazienti, una completa valutazione clinica e strumentale, al fine di individuare, classificare e gestire correttamente qualsiasi forma di PH associata a SSc [7].

Come precedentemente accennato, forme di PAH si possono riscontrare anche in altre CTD, quali lupus eritematoso sistemico, connettivite mista, sindrome di Sjögren, polmiosite, e artrite reumatoide; sebbene l'esatta prevalenza di PAH associata alle CTD appena menzionate non sia nota, si ritiene plausibile essere inferiore a quella interessante i pazienti con sclerosi sistemica. È stato inoltre dimostrato come, nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e connettivite mista in trattamento immunosoppressivo, corticosteroidi e immunosoppressori possano migliorare il decorso dell'ipertensione arteriosa polmonare associata; questo non sembra, tuttavia, verificarsi nei pazienti con IPA^H o SSc e PAH. [7].

Per finire, la prognosi degli individui affetti da PAH associata a sclerodermia non si è dimostrata essere favorevole. Il tasso di sopravvivenza a tre anni di questi pazienti risulta essere intorno al 56-60%, diversamente da quel 77% che interessa, invece, i soggetti con IPA^H [5].

Iipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da HIV

La PAH è una complicanza rara, ma ben consolidata, dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [5].

Il meccanismo patogenetico alla base di questa complicanza non è stato ancora chiaramente identificato, nonostante, l'assenza di particelle virali in corrispondenza delle lesioni plessiformi istologicamente analizzate, faccia presupporre un'azione indiretta dell'infezione virale, azione che sarebbe in grado di svilupparsi, attraverso numerosi processi infiammatori, in pazienti geneticamente predisposti [5] [8].

¹³ In particolare, il rischio di morte per i pazienti affetti da SSc e PAH sembra aumentare di 2,9 volte rispetto a quello che affligge i pazienti con IPA^H [8].

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active AntiRetroviral Therapy, HAART), parallelamente a una gestione aggressiva delle infezioni opportunistiche secondarie all'infezione da HIV, ha contribuito a un incremento dell'aspettativa di vita di questi pazienti. Di conseguenza, lo spettro delle complicanze che colpiscono tali soggetti si è spostato, nel corso degli anni, sempre più a favore dello sviluppo di molteplici condizioni croniche, tra le quali rientra, per l'appunto, la PAH. Si ritiene, inoltre, probabile, che l'attuale gestione dell'infezione abbia comportato un miglioramento nella sopravvivenza e nell'incidenza della PAH-HIV correlata. [8]. A questo riguardo, è utile sottolineare come la prevalenza di PAH nei pazienti HIV-positivi si sia sostanzialmente mantenuta stabile nel corso del tempo, passando da uno 0,5% in epoca pre-HAART a un attuale 0,46%, riducendosi invece, come sopra accennato, l'incidenza¹⁴ della stessa [7].

La prognosi degli individui affetti da PAH HIV-correlata, come prima accennato, sembra essere migliorata negli ultimi anni. In particolare, il tasso di sopravvivenza è stato recentemente dimostrato essere pari all'88% a un anno e al 72% a tre anni, con un indice cardiaco superiore a 2,8 L/min/m² e una conta di linfociti T CD4+ > 200cellule/μL, entrambi considerati fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza [5].

Per finire, sebbene uno screening di PAH, a causa della sua bassa incidenza, non sia raccomandato routinariamente¹⁵, risulta fondamentale, in questi pazienti, considerare, tra le diagnosi differenziali di dispnea, anche l'ipertensione arteriosa polmonare [5].

Ipertensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale

Forme specifiche di PAH associata a elevata pressione portale prendono il nome di ipertensione polmonare portale (PoPH) [5] [7] [8]. L'insorgenza di questa peculiare forma di PH sembra essere indipendente dall'eziologia della patologia epatica sottostante e si ritiene possa derivare anche da forme di ipertensione portale di origine non epatica [4] [8]. Ciononostante, dal momento che gli stati cirrotici del fegato rappresentano la causa più comune di ipertensione portale, condizioni di PoPH vengono generalmente diagnosticate in soggetti affetti da cirrosi epatica [8]. Oltre a ciò, è bene sottolineare come la gravità della malattia epatica sottostante e

¹⁴ Come riportato da McLaughlin Valerie V. e Humbert M., l'incidenza di ipertensione polmonare associata a infezione da HIV è indipendente dal numero di cellule T CD4+ o di infezioni opportunistiche pregresse [5].

¹⁵ Vedi paragrafo relativo allo screening di PH.

il grado di ipertensione portale non permettano di fare previsioni in merito all'eventuale comparsa o alla severità dell'ipertensione polmonare portale [5].

Diversi studi epidemiologici riportano, tra i pazienti affetti da ipertensione portale, una prevalenza di PoPH pari a circa 1-5%¹⁶, prevalenza che sembra essere più elevata tra gli individui in attesa di trapianto epatico [5] [8]. Nonostante l'ecocardiografia transtoracica rappresenti un utile strumento di screening per questi pazienti, si ritiene, comunque, necessario ottenere una conferma diagnostica mediante procedura di cateterismo cardiaco destro [5]. Si ritiene, inoltre, fondamentale eseguire un accurato esame diagnostico di RHC al fine di stabilire il meccanismo fisiopatologico alla base della PH; quest'ultima, infatti, può conseguire a un'aumentata gittata cardiaca secondaria a uno stato circolatorio iperdinamico, oppure derivare da un'insufficienza cardiaca diastolica ad alta gittata con elevata pressione di riempimento delle camere di sinistra. Tali forme di PH, caratterizzate da resistenze vascolari polmonari normali, devono essere differenziate da una vera pressione polmonare portale, il cui legame patogenetico con la presenza di un'elevata pressione portale epatica non è stato ancora chiaramente identificato [5] [7].

Dal punto di vista anatomopatologico, le piccole arterie polmonari dei pazienti affetti da PoPH sono caratterizzate dalle medesime lesioni istologiche dei soggetti con IPAH [7].

Come riportato da McLaughlin Vallerie V. e Humbert M., la presenza di PoPH incrementa il rischio perioperatorio associato a trapianto di fegato. Tale rischio si ritiene inaccettabile per valori di mPAP ≥ 35 mmHg. In merito a ciò, si sottolinea come una specifica terapia medica per PAH, a cui sottoporre i pazienti affetti da ipertensione portale, sia in grado di ridurre il valore di mPAP al di sotto dei 35 mmHg solamente in un piccolo sottogruppo di pazienti e come, unicamente per gli individui con mPAP < 35 mmHg e PVR < 400 dyne·s·cm⁻⁵, sia possibile ottenere una candidatura al trapianto epatico. [5].

Uno studio multicentrico caso-controllo condotto negli Stati Uniti nel 2008 individuò, nei pazienti affetti da patologia epatica avanzata e ipertensione portale, due fattori di rischio indipendenti per la comparsa di PoPH: epatiti autoimmuni e sesso femminile; nel medesimo studio si dimostrò, inoltre, come l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) avesse, al contrario, un ruolo protettivo nello sviluppo di PoPH [19].

¹⁶ McLaughlin Vallerie V. e Humbert M. riportano una prevalenza di PoPH in pazienti affetti da ipertensione portale leggermente diversa, pari al 2-6% [5].

In aggiunta a quanto detto fino a ora, è importante sottolineare la necessità di distinguere uno stato di PoPH da una sindrome epatopolmonare, complicanza, quest'ultima, di uno stato ipertensivo portale avanzato. Un soggetto affetto da sindrome epatopolmonare manifesta, similmente a un individuo con PoPH, ipossiemia e dispnea; dal punto di vista fisiopatologico, tuttavia, la sindrome epatopolmonare non consegue a uno stato di vasocostrizione arteriosa, ma, al contrario a un' anomala vasodilatazione polmonare responsabile di shunt intrapolmonari [4]. Ciononostante, è utile evidenziare come entrambe le condizioni possano coesistere in uno stesso paziente con patologia epatica avanzata [8].

Per finire, la prognosi dei soggetti con PoPH appare correlata sia alla presenza e alla severità della cirrosi, sia all'eventuale presenza di insufficienza cardiaca destra [7].

Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto

Una porzione significativa di pazienti affetti da cardiopatia congenita (CHD), se non adeguatamente trattata, sviluppa PAH [7]. Tale forma di PAH rappresenta, infatti, una nota complicanza di un elevato flusso ematico polmonare secondario a shunt sistemico-polmonare congenito [5].

Per definire da un punto di vista clinico (Tabella 4.1.) e anatomo-fisiopatologico (Tabella 5.1.) le diverse forme di PAH associate a CHD dell'adulto, vengono di seguito riportate due specifiche classificazioni aggiornate in occasione del quarto WSPH nel 2008 e confermate nel 2015 dalle Linee Guida ESC/ERS sull'ipertensione polmonare, tuttora vigenti [7] [20].

Alcune malformazioni cardiache, quali il dotto arterioso pervio, il difetto interatriale del seno venoso e il ritorno venoso anomalo polmonare parziale, risultano spesso misconosciute, motivo per cui alcuni pazienti affetti da PAH CHD-correlata vengono erroneamente etichettati come affetti da IPAH [8]. Scarsi sono gli studi epidemiologici relativi alla prevalenza di PAH in pazienti adulti portatori di cardiopatie congenite; a tal proposito, è possibile fare riferimento a un sondaggio europeo nel quale si stima una prevalenza di malattia pari a un range compreso tra il 5 e il 10% [21].

Per quanto riguarda la fisiopatologia alla base dell'insorgenza delle forme di PAH secondaria a CHD, è ormai certo come un'esposizione prolungata, da parte dell'albero arterioso polmonare, a un flusso sanguigno persistentemente elevato conduca a una vasculopatia caratterizzata da aumentate resistenze vascolari polmonari (ugualmente alle altre forme di

PAH). Se, con il passare del tempo, tali resistenze riescono a raggiungere, o addirittura a superare, il valore delle resistenze vascolari sistemiche, si instaura quella che viene definita sindrome di Eisenmenger. [8]. Con tale sindrome si vuole identificare una cardiopatia congenita contraddistinta, inizialmente, da un importante shunt sistemico-polmonare capace di indurre, come prima descritto, un incremento delle resistenze vascolari con conseguente ipertensione polmonare, e successivamente, da un'inversione del medesimo shunt, responsabile, a sua volta, della comparsa di cianosi centrale ed eventuale coinvolgimento multi-organo [5] [22]. La sindrome di Eisenmenger si verifica generalmente in presenza di un flusso di sangue estremamente elevato, capace di esporre la vascolarizzazione polmonare a una pressione di livello sistemico, così come accade, ad esempio, in presenza di un difetto del setto ventricolare (VSD), di un dotto arterioso pervio o di un tronco arterioso. [5].

Tabella 4.1. Classificazione clinica dell'ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite, tratta da Galiè N. *et al.*, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, in accordo con Simmoneau G. *et al.* in *Updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2009).

<p>1. Sindrome di Eisenmenger Include tutti gli ampi difetti intra- ed extra- cardiaci che causano un iniziale shunt sistemico-polmonare e progrediscono, nel tempo, verso gradi severi di PVR e verso un' inversione (polmonare-sistemico) o una bidirezionalità dello shunt; cianosi, eritrocitosi secondaria e coinvolgimento multi-organo sono di solito presenti.</p>
<p>2. PAH associata a shunt sistemico-polmonare prevalente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correggibile^a • Non correggibile <p>Include difetti di entità moderato-severa; i valori di PVR risultano lievemente o moderatamente aumentati, lo shunt sistemico-polmonare è ancora prevalente, mentre non è presente cianosi a riposo.</p>
<p>3. PAH associata a difetti incidentali o di piccole dimensioni^b Marcato incremento di PVR in presenza di piccoli difetti cardiaci (solitamente si riscontrano difetti del setto ventricolare < 1 cm di diametro e difetti del setto atriale < 2 cm di diametro, valutati mediante ecocardiografia), i quali, da soli, non sono sufficienti a spiegare lo sviluppo di un valore di PVR così elevato; il quadro clinico è molto simile a quello dei pazienti affetti da PAH idiopatica. La chiusura del difetto è controindicata.</p>
<p>4. PAH dopo chiusura del difetto La cardiopatia congenita è corretta, ma l'ipertensione arteriosa polmonare continua a persistere anche dopo la correzione oppure ricorre o si sviluppa mesi o anni dopo la correzione del difetto, in assenza di significative lesioni emodinamiche postoperatorie.</p>
<p>PAH: ipertensione arteriosa polmonare; PVR: resistenza polmonare vascolare; ^a Tramite chirurgia o procedura intravascolare percutanea. ^b La dimensione anatomica si applica a pazienti adulti. Comunque, anche negli adulti il semplice diametro potrebbe non essere sufficiente a definire la severità emodinamica del difetto, ma dovrebbero essere considerati anche il gradiente pressorio, la severità e la direzione dello shunt e il rapporto tra il flusso polmonare e quello sistemico (Tabella 5.1.).</p>

Tabella 5.1. Classificazione anatomico-fisiopatologica degli shunt sistemico-polmonari associati a ipertensione arteriosa polmonare, tratta da Galiè N. *et al.*, 2015 *ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda*, in accordo con Simmoneau G. *et al.* in *Updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2009).

1. Tipo
1.1. Shunt semplici pre-tricuspidalici 1.1.1. Difetto settale atriale (ASD) 1.1.1.1. Ostium Secundum 1.1.1.2. Seno venoso 1.1.1.3. Ostium Primum 1.1.2. Ritorno venoso polmonare anomalo non ostruttivo totale o parziale 1.2. Shunt semplici post-tricuspidalici 1.2.1. Difetto del setto ventricolare (VSD) 1.2.2. Dotto arterioso pervio 1.3. Shunt combinati Descrivere la combinazione e definire il difetto predominante 1.4. Cardiopatie congenite complesse 1.4.1. Difetto completo del setto atrioventricolare 1.4.2. Truncus arteriosus 1.4.3. Fisiologia del ventricolo singolo con flusso sanguigno polmonare non ostruito 1.4.4. Trasposizione delle grandi arterie con VSD (senza stenosi polmonare) e/o dotto arterioso pervio 1.4.5. Altre
2. Dimensione (specificare la dimensione di ogni singolo difetto se esiste più di un difetto cardiaco congenito)
2.1. Emodinamica (specificare Qp/Qs)^a 2.1.1. Restrittivo (gradiente pressorio attraverso il difetto) 2.1.2. Non restrittivo 2.2. Anatomica^b 2.2.1. Da piccolo a moderato (ASD ≤ 2,0 cm e VSD ≤ 1,0 cm) 2.2.2. Ampio (ASD > 2,0 cm e VSD > 1,0 cm)
3. Direzione dello shunt
3.1. Polmonare-sistemico predominante 3.2. Sistemico-polmonare predominante 3.3. Bidirezionale
4. Anormalità cardiache o extracardiache associate
5. Stato di riparazione
5.1. Non operato 5.2. Palliato (specificare il tipo di intervento/i e l'età del soggetto al momento della chirurgia) 5.3. Riparato (specificare il tipo di intervento/i e l'età del soggetto al momento della chirurgia)
^a Rapporto tra il flusso ematico polmonare (Qp) e quello sistemico (Qs). ^b La dimensione si applica ai pazienti adulti.

Come deducibile dalla Tabella 5.1., l'ipertensione arteriosa polmonare CHD-correlata non sempre consegue a un elevato flusso sanguigno polmonare; questo accade, ad esempio, in presenza di un difetto del setto interatriale (ASD). Inoltre, è utile evidenziare come forme di PAH possano manifestarsi anche anni dopo la chiusura di un difetto, in particolare se avvenuta in ritardo. [5].

Una caratteristica importante dei soggetti affetti da cardiopatia congenita è rappresentata dalla risposta del ventricolo destro all'eventuale presenza di PAH. In questi individui si ritiene,

infatti, che il ventricolo destro sia in grado di sviluppare uno stato di marcata ipertrofia muscolare, potendo, in tal modo, sia sostenere un incremento del post-carico, sia mantenere una funzionalità ventricolare destra più a lungo rispetto ai pazienti in cui la PAH non consegue a CHD.

Infine, la prognosi degli individui affetti da sindrome di Eisenmenger, sebbene questa si manifesti secondariamente a uno stadio avanzato di PAH CHD-correlata, sembra essere più favorevole di quella dei soggetti con IPAH. [5].

Ipertensione arteriosa polmonare associata a schistosomiasi

Diagnosticata più frequentemente nelle aree endemiche del Sud America e dell’Africa subsahariana, l’ipertensione polmonare associata a schistosomiasi epatosplenica¹⁷ rappresenta, oggi, una delle forme di PAH più diffuse al mondo [5] [24].

L’ostruzione embolica delle arterie polmonari da parte delle uova di Schistosoma, si ritenne, inizialmente, essere il principale meccanismo alla base dell’insorgenza di tale forma di PH [22] [23] [25]. Successivamente si dimostrò come quest’ultima fosse, in realtà, caratterizzata da quadri clinici e lesioni istopatologiche del tutto simili a quelli appartenenti a forme idiopatiche di PAH [23]. Oggigiorno, infatti, si reputa più corretto parlare di multifattorialità patogenetica, includendo, tra i fattori responsabili, l’ipertensione portale, di cui spesso soffrono i pazienti affetti da schistosomiasi epatosplenica, e l’infiammazione vascolare polmonare, attribuendo, in tal modo, un ruolo minore all’ostruzione embolica arteriosa sopra descritta [7].

Come riportato da Lapa *et al.*, l’infezione da Schistosoma rappresenta, oggi, una patologia altamente prevalente a livello globale, andando a interessare oltre 200 milioni di persone. Come già sottolineato, forme di PAH associate all’infezione sembrano svilupparsi soprattutto nei soggetti affetti dalla forma epatosplenica della patologia [23]. A tal proposito, alcuni studi epidemiologici sottolineano come, tra i pazienti affetti da schistosomiasi cronica, solamente il 4-8% dei questi soggetti sviluppi effettivamente patologia epatosplenica [26] [27]. Nel 2009 Lapa *et al.* hanno dimostrato, inoltre, come la prevalenza di PAH in pazienti affetti da malattia epatosplenica fosse pari al 4,6% [23].

¹⁷ La forma epatosplenica dell’infezione da Schistosoma è caratterizzata da un’ostruzione epatica presinusoidale, secondaria, a sua volta, a embolizzazione di uova parassitarie e determinante, in alcuni casi, lo sviluppo di ipertensione portale con conseguente shunt porto-sistemico [23].

Per finire, è bene sottolineare come nello 0,3% dei soggetti affetti da infezione da *Schistosoma* si possano riscontrare forme di ipertensione polmonare post-capillare, nozione, quest'ultima, capace di evidenziare l'importanza dell'effettuare, anche in questi pazienti, procedure di cateterismo cardiaco destro volte, da una parte, a porre diagnosi certa di PH e, dall'altra parte, a descriverne correttamente l'emodinamica e permettere un' adeguata gestione clinico-terapeutica dei pazienti [23].

PAH con risposta a lungo termine a farmaci bloccanti dei canali del calcio

Come evidenziato precedentemente, in occasione dell'aggiornamento classificativo effettuato in seguito alle decisioni prese durante il sesto WSPH, è stato ritenuto necessario includere all'interno del primo gruppo della classificazione clinica di PH, quell'insieme di pazienti affetti da PAH in grado di rispondere a lungo termine a farmaci calcio-antagonisti (CCBs) [2].

Sebbene il rimodellamento vascolare delle arterie distali polmonari rappresenti il reperto istopatologico tipico dei pazienti affetti da PAH, anche la vasocostrizione polmonare gioca un ruolo importante in questi soggetti, soprattutto nei pazienti altamente responsivi al test di vasoreattività polmonare, di cui si discuterà più dettagliatamente in seguito [2].

Per spiegare l'importanza e i motivi che hanno spinto gli esperti a considerare come entità indipendente una forma di PAH responsiva a lungo termine a farmaci calcio-antagonisti, vengono di seguito riportati alcuni studi condotti nel corso degli ultimi 30 anni.

Nel 1992 Rich *et al.* provarono a dimostrare, nei soggetti affetti da PPH, l'efficacia di una terapia basata principalmente su farmaci antagonisti dei canali del calcio, la cui utilità, fino a quel momento, non era stata ancora accertata. Vennero arruolati 64 pazienti affetti da PPH e vennero sottoposti a una terapia ad alte dosi di farmaci calcio-antagonisti sia diidropiridinici, sia non-diidropiridinici. Al termine dello studio, Rich *et al.* riuscirono a dimostrare come, tra i pazienti che inizialmente avevano manifestato un'importante risposta emodinamica alla terapia con nifedipina o diltiazem, la sopravvivenza a cinque anni risultasse essere significativamente aumentata se confrontata con quella dei soggetti che, per motivi sconosciuti, non avevano risposto. [28].

Più recentemente, Sitbon *et al.* hanno evidenziato come solamente il 12,5% dei 557 pazienti affetti da IPAH e sottoposti a test di vasoreattività polmonare con ossido nitrico per os o epoprostenolo e.v., avesse manifestato una significativa risposta vasodilatatoria acuta, definita

da una riduzione dei valori di mPAP e PVR superiore al 20%; oltre a ciò, nel medesimo studio, è stato dimostrato come solamente nel 6,8% dei pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con farmaci calcio-antagonisti, si potesse riscontrare un significativo miglioramento clinico ed emodinamico. In tale occasione sono stati, inoltre, stabiliti gli attuali parametri e valori emodinamici a cui fare riferimento al fine di individuare, tramite l'esecuzione del test di vasoreattività polmonare, i soggetti che, in virtù di una significativa risposta vasodilatatoria acuta, dovrebbero meritare una terapia a lungo termine a base di farmaci bloccanti dei canali del calcio; oltre a ciò, Sitbon *et al.* hanno voluto delineare i criteri per mezzo dei quali poter parlare, con ragionevole certezza, di risposta a lungo termine a una terapia con CCBs (Tabella 6.1.). In ultimo, è stato evidenziato come i pazienti che al termine dello studio hanno dimostrato una risposta a lungo termine alla terapia con CCBs fossero coloro i quali, durante il test di vasoreattività polmonare, avevano manifestato una caduta di mPAP e PVR più pronunciata rispetto a quella a cui sono andati incontro gli altri soggetti. [29].

Tabella 6.1. Definizioni di risposta vasodilatatoria acuta e risposta a lungo termine a farmaco bloccanti dei canali del calcio (CCBs), tratta da Simmoneau G. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

Vasoreattività polmonare acuta* per pazienti affetti da PAH idiopatica, ereditaria o indotta da farmaci o tossine	Riduzione di mPAP \geq 10 mmHg per raggiungere un valore assoluto di mPAP \leq 40 mmHg nel contesto di una gittata cardiaca aumentata o invariata
Risposta a lungo termine a CCBs	Classe funzionale NYHA (New York Heart Association) I o II con miglioramento emodinamico sostenuto (uguale o migliore di quello ottenuto nel test acuto) dopo almeno 1 anno di CCBs in monoterapia
PAH: ipertensione arteriosa polmonare; mPAP: pressione arteriosa polmonare media; CCBs: bloccanti dei canali del calcio. *: l'ossido nitrico (10-20 ppm) è raccomandato per eseguire il test di vasoreattività, ma epoprostenolo e.v., adenosina e.v. o ilprost inalatorio possono essere usati come alternative.	

In uno studio condotto nel 2010, Montani *et al.* hanno voluto porre l'attenzione sulla risposta vasodilatatoria acuta e sulla risposta a lungo termine alla terapia con CCBs nei pazienti affetti da PAH secondaria a specifiche condizioni cliniche. Più precisamente, è stato dimostrato come una risposta vasodilatatoria acuta potesse essere rilevata solamente nel 13,4% dei pazienti con PAH indotta dall'assunzione di farmaci anoressinergici, nel 12,2% dei soggetti affetti PVOD/PCH, nel 10,1% delle forme associate a connettivopatie, nell' 1,6% dei pazienti con PH secondaria a infezione da HIV e nell' 1,3% dei soggetti con PoPH, e come una significativa vasodilatazione secondaria al test di vasoreattività polmonare risultasse essere assente nelle forme di PAH correlata a cardiopatie congenite. Inoltre, Montani *et al.* hanno potuto verificare

come solamente i pazienti affetti da PAH secondaria all'assunzione di farmaci anoressinergici rispondessero a lungo termine a una terapia a base di CCBs. Da questo studio si evince, quindi, il fatto secondo cui l'esecuzione del test di vasoreattività polmonare risulti essere utile, al fine di individuare i soggetti meritevoli di terapia con calcio-antagonisti, solamente negli individui affetti da PAH idiopatica, ereditaria o indotta da farmaci e tossine, dimostrandosi, invece, frequentemente negativo e poco vantaggioso nei pazienti colpiti da altre forme di PH. [30].

Volendo concentrare l'attenzione sulla fisiopatologia della vasoreattività che contraddistingue alcuni pazienti affetti da PAH, Hennes e collaboratori sono stati capaci di dimostrare come tale forma di PAH fosse caratterizzata da "firme ematiche" specifiche, individuate mediante microarray effettuato su linfociti plasmatici coltivati in vitro, e da varianti genetiche differenti (identificate mediante WES) da quelle ritrovate nei pazienti affetti da IPAH [31] [32].

Tali risultati suggeriscono, quindi, un'entità clinica specifica, definita da una propria fisiopatologia e da una prognosi decisamente migliore di quella che affligge gli individui colpiti da una forma idiopatica di PAH [2].

PAH con evidenti caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (PVOD/PCH)

Sia la malattia venoocclusiva polmonare (PVOD), sia l'emangiomasiosi capillare polmonare (PCH) rappresentano due cause non comuni, ma sempre più riconosciute, di PAH [8].

È necessario evidenziare come, entrambe queste condizioni, nel corso degli anni, abbiano subito alcune modifiche in merito alla loro collocazione all'interno della classificazione clinica di PH, condividendo elementi clinico-patologici con l'ipertensione arteriosa polmonare, ma allo stesso tempo discostandosene [7]. Più precisamente, alcuni studi hanno dimostrato come PVOD, PCH e PAH condividano molteplici caratteristiche cliniche, emodinamiche, istopatologiche e genetiche, e abbiano in comune fattori di rischio associati, quali connettivopatie (in particolar modo, la sclerosi sistemica), infezione da HIV e assunzione di farmaci anoressinergici [33] [34] [35] [36] [37]. Di contro, alcuni autori hanno affermato come PVOD e PCH da una parte, e PAH dall'altra, conservino, al contempo, numerosi elementi clinici, istologici, terapeutici e prognostici differenti [33] [34] [38].

Come sottolineato nella sezione 1.3.1., le lesioni istopatologiche caratterizzanti la malattia venoocclusiva polmonare e l'emangiomasiosi capillare polmonare sono rappresentate da alterazioni sia di origine arteriosa, sia, soprattutto, di origine venosa e/o capillare. In virtù di

questo duplice coinvolgimento vascolare, le Linee Guida ESC/ERS del 2015 tuttora vigenti, conferiscono, all'insieme di pazienti affetti da PVOD e/o PCH, designazione speciale di sottogruppo, considerandolo, tuttavia, parte del più vasto gruppo clinico di PH a cui appartengono tutti i soggetti affetti da PAH [8]. Come accennato nel paragrafo 1.3., in occasione dell'ultimo WSPH, tenutosi a Nizza nel 2018, si è ritenuto più corretto riclassificare i pazienti affetti da PAH associata a PVOD e/o PCH, includendoli interamente, in ragione alle caratteristiche cliniche, emodinamiche, genetiche e istopatologiche che li accomunano agli altri individui affetti da PAH, all'interno del primo gruppo clinico di PH [2].

Precedentemente ritenute due entità clinico-patologiche differenti, PVOD e PCH vengono oggi considerate manifestazioni istopatologiche diverse di una stessa condizione clinica [39]. Lesioni istologiche tipiche di PCH vengono riscontrate nel 73% dei pazienti affetti da PVOD e, viceversa, alterazioni anatomopatologiche tipiche di PVOD vengono individuate nell' 80% dei soggetti con PCH [40]. È stato evidenziato, inoltre, come queste due condizioni risultino sostanzialmente indistinguibili, sia da un punto di vista clinico-radiologico, sia da un punto di vista genetico, condividendo, nei casi ereditari della patologia, le medesime mutazioni genetiche¹⁸ [39]. Oltre a ciò, è stato dimostrato come l'emangiomasiosi capillare polmonare possa essere considerata un'anomala proliferazione capillare secondaria all'ostruzione post-capillare associata a PVOD [40].

Al fine di porre diagnosi di certezza di malattia veno-occlusiva polmonare e PCH, le Linee Guida ESC/ERS del 2015 sottolineano come, ancora oggi, risulti fondamentale l'esecuzione di un esame istologico, il cui campione potrà essere ottenuto attraverso chirurgia polmonare, procedura ritenuta ad alto rischio in questi pazienti e, di conseguenza, controindicata [5]. La diagnosi necessiterà, quindi, di un attento esame obiettivo, mediante il quale potranno essere auscultati crepitii polmonari non presenti in altre forme di PAH; saranno fondamentali prove di funzionalità respiratoria, che dovranno dimostrare una capacità di diffusione del monossido di carbonio (generalmente < 50% del valore teorico) e una saturazione arteriosa di ossigeno a riposo (severa ipossiemia) inferiori rispetto a quelle che caratterizzano i pazienti con PAH secondaria ad altre cause; si dovrà, inoltre, disporre di una TC ad alta risoluzione [2] [5]. È utile, infine, evidenziare come il rapido sviluppo di un edema polmonare secondario alla

¹⁸ Come descritto nella sezione 1.3.4., il gene ritenuto principale responsabile dell'insorgenza di PVOD e PCH è EIF2AK4, trasmesso con modalità autosomica recessiva.

somministrazione di una specifica terapia per PAH¹⁹ risulti, a volte, il primo indizio grazie al quale sospettare una forma di PH associata a PVOD e/o PCH [5].

Come descritto nella sezione 1.3.4., il gene principale²⁰ legato allo sviluppo di PVOD e PCH è rappresentato da EIF2AK4, il quale potrebbe essere considerato, in futuro, un possibile strumento diagnostico per questa rara condizione patologica [41].

La vera incidenza di PVOD/PCH risulta attualmente sconosciuta, dal momento che, alcuni pazienti, vengono, ancora oggi, erroneamente classificati tra i soggetti affetti da forme di PAH idiopatica o secondaria ad altre cause. A tal proposito, è utile evidenziare come circa il 10% dei casi di PAH considerata di natura idiopatica sembri soddisfare appieno i criteri diagnostici di PVOD e/o PCH, e come il valore più basso di incidenza e prevalenza di PVOD/PCH stimato risulti essere inferiore a un caso su un milione [34] [42]. Inoltre, è bene sottolineare come, diversamente dalla forma idiopatica di PAH, tra i pazienti affetti da PVOD e/o PCH sembri predominare il sesso maschile e come la prognosi di questi individui risulti nettamente più infausta di quella caratterizzante i soggetti con IPAH, essendo, il trapianto polmonare, l'unica opzione possibile di trattamento per una guarigione definitiva [5] [8].

Per concludere, un coinvolgimento venoso/capillare polmonare più pronunciato sembra essere associato a una prognosi più sfavorevole, a una ridotta risposta alla terapia per PAH e a un rischio aumentato di edema polmonare associato alla terapia stessa [2].

Sindrome da PH persistente del neonato

L'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) è una delle cause principali di morbilità e mortalità neonatali [43].

Prima di concentrare l'attenzione su tale forma di PH neonatale, è bene accennare ad alcune informazioni inerenti alla PH dell'età pediatrica.

L'ipertensione polmonare può colpire il bambino in qualsiasi età di sviluppo [44]. L'ipertensione polmonare pediatrica presenta caratteristiche uniche ed esclusive, assenti nelle forme di PH dell'adulto, inclusi i fattori eziologici prenatali e le anomalie parenchimali e vascolari dello sviluppo polmonare postnatale [8]. Inoltre, è utile segnalare come anche la

¹⁹ Più nello specifico, una simile reazione avversa può conseguire alla somministrazione di epoprostenolo in infusione endovenosa continua, di farmaci bloccanti i canali del calcio, di antagonisti del recettore dell'endotelina e di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

²⁰ Rare forme di PVOD sono state, invece, associate a mutazioni del gene BMPR2.

distribuzione eziologica della PH pediatrica si discosti leggermente da quella dell'adulto, come dimostra il fatto secondo cui, nel bambino, predominano forme di PAH idiopatica, di PAH ereditaria, di PAH associata a malattie del tessuto connettivo e di PH secondaria a patologie dello sviluppo polmonare [44] [45]. Infine, è bene sottolineare come le differenze eziologiche e cliniche che caratterizzano l'ipertensione polmonare del bambino richiedano un approccio unico e mirato alla gestione dell'età pediatrica, ricordando come i trattamenti di tali forme di PH siano stati a lungo ispirati da studi per adulti basati sull'evidenza e dall'esperienza clinica di professionisti pediatrici [44].

Per quanto riguarda gli aspetti epidemiologici della PH dell'età pediatrica, in Europa (Spagna, Paesi Bassi) l'incidenza complessiva delle varie forme di PH "sostenuta" risulta uguale a 4-10 casi per milione di bambini all'anno, con una prevalenza di 20-40 casi per milione di bambini, mentre negli USA si riscontrano un'incidenza pari a 5-8 casi per milione di bambini all'anno e una prevalenza di 26-33 per milione di bambini [44]. Uno studio epidemiologico nazionale olandese, che ha tentato di minimizzare i potenziali *bias* statistici attraverso l'inclusione, nello stesso studio, di tutti gli ospedali del paese, ha riportato un'incidenza di PH pediatrica pari a 63,7 casi per milione di bambini all'anno. La maggior parte di questi pazienti (2845 su 3262) è risultato essere affetto da una forma di PAH "transitoria", inclusi neonati con PH persistente del neonato e pazienti portatori di difetti cardiaci con shunt riparabili. Dei bambini rimanenti, il 27% si è dimostrato essere affetto da IPAH, da PAH CHD-correlata, da PAH associata a malattia del tessuto connettivo e da malattia veno-occlusiva polmonare, mentre il 34% presentava forme di PH associata a malattie polmonari dello sviluppo, quali displasia broncopolmonare (BPD), ernia diaframmatica congenita (CDH) e anomalie vascolari polmonari congenite. [46].

Risulta ora doveroso riferirsi all'insieme dei soggetti affetti da ipertensione polmonare persistente del neonato, forma, quest'ultima, rientrante all'interno del più ampio gruppo clinico di PAH.

L'ipertensione polmonare persistente del neonato è caratterizzata da un'elevazione significativa delle resistenze vascolari polmonari, elevazione secondaria al fallimento dell'adattamento circolatorio che, in condizioni normali, si verifica entro pochi minuti dal parto. Più precisamente, un simile maladattamento neonatale si rende responsabile, attraverso la mancata chiusura del dotto arterioso e del forame ovale, della persistenza o della ricomparsa di uno shunt cardiaco destro-sinistro, impedendo, in tal modo, il fisiologico incremento del flusso ematico polmonare, essenziale per la corretta ossigenazione extrauterina e la sopravvivenza neonatali.

Di conseguenza, la PPHN si presenta più frequentemente subito dopo il parto, precipitando in un grave distress respiratorio e in un severo grado di ipossiemia, mettendo il neonato a rischio di complicanze asfittiche neurologiche e multiorgano e di morte. [43].

Nel periodo precedente all' introduzione terapeutica dell'ossido nitrico inalatorio, l'incidenza della PPHN era pari a circa 2 casi su 1000 nati vivi. Successivamente, uno studio retrospettivo di coorte multicentrico giapponese ha evidenziato come, negli anni compresi tra il 2003 e il 2012, la prevalenza della PPHN, tra i 12954 nati estremamente pretermine arruolati, risultasse essere pari all'8,1%; nel medesimo studio si è potuto dimostrare, inoltre, come la prevalenza di tale forma di PH fosse stata soggetta a un progressivo incremento annuale secondario, da una parte, all'aumentata sopravvivenza dei neonati con peso estremamente basso alla nascita e, dall'altra parte, a una crescente consapevolezza clinica della PPHN nei nati pretermine. Tale studio confermò, inoltre, come la percentuale di neonati con PPHN fosse inversamente correlata all'età gestazionale, con un'incidenza pari al 18,5% nei nati a 22-24 settimane e con un'incidenza del 4,4% nei nati a 27 settimane. [47]. Nonostante i progressi relativi alle cure cardiorespiratorie neonatali, la PPHN è ancora una delle principali cause di morbilità e mortalità neonatali, con un tasso di mortalità pari al 4-33% [43].

In occasione del sesto WSPH, la Paediatric Task Force ha ritenuto opportuno sottolineare la molteplicità eziologica associata allo sviluppo della PPHN (Tabella 7.1.) [44]. Anche se di origine multifattoriale, recenti studi epidemiologici hanno dimostrato come tale forma di PH risulti associata sia a eventi prenatali, quali pre-eclampsia e corioamnionite, sia a eventi perinatali, entrambi in grado di condurre a uno sviluppo e a una funzione vascolare polmonare anormali e capaci di aumentare, inoltre, il rischio di insorgenza di altre forme di PAH più tardive [45]. La PPHN, nonostante possa risultare fatale per alcuni pazienti, nella maggior parte dei casi appare reversibile entro i primi giorni di vita, parallelamente al miglioramento della patologia sottostante.

Tabella 7.1. Ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) e disordini associati, tratta da Rosenzweig EB *et al.*, *Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management* (2019).

PPHN idiopatica	Disfunzione miocardica (asfissia, infezione)
Sindrome di Down	Cardiopatie strutturali
Sindrome da aspirazione di meconio	Malformazioni arterovenose epatiche e cerebrali
Sindrome da distress respiratorio	Associazione con altre condizioni patologiche:

Tachipnea transitoria del neonato	Disfunzione placentare (pre-eclampsia, corioamnionite, ipertensione materna)
Polmonite/Sepsi	Malattia metabolica
Malattie dello sviluppo polmonare	Uso materno di droghe o fumo
Stress perinatale	

L'eterogeneità dei fattori eziopatogenetici impedisce l'adozione di un trattamento standardizzato per tale forma di PH. In aggiunta all'ossido nitrico, il trattamento è limitato all'uso sperimentale di nuovi farmaci o all'utilizzo dei farmaci già approvati per l'ipertensione arteriosa polmonare dell'adulto. A questo riguardo, una migliore comprensione della patogenesi della PPHN potrà indirizzare la realizzazione di futuri studi di ricerca volti ad analizzare terapie mirate e più efficaci. [43].

1.3.6. Gruppo 2. PH secondaria a patologia del cuore sinistro

Come sottolineato nella sezione dedicata all'epidemiologia e ai fattori di rischio per lo sviluppo di PH, non sono, ancora oggi, disponibili dati certi in merito alla prevalenza e all'incidenza dell'ipertensione polmonare secondaria a malattia del cuore sinistro, condizione patologica appartenente al secondo gruppo della classificazione clinica di PH. Nonostante tali incertezze, è possibile ipotizzare come tale forma di PH ne rappresenti, a livello globale, la causa più frequente [5] [8]. Se confrontata con la PAH, i pazienti affetti da PH LHD-correlata (soprattutto i soggetti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata) sono spesso più anziani, di sesso femminile, con una maggiore prevalenza di comorbilità cardiovascolari e sindrome metabolica [8]. Inoltre, alcuni pazienti affetti da disfunzione ventricolare o valvulopatia possono sviluppare forme severe di PH, della stessa gravità che affligge i soggetti con PAH [7].

L'ipertensione polmonare, eventualmente associata a disfunzione ventricolare destra secondaria, è definita come una complicanza frequente della patologia cardiaca sinistra, rappresentando una comune risposta all'incremento pressorio delle camere cardiache di sinistra e, più specificatamente, della pressione atriale sinistra [48]. Nei pazienti affetti da LHD, l'incremento pressorio polmonare che ne consegue è stato definito essere un chiaro marcatore clinico di progressione di malattia e di peggioramento prognostico [5] [8].

Come descritto ampiamente nella sezione 1.2, in occasione dell'ultimo WSPH, svoltosi a Nizza nel 2018, la nuova definizione di PH prevede la misurazione, mediante RHC, di un valore di mPAP > 20 mmHg. Attualmente, tuttavia, come evidenziato dalle vigenti Linee Guida

ESC/ERS del 2015, al fine di definire emodinamicamente una condizione di PH di origine post-capillare, risulta necessario ottenere un valore di mPAP ≥ 25 mmHg e di PAWP > 15 mmHg [8] [48]. Inoltre, sebbene nel più recente aggiornamento relativo alla distinzione emodinamica tra PH post-capillare isolata e PH post- e pre- capillare combinata venga sottolineato il fatto secondo cui risulti sufficiente riferirsi a valori, rispettivamente, di PVR \leq o > 3 WU (vedi Tabella 1.1.), per il momento è ancora possibile effettuare tale differenziazione anche sulla base del solo gradiente pressorio diastolico (*diastolic pressure gradient, DPG*), definito dalla differenza tra la pressione arteriosa polmonare diastolica (dPAP) e PAWP (Tabella 8.1.) [2] [8] [48].

Come prima accennato, l'esatta prevalenza (e incidenza) di PH LHD-correlata non è ancora stata chiaramente definita. Come riportato da Berthelot E. *et al.*, la prevalenza di PH e di insufficienza ventricolare destra negli individui colpiti da LHD varia a seconda della popolazione studiata, del metodo diagnostico utilizzato (ecocardiografia o RHC) e dei criteri emodinamici adottati [49]. In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2013 da Miller WL *et al.*, è stato dimostrato come, tra i pazienti ambulatoriali affetti da insufficienza cardiaca cronica a ridotta frazione di eiezione (*heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*) e sottoposti a RHC, sia stata riscontrata una prevalenza di PH pari al 73% [50]. In aggiunta a ciò, ulteriori studi hanno potuto verificare come, nei soggetti con insufficienza cardiaca acuta scompensata (ADHF), forme di PH LHD-correlata siano state diagnosticate nel 25-75% dei casi [51] [52]. Sebbene, quindi, come dimostrato da tali studi, la PH consegua frequentemente sia a insufficienza cardiaca cronica a ridotta frazione di eiezione, sia a scompenso cardiaco acuto scompensato, è utile evidenziare come, al giorno d'oggi, la cardiopatia più frequentemente associata a PH sia rappresentata dall'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) [49].

Mentre in passato l'insorgenza di PH veniva più frequentemente diagnosticata in individui affetti da stenosi mitralica, oggi i cardiologi si trovano sempre più spesso a dover effettuare diagnosi di PH in soggetti affetti da HFpEF, entità patologica, quest'ultima, in costante aumento all'interno di una popolazione generale che tende a un invecchiamento graduale e progressivo; a tal proposito, è necessario sottolineare, inoltre, come, parallelamente al progressivo invecchiamento della popolazione, siano incrementate, a livello globale, le conoscenze clinico-strumentali utili a porre il sospetto e l'eventuale diagnosi di PH [5] [49].

Tabella 8.1. Definizioni emodinamiche dell'ipertensione polmonare post-capillare, tratta da Galiè N. *et al.*, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (2015).

Definizione	Caratteristiche
PH post-capillare	mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg
PH post-capillare isolata	DPG $<$ 7 mmHg e/o PVR \leq 3 WU
PH post- e pre- capillare combinata	DPG \geq 7 mmHg e/o PVR $>$ 3 WU
PH: ipertensione polmonare; mPAP: pressione arteriosa polmonare media; PAWP: pressione di incuneamento dell'arteria polmonare; DPG: gradiente pressorio diastolico; PVR: resistenza vascolare polmonare; WU: Unità Wood.	

Per quanto concerne l'eziopatogenesi di tale forma di PH, le cause responsabili della sua insorgenza, come riportato nella classificazione aggiornata dell'ipertensione polmonare (vedi Tabella 2.1.), sono rappresentate da scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione, patologie valvolari aortiche e mitraliche, cardiopatie congenite o acquisite inducenti PH post-capillare e insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata [2]. In merito alle cause responsabili di PH LHD-correlata non bisogna, quindi, riferirsi esclusivamente a valvulopatie e disfunzione ventricolare sistolica o diastolica, ma considerare anche cardiomiopatie, cardiopatie congenite non inducenti PAH (cor triatriarum) e patologia pericardica [5].

Da un punto di vista fisiopatologico, l'elemento caratteristico dell'ipertensione polmonare secondaria a coinvolgimento del cuore sinistro è rappresentato da un incremento cronico della pressione atriale sinistra a cui consegue, inevitabilmente, una trasmissione pressoria passiva a ritroso responsabile dell'insorgenza di ipertensione venosa polmonare, che si traduce, nella maggior parte dei casi, in un aumento passivo della pressione arteriosa polmonare [4] [5]. In un sottogruppo di pazienti, è possibile, inoltre, riscontrare una vasocostrizione reattiva a livello delle arterie polmonari distali, fenomeno, quest'ultimo, capace di causare un incremento di mPAP ancora maggiore di quello che deriverebbe da un semplice incremento passivo della stessa, e un concomitante aumento delle resistenze vascolari polmonari e/o del gradiente pressorio diastolico. Una simile risposta vascolare arteriosa sembra essere correlata sia alla durata e al livello di severità della cardiopatia sinistra, sia ad altri fattori di predisposizione genetica o non ancora identificati. [5]. Da un punto di vista prettamente fisiopatologico, tale vasoreattività polmonare sembra conseguire a un fenomeno puramente vasocostrittivo, a una ridotta disponibilità di ossido nitrico, a un incremento dell'endotelina 1, a una desensibilizzazione alla vasodilatazione indotta da peptidi natriuretici e a un rimodellamento vascolare [8].

Come riportato nella sezione dedicata, alterazioni anatomopatologiche a livello dei vasi arteriosi polmonari distali possono essere assenti in questo gruppo di pazienti; il rimodellamento capillare e arterioso rappresenta, infatti, una conseguenza della vasocostrizione reattiva sopra descritta [5].

La gravità dell'ipertensione polmonare dipende, in parte, dalla capacità contrattile del ventricolo destro. In presenza di un ventricolo destro sano, un aumento pressorio atriale sinistro si traduce, inizialmente, a causa della distensione del letto polmonare vascolare e del reclutamento di canali vascolari aggiuntivi, in una riduzione sia delle resistenze vascolari polmonari, sia del gradiente pressorio diastolico polmonare. A un ulteriore aumento della pressione atriale sinistra consegue un consensuale incremento pressorio arterioso e venoso, cosicché, a parità di flusso ematico polmonare, PVR e il gradiente di pressione esistente tra l'albero arterioso e quello venoso rimangono costanti. Nel momento in cui la pressione venosa polmonare raggiunge o supera i 25 mmHg, può verificarsi un aumento sproporzionato della pressione arteriosa polmonare, al quale aumento conseguono, necessariamente, un incremento del gradiente pressorio tra il letto arterioso polmonare e quello venoso e un innalzamento dei valori di PVR, secondario, quest'ultimo, a vasocostrizione arteriosa. Contemporaneamente a tali cambiamenti, il flusso ematico polmonare può ridursi o rimanere invariato [5].

Come prima accennato, non tutti i pazienti affetti da ipertensione venosa polmonare cronica sviluppano, nel corso del tempo, rimodellamento arterioso polmonare.

Sebbene un ventricolo destro sano possa, inizialmente, adattarsi a un incremento del post-carico, sviluppando ipertrofia miocardica, con il passare del tempo potrebbe progredire a dilatazione camerale, causando disfunzione ventricolare contrattile destra, insufficienza tricuspidalica funzionale e riduzione della gittata cardiaca e del riempimento ventricolare sinistro con paradossale decremento del valore di PAWP. Un fenotipo comune di ipertensione venosa polmonare in fase terminale è rappresentato dal fallimento ventricolare destro con congestione venosa sistemica, disfunzione renale e ascite [5].

Concentrando ora l'attenzione sulle caratteristiche emodinamiche dell'ipertensione polmonare secondaria a LHD, è possibile affermare come, negli individui sani, il valore di PAWP si avvicini a quello di dPAP, corrispondendo a un valore medio \pm SD pari a $8,0 \pm 2,9$ mmHg, con un DPG compreso, nei limiti della norma, tra 0 e 2 mmHg [6] [8] [53] [54]. Pertanto, tenendo conto di 2 deviazioni standard, un valore di PAWP ≥ 14 mmHg dovrebbe essere considerato al di sopra del limite superiore della norma. [48].

Al fine di evitare incongruenze in merito alla rilevazione e all'interpretazione del valore di PAWP, è necessario sottolineare l'importanza nell' adottare un approccio comune e standardizzato nella misurazione dello stesso e nel considerare l'eventuale presenza di fattori di confondimento, quali ampie onde v²¹ e fibrillazione atriale [48].

In prima istanza è bene evidenziare come la valutazione di PAWP debba essere condotta, mediante procedura di RHC, a fine espirazione spontanea, così da impedire che una misurazione ottenuta durante l'intero ciclo respiratorio possa indurre, erroneamente, a classificare come pazienti affetti da PH pre-capillare quei soggetti colpiti, invece, da forme di PH post-capillare [48].

In assenza di stenosi mitralica, il valore di PAWP, misurato a fine diastole (valore che, in presenza di un ritmo cardiaco sinusale, dovrebbe corrispondere al valore medio dell'onda a²²), si avvicina al valore corrispondente alla pressione telediastolica ventricolare sinistra. Al contrario, il valore medio di PAWP (valore medio di tutto il ciclo cardiaco), in presenza di grandi onde v (rigurgito mitralico o atrio sinistro non compliant), potrebbe risultare superiore a quello corrispondente alla PAWP telediastolica e potrebbe, conseguentemente, causare una sovrastima del valore di LVEDP. Un simile approccio potrebbe aver contribuito a ottenere, nel corso degli anni, valori negativi e sottostimati di DPG. Lo stesso fenomeno può, inoltre, essere osservato anche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, a causa della quale l'onda a risulta assente. Conseguentemente a tali considerazioni, è lecito, inoltre, affermare come l'uso del valore telediastolico di PAWP possa portare a sovrastimare leggermente il valore di PVR negli scenari sopra citati²³. [48].

Per riassumere, la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare dovrebbe essere rilevata alla fine della diastole cardiaca così da poter valutare, mediante il calcolo corretto delle resistenze vascolari polmonari, l'eventuale presenza di una componente ipertensiva polmonare pre-capillare. In caso di fibrillazione atriale è raccomandato misurare il valore di PAWP 130-160 ms dopo l'inizio del complesso QRS e prima dell'inizio dell'onda v. Se il valore di PAWP è elevato e l'accuratezza della misurazione è in dubbio, è necessario determinare la saturazione dell'ossigeno nel sangue mantenendo la posizione di incuneamento. Se la saturazione di ossigeno della PAWP è <90%, si deve ottenere la misurazione diretta della LVEDP. [48].

²¹ Vedi sezione dedicata alla descrizione del cateterismo cardiaco destro.

²² Vedi sezione dedicata alla descrizione del cateterismo cardiaco destro.

²³ Si rimanda alla sezione 1.2. per la definizione emodinamica di PVR.

In occasione del quinto WSPH, tenutosi a Nizza nel 2013, è stato sottolineato come l'identificazione di una componente pre-capillare nelle forme di PH post-capillare sia fondamentale al fine di modificare la gestione clinico-terapeutica di questi pazienti e al fine di possedere un'idea corretta dell'impatto che tale forma di PH possa esercitare sulla prognosi degli individui colpiti. L'ipertensione polmonare post e pre-capillare combinata risulta, infatti, associata a una ridotta tolleranza all'esercizio fisico e a un assetto genetico molto probabilmente distinto da quello che caratterizza le forme di IpcPH. Il profilo tipico dell'ipertensione polmonare LHD-correlata è costituito da una PAWP elevata (> 20 mmHg), una mPAP lievemente o moderatamente elevata (25-40 mmHg), un basso indice cardiaco²⁴ ($\leq 2,5$ L/min/m²), un elevato gradiente di pressione transpolmonare (*transpulmonary gradient*, TPG²⁵) (>12 mmHg), un valore di DPG nei limiti della norma (<3 mmHg) e un valore di PVR compreso tra 3 e 4,9 WU. Inoltre, la pressione atriale destra risulta costantemente elevata (>10 mmHg), il che può, insieme alla PAWP elevata, suggerire, da una parte, un sovraccarico di liquidi dell'organismo, dall'altra parte, una patologia pericardica costringente. Infine, la maggior parte degli studi ha riportato una percentuale significativa (pari a circa un terzo) di valori negativi di DPG, fenomeno che può essere spiegato dalle limitazioni di cui sopra, in linea con un'alta incidenza, nella popolazione generale di fibrillazione atriale, la quale sembra colpire il 40% dei pazienti [48].

La ricerca di un predittore ideale della prognosi dei pazienti affetti da PH LHD-correlata ha portato, nel corso degli anni, a risultati contrastanti [48].

Più precisamente, in uno studio monocentrico condotto su 3107 pazienti affetti da insufficienza cardiaca, un valore di DPG > 7 mmHg è stato segnalato come predittore di una prognosi sfavorevole in un sottogruppo di pazienti con un TPG > 12 mmHg [55]. In un altro studio effettuato su 463 pazienti portatori di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione inferiore al 40%, il tasso di mortalità è risultato essere superiore nei soggetti che avevano sviluppato PH (pazienti nei quali la definizione emodinamica di PH era completata da valori di PVR); il rischio di morte era risultato superiore per gli individui portatori di resistenze vascolari polmonari ≥ 3 WU. Nel medesimo studio si dimostrò, inoltre, come il tasso di mortalità non dipendesse dalla presenza o meno di un valore di TPG > 12 mmHg, suggerendo, in tal modo, come quest'ultimo

²⁴ L'indice cardiaco è un parametro emodinamico cardiovascolare che si ottiene dividendo la gittata cardiaca per l'area della superficie corporea e il cui valore si esprime in L/min/m².

²⁵ Il gradiente transpolmonare deriva dalla differenza tra mPAP e PAWP; come riportato da Kovacs G. e Olschewski H., tale parametro, un tempo utilizzato al fine di distinguere l'ipertensione polmonare post-capillare isolata da quella combinata, oggi viene impiegato per un fine puramente prognostico [1].

parametro potesse essere considerato meno discriminante di un qualsiasi valore di PVR. In aggiunta a quanto fino a ora riportato, alcuni autori hanno potuto evidenziare come anche un valore di compliance arteriosa polmonare possa essere considerato marcatore indipendente di prognosi in pazienti con PH secondaria a insufficienza cardiaca sinistra. Infine, uno studio recente, nonostante le numerose limitazioni metodologiche riscontrate, ha potuto sottolineare l'assenza di un qualsiasi significato prognostico relativo al gradiente pressorio diastolico. [8].

A seguito di queste considerazioni è stato suggerito come, ai fini della prognosi, una combinazione di variabili potesse essere più efficace rispetto a un valore singolo e isolato. Nonostante le molteplici combinazioni di variabili emodinamiche proposte, al fine di descrivere la prognosi dei soggetti colpiti da tale forma di PH, attualmente, non è stato ancora raggiunto un consenso unanime su quale combinazione o quale variabile possa essere considerata la più significativa. [48].

1.3.7. Gruppo 3. PH secondaria a malattia polmonare e/o ipossia

La PH rappresenta una complicanza comune di numerose patologie polmonari croniche, quali broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e fibrosi polmonare idiopatica (IPF) [5]. In questo gruppo clinico di PH, l'aspetto patogenetico principale è definito dall'ipossia alveolare persistente, conseguente a malattia polmonare cronica, alterato controllo del respiro o soggiorno prolungato in alta quota [7].

L'esatta prevalenza di PH nei pazienti colpiti da ipossia alveolare cronica rimane ampiamente sconosciuta; in ogni caso, come già sottolineato nella sezione 1.3.3., i soggetti affetti da tale forma di PH costituiscono, insieme a quelli colpiti da PH LHD-correlata, una parte importante della pratica clinica quotidiana [7] [8].

Le patologie polmonari croniche più comunemente associate a PH sono la BPCO, le interstiziopatie (ILD) e la sindrome da fibrosi-enfisema polmonare combinati (CPFE), delle quali è riportata una classificazione emodinamica (Tabella 9.1.) [8]. La PH che insorge nel contesto di altre patologie respiratorie, quali sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e linfoangiomiomatosi, viene ricondotta al quinto gruppo clinico di PH in cui rientrano anche altre forme secondarie a cause multifattoriali o sconosciute [5]. Le anomalie di sviluppo polmonare responsabili di PH vengono riportate nella Tabella 10.1 [8].

Anche se spesso moderato, l'ipertensione polmonare ha un significativo impatto sulla capacità funzionale e la sopravvivenza dei pazienti colpiti da ipossia alveolare cronica [5]. Mentre la gravità dell'ipertensione polmonare risulta essere scarsamente correlata alla severità della malattia polmonare di base, la presenza di PH deve essere sospettata tutte le volte in cui, in un soggetto con pneumopatia nota, si manifestino segni di insufficienza cardiaca destra od ogni volta che quadri dispnoici e/o gravi stati ipossiemicici non possano essere spiegati dalla gravità della compromissione polmonare già presente [5] [8]. A questo proposito, le Linee Guida ESC/ERS del 2015 sottolineano come gli indicatori più comuni della presenza di PH, in questi soggetti, siano rappresentati da una diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio (DLco) sproporzionatamente bassa e da una ridotta pCO₂ [8] [56].

Tabella 9.1. Classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare associata a malattie polmonari, tratta da Galiè N. *et al.*, 2015 *ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda* (2015).

Terminologia	Caratteristiche emodinamiche
BPCO/IPF/CPFE senza PH	mPAP < 25 mmHg
BPCO/IPF/CPFE con PH	mPAP ≥ 25 mmHg
BPCO/IPF/CPFE con PH severa	mPAP > 35 mmHg, o mPAP ≥ 25 mmHg in presenza di una bassa gittata cardiaca (CI < 2,5 L/min, non spiegato da altre cause)
CI: indice cardiaco; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; CPFE: sindrome fibrosi-enfisema combinati; IPF: fibrosi polmonare idiopatica; mPAP: pressione arteriosa polmonare media; PH: ipertensione polmonare.	

Come nei pazienti affetti da malattia del cuore sinistro, anche nei soggetti ipossiemicici cronici l'ipertensione polmonare associata risulta essere, solitamente, di modesta entità; tuttavia, alcuni pazienti sembrano manifestare valori di mPAP sproporzionatamente elevati se paragonati a quelli che potrebbero derivare dalla patologia parenchimale polmonare sottostante; una simile condizione potrebbe suggerire la concomitante presenza di un'alterazione intrinseca delle arterie polmonari. È stato, inoltre, dimostrato come questi individui possano manifestare, conseguentemente alla maggiore gravità del quadro ipertensivo polmonare, una diffusione alveolo-capillare di monossido di carbonio più compromessa alle prove di funzionalità respiratoria. [4]. A tal proposito, è utile sottolineare come forme di PH caratterizzate da valori di mPAP > 35 mmHg siano ritenute responsabili di peggioramenti funzionali e prognostici particolarmente significativi e come individui colpiti da una malattia vascolare polmonare

grave-moderata, presentino una prospettiva di vita molto limitata e debbano essere gestiti da un centro specializzato e specifico per PH. [5].

Sebbene forme di PH siano state descritte nella maggior parte delle patologie interstiziali polmonari, la forma maggiormente studiata e analizzata riguarda quella associata a fibrosi polmonare idiopatica. Se inizialmente i dati ecocardiografici avevano dimostrato il fatto secondo cui la prevalenza di PH nelle interstiziopatie polmonari potesse essere elevata, simili informazioni non sono state confermate, successivamente, dalle procedure diagnostiche di RHC. La diagnosi di PH implica una fibrosi polmonare con prognosi sfavorevole. [4].

Sono incluse nel terzo gruppo clinico di PH anche quelle forme secondarie ad alterazioni della respirazione nel sonno; le apnee del sonno vengono, infatti, comunemente associate all'insorgenza di forme di PH di lieve entità. [4].

Tabella 10.1. Malattia polmonare dello sviluppo associata a ipertensione polmonare, tratta da Galiè N. *et al.*, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda (2015).

1. Ernia diaframmatica congenita
2. Displasia broncopolmonare
3. Displasia capillare alveolare (ACD)
4. ACD con disallineamento venoso
5. Ipoplasi polmonare (“primaria” o “secondaria”)
6. Anomalie delle proteine del surfattante a. Deficit proteina B del surfattante b. Deficit proteina C del surfattante c. Mutazione di ATP-binding cassette A3 d. Mutazione omeobox del fattore di trascrizione tiroideo 1/Nkx2.1
7. Glicogenosi interstiziale polmonare
8. Proteinosi alveolare polmonare
9. Linfangiectasia polmonare

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

Una migliore comprensione delle alterazioni che le malattie polmonari croniche provocano a livello della circolazione arteriosa polmonare è avvenuta, nel corso degli anni, a partire dalla fine del 1940. Alla base dell'insorgenza di PH in pazienti affetti da BPCO o da qualsiasi altra condizione responsabile di ipossia alveolare cronica, è presente uno stato di vasocostrizione polmonare ipossica secondaria. A una simile reattività vascolare si possono associare, inoltre, meccanismi fisiopatologici infiammatori, trombosi polmonare e processi distruttivi a carico di

capillari polmonari, conseguenti a stati enfisematosi, fibrotici e a lesioni meccaniche da iperinflazione. [5]. È utile, inoltre, evidenziare come anche fattori genetici predisponenti siano stati associati all'insorgenza di PH in pazienti affetti da BPCO [57].

La presenza di PH causa un patologico incremento del lavoro ventricolare destro, responsabile di un progressivo allargamento camerale (ipertrofia e dilatazione) e di un'eventuale insufficienza cardiaca destra terminale. Poiché l'ipossia alveolare rappresenta una causa importante di PH nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica ($\text{PaO}_2 < 55\text{-}60$ mmHg), in questi pazienti è raccomandato eseguire ossigenoterapia a lungo termine. [5].

Il decorso clinico dell'ipertensione polmonare nei pazienti con BPCO e ipossiemia lieve-moderata è per lo più caratterizzato da una lenta progressione e da valori di mPAP in grado di rimanere stabili per lunghi periodi. A tal proposito, in uno studio composto da 93 pazienti, è stato dimostrato come, in un periodo di osservazione compreso tra i 5 e i 12 anni, i cambiamenti di mPAP risultassero essere modesti ($+0,5$ mmHg/anno) e come una simile evoluzione potesse essere riscontrata nei soggetti con o senza PH iniziale. In un secondo studio condotto su 131 pazienti affetti da BPCO stabile, l'evoluzione dell'emodinamica polmonare è stata valutata mediante l'esecuzione di due RHC in un intervallo di tempo medio pari a $6,8 \pm 2,9$ anni. Quindi, se all'inizio dello studio ogni paziente possedeva una mPAP inferiore a 20 mmHg, in occasione della seconda procedura di RHC, 33 pazienti hanno manifestato un lieve incremento di mPAP, ottenendo valori superiori a 20 mmHg. Si è potuto dimostrare, inoltre, come i pazienti nei quali la mPAP era risultata essere > 20 mmHg durante la seconda procedura di RHC, fossero i medesimi per i quali, all'inizio dello studio, erano stati riscontrati valori superiore di mPAP e valori significativamente inferiori di PaO_2 . Tale analisi ha dimostrato come il valore di mPAP iniziale potesse essere considerato predittore indipendente di un successivo incremento di mPAP (> 20 mmHg). È stato anche evidenziato come i pazienti broncopatici cronici che avevano manifestato, in occasione della seconda procedura di RHC, elevati valori di mPAP (>20 mmHg), mostrassero un contemporaneo peggioramento di PaO_2 , parametro rimasto stabile, invece, negli altri individui. [5].

Come prima sottolineato, nei pazienti con patologia polmonare parenchimale l'incremento di mPAP è, generalmente, lieve (< 35 mmHg) [7]. In uno studio retrospettivo condotto su 998 pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva e sottoposti a RHC, forme severe di PH (mPAP > 40 mmHg) sono state riscontrate unicamente nell'1% dei casi. In questi soggetti sono stati rilevati un severo grado di PH, una grave ipossiemia, ipocapnia, un'importante

riduzione della capacità diffusiva del monossido di carbonio ed ostruzioni lievi-moderate delle vie aeree. [56].

Una analisi cluster ha suggerito l'esistenza di quattro gruppi di pazienti: (1) pazienti con FEV1 (volume espiratorio forzato in un secondo) e PaO₂ moderatamente ridotti e con mPAP nei limiti della norma; (2) pazienti con grave ostruzione delle vie aeree, ipossiemia moderata e PH; (3) pazienti con grave ostruzione delle vie aeree, ipossiemia severa ed elevata mPAP; (4) pazienti con moderata ostruzione delle vie aeree, ma con PH grave-moderata e ipossiemia severa [5].

È necessario evidenziare come alcuni pazienti con BPCO possano sviluppare forme di PH pre- o post- capillare secondarie ad altre cause, tra le quali insufficienza cardiaca sinistra di natura diastolica o sistolica, fenomeni tromboembolici cronici, ipertensione portale, disturbi respiratori legati al sonno ed esposizione a farmaci inducenti forme ipertensive arteriose polmonari [5]. In caso di forme severe di PH in soggetti broncopatici altre potenziali cause, come LHD o CTEPH, devono essere escluse. In alcuni di questi pazienti, infatti, soprattutto negli individui con malattia polmonare lieve e ipertensione polmonare severa, può essere difficile stabilire se la PH sia dovuta alla malattia polmonare o se il paziente soffra di due malattie distinte, come PAH e patologia cronica polmonare. [8].

Durante l'esercizio fisico, il sonno e le riacutizzazioni di BPCO si può riscontrare un peggioramento dell'ipertensione polmonare. È infatti ormai certo come il valore di mPAP possa aumentare con l'esercizio fisico (anche moderato) nei pazienti affetti da forme avanzate di BPCO [5] [57]. In questi soggetti il valore di PVR durante l'esercizio fisico non si riduce (come invece succede negli individui sani). Pertanto, un aumento della gittata cardiaca durante l'attività fisica induce un consensuale incremento di mPAP, riducendo la tolleranza dei pazienti all'esercizio fisico. Inoltre, alcuni dati mostrano come, durante il sonno, nei soggetti bronchitici cronici, si possano verificare episodi di ipoventilazione alveolare e conseguente ipossia. In terzo luogo, anche l'insufficienza respiratoria acuta secondaria a riacutizzazioni di malattia può essere causa di un marcato aumento del valore di mPAP. Questi improvvisi incrementi di mPAP sono, tuttavia, ritenuti reversibili e correlati ai livelli di PaO₂. [5].

L'esatto legame tra le riacutizzazioni e l'incremento pressorio polmonare nei pazienti affetti da BPCO è attualmente sconosciuto, ma è possibile affermare come, in questi soggetti, si verificano riacutizzazioni di malattia più severe di quelle che si verificano nei pazienti senza PH [5].

Infine, è bene sottolineare come la presenza di PH nel paziente broncopatico cronico rappresenti un marcatore prognostico più fortemente correlato alla mortalità rispetto al valore di FEV1 [57].

Iperensione polmonare in altre malattie respiratorie croniche

La PH è una grave e frequente complicanza delle malattie interstiziali polmonari, quali la fibrosi polmonare idiopatica e la sindrome da fibrosi-enfisema combinati [5]. Può complicare, inoltre, altre patologie dalla fisiologia mista ostruttiva/restrittiva, quali bronchiectasie e fibrosi cistica [4].

Come prima accennato, nei soggetti affetti da fibrosi polmonare idiopatica, a una diagnosi di PH consegue, inevitabilmente, una drammatica riduzione della qualità di vita e della sopravvivenza degli stessi. Nonostante i recenti progressi terapeutici (compresi pirfenidone e nintedanib, farmaci in grado di ridurre il tasso di declino della funzionalità polmonare nei pazienti con malattia lieve o moderata), ancora oggi, la gestione dei soggetti affetti da fibrosi polmonare idiopatica è caratterizzata da notevole complessità, a causa di una progressione di malattia rapida e inarrestabile verso l'insufficienza respiratoria e la morte, la quale interviene, mediamente, a soli tre anni dalla diagnosi. [5].

Forme di PH pre-capillare sono frequenti negli individui affetti da IPF in stadio avanzato. A questo proposito, uno studio riporta una prevalenza di PH pari al 32-46% nei pazienti colpiti da forme avanzate di fibrosi polmonare idiopatica e sottoposti, nel contesto di una completa valutazione clinica al trapianto polmonare, a RHC.

La gravità emodinamica dell'ipertensione polmonare in soggetti con IPF in stadio avanzato è, generalmente, lieve ($mPAP < 35$ mmHg), nonostante si possano riscontrare alcuni pazienti (2-10%) affetti da valori di $mPAP > 35$ mmHg. Il profilo clinico di questi individui è rappresentato da dispnea marcata, DLco particolarmente ridotta, elevato fabbisogno di ossigeno, sopravvivenza estremamente ridotta e grave stato di alterazione della capacità di esercizio, intesa come misura della distanza nel test del cammino dei sei minuti (*six minute walking test*, 6MWT) e del picco di consumo di ossigeno durante il test da sforzo cardiopolmonare. In soggetti con insufficienza funzionale moderata, invece, la prevalenza di PH risulta essere inferiore. In un recente studio condotto su pazienti affetti da IPF e sottoposti a RHC, nel contesto di un inquadramento clinico-emodinamico iniziale, è stata riscontrata una prevalenza di PH pari al 14,9%, mentre valori di $mPAP$ superiore a 35 mmHg sono stati registrati nel 5%

dei soggetti. Tali risultati hanno permesso, quindi, di dimostrare come anche nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica in stadio iniziale sia possibile riscontrare valori di mPAP diagnostici di ipertensione polmonare precoce. [5].

Similmente ai pazienti affetti da BPCO, anche in quelli affetti da IPF la presenza di PH incrementa il rischio di insorgenza di altre patologie, quali apnea ostruttiva del sonno, malattia venosa tromboembolica, disfunzione ventricolare sinistra e sindrome da fibrosi-enfisema polmonare combinati. [5]. Inoltre, la presenza di PH può essere associata a un aumentato rischio di esacerbazione acuta dell'IPF avanzata [57].

Nei pazienti con fibrosi polmonare interstiziale, analogamente a quanto succede nei soggetti con BPCO, la patogenesi della PH non si limita alla vasocostrizione ipossica polmonare. Il supplemento di ossigeno, infatti, raramente è in grado di far regredire il quadro ipertensivo polmonare in questi pazienti, soprattutto se affetti da fibrosi polmonare idiopatica. In aggiunta all'ipossia, la distruzione del parenchima polmonare, le anomalie vascolari polmonari intrinseche, lo sviluppo infiammatorio e citochinico e l'eventuale presenza di fenomeni autoimmunitari sembrano contribuire al rimodellamento vascolare polmonare caratteristico della fibrosi polmonare idiopatica. Nonostante queste considerazioni, l'approccio terapeutico principale da adottare nelle pneumopatie interstiziali, similmente a quanto accade per i soggetti con BPCO, rimane quello di correggere l'ipossiemia attraverso ossigenoterapia e di considerare il trapianto di polmone quando non controindicato da età o patologie concomitanti. [5].

Sindrome da fibrosi-enfisema combinati

La sindrome da fibrosi-enfisema combinati è definita dalla simultanea presenza, alla TC del torace, di enfisema lobare superiore e fibrosi lobare inferiore [57]. I pazienti con CPFE sembrano essere particolarmente inclini a sviluppare PH, con stime che suggeriscono una prevalenza pari al 30-50% [58]. Anche in questi pazienti la presenza di PH contribuisce a peggiorarne la prognosi [57].

Aspetti specifici di PH nella sclerosi sistemica

Nei pazienti affetti da sclerosi sistemica la PH può conseguire a processi patogenetici diversi. Tra le forme di PH associata a SSc non si annoverano, infatti, solamente quelle secondarie al rimodellamento arterioso polmonare isolato, ma anche quelle conseguenti a malattia polmonare

parenchimale e cardiopatia sinistra. Risulta spesso impegnativo discriminare, in questi pazienti, forme di PAH da forme di PH secondarie a ipossia alveolare cronica; in questi ultimi, infatti, è frequente evidenziare alla TC ad alta risoluzione la presenza di malattia polmonare parenchimale, accompagnata o meno da fisiologia respiratoria restrittiva. I pazienti affetti da SSc, fibrosi polmonare e PH presentano un rischio di mortalità estremamente elevato. La severità del quadro ipertensivo polmonare e l'estensione della fibrosi polmonare possono variare notevolmente tra i pazienti.

I soggetti affetti da PH pre-capillare e da un lieve grado di fibrosi vengono generalmente classificati come affetti da PAH.

Se, quindi, è possibile riscontrare forme ipertensive di primo, secondo o terzo gruppo, è altrettanto probabile che vi sia una significativa “zona grigia” di pazienti portatori di forme miste e sfumate di PH. [57].

Ipertensione polmonare secondaria a ipoventilazione e ipossia

Come accennato precedentemente, quadri ipertensivi polmonari possono conseguire anche a patologie respiratorie del sonno. Se da un lato i pazienti affetti da apnee ostruttive del sonno (OSAS) sembrano sviluppare raramente ipertensione polmonare, dall'altro lato una percentuale significativa di pazienti con sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS) o sindrome da sovrapposizione (combinazione di apnea ostruttiva del sonno e BPCO) risulta affetta da PH. Questi soggetti rappresentano una quota significativa di pazienti, dal momento che le stime attuali sottolineano come lo 0,4% della popolazione generale statunitense soffra di OHS e come tale stima raggiunga il 31% dei pazienti ospedalizzati con indice di massa corporea > 35 Kg/m². In questi individui, inoltre, il grado di severità della PH risulta essere solitamente elevato e comunemente accompagnato da insufficienza ventricolare destra. [57].

Ipertensione polmonare ad alta quota

Con alta quota si definisce un'elevazione superiore a 2500 metri sul livello del mare.

Centoquaranta milioni di persone risiedono stabilmente in zone di alta quota e più di 40 milioni di visitatori ogni anno le raggiungono.

I dati relativi alla prevalenza di PH in alta quota sono scarsi e dimostrano una variazione che va dal 5% al 23%, dipendentemente da sesso e regione geografica. Simili percentuali evidenziano come l'ipertensione polmonare indotta dalla permanenza in alta quota rappresenti un importante problema sanitario globale.

Da un punto di vista patogenetico, anche in questi pazienti l'ipossia conseguente a bassi livelli di ossigeno ambientale si rende responsabile di una vasocostrizione polmonare reattiva.

In questi soggetti, inoltre, sembrano giocare un ruolo attivo anche il rimodellamento vascolare e l'eritrocitosi.

È importante, infine, sottolineare come l'ipertensione polmonare secondaria all'alta quota possa essere resa reversibile mediante riesposizione dei soggetti a una normale tensione di ossigeno inspiratorio (PIO₂). [57].

1.3.8. Gruppo 4. PH secondaria a ostruzioni arteriose polmonari

All'interno del quarto gruppo clinico di PH rientrano forme secondarie a tromboembolismo cronico e altre ostruzioni arteriose polmonari quali angiosarcoma, embolie da cellule tumorali o da corpo estraneo, arteriti, stenosi congenite o acquisite delle arterie polmonari e forme parassitarie da cisti idatidee (Tabella 11.1.) [2] [8].

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica rappresenta una complicanza dell'embolia polmonare e una delle principali cause di PH cronica responsabile di insufficienza cardiaca destra e morte. In occasione del quinto WSPH del 2013, sono stati compiuti importanti progressi nella comprensione e nella gestione dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica, principalmente in merito alla definizione del legame esistente tra CTEPH ed embolia polmonare acuta, alle fasi diagnostiche necessarie a stabilire una diagnosi precoce e accurata di malattia e alla stesura di un algoritmo terapeutico aggiornato. [59].

Per definire una condizione di CTEPH è necessario che il paziente venga sottoposto ad almeno tre mesi di terapia anticoagulante efficace, così da poter discriminare la malattia cronica da quella acuta [5].

Da un punto di vista epidemiologico, nonostante la CTEPH rappresenti un'entità patologica ampiamente descritta in letteratura, dati certi e definiti relativi a incidenza e prevalenza non sono attualmente disponibili [4] [8]. L'incidenza di PH a seguito di un singolo evento embolico polmonare si ritiene essere piuttosto bassa, aumentando, verosimilmente, in casi ricorrenti di

embolia [4]. Un registro internazionale di CTEPH (Europa e Canada) sottolinea come il 75% dei pazienti affetti da CTEPH abbia un'anamnesi documentata di embolia polmonare acuta, diversamente da quanto dimostrato dai registri giapponesi, nei quali i tassi di embolia polmonare precedente forme di CTEPH variano dal 15% al 33%. In Giappone è stata, inoltre, riscontrata una preponderanza femminile di CTEPH pari all' 80%; queste statistiche differiscono significativamente da quelle riguardanti gli Stati Uniti e l'Europa. Nei pazienti affetti da CTEPH sono stati riscontrati marcatori autoimmuni, infiammatori e trombofilici anormali; è possibile che la variabilità di questo substrato patologico contribuisca alla variabilità dell'epidemiologia mondiale della CTEPH. Inoltre, sono state evidenziate, nelle cellule endoteliali arteriose polmonari dei pazienti con CTEPH, espressioni geniche variabili non riscontrate nei controlli, alterazioni che portano a ipotizzare un possibile coinvolgimento genetico nella patogenesi di tale forma di PH. [59].

Più precisamente, l'incidenza di CTEPH oscilla tra i 3 e i 30 casi per milione di abitanti all'anno, dimostrando di conseguire nello 0,1-9,1% dei casi a un evento sintomatico acuto di embolia polmonare verificatosi nei due anni precedenti [5] [8]. L'ampio margine di errore sembra essere causato da un bias di refertazione, da una scarsità di sintomi specifici e precoci e da una difficoltà diagnostica differenziale tra un'embolia polmonare (PE) acuta e i sintomi di una CTEPH preesistente [8]. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica interessa in modo uguale entrambi i sessi e tutti i gruppi di età possono essere coinvolti, nonostante l'età media di tali pazienti risulti corrispondere a circa 63 anni.

Come già riportato nella sezione 1.3.3., stando a quanto dicono i registri spagnoli, la prevalenza dei pazienti affetti da PH secondaria a tromboembolia cronica risulta essere pari a 3,2 casi per milione di abitanti, con un'incidenza pari a 0,9 casi per milione di abitanti in un anno.

Sebbene sia stata riscontrata una prevalenza di CTEPH uguale al 3,8% in coloro che sono sopravvissuti a un episodio di embolia polmonare acuta, la vera incidenza di CTEPH dopo un simile evento acuto risulta essere inferiore, in particolar modo sembra corrispondere a un range compreso tra lo 0,5 e il 2%. Oltre a ciò, condizioni cliniche predisponenti, quali disordini trombofilici e splenectomia pregressa, sono state osservate, rispettivamente, nel 31,9% e nel 3,4% di questi soggetti. [8].

Secondo alcuni studi di natura prospettica, l'incidenza di CTEPH conseguente a embolia polmonare acuta sintomatica varia dallo 0,4% al 6,2%, con un'incidenza complessiva del 3,4% [59]. Un'indagine svizzera ha esaminato, in un periodo complessivo di due anni, 508 pazienti che avessero avuto un evento embolico acuto, rilevando un'incidenza cumulativa di CTEPH

pari solamente allo 0,79% [60]. Come dimostrato dai vari studi, la precisa determinazione dell'incidenza della CTEPH risulta essere particolarmente complessa [59].

Appare sempre più probabile come l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica venga sottodiagnosticata e come l'incidenza di CTEPH conseguente a embolia polmonare acuta risulti, invece, soggetta a sovrastima, rendendo, in tal modo, l'incidenza reale di malattia difficile da quantificare. Sintomi aspecifici, tassi variabili di embolia polmonare acuta antecedente e specifiche competenze necessarie a interpretare angiografie polmonari con tomografia computerizzata (CTPA) sembrano contribuire alla sottodiagnosi di tale forma di PH, fenomeno ulteriormente aggravato dall'uso poco frequente della scintigrafia polmonare di ventilazione/perfusione, nonostante le attuali raccomandazioni proposte dalle Linee Guida. [59].

Da un punto di vista eziopatogenetico, la CTEPH è causata da un'ostruzione cronica delle arterie polmonari prossimali (più raramente distali [7]), a seguito, principalmente, di tromboembolismo venoso polmonare e, in rari casi, di trombosi vascolare polmonare primaria in situ. Fattori protrombotici, come un'anticoagulazione inadeguata, trombi di grandi dimensioni con ulteriori residui ed episodi trombotici o embolici ricorrenti possono contribuire allo sviluppo della patologia. È utile, tuttavia, sottolineare come i pazienti affetti da CTEPH non manifestino il classico profilo di rischio tromboembolico venoso, ma presentino solamente alcuni fattori trombofilici specifici, quali il fattore VIII della coagulazione mutato e la Sindrome da anticorpi antifosfolipidi. [5].

Una visione puramente meccanicistica che consideri la CTEPH una malattia causata esclusivamente da ostruzione arteriosa polmonare di natura trombotica o embolica dovrebbe risultare eccessivamente semplicistica; si pensa, infatti, che l'embolia polmonare possa essere seguita da un processo di rimodellamento vascolare polmonare sostenuto da cellule vascolari progenitrici circolanti o residenti, infezioni, fenomeni infiammatori e immunitari alterati e anomalie ormonali tiroidee. Condizioni di ipercoagulabilità, piastrinosi e globuli rossi cosiddetti "appiccicosi" sembrano poter contribuire all'obliterazione arteriosa polmonare. Fattori di rischio non inerenti al plasma sono rappresentati da splenectomia, shunt ventricolo-atriale (per trattamento idrocefalo) e malattia infiammatoria intestinale. [5].

Come già sottolineato nella sezione 1.3.1., la CTEPH sembra conseguire non soltanto a fenomeni ostruttivi e consensuale rimodellamento vascolare, ma anche a malattia dei piccoli vasi polmonari (arteriopatia polmonare), originata, quest'ultima, da alti flussi ematici o alti

valori pressori in corrispondenza dei vasi primariamente non ostruiti, oppure da stati ipossici cronici, infezioni e fenomeni infiammatori associati [5].

Per quanto riguarda la riduzione del rischio di CTEPH in seguito a embolia polmonare acuta, nessuno studio prospettico randomizzato sull'embolia polmonare acuta ha esaminato la trombolisi sistemica o con catetere o l'estrazione del coagulo con RHC come misura di esito nei pazienti con sintomi persistenti. Ad oggi, non è dimostrato che un trattamento aggressivo dell'embolia polmonare acuta possa prevenire la CTEPH. [59].

Tabella 11.1. Ipertensione polmonare dovuta a ostruzioni dell'arteria polmonare, tratta da Simonneau G. *et. al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

4.1. PH tromboembolica cronica	
4.2. Altre ostruzioni polmonari arteriose	
4.2.1. Sarcoma (di grado elevato o intermedio) o angiosarcoma	
4.2.2. Altri tumori maligni: Carcinoma renale Carcinoma uterino Tumori a cellule germinali del testicolo Altri tumori	
4.2.3. Tumori non maligni: Leiomioma uterino	
4.2.4. Arterite senza malattia del tessuto connettivo	
4.2.5. Stenosi congenite dell'arteria polmonare	
4.2.6. Parassiti:	Idatidosi

La malattia tromboembolica cronica (CTED) è caratterizzata da sintomi e difetti di perfusione polmonari simili alla CTEPH, senza, però, manifestare PH a riposo. L'intolleranza all'esercizio fisico che caratterizza i pazienti affetti da CTED è stata attribuita sia all'ipertensione polmonare indotta dall'esercizio fisico, caratterizzata da un aumento della pendenza della relazione pressione arteriosa polmonare-flusso, sia alla ventilazione dello spazio morto fisiologico, a cui consegue un incremento degli equivalenti ventilatori di anidride carbonica. A seguito di un fenomeno embolico acuto, nel 30% dei casi è possibile assistere all'insorgenza di una nuova forma di dispnea o a un peggioramento della stessa, mentre, nel 30-50% possono essere dimostrati difetti di perfusione persistenti, rendendo in tal modo particolarmente complicato il riconoscimento della CTED. [59].

Alcuni pazienti con CTED sembrano trarre beneficio dall'endoarterectomia polmonare (PEA), come dimostrato in una serie di 42 pazienti su 1019 sottoposti a intervento chirurgico nel centro di riferimento del Regno Unito. In questo studio sono stati riportati miglioramenti post-operatori riguardanti sintomi, classe funzionale (classi NYHA) e qualità di vita dei pazienti. Nonostante non sia stata rilevata mortalità ospedaliera, è stata segnalata l'insorgenza di

complicazioni maggiori nel 40% della coorte (piccoli ematomi subdurali e tracheostomia). Taboada *et al.* hanno voluto sottolineare come un'adeguata selezione dei pazienti risulti essere fondamentale, data la nota morbilità e mortalità²⁶ chirurgica, e come un simile intervento debba essere eseguito solamente in centri esperti. [62]. Sebbene l'endoarterectomia abbia lo scopo di prevenire la malattia successiva, la storia naturale della CTED è sconosciuta e non ci sono prove in merito al fatto che la CTED possa evolvere in forme di CTEPH. Attualmente, i pazienti con CTED rappresentano un gruppo che necessita sia di un sollievo dai sintomi che di una migliore comprensione del loro disturbo. Le Linee Guida per il trattamento della CTEPH non dovrebbero essere applicate alla CTED. [59].

1.3.9. Gruppo 5. PH con meccanismi sconosciuti e/o multifattoriali

Da quando, nel 1998, sono state stabilite le basi del nostro sistema classificativo, il quinto gruppo clinico di PH ha attraversato, nel corso degli anni, numerosi e significativi cambiamenti. Fin dall'inizio, tale gruppo clinico ha racchiuso forme di PH studiate in misura minore rispetto a quelle caratterizzanti gli altri gruppi; tuttavia, molte delle forme di PH che attualmente rientrano in questo gruppo rappresentano una parte significativa del carico mondiale di PH non ancora chiaramente riconosciuto. [2].

Nel quinto gruppo clinico rientrano tutte le forme di PH la cui eziologia risulti multifattoriale e/o sconosciuta. Una caratteristica che accomuna queste malattie è rappresentata dal fatto secondo cui i meccanismi patogenetici alla base di tali forme di PH risultino ancora oggi poco conosciuti, potendo includere vasocostrizione polmonare, vasculopatia proliferativa, compressione estrinseca, occlusione intrinseca, insufficienza cardiaca congestizia ad alta gittata cardiaca, obliterazione vascolare e insufficienza cardiaca sinistra. [8]. Tra le cause responsabili di tale forma di PH rientrano, come descritto nella Tabella 12.1., disturbi ematologici, sistemici e metabolici [2]. Come già accennato nella sezione 1.3., in occasione del sesto simposio mondiale, tenutosi a Nizza nel 2018, sono stati definitivamente esclusi dalle cause responsabili rientranti in tale gruppo, distiroidismi e splenectomia, che ritroviamo, tuttavia, all'interno delle Linee Guida tuttora vigenti; si è ritenuto opportuno, inoltre, trasferire dal quinto al terzo gruppo clinico di PH i soggetti affetti da linfangioleiomiomatosi. È utile sottolineare come, in tale aggiornamento classificativo, le varie modifiche adottate siano state prese in considerazione

²⁶ Pepke-Zaba *et al.* in "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry" riportano un tasso di mortalità chirurgico (PEA) pari al 4,7% [61].

solo relativamente ai sottogruppi per i quali la letteratura disponibile era in grado di supportarne un trasferimento definito [2].

Tabella 12.1. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali, tratta da Simmoneau G. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension* (2019).

5.1. Disordini ematologici	Anemia emolitica cronica Disordini mieloproliferativi
5.2. Disordini sistemici e metabolici:	Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans Malattia di Gaucher Glicogenosi Neurofibromatosi Sarcoidosi
5.3. Altri	Insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico o meno Mediastinite fibrosante
5.4. Cardiopatie congenite complesse	Vedi Tabella 13.1.

Disordini ematologici

La PH può complicare il decorso clinico di malattie mieloproliferative croniche quali policitemia vera, trombocitemia essenziale e leucemia mieloide cronica. Diversi meccanismi eziopatologici sembrano poter contribuire allo sviluppo di PH, tra cui l'insufficienza cardiaca congestizia secondaria ad alta gittata cardiaca e a sovraccarico di liquidi, il tromboembolismo polmonare cronico, l'ostruzione arteriosa polmonare da parte dell'ematopoiesi intrapolmonare, l'ipertensione porto-polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare indotta dai farmaci, quali dasatinib o interferone (vedi paragrafo "*Ipertensione arteriosa polmonare indotta da farmaci e tossine*")²⁷. [5].

L'anemia emolitica cronica, comprese anemia falciforme e β -talassemia, può rendersi responsabile dello sviluppo di PH attraverso molteplici meccanismi, quali insufficienza cardiaca congestizia ad alta portata (PH post-capillare), rimodellamento e trombosi vascolari, tromboembolia cronica polmonare prossimale e distale e ipertensione porto-polmonare [5]. Più recentemente, tra i meccanismi eziopatologici di base è stata riportata anche la cardiomiopatia restrittiva [2]. Tra le forme di anemia emolitica cronica, quella maggiormente associata allo sviluppo di PH risulta essere l'anemia falciforme; in uno studio prospettico condotto su 398 pazienti affetti da anemia falciforme, la prevalenza di PH è risultata pari al 6 %, con circa la

²⁷ Le attuali Linee Guida ESC/ERS del 2015 riportano tra le cause responsabili di PH di gruppo 5 anche la splenectomia, sostenendo come, a seguito di traumi o disordini ematologici, possa aumentare il rischio di sviluppo di IPAH o di CTEPH [5] [8].

metà dei pazienti soddisfacenti i criteri emodinamici di PH pre-capillare e metà soddisfacenti quelli di PH post-capillare [63].

Negli ultimi anni sono stati prodotti dati significativi sull' anemia emolitica cronica secondaria a β -talassemia [2]. Derchi *et al.* hanno cercato di definire la prevalenza di PH nei soggetti affetti da β -talassemia attraverso una valutazione emodinamica invasiva. Nella loro coorte di 1309 pazienti sottoposti a screening emodinamico, forme di PH precapillare sono state confermate nel 2,1% dei casi, mentre un profilo emodinamico post-capillare è stato riscontrato nello 0,3% dei pazienti [64].

Disturbi sistemici

La sarcoidosi è una patologia granulomatosa sistemica di origine ignota. La PH ne rappresenta una complicanza sempre più riconosciuta, con una prevalenza pari a un range compreso tra l'1% e il 28%. I meccanismi eziopatologici principali sono definiti dal processo fibrotico distruttore il letto capillare polmonare (stadio IV) e dall'ipossia cronica risultante. Tuttavia, la gravità della PH può, in alcuni casi, apparire sproporzionata rispetto al grado di interessamento parenchimale polmonare, il quale può risultare modesto o addirittura assente. A tal proposito sono stati proposti ulteriori meccanismi come potenziali responsabili del quadro clinico di PH in questi pazienti; tali meccanismi sembrano essere rappresentati dalla compressione estrinseca dei grandi vasi polmonari secondaria alla distensione linfonodale o alla fibrosi mediastinica, dall' infiltrazione granulomatosa del sistema vascolare polmonare, soprattutto venoso, dalla sarcoidosi cardiaca, possibile causa di scompenso cardiaco e PH post-capillare, e dalla sarcoidosi epatica, responsabile di PH porto-polmonare. [5]. Appare, in tal modo, difficile considerare esclusivamente il coinvolgimento parenchimale polmonare al fine di riclassificare la sarcoidosi, data la molteplicità di altri fattori ancora da chiarire. Per tale motivo, ancora oggi si ritiene più opportuno mantenere tale forma di PH all'interno del quinto gruppo clinico. [2].

L'istiocitosi a cellule di Langerhans, nota anche come istiocitosi polmonare X, è una malattia polmonare rara che colpisce prevalentemente pazienti giovani adulti e fumatori o ex-fumatori. Nei soggetti con distruzione polmonare avanzata è possibile diagnosticare forme di PH pre-capillare, sebbene non sembri esistere una chiara relazione tra insorgenza di PH ed estensione parenchimale di malattia e/o ipossia, suggerendo, anche in questo caso, meccanismi eziopatologici alternativi o aggiuntivi, come un significativo coinvolgimento venoso post-capillare (frequenti lesioni simili a malattia veno-occlusiva). [5]. I pazienti con istiocitosi

polmonare a cellule di Langerhans che sviluppano PH hanno una prognosi particolarmente sfavorevole [7].

Come già sottolineato, nella versione aggiornata della classificazione clinica di PH i soggetti affetti da linfangioleiomiomatosi (LAM) sono stati assegnati al terzo gruppo clinico di PH, rientrando, invece, all'interno del quinto gruppo nelle attuali Linee Guida ESC/ERS. La linfangioleiomiomatosi è una patologia rara e multisistemica in grado di colpire prevalentemente il sesso femminile e caratterizzata da distruzione cistica polmonare, anomalie linfatiche e angiomiolipomi addominali. [5]. In questi pazienti può essere riscontrata una PH di grado lieve, sebbene, in ogni caso, l'insorgenza di PH sia relativamente poco frequente [65]. La presenza di PH è stata associata a una scarsa funzionalità polmonare, suggerendo il fatto secondo cui l'aumento della pressione polmonare sia secondario principalmente a un coinvolgimento polmonare parenchimale. Sulla base di questi risultati, l'ipertensione polmonare dei soggetti affetti da LAM sembra essere meglio classificata, insieme ad altre malattie polmonari parenchimali, nel terzo gruppo. [2].

La neurofibromatosi di tipo 1, nota anche come malattia di von Recklinghausen, è una malattia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da macchie cutanee color "caffelatte" e fibromi cutanei. L'ipertensione polmonare riscontrabile in questi pazienti può conseguire a fenomeni tromboembolici cronici o a malattia polmonare parenchimale concomitante. [5].

Casi molto rari di PH sono stati osservati in pazienti affetti da vasculite positiva agli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA); in tali soggetti sono state riscontrate forme di PH simili a PAH [5].

Disturbi metabolici

L'ipertensione polmonare può svilupparsi nei pazienti affetti da glicogenosi di tipo 1a, malattia rara a trasmissione autosomica recessiva, causata dal deficit dell'enzima glucosio-6-fosfatasi. Non si conoscono i precisi meccanismi eziopatologici alla base dell'insorgenza di PH in questi soggetti; si ritiene che lo shunt porto-cavale, i difetti del setto interatriale, la pneumopatia grave restrittiva e la malattia tromboembolica possano svolgere un ruolo. [5].

La malattia di Gaucher è una patologia rara attribuibile a una carenza dell'enzima glucosidasi lisosomiale B, il cui deficit è responsabile di un accumulo cellulare di glucocerebroside a livello reticolo-endoteliale. I possibili meccanismi coinvolti sono la malattia polmonare interstiziale,

l'ipossia cronica, le alterazioni capillari delle quali si rendono responsabile le cosiddette "cellule di Gaucher" e la splenectomia (vedi nota 26). [5].

Se nelle attuali Linee Guida l'ipotiroidismo autoimmune e l'ipertiroidismo vengono fatti rientrare tra le cause responsabili di PH, tale giudizio non viene confermato dalla classificazione clinica aggiornata di PH. È stato, infatti, constatato come la presenza di disfunzioni tiroidee non caratterizzi necessariamente una condizione clinica specifica e indipendente; si ritiene più opportuno considerare tali alterazioni ormonali come fattori di rischio o comorbidità meritevoli di particolare attenzione nel corso della gestione clinico-terapeutica dei pazienti ipertesi polmonari [2].

Condizioni varie

L'ipertensione polmonare è stata riscontrata in pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale, mantenuti a lungo termine in emodialisi; in questi soggetti il valore di mPAP può risultare elevato a causa dell'alta gittata cardiaca secondaria a fistola arterovenosa e anemia, del sovraccarico di liquidi o della concomitante presenza di scompenso cardiaco sinistro di natura sistolica o diastolica. Sembrano, inoltre, contribuire anche gli squilibri ormonali e metabolici caratterizzanti lo stadio terminale della malattia renale cronica, potenzialmente responsabili di alterazione del tono vascolare polmonare. [5].

Mediastiniti fibrosanti secondarie a istoplasmosi, tubercolosi o sarcoidosi possono essere associate a gravi forme cliniche di PH a causa della compromissione dei grandi vasi arteriosi e venosi polmonari. Tale forma di PH può imitare un'ostruzione tromboembolica cronica prossimale. [5].

Una discussione a parte merita, infine, la splenectomia, associata sia allo sviluppo di PH in molte condizioni ematologiche, come nella già citata β -talassemia, sia all'insorgenza di PH tromboembolica cronica. Se nelle attuali Linee Guida la splenectomia viene fatta rientrare tra le cause di sviluppo di PH di gruppo 5, in occasione del sesto WSPH, è stato fortemente raccomandato come tale condizione debba essere meglio rivalutata, considerandola come un fattore di rischio di PH piuttosto che come condizione clinica meritevole di entità indipendente. [2].

Cardiopatie congenite complesse

Di interesse specifico per la fascia d'età pediatrica sono le cardiopatie congenite complesse associate ad anomalie dei vasi polmonari e ventricolari e alla sindrome della scimitarra.

A seguito di un'ampia discussione tenutasi in occasione del quinto WSPH del 2013, la task force pediatrica ha deciso di includere all'interno del quinto gruppo di PH diverse anomalie congenite di flusso sanguigno polmonare, identificandole sotto la categoria di "PH segmentale" e sottolineando la natura distinta di queste entità rispetto ad altre forme di PH.

Durante il sesto WSPH del 2018, si è ritenuto opportuno prendere in considerazione anche l'inclusione, nel medesimo gruppo clinico, di pazienti con fisiologia a ventricolo singolo, la cui prevalenza risulta essere in continuo aumento. Una volta raggiunta l'età adatta alla procedura Fontan o alla connessione cavo-polmonare totale, questi soggetti presentano gradi variabili di PVD e di collateralità broncopolmonare. La circolazione polmonare cronica non pulsatile associata a una circolazione Fontan sembra indurre una forma molto specifica di PVD, diversa dalla PVD di altre forme di PH. I pazienti con circolazione Fontan generalmente non soddisfano la definizione di PH con mPAP > 20-25 mmHg, motivo per il quale tali soggetti sono stati precedentemente esclusi dalla classificazione clinica di PH. Ciononostante, questi pazienti sviluppano una PVD avente un significativo impatto sulla sopravvivenza, ragion per cui la PVD nell'ambito della fisiologia a ventricolo singolo merita di essere inclusa e classificata con altre forme di PH all'interno del quinto gruppo. [44].

Tabella 13.1. Cardiopatie congenite complesse, tratta da Rosenzweig EB *et al.*, “*Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management*” (2019).

Ipertensione polmonare segmentale	<ul style="list-style-type: none"> • Arteria polmonare isolata di origine duttale • Arteria polmonare assente • Atresia polmonare con difetto del setto ventricolare e arterie collaterali aorto-polmonari maggiori • Emitruncus • Altro
Ventricolo unico	<ul style="list-style-type: none"> • Non operato • Operato
Sindrome della scimitarra	

1.4. Diagnosi

Per formulare una diagnosi di PH è necessario avere un sospetto clinico basato su sintomi ed esame obiettivo ed eseguire una serie completa di indagini così da confermare i criteri emodinamici necessari alla diagnosi definitiva di PH e descriverne l'eziologia e la gravità funzionale ed emodinamica. L'interpretazione di queste indagini richiede competenze cardiologiche, di diagnostica per immagini e pneumologiche, motivo per cui appare opportuno discuterne all'interno di un team multidisciplinare; un simile approccio risulta essere particolarmente importante al fine di identificare i pazienti nei quali l'ipertensione polmonare possa conseguire a più cause. [8].

Negli ultimi venti anni non è stata registrata una diminuzione significativa del tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi di PH. Pertanto, in occasione del sesto WSPH, l'algoritmo diagnostico e le raccomandazioni che definiscono gruppi ad alto rischio meritevoli di screening sono stati modificati. Queste decisioni sono state prese attuando un bilanciamento tra i benefici di una diagnosi più precoce di malattia e l'onere economico sanitario derivante da uno screening aggiuntivo e dall'aumento degli invii a centri esperti per PH. [66].

1.4.1. Presentazione clinica

I sintomi dell'ipertensione polmonare sono aspecifici e insidiosi e si sovrappongono considerevolmente a quelli caratterizzanti molte altre condizioni cliniche più frequenti, quali asma, patologie polmonari e cardiache [4] [8]. I sintomi iniziali vengono, generalmente, indotti dallo sforzo, diversamente da quelli caratterizzanti le fasi più avanzate della patologia, insorgenti anche a riposo [8].

I sintomi iniziali più comuni sono rappresentati da dispnea da sforzo, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, dolore toracico o angina, astenia, affaticamento e stordimento. Meno comunemente i pazienti possono riportare anche tosse secca, nausea e vomito indotti dall'esercizio. Le manifestazioni cliniche di malattia avanzata includono, invece, sincope²⁸, distensione addominale ed edema agli arti inferiori, sintomi, questi ultimi, attribuibili a insufficienza ventricolare destra. In alcuni pazienti la presentazione clinica può essere correlata anche alle complicazioni meccaniche dell'ipertensione polmonare; si parla in questo caso di

²⁸ Le Linee Guida ESC/ERS del 2015 riportano la sincope tra i sintomi caratterizzanti le fasi iniziali della patologia.

emottisi conseguente alla rottura di arterie bronchiali ipertrofiche e di sintomi attribuibili alla dilatazione delle arterie polmonari, come raucedine secondaria a compressione del nervo laringeo ricorrente di sinistra, respiro affannoso da compressione delle grandi vie aeree e angina secondaria a ischemia miocardica conseguente a compressione dell'arteria coronaria sinistra. Una significativa dilatazione arteriosa polmonare può, inoltre, essere interessata da rottura o dissezione, con conseguenti segni e sintomi di tamponamento cardiaco.

La presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di PAH, quali connettivopatia, anamnesi familiare positiva per PH, storia clinica di cardiopatia congenita e uso di soppressori dell'appetito dovrebbe aumentarne la consapevolezza e il sospetto. [5]. Allo stesso modo, la presenza di patologia del cuore sinistro, pneumopatia o fattori di rischio tromboembolico dovrebbero far insorgere, nel caso di peggioramento o nuova comparsa dei sintomi sopra descritti, il sospetto di PH di gruppo 2, 3 o 4.

Come accennato nella sezione 1.1., ancora oggi, relativamente alla diagnosi di PH, viene riscontrato un ritardo pari a circa due anni. Un simile ritardo diagnostico si osserva più frequentemente nei pazienti i cui sintomi insorgono in età giovanile (< 36 anni) e nei soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva o apnea ostruttiva nel sonno. Si pensa infatti, che i pazienti giovani, nei quali la malattia cardiopolmonare viene considerata meno probabile di manifestarsi, e i pazienti per i quali si può avere una spiegazione diagnostica alternativa ai sintomi presentati, siano a più alto rischio di ritardo diagnostico. [5].

L'esame obiettivo può non essere particolarmente specifico, ma alcuni reperti possono aiutare a identificare un sospetto di PH [5]. Nelle fasi iniziali l'esame obiettivo è spesso indifferente, esplicitandosi negli stadi più avanzati di malattia con segni tipici di scompenso cardiaco destro [4].

I segni fisici da ricercare nei pazienti in cui si sospetta un'ipertensione polmonare comprendono il sollevamento parasternale sinistro, un'accentuazione della componente polmonare (P_2) del secondo tono cardiaco e la presenza di un terzo e/o quarto tono cardiaco (S_3 e/o S_4), di un soffio tricuspidalico olosistolico, espressione di rigurgito valvolare, e di un soffio diastolico di insufficienza polmonare [4] [8]. La presenza di turgore giugulare, epatomegalia, splenomegalia, ascite, reflusso epato-giugulare, edemi periferici ed estremità fredde identifica generalmente i pazienti affetti da stadi avanzati di malattia. Rantoli e crepitii polmonari sono solitamente assenti [66] [8]. I reperti osservati all'esame obiettivo risultano utili non solo a fini diagnostici, ma anche al fine di valutare la gravità della PH e di rilevarne i disturbi associati [5]. A questo proposito, teleangiectasie, ulcerazioni digitali e sclerodattilia si possono osservare nei pazienti

affetti da sclerosi sistemica, mentre la presenza di crepitii inspiratori può indicare una malattia polmonare interstiziale, PVOD e PCH o un'insufficienza cardiaca congestizia di natura sistolica o diastolica, da sospettare, quest'ultima, anche in presenza di ipertensione arteriosa sistemica; il manifestarsi di nevi aracniformi, atrofia testicolare ed eritema palmare può, invece, suggerire una malattia epatica sottostante [4] [8]. Inoltre, in presenza di ippocratismo digitale è necessario considerare la malattia veno-occlusiva polmonare, la cardiopatia congenita cianotica, la malattia polmonare parenchimale o la malattia epatica [8].

Una volta posto il sospetto anamnestico e semeiologico di PH è utile seguire un approccio clinico-strumentale sistemico nella definizione diagnostica dell'ipertensione polmonare [4].

1.4.2. Esami diagnostici non invasivi

Elettrocardiogramma

Sebbene l'elettrocardiogramma non sia né sufficientemente sensibile né particolarmente specifico al fine di porre diagnosi di PH, è un test poco costoso, non invasivo e in grado di fornire importanti informazioni di supporto. Le alterazioni elettrocardiografiche si riscontrano più facilmente in forme più avanzate di PH. I reperti elettrocardiografici comuni possono evidenziare dilatazione atriale destra, espressa dalla p "polmonare", deviazione assiale destra, blocco di branca destra, sovraccarico ventricolare destro, dilatazione e ipertrofia ventricolari destre e allungamento dell'intervallo QTc. Se l'ipertrofia ventricolare destra presenta specificità (70%) e sensibilità (55%) troppo basse affinché possa essere considerata utile strumento di screening di PH, lo stesso non si può dire per i segni elettrocardiografici di sovraccarico destro, considerati molto più sensibili. L'allungamento del QTc e lo slargamento del QRS sottendono a uno stadio avanzato di malattia, in cui possono svilupparsi anche aritmie sopraventricolari, quali, in primis, flutter atriale, seguito, per frequenza, da fibrillazione atriale, con un'incidenza cumulativa pari al 25% dei pazienti dopo cinque anni dalla diagnosi. Le aritmie atriali causano una compromissione della gittata cardiaca, portando a un ulteriore deterioramento clinico del paziente.

L'insorgenza di aritmie ventricolari è rara.

È necessario sottolineare, inoltre, come un esame elettrocardiografico negativo non possa escludere una diagnosi di PH. [8].

Radiografia del torace

Nel 90% dei pazienti affetti da IPAH la radiografia del torace è alterata al momento della diagnosi [8].

Alla radiografia del torace il sospetto di PAH è suggerito dalla presenza di arterie polmonari centrali dilatate, che contrastano con la “potatura” (perdita) dei vasi sanguigni periferici. Nei casi più avanzati di malattia si possono osservare dilatazioni atriale e ventricolare destre, meglio visibile, quest’ultima, in proiezione latero-laterale. Attraverso tale esame è possibile evidenziare anche segni tipici di malattia polmonare (gruppo 3) o congestione venosa polmonare secondaria a LHD (gruppo 2). La radiografia del torace può, inoltre, aiutare a distinguere tra PH di origine arteriosa e venosa, mostrando, rispettivamente un rapporto arteria/vena incrementato o ridotto. [5] [8].

È utile evidenziare come il grado di PH in un dato paziente non sia correlato con l'entità delle anomalie radiografiche e come, analogamente a quanto detto per l'elettrocardiogramma, una normale radiografia del torace non possa escludere una diagnosi di PH [8].

Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi arteriosa

Le prove di funzionalità respiratoria rappresentano una componente importante del percorso di valutazione dei pazienti con sospetta PH [4]. Tali prove sono utili principalmente per definire la malattia polmonare ostruttiva o restrittiva responsabile dell'insorgenza di PH. Se si rende necessario ampliare la valutazione di tali disturbi, si può procedere sia con un'analisi dei gas presenti nel sangue arterioso sia con uno studio TC ad alta risoluzione. [5]. Anche nei pazienti affetti da PAH si possono riscontrare una modesta o moderata riduzione dei volumi polmonari, correlata alla gravità della PAH, e una lieve riduzione della capacità di diffusione di monossido di carbonio, responsabile anch'essa di una prognosi più sfavorevole [5] [8]. A questo proposito, in un paziente affetto da sclerosi sistemica una ridotta DLco può rappresentare un segno precoce di PAH. [5].

Da un punto di vista emogasanalitico, nei pazienti affetti da PAH l'iperventilazione alveolare a riposo è causa sia del mantenimento o di una leggera riduzione dei valori di PaO₂, sia della comparsa di bassi valori di pressione arteriosa di CO₂. Nei soggetti con BPCO riscontriamo, invece, valori ridotti di pressione arteriosa di ossigeno e normali o elevati valori di PaCO₂. [8].

Una marcata riduzione della DLco (< 50 - 60% del predetto) e una grave ipossiemia da sforzo possono indicare malattia veno-occlusiva polmonare/emangiomatosi capillare polmonare [5] [66].

Ecocardiografia

Ogni qualvolta si pone il sospetto di PH è necessario eseguire, in tutti i pazienti, un'ecocardiografia transtoracica, al fine di visualizzare gli effetti cardiaci di carattere funzionale e morfologico dell'ipertensione polmonare, stimare il valore di pressione arteriosa polmonare (PAP) sistolica e ricercare indizi definitivi le potenziali cause di PH [5] [8].

L'ecografia cardiaca è utile anche come test di screening non invasivo per porre il sospetto diagnostico di PH in popolazioni considerate particolarmente a rischio (sclerosi sistemica, PAH ereditaria, infezione HIV, PoPH, CHD) [66] [5].

Nonostante l'ecocardiografia rappresenti, quindi, un utile strumento di screening, non risulta, tuttavia, sufficiente né a porre diagnosi definitiva di PH né a supportare una decisione di trattamento specifico, rendendosi in questi casi necessaria una procedura di cateterismo cardiaco destro [4] [5]. D'altra parte, un ecocardiogramma di alta qualità che sia completamente normale può ovviare al bisogno di ulteriori valutazioni per PH [4].

Le caratteristiche ecocardiografiche comuni alle varie forme di PH includono la dilatazione atriale destra, l'ipertrofia, la dilatazione e la disfunzione ventricolari destre, l'insufficiente riempimento delle cavità cardiache sinistre, l'appiattimento e il movimento anomalo del setto interventricolare, il rigurgito tricuspidalico con elevata velocità di flusso e la riduzione dell'escursione cranio-caudale dell'anello della valvola tricuspide nel corso della sistole ventricolare (TAPSE) [5].

Per stimare il valore di PAP sistolica ci si basa sul picco di velocità del rigurgito tricuspidalico (TRV) e sul valore della pressione atriale destra (RAP), come descritto dall'equazione di Bernoulli semplificata. Il valore di RAP può essere stimato ecocardiograficamente in base al diametro basale della vena cava inferiore (IVC) e alla sua variazione respiratoria: un diametro di IVC < 2,1 cm che, durante un atto inspiratorio forzato, collassa più del 50% suggerisce una pressione atriale destra normale, pari a circa 3 mmHg (intervallo 0-5 mmHg), mentre un diametro di IVC > 2,1 cm che collassa meno del 50% durante un'inspirazione forzata o meno del 20% durante un'inspirazione tranquilla suggerisce una RAP elevata pari a circa 15 mmHg

(intervallo 10-20 mmHg). Negli scenari in cui il diametro basale dell'IVC e il collasso venoso non si adattano a questo modello, si può considerare un valore intermedio di 8 mmHg (range 5-10 mmHg). Tuttavia, date le imprecisioni della stima della RAP, le Linee Guida attuali raccomandano di considerare il picco di TRV (e non la PAP sistolica stimata), calcolato mediante metodica Doppler a onda continua (CW), come variabile principale per assegnare una probabilità ecocardiografica di PH. [8].

Ogni volta in cui il picco di TRV risulti tecnicamente difficile da misurare, come accade in presenza di un rigurgito tricuspidalico lieve o insignificante, è possibile servirsi dell'ecocardiografia con mezzo di contrasto (soluzione fisiologica agitata somministrata per via endovenosa), che permette di amplificare il segnale Doppler, consentendo in tal modo la misurazione del picco di TRV. Nonostante la forte correlazione esistente tra TRV e il gradiente pressorio del rigurgito tricuspidalico, la stima della PAP sistolica derivata dal Doppler può risultare imprecisa nel singolo paziente. Nei soggetti con grave rigurgito tricuspidalico, per esempio, il valore di TRV può venire significativamente sottostimato, non potendo quindi essere utilizzato per escludere la presenza di PH. Si ritiene anche che il sospetto di PH non possa essere definito in modo affidabile da un valore soglia di TRV. Di conseguenza, la stima della PAP sistolica basata esclusivamente su misurazioni ecocardiografiche transtoraciche Doppler non sembra adatta allo screening di forme lievi e asintomatiche di PH. Risulta necessario, infatti, ricercare altre variabili ecocardiografiche che possano, eventualmente, rafforzare il sospetto clinico di PH.

Le conclusioni derivanti da un esame ecocardiografico devono mirare ad assegnare un livello di probabilità di PH alta, intermedia o bassa (Tabella 15.1.). Interpretato in un contesto clinico, il risultato ecocardiografico è utile al fine di valutare la necessità o meno per il paziente di essere sottoposto a cateterismo cardiaco destro. [8].

L'ecocardiografia spesso fornisce informazioni sulla diagnosi di PH correlata a patologia del cuore sinistro [5]. La disfunzione sistolica o diastolica ventricolare sinistra, la cardiopatia valvolare aortica e mitralica e gli shunt intracardiaci sono facilmente diagnosticabili con un'ecocardiografia transtoracica [4] [5]. La presenza di dilatazione atriale sinistra è in grado, inoltre, di suggerire una pressione di riempimento del cuore sinistro cronicamente elevata. In alcuni casi, soprattutto nella valutazione di CHD, un'ecocardiografia transesofagea è in grado di fornire ulteriori informazioni. [5].

I principali indicatori ecocardiografici di prognosi di PH comprendono la presenza di versamento pericardico e la gravità della disfunzione ventricolare destra. La stima della

pressione arteriosa polmonare sistolica risulta essere meno significativa dal punto di vista prognostico, riducendosi con la progressione della malattia e l'incremento disfunzionale ventricolare destro. [5].

Tabella 15.1. Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare in pazienti sintomatici con un sospetto di ipertensione polmonare, tratta da Galiè *et al.*, 2015 *ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* (2015).

Picco velocità di rigurgito tricuspidalico (m/s)	Presenza di altri “segni di PH” all’ecocardiografia	Probabilità ecocardiografica di PH
≤ 2,8 o non misurabile	No	Bassa
≤ 2,8 o non misurabile	Si	Intermedia
2,9 – 3,4	No	
2,9 – 3,4	Si	Alta
> 3,4	Non richiesto	
PH = ipertensione polmonare		

Scansione ventilazione-perfusione

Nei pazienti con probabilità ecocardiografica intermedia o elevata di PH e in cui, attraverso ecocardiografia, radiografia del torace, TC toracica ad alta risoluzione, emogasanalisi e prove di funzionalità respiratoria, siano state escluse cause cardiache o parenchimali polmonari di PH, è necessario eseguire una scansione polmonare di ventilazione/perfusione [8]. Se i valori di ventilazione-perfusione risultano normali o molto bassi, la diagnosi di CTEPH può essere esclusa [5]. Nel caso in cui in tale indagine vengano riscontrati reperti tipici di CTEPH, è raccomandato sottoporre il paziente ad angio-TC toracica, RHC ± angiografia polmonare, utile, quest’ultima, a confermarne la diagnosi, valutarne il coinvolgimento più prossimale ed esaminarne la complessità e l’accessibilità chirurgiche [5] [8].

Tomografia computerizzata (TC)

La TC, con o senza mezzo di contrasto o ad alta risoluzione, è uno strumento ampiamente disponibile e capace di fornire importanti informazioni su anomalie vascolari, cardiache, parenchimali e mediastiniche. Attraverso questo esame è possibile ottenere un sospetto di PH, mediante l’evidenza di dilatazione arteriosa polmonare e/o ventricolare destra, identificarne l’eziologia, mostrare utili indizi per indirizzare l’indagine diagnostica ed eziologica di PAH

(dilatazione esofagea nella SSc o difetti cardiaci congeniti) e ottenere valide informazioni prognostiche. [8].

Ossimetria notturna

Insieme all'anamnesi, il test di ossimetria notturna può aiutare a identificare i pazienti affetti da apnee ostruttive del sonno [5]. In realtà, la desaturazione notturna rappresenta un caratteristico reperto in corso di PH, anche in assenza di turbe della respirazione nel sonno; tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a ossimetria notturna, senza considerare la presenza o meno di apnee ostruttive del sonno o sindrome da obesità-ipoventilazione [4].

La polisonnografia può essere indicata nei pazienti con significativa desaturazione notturna e possibili disordini della respirazione nel sonno.

Da un punto di vista puramente emodinamico, un valore di mPAP ≥ 35 mmHg può raramente essere attribuito a disturbi sonno-correlati.

Un'apnea ostruttiva del sonno non trattata potrebbe limitare l'efficacia di altri approcci terapeutici e dovrebbe pertanto essere valutata e gestita in tutti i pazienti con PH. [5].

Analisi di laboratorio

Gli esami del sangue risultano essere utili non tanto al fine di porre diagnosi di PH, quanto al fine identificarne l'eziologia e il danno d'organo associato. Gli esami biochimici, ematologici e di funzionalità tiroidea di routine devono essere effettuati in tutti i pazienti, insieme a una serie di altri esami del sangue più specifici. [8].

Le analisi di laboratorio volte a identificare connettivopatie, malattia da HIV ed epatopatie vengono incluse nella valutazione diagnostica di un paziente con PAH [5]. Se i test di funzionalità epatica possono risultare alterati in molti pazienti per la presenza di ipertensione portale o epatopatia oppure per l'assunzione di una terapia a base di antagonisti del recettore dell'endotelina, la sierologia dell'epatite deve essere eseguita solamente nei casi clinici di sospetto [8].

Il peptide natriuretico cerebrale (BNP o NT-proBNP), il cui aumento è indice di sovraccarico ventricolare destro e peggioramento prognostico, può essere utilizzato a scopo diagnostico e per valutare la prognosi e la risposta al trattamento dei pazienti affetti da PH [4] [5] [66].

Valutazione funzionale

Il test del cammino dei 6 minuti (*Six Minute Walking test*, 6MWT) è un test da sforzo submassimale capace di quantificare la tolleranza del paziente all'esercizio fisico. Tale test ha dimostrato di essere utile a fini prognostici in pazienti con PAH e di essere un parametro importante per valutare la progressione clinica della malattia e l'efficacia del trattamento. [5]. Non bisogna, però, dimenticare il fatto secondo cui la distanza percorsa dal paziente in 6 minuti (6MWD) sia influenzata da diversi fattori, quali sesso, età, altezza, peso, e comorbidità [8].

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) offre, invece, un mezzo più sofisticato di valutazione della capacità di esercizio, degli scambi gassosi, dell'efficacia ventilatoria e della funzionalità cardiaca durante uno sforzo massimale, con finalità di natura diagnostica o prognostica [8] [5]. L'esecuzione di CPET è utile nel quantificare il grado di ipoperfusione polmonare e sistemica che si verifica durante l'attività fisica nei pazienti affetti da PH. È capace di classificare la gravità della limitazione all'esercizio e di valutarne la risposta alla terapia. [66]. L'incremento del rapporto tra la ventilazione in un minuto e la quantità di anidride carbonica eliminata con la respirazione (VE/VCO_2^{29}), indipendentemente dallo sforzo, indica un'alta probabilità di presenza di malattia vascolare polmonare. Altri indicatori prognostici analizzati mediante CPET sono: pressione parziale "end-tidal" di CO_2 ($EtCO_2$)³⁰, polso di O_2 (VO_2^{31}/HR), picco di pressione sistolica e picco di assorbimento di O_2 (peak VO_2). Il profilo tipico di un paziente con PAH è costituito da VE/VCO_2 elevato, bassi valori di $EtCO_2$, basso VO_2/HR , picco di pressione sistolica < 120 mmHg, picco di VO_2 < 10,4 mL/kg/min. [5] [8].

Test genetici

I pazienti affetti da PAH idiopatica, familiare, associata a PVOD/PCH (sporadica o familiare) o a farmaci anoressinergici e i familiari di primo grado asintomatici di pazienti con mutazione genetica nota devono essere informati sulla possibilità di essere sottoposti a consulenze e test

²⁹ L'equivalente ventilatorio della CO_2 indica quanti litri d'aria devo ventilare per eliminare 1 L di CO_2 .

³⁰ La concentrazione di CO_2 raggiunta nella fase finale dell'espiazione prende il nome di "end-tidal CO_2 " ($EtCO_2$). Il principale scopo della funzione respiratoria è assicurare l'apporto di ossigeno e la rimozione della CO_2 presenti nel sangue circolante. Da qui l'importanza della misura e del monitoraggio dell' $EtCO_2$.

³¹ VO_2 : volume di ossigeno assorbito dai polmoni in 1 minuto. Il polso di ossigeno normalizza VO_2 per la frequenza cardiaca ed è indice di performance cardiaca, in particolare di gittata sistolica.

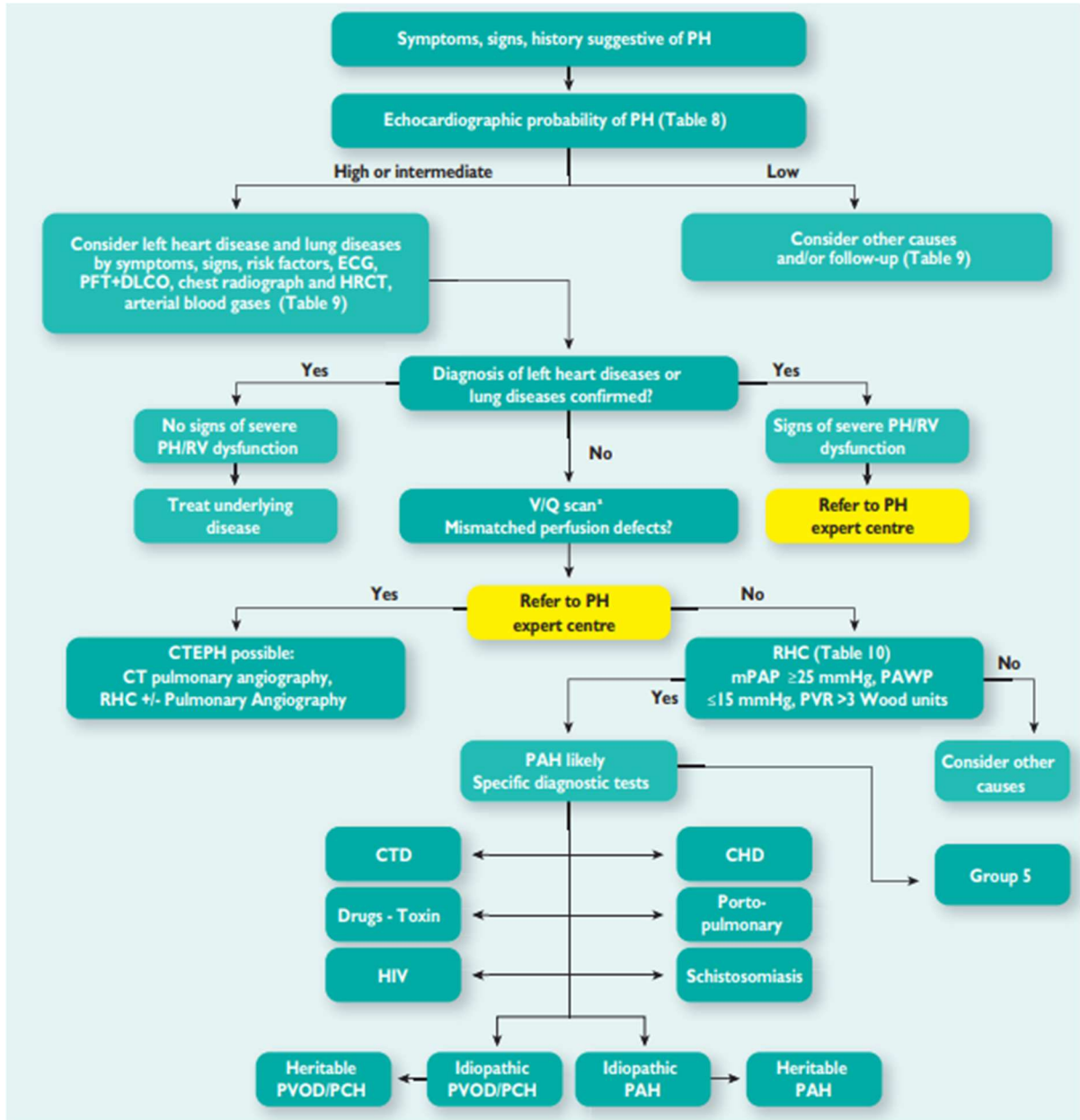
genetici, a causa dell'alta probabilità di essere portatori di una mutazione causante la patologia [8] [66].

1.4.2. Screening di popolazioni ad alto rischio

Esami strumentali, laboratoristici e/o genetici possono essere utilizzati a scopo di screening in pazienti considerati ad alto rischio di sviluppare ipertensione polmonare. Secondo quanto stabilito a Nizza nel 2018, tra questi pazienti rientrano i soggetti affetti da sclerosi sistemica, i familiari di primo grado asintomatici di pazienti affetti da PH ereditaria, i soggetti asintomatici risultati positivi a indagini genetiche, i pazienti con infezione da HIV che presentino un rischio particolarmente elevato di insorgenza di PAH e i soggetti sintomatici o affetti da insufficienza cardiaca o malformazioni arterovenose epatiche con storia clinica o anamnesi familiare positiva per teleangectasia emorragica ereditaria. Esami strumentali di screening dovrebbero essere effettuati anche in tutti i pazienti con ipertensione portale e nei soggetti affetti da CHD di sottogruppo 2 e 4 (vedi Tabella 4.1.). [66].

1.4.4. Algoritmo diagnostico

Si riporta di seguito l'algoritmo diagnostico raccomandato dalla Linee Guida ESC/ERS sull'ipertensione polmonare del 2015.



1.4.5. Cateterismo cardiaco destro (RHC)

Il cateterismo cardiaco destro, che anni fa sembrava destinato a scomparire, ha ripreso grande valore ed è oggi considerato un esame diagnostico fondamentale per diverse condizioni cliniche. Tale ripresa è legata soprattutto allo sviluppo scientifico ottenutosi nel campo dell'ipertensione polmonare, per la cui diagnosi tale procedura ne rappresenta l'esame "gold standard". [67].

Procedure di RHC consentono non solo di effettuare diagnosi di certezza di PH, ma anche di differenziare, attraverso combinazioni di valori di mPAP, PAWP e RVP, forme di PH pre-capillare da forme di PH post-capillare (vedi Tabella 1.1.). Nei pazienti affetti da PH, inoltre, i risultati ottenuti mediante RHC possono essere utilizzati a fini prognostici (indice cardiaco, pressione atriale destra e saturazione venosa centrale sono i maggiori predittori di mortalità a cinque anni) e terapeutici. Le procedure di RHC ricoprono un ruolo centrale anche nel follow-up di questi pazienti; l'esecuzione di RHC viene raccomandata, infatti, a 3-6 mesi dall'inizio di uno specifico trattamento. La frequenza dell'esecuzione di RHC nel lungo termine è dibattuta, ma l'indicazione alla ripetizione dell'esame trova consenso in caso di peggioramento del quadro clinico del paziente. [67].

Più precisamente, le procedure di cateterismo cardiaco destro risultano essere fondamentali al fine di confermare le diagnosi di PAH e CTEPH, supportandone allo stesso tempo le decisioni terapeutiche, valutare la severità delle alterazioni emodinamiche riscontrate ed effettuare il test di vasoreattività polmonare in pazienti selezionati [8]. Come riportato da Rosenkranz e Preston, il cateterismo cardiaco destro rappresenta di fatto la tecnica diagnostica definitiva per confermare in modo affidabile la presenza di PAH [68]. Si ritiene, inoltre, opportuno eseguire RHC in pazienti con PAH al fine di effettuarne una stratificazione prognostica e valutare l'efficacia del trattamento [8] [68].

Se eseguite in centri di riferimento per PH, queste procedure hanno bassi tassi di mortalità (0,0055%) e morbilità (1,1%). [8].

In merito ai pazienti affetti da cardiopatia sinistra (gruppo 2) o malattia polmonare (gruppo 3), le Linee Guida ESC/ERS 2015 sottolineano l'importanza di un trasferimento, presso centri di riferimento per PH, dei soggetti colpiti da gravi quadri clinici ed ecocardiografici di PH e/o disfunzione ventricolare destra. Si ritiene, inoltre, opportuno effettuare procedure di RHC nei pazienti meritevoli di trapianto d'organo o intervento chirurgico e in tutti i soggetti con sospetta

PH e LHD o pneumopatia, nei quali si ritenga necessaria un'indagine invasiva di supporto diagnostico differenziale e decisionale al trattamento. [8].

Il cateterismo cardiaco deve essere eseguito dopo il completamento di altre indagini, in modo da poter rispondere a domande specifiche che possono emergere da queste indagini ed evitare una procedura invasiva non necessaria. RHC risulta essere una procedura tecnicamente impegnativa, richiedente meticolosa attenzione e preferenzialmente eseguita presso centri esperti e dedicati. [8].

L'utilità del cateterismo cardiaco destro dipende dall'accuratezza e dalla completezza dei dati ottenuti [5].

Verranno di seguito riportate alcune nozioni più specifiche relative a procedura di RHC.

Durante RHC è raccomandato conseguire una valutazione emodinamica completa che comprenda la misurazione di:

- gittata cardiaca (CO);
- saturazione di ossigeno venoso misto (SvO₂)³²;
- pressioni arteriose polmonari sistolica diastolica e media (sPAP, dPAP, mPAP);
- pressione di riempimento del cuore sinistro: pressione di incuneamento dell'arteria polmonare (PAWP), pressione atriale sinistra o pressione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDP);
- pressione atriale destra (*right atrial pressure*, RAP);
- pressione ventricolare destra (*right ventricular pressure*, RVP);
- parametri calcolati dalle misurazioni sopra-riportate: gradiente di pressione transpolmonare (TPG), gradiente di pressione diastolica (DPG), resistenze vascolari polmonari (PVR), indice cardiaco (*cardiac index*, CI), indice di pulsatilità dell'arteria polmonare (PAPi)³³.

A tali misurazioni emodinamiche si dovrebbero associare alcuni parametri clinici quali frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica sistolica e diastolica. È, inoltre, opportuno valutare la necessità di effettuare test di vasoreattività polmonare o al nitroprussiato di sodio (SNP). [5] [68].

³² SvO₂ rappresenta la quantità di ossigeno presente nel sangue venoso dopo essere stato utilizzato da tutti i tessuti dell'organismo; non deve essere confuso con la saturazione dell'ossigeno venoso centrale (SvcO₂).

³³ Si veda capitolo secondo "Metodi".

Il test di vasoreattività polmonare per l'identificazione dei soggetti idonei al trattamento con calcio-antagonisti ad alte dosi è raccomandato solamente in pazienti affetti da IPAH, HPAH o PAH indotta da farmaci o tossine. In tutte le altre forme di PAH e PH i risultati possono essere fuorvianti e i “responder” sono rari. Per l'esecuzione di questo esame è raccomandato l'utilizzo di ossido nitrico inalatorio (NO) in 10-20 parti per milione (ppm); in assenza di NO è possibile servirsi di epoprostenolo o adenosina per via endovenosa oppure di iloprost per via inalatoria. Una risposta vasodilatoria acuta è definita da una riduzione di mPAP ≥ 10 mmHg per raggiungere un valore assoluto di mPAP ≤ 40 mmHg nel contesto di una gittata cardiaca aumentata o invariata. Solamente il 10% dei pazienti con IPAH soddisfa questi criteri. L'uso di farmaci calcio-antagonisti, ossigeno, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 o altri vasodilatatori non è raccomandato. [8].

Il test al nitroprussiato di sodio viene generalmente eseguito in pazienti affetti da patologia del cuore sinistro al fine di discriminare le forme di PH post-capillari isolate da quelle con PH pre- e post-capillare combinata. Il sodio nitroprussiato è quasi un venodilatatore puro: vasodilatando a livello splancnico permette di capire se attraverso una riduzione del ritorno venoso al cuore si abbia o meno una riduzione del valore di mPAP; se ciò non si verifica siamo di fronte a una PH con componente pre- e post- capillare.

Per quanto riguarda i valori emodinamici ottenuti in corso di RHC, un breve accenno verrà dedicato alle pressioni di riempimento delle camere cardiache di sinistra e ai metodi di misurazione della gittata cardiaca.

Per ciò che concerne le pressioni di riempimento delle camere cardiache di sinistra, e in particolare la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare e la pressione telediastolica ventricolare sinistra, è utile sottolineare come possano, a volte, essere utilizzate in maniera tra di loro intercambiabile. È altrettanto utile ricordare, tuttavia, come possano presentare differenze di significato non irrilevanti.

La pressione ventricolare sinistra di fine diastole può essere considerata un indice di distensibilità di camera: quanto più il valore di LVEDP aumenta, tanto più la camera ventricolare sinistra risulta funzionalmente rigida. Un valore elevato di LVEDP, qualora venga esclusa una costrizione cardiaca estrinseca, rappresenta un segno piuttosto specifico di disfunzione diastolica ventricolare. Si considera normale un valore di LVEDP ≤ 15 mmHg. Tale parametro andrebbe valutato, in corso di cateterismo cardiaco sinistro, a fine espirazione, ovvero nel momento in cui la pressione intratoracica è prossima a quella atmosferica.

La pressione di incuneamento dell'arteria polmonare, detta anche pressione di "wedge", ottenuta gonfiando il pallone posto in punta al catetere di Swan-Ganz collocato in arteria polmonare, permette di ottenere una stima della pressione atriale sinistra, ovviando in tal modo alla necessità di eseguire un cateterismo cardiaco sinistro. La pressione di wedge rappresenta, in realtà, qualcosa di più di un semplice numero: è una curva di pressione, distinta in onde sistoliche e diastoliche. Si parla principalmente di:

- onda a: onda diastolica, indicativa di un incremento della pressione atriale sinistra durante la sistole atriale; è un indice indiretto di compliance ventricolare sinistra. La media dell'onda a (area sotto la curva) rappresenta il valore di wedge che meglio approssima quello di LVEDP. Nei pazienti con fibrillazione atriale, in cui l'onda a risulta assente, è raccomandato misurare la pressione di wedge di fine diastole, 130-160 ms dopo l'inizio del complesso QRS e prima dell'onda v.
- onda v: onda sistolica, determinata dal riempimento atriale sinistro; quando elevata può essere indice di insufficienza mitralica o di rigidità atriale secondaria a fibrosi o sovradistensione da disfunzione ventricolare diastolica sinistra scompensata. [69].

In aggiunta alle pressioni polmonari, il cateterismo cardiaco destro consente di misurare la gittata cardiaca con il metodo ampiamente consolidato della termodiluizione; esso consiste in un catetere Swan-Ganz dotato, sulla punta, di un termistore capace di registrare la diminuzione della temperatura del sangue nell'arteria polmonare dopo l'iniezione di 10 ml di soluzione fisiologica a temperatura ambiente. La variazione della temperatura del sangue è inversamente proporzionale alla diluizione dell'iniettato e consente quindi di ricavare valori di gittata cardiaca generati dal computer. La tecnica della termodiluizione è stata indicata come il metodo preferito per il monitoraggio della gittata cardiaca dalle attuali Linee Guida ESC/ERS per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare. La tecnica della termodiluizione si è dimostrata un metodo più affidabile rispetto al metodo diretto di Fick (che richiede una misurazione diretta dell'assorbimento di ossigeno). Anche la tecnica indiretta di Fick, che stima la quantità di assorbimento di ossigeno, può essere utilizzata per la determinazione della gittata cardiaca durante RHC. A questo scopo, il valore di SvO₂ viene misurato con la punta del catetere posta in atrio destro o in arteria polmonare, mentre il valore di saturazione sistemica d'ossigeno è ottenuto mediante semplice ossimetria. Il metodo di Fick indiretto è considerato meno affidabile delle altre tecniche e non è quindi il metodo preferito per la misurazione della gittata cardiaca. Oltre alla valutazione della gittata cardiaca, è necessario calcolare l'indice cardiaco come rapporto tra gittata cardiaca e superficie corporea. Sebbene la gittata cardiaca vari ampiamente

in base al peso e alle dimensioni del paziente, un valore normale di indice cardiaco è sempre compreso tra 2,4 e 4,0 L/min/m². [68].

1.5. Cenni di terapia

Verranno di seguito riportate alcune informazioni relative alle misure terapeutiche da adottare per i singoli gruppi clinici di PH.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da PAH, è necessario sottolineare come, in assenza di trattamento, tale patologia porti inevitabilmente alla morte [4]. Notevoli progressi terapeutici sono stati compiuti negli ultimi 10-15 anni, parallelamente alle scoperte patogenetiche della malattia e alla disponibilità di nuovi farmaci. Gli attuali obiettivi di trattamento si basano sul miglioramento dei sintomi, dei parametri clinici, ecocardiografici, laboratoristici ed emodinamici rilevati a RHC di follow-up. Non è ancora chiaro quanto una terapia specifica possa influire sulla sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti. [5]. Le classi di farmaci approvati per questo gruppo clinico di PH sono: calcio-antagonisti solo per pazienti selezionati, prostanoidi, antagonisti recettoriali dell'endotelina, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e stimolanti della guanilato ciclasi solubile [4] [5]. L'aggiunta di un secondo farmaco con diverso meccanismo d'azione è raccomandata qualora vi sia una risposta clinica inadeguata o un peggioramento clinico inadeguato in corso di monoterapia [4].

Il trattamento dei pazienti di gruppo 2 deve essere focalizzato sulla causa sottostante all'ipertensione polmonare; è altresì fondamentale mantenere sotto controllo i possibili fattori di rischio, tra cui ipertensione arteriosa, dislipidemia, sovraccarico volêmico e salino, e le comorbidità associate, come obesità, diabete e apnee ostruttive del sonno. È, inoltre, opportuno cercare di riportare e mantenere in ritmo sinusale quei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale. Nessun farmaco specifico per PAH è stato ancora approvato per pazienti con LHD-PH. [5].

Ottimizzare la terapia della BPCO rappresenta il primo passo per la gestione dei pazienti con PH correlata. Oltre a ciò, l'ossigenoterapia a lungo termine rappresenta una pietra angolare per la prevenzione e la gestione della PH in questi soggetti; dovrebbe essere prescritta a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, aventi valori di PaO₂ < 60 mmHg. Se ammissibile, deve essere preso in considerazione il trapianto polmonare.

Per quanto riguarda i soggetti con PH secondaria a patologie polmonari diverse dalla BPCO, l'approccio terapeutico principale consiste nel correggere l'ipossiemia con ossigeno supplementare. Anche in questi pazienti deve essere preso in considerazione il trapianto polmonare.

Il trattamento di scelta per la CTEPH è rappresentato dall'endoarterectomia polmonare (PEA), non eseguibile nei casi di vasculopatia distale arteriolare senza trombi visibili. L'età avanzata di per sé non è una controindicazione al trattamento chirurgico. Altri criteri di operabilità sono: classi NYHA II, III e IV, PVR > 300 dynes·s·cm⁻⁵, accessibilità chirurgica a trombi in arterie polmonari principali, lobari o segmentali e assenza di gravi comorbidità. In caso di inoperabilità, alcuni centri propongono l'angioplastica polmonare a palloncino. Il trattamento medico di pazienti con CTEPH è costituito da diuretici (in caso di scompenso destro), supplemento cronico di ossigeno (in caso di ipossiemia) e terapia anticoagulante permanente con antagonisti della vitamina K (INR 2-3). Alcuni farmaci approvati per PAH possono essere utilizzati a scopo compassionevole anche nei soggetti affetti da CTEPH in caso di inoperabilità degli stessi, in attesa di valutare un intervento chirurgico in soggetti considerati ad alto rischio e in pazienti con PH residua dopo PEA. [5].

Sebbene esistano cinque gruppi clinici di PH, farmaci specifici sono stati approvati per un solo gruppo di pazienti. A tal proposito, sarebbe utile non solo aumentare le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da PAH, ma sviluppare terapie efficaci anche per tutti gli altri pazienti con PH. La bassa sopravvivenza che caratterizza i pazienti affetti da PH è in parte il risultato di una diagnosi ritardata, motivo per cui una diagnosi più precoce potrebbe modificare la risposta al trattamento e incrementare la sopravvivenza dei pazienti. [4].

CAPITOLO SECONDO

2. METODI

2.1. Selezione della coorte oggetto di studio

È stata condotta un'indagine retrospettiva riguardante tutti i pazienti sottoposti a RHC presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2021.

Tutti i soggetti valutati con RHC sono stati considerati eleggibili, a prescindere dal fatto che la procedura fosse stata eseguita per motivi diagnostici, caratterizzazione della prognosi, o definizione della strategia terapeutica.

2.2. Variabili raccolte

Mediante revisione manuale delle cartelle cliniche e dei referti dei RHC, sono stati raccolti parametri generali, clinici, biochimici ed emodinamici.

Le variabili di interesse sono state ricavate dalla consultazione di tre programmi informatici attivi presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino. I parametri laboratoristici sono stati ottenuti dal programma specifico per analisi di laboratorio "LabWeb", mentre i restanti parametri clinici, costituzionali ed emodinamici sono stati acquisiti principalmente attraverso il programma informatico specifico per referti emodinamici "Suitestensa", sostituito in alcuni casi dal più generico sistema informativo sanitario "Trakcare".

Da un punto di vista clinico-costituzionale sono stati esaminati i valori della frequenza cardiaca (*heart rate*, HR), misurata in fase pre-procedurale ed espressa in battiti per minuto (bpm), e dell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), ottenuto dal rapporto tra il peso del paziente, espresso in chilogrammi (kg), e il quadrato della sua altezza, espressa in metri (m).

I parametri biochimici analizzati sono stati: (1) concentrazione di creatinina plasmatica, espressa in mg/dl, (2) tasso di filtrazione glomerulare stimato (*estimated glomerular filtration*

rate, eGFR) calcolato mediante formula di EPI-CKD³⁴, (3) concentrazione di emoglobina plasmatica (Hb) espressa in g/dl e (4) frammento ammino-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) espresso in pg/ml. Tali misurazioni potevano risalire ad un arco temporale compreso entro i tre mesi precedenti o successivi al RHC.

Infine, attraverso revisione manuale dei referti dei RHC sono state raccolte le seguenti misurazioni emodinamiche: sPAP, dPAP, mPAP, PAWP, PVR, PAPI, mRAP (si veda paragrafo 2.3. per le rispettive definizioni).

2.3. Definizioni emodinamiche

In conformità alle attuali Linee Guida ESC/ERS sull'ipertensione polmonare del 2015, l'ipertensione polmonare è stata definita come un incremento del valore di pressione arteriosa polmonare media (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) a riposo ≥ 25 mmHg. Tutti i pazienti che, a seguito della procedura di RHC, non rispettavano tale criterio sono stati definitivamente classificati come non affetti da ipertensione polmonare (no-PH) e, conseguentemente, non sottoposti a ulteriori cateterismi di follow-up. Al contrario, tutti coloro che presentavano un valore di mPAP almeno pari a 25 mmHg sono stati classificati come affetti da PH e sottoposti, eventualmente, a ulteriori RHC di follow-up.

Relativamente all'analisi dei parametri misurati mediante RHC, attraverso lo studio dei valori di PAWP è stato possibile distinguere forme di ipertensione polmonare di origine pre-capillare, per le quali è stato necessario ottenere un valore di PAWP minore o uguale a 15 mmHg, da forme di ipertensione polmonare post-capillare, determinate invece da una PAWP maggiore di 15 mmHg. Attraverso l'analisi combinata dei valori di mPAP, PAWP e resistenza vascolare polmonare PVR è stato possibile differenziare, da un punto di vista puramente emodinamico, forme di Ipc-PH da forme di Cpc-PH.

Con l'acronimo PAWP è stata indicata la pressione di incuneamento dell'arteria polmonare, espressione della pressione di riempimento del cuore sinistro; con PVR si è voluto, invece, identificare il rapporto esistente tra (mPAP – PAWP) e CO; il normale letto vascolare polmonare offre una resistenza al flusso sanguigno $\leq 10\%$ di quella generata dal letto sistemico,

³⁴ Attraverso tale formula è possibile ottenere un valore stimato del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR), prendendo in considerazione il valore di creatinina plasmatica, espressa in mg/dl, età, sesso ed etnia. Attualmente la formula di EPI-CKD rappresenta il metodo più utilizzato dai laboratori dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino per il calcolo di eGFR.

resistenza che può essere approssimata al rapporto tra la caduta di pressione (mmHg) e il flusso ematico medio (L/min); il risultato è stato, quindi, espresso in mmHg/L/min o Unità Wood (WU), andando a dividere, dove necessario, il valore espresso in $\text{dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ per 80.

L'acquisizione di tali valori ha permesso, attraverso l'integrazione dei dati clinici e strumentali a disposizione, di assegnare a ogni singolo paziente affetto da ipertensione polmonare uno specifico gruppo clinico di PH, identificando in tal modo pazienti affetti da PAH, PH secondaria a malattie del cuore sinistro (Gruppo 2), a patologie polmonari e/o ipossia (Gruppo 3) e a ostruzioni arteriose polmonari (Gruppo 4).

In aggiunta ai parametri sopra-riportati, sono stati analizzati i valori emodinamici di: pressione arteriosa polmonare sistolica (*systolic pulmonary arterial pressure*, sPAP), pressione arteriosa polmonare diastolica (*diastolic pulmonary arterial pressure*, dPAP) e pressione atriale destra media (*mean right atrial pressure*, mRAP); ogni parametro pressorio è stato riportato in mmHg. Ottenuto dal rapporto tra $(\text{sPAP} - \text{dPAP})^{35}$ e mRAP è stato definito l'indice di pulsatilità dell'arteria polmonare (*pulmonary arterial pulsatility index*, PAPI). Sono stati, inoltre, evidenziati i casi sottoposti, durante procedura di RHC, a test con nitroprussiato di sodio (*sodium nitroprusside*, SNP).

2.4. Analisi statistica

Ogni RHC effettuato è stato considerato individualmente, considerando come cateterismi cardiaci destri unici quelle procedure che, in realtà, sono state eseguite sul medesimo paziente in periodi successivi.

I dati continui sono stati riassunti utilizzando la media \pm deviazione standard (DS o *standard deviation*, SD); i valori di NT-proBNP sono stati analizzati anche come mediana + range interquartile (Q1 – Q3). Le variabili categoriche, invece, sono presentate come n (%).

³⁵ La differenza tra sPAP e dPAP viene definita come la pressione del polso arterioso polmonare (*pulmonary arterial pulse pressure*, PAPP) [70].

CAPITOLO TERZO

3. RISULTATI

3.1. Popolazione di studio

Sono stati inclusi nello studio 173 pazienti unici sottoposti a RHC nel periodo compreso tra il 3 gennaio 2019 e il 15 dicembre 2021. Di questi 173 pazienti, 21 sono stati sottoposti a RHC almeno due volte nell'arco dei tre anni presi in esame, per un totale di 200 RHC.

Il numero di RHC per anno è progressivamente aumentato nel periodo oggetto di studio (Figura 3.1a). La percentuale dei RHC confermativi di PH ($mPAP \geq 25$ mmHg) è risultata essere pari al 79% nel 2019, al 90% nel 2020 e all'80% nel 2021 (Figura 3.1b).

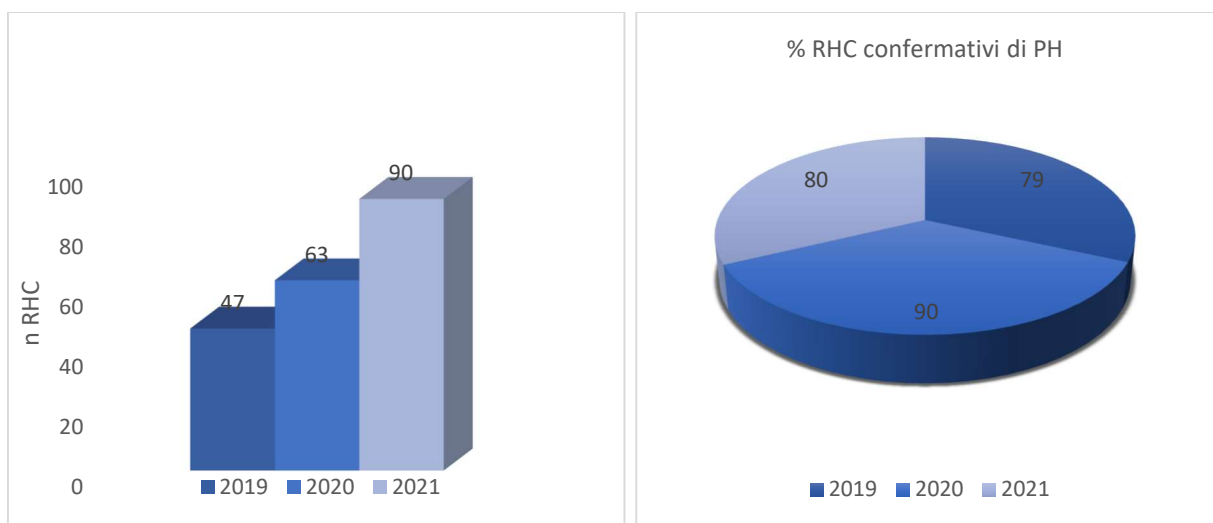


Figura 3.1. a. Numero di RHC eseguiti dal 2019 al 2021; **b.** Percentuale di RHC confermativi di PH dal 2019 al 2021.

3.2. Caratteristiche generali della popolazione studiata

Le caratteristiche generali di tipo clinico-biochimico ed emodinamico dell'intera popolazione studiata vengono mostrate, rispettivamente, nelle Tabelle 3.1. e 3.2. L'età media dei pazienti sottoposti a RHC è risultata essere pari a 64 anni e il rapporto femmine:maschi si è rivelato essere leggermente a favore del sesso maschile (57,5%). I parametri biochimici indaganti la funzionalità renale e i valori di emoglobinemia dei pazienti si sono mostrati mediamente nella

norma. È stato, inoltre, riscontrato un valore mediano (Q1 – Q3) di NT-proBNP pari a 1296,5 (383 – 3961).

Alla valutazione emodinamica sono emersi valori elevati di mPAP ($31,3 \pm 13,2$) e valori medi di PAWP e di PVR pari a 15,6 e 3,8, rispettivamente.

Tabella 3.1. Caratteristiche cliniche e biochimiche generali dell'intera popolazione studiata.

Sesso maschile, n. (%)	200	115 (57,5%)
Età al RHC	200	63,9 \pm 11,4
BMI	196	25,8 \pm 5,5
creatinina	199	1,2 \pm 0,6
eGFR	195	69,2 \pm 25,6
Hb	200	12,9 \pm 2,1
NT-proBNP	169	1296,5 (383 – 3961)
HR	194	74,6 \pm 15,3
Deceduti al follow-up	199	28 (14,1%)

Tabella 3.2. Caratteristiche emodinamiche generali dell'intera popolazione studiata.

sPAP	194	48,8 \pm 21
mPAP	199	31,3 \pm 13,2
dPAP	194	21,0 \pm 10,3
PAWP	194	15,6 \pm 9,2
mRAP	185	8,3 \pm 6,3
PAPi	179	5,2 \pm 5,5
PVR	175	3,8 \pm 3,8
SNP	199	12 (6%)

3.3. Caratteristiche per singoli gruppi clinici di PH

I gruppi clinici di ipertensione polmonare, definiti secondo i valori di mPAP e PAWP ottenuti al cateterismo cardiaco destro, sono stati così ripartiti (Figura 3.2):

- no-PH (mPAP < 25 mmHg): 34 pazienti unici, dei quali nessuno è stato sottoposto a > 1 RHC nell'arco dei 3 anni presi in esame;
- PAH: 26 pazienti unici, dei quali 10 pazienti sono stati sottoposti a RHC 2-4 volte nell'arco dei 3 anni analizzati;

- Gruppo 2: 93 pazienti unici, dei quali 9 pazienti sono sottoposti a RHC 2 volte nell'arco dei 3 anni analizzati, mentre 1 solo paziente è stato sottoposto a RHC 3 volte nel corso dei 3 anni;
- Gruppo 3: 12 pazienti unici, di cui 1 paziente è stato sottoposto a RHC 2 volte nell'arco dei 3 anni analizzati;
- Gruppo 4: 8 pazienti unici;

Riducendo il valore soglia di mPAP a > 20 mmHg, 3 dei 34 pazienti unici appartenenti al gruppo no-PH sono risultati rientrare all'interno di altri gruppi clinici di PH (Figura 3.3.)

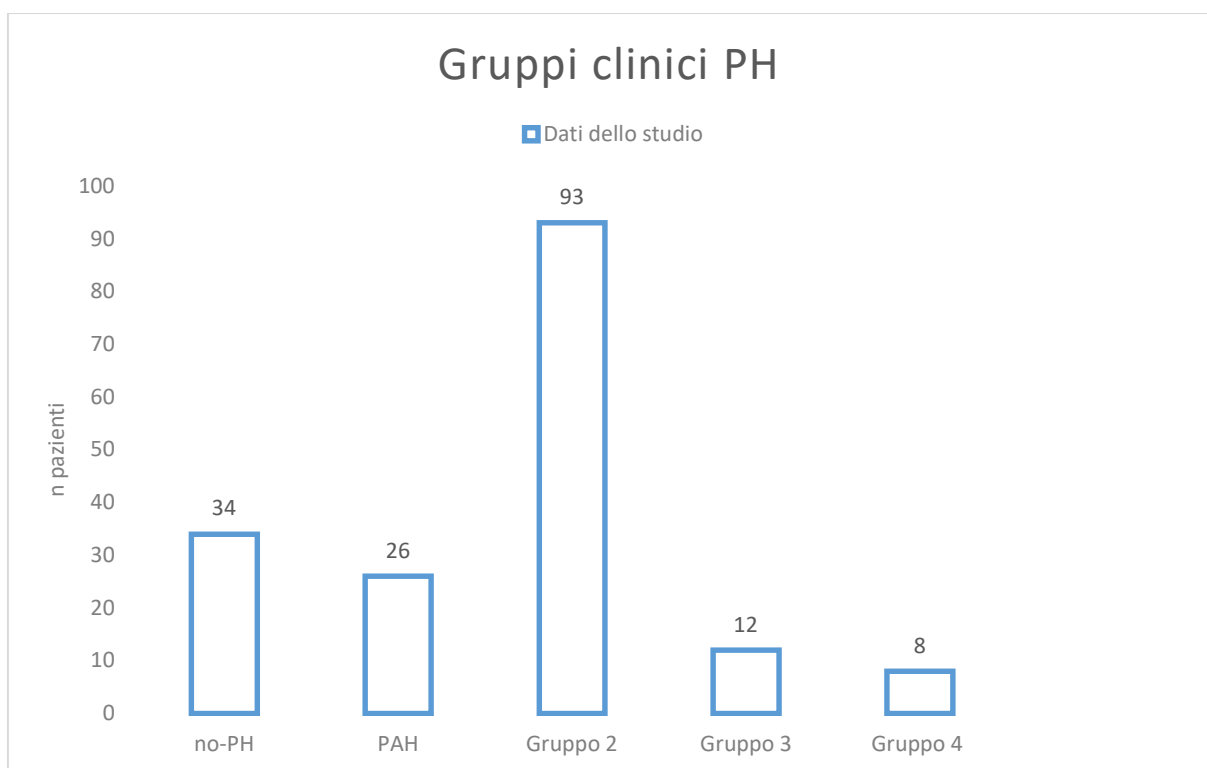


Figura 3.2 Suddivisione in gruppi clinici di PH dei pazienti sottoposti a RHC.

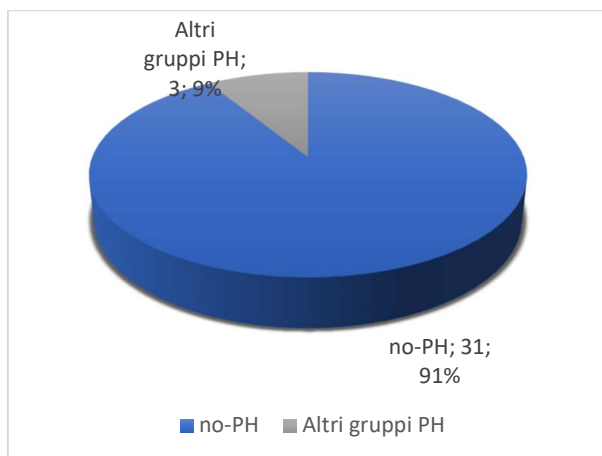


Figura 3.3. Il 9% dei pazienti appartenenti al gruppo no-PH per valori di mPAP \geq 25 mmHg, sono gli stessi che, con l'abbassamento della soglia di mPAP a $>$ 20 mmHg, ricadono all'interno di altri gruppi clinici.

Le caratteristiche cliniche, biochimiche ed emodinamiche dei singoli gruppi clinici di PH sono riportate nella Tabella 3.3.

Tabella 3.3. Parametri clinici, biochimici ed emodinamici per singoli gruppi clinici di PH.

	no-PH ^b	PAH	Gruppo 2
Sesso maschile	17 (50%)	18 (43,9%)	72 (69,2%)
Età al RHC	65,9 \pm 10,2	58,9 \pm 11,0	65,2 \pm 11,1
BMI	25,2 \pm 5,6	25,5 \pm 5,6	25,6 \pm 5,1
creatinina	1,1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	1,3 \pm 0,6
eGFR	68,4 \pm 24,5	77,4 \pm 24,0	64,7 \pm 26,4
Hb	13,2 \pm 2,0	12,9 \pm 2,1	12,8 \pm 2,1
NT-proBNP	653 (253,5 – 1471,5)	447 (101 – 1220)	3162,5 (1082,5 – 6248)
HR	72,1 \pm 12,8	77,8 \pm 14,2	71,5 \pm 14,5
sPAP	26,7 \pm 7,8	63,4 \pm 22,8	46,2 \pm 16,0
mPAP	16,0 \pm 3,4	39,7 \pm 13,8	31,4 \pm 10,3
dPAP	9,7 \pm 3,5	26,2 \pm 10,3	21,7 \pm 8,2
PAWP	8,5 \pm 4,0	10,7 \pm 8,3	20,7 \pm 7,7
mRAP	4,7 \pm 3,7	6,6 \pm 4,4	10,3 \pm 6,9
PAPi	4,4 \pm 3,5	7,2 \pm 5,8	4,1 \pm 5,8
PVR, WU	1,6 \pm 1,6	6,2 \pm 5,6	2,9 \pm 1,8
SNP (1= yes)	1 (2.9%)	0	11 (10,7%)
Deceduti al follow-up	3 (8.8%)	2 (4,9%)	19 (18,4%)

^b Il gruppo indicato come “no-PH” si riferisce a quell'insieme di pazienti per cui non si sono ottenuti valori di mPAP \geq 25 mmHg.

	Gruppo 3	Gruppo 4
Sesso maschile	3 (25%)	5 (55,6%)
Età al RHC	65,6 ± 14,9	62,2 ± 11,7
BMI	27,1 ± 8,5	29,0 ± 4,7
creatinina	0,9 ± 0,2	1 ± 0,4
eGFR	75,5 ± 16,6	80,1 ± 27,4
Hb	13,4 ± 1,7	12,8 ± 2,3
NT-proBNP	783 (302 – 2325,5)	1020,5 (246 – 2408)
HR	88,9 ± 18,6	91 ± 15,3
sPAP	70,9 ± 18,7	62,6 ± 13,7
mPAP	39,7 ± 14,9	40,9 ± 10,6
dPAP	23,8 ± 15,9	26,4 ± 10,4
PAWP	6,5 ± 3,4	20,4 ± 11,4
mRAP	8,4 ± 6,3	9,8 ± 7,4
PAPi	7,5 ± 5,1	6,0 ± 4,2
PVR, WU	8,5 ± 4,9	5,4 ± 3,9
SNP (1 = yes)	0	0
Deceduti al follow-up	1 (8,3%)	3 (33,3%)

Se nel gruppo di pazienti no-PH non è stata rilevata alcuna preponderanza maschile o femminile, lo stesso non si può dire per i soggetti appartenenti al Gruppo 2 e 4, costituiti, rispettivamente, da un 69,2% e da un 55,6% di individui di sesso maschile, e per i pazienti con PAH e di Gruppo 3, tra i quali si è rivelato essere prevalente il sesso femminile (43,9% e 25% di pazienti maschi, rispettivamente) (Grafico 3.4a). L'età media dei pazienti sottoposti a RHC è risultata essere sostanzialmente sovrapponibile nei soggetti appartenenti ai gruppi 2, 3 e 4 (62-66 anni), risultando, invece, inferiore nei pazienti affetti da PAH (59 anni) (Figura 3.4b). La frequenza cardiaca (HR) si è attestata, in ogni singolo gruppo di PH, nei limiti della norma, con valori inferiori nel Gruppo 2 (71,5 bpm) e più elevati nel Gruppo 4 (91 bpm) (Figura 3.5.). A livello laboratoristico, i valori più elevati di mediana (Q1 – Q3) relativi a NT-proBNP sono stati riscontrati nei soggetti di Gruppo 2 (Figura 3.6.).

Alla valutazione emodinamica per singoli gruppi, nei soggetti di gruppo no-PH è stato rilevato un valore medio ± DS di mPAP nei limiti della norma ($16 \pm 3,4$), mentre valori particolarmente elevati di mRAP e PAWP e valori ridotti di PAPi sono stati ottenuti nei soggetti di Gruppo 2 e 4 (Figure 3.7. e 3.8.). Come atteso, inoltre, valori medi di PVR inferiori a 3 WU ($2,9 \pm 1,8$) sono stati riscontrati nei soggetti di Gruppo 2 (Figura 3.9.)

Dall'analisi dei pazienti deceduti al follow-up dei tre anni presi in esame, è emerso il fatto secondo cui tassi di mortalità più elevati interessassero i pazienti di Gruppo 4 (33,3%), seguiti, in ordine decrescente, dai soggetti di Gruppo 2 (18,4%), no-PH (8,8%), Gruppo 3 (8,3%) e PAH (4,9%) (Figura 3.10.).

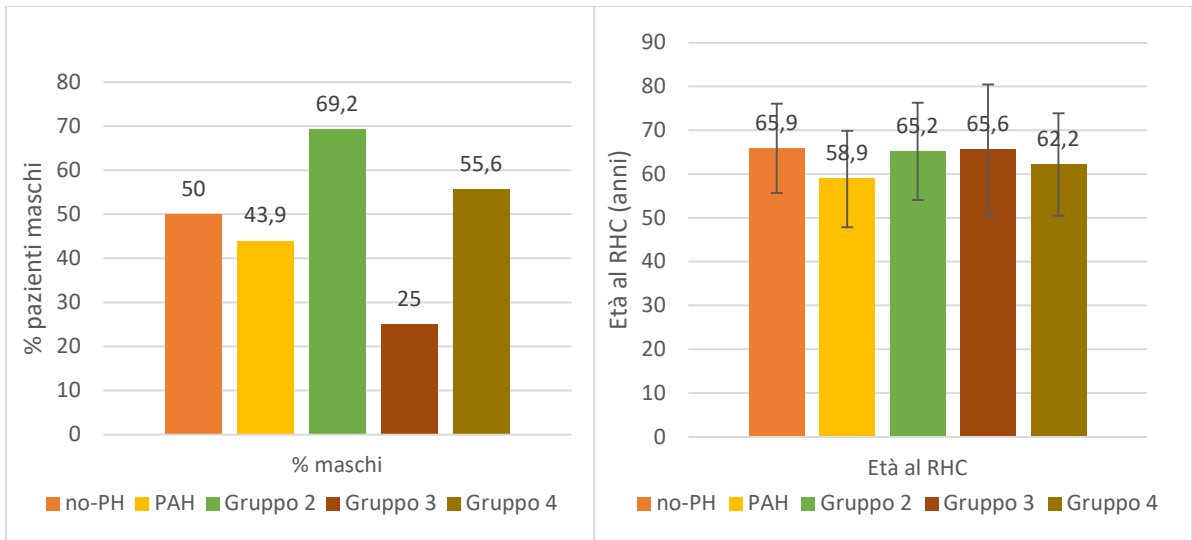


Figura 3.4. % pazienti maschi per singoli gruppi clinici di PH (**sinistra**). Età media (\pm DS) al RHC per singoli gruppi clinici di PH (**destra**).

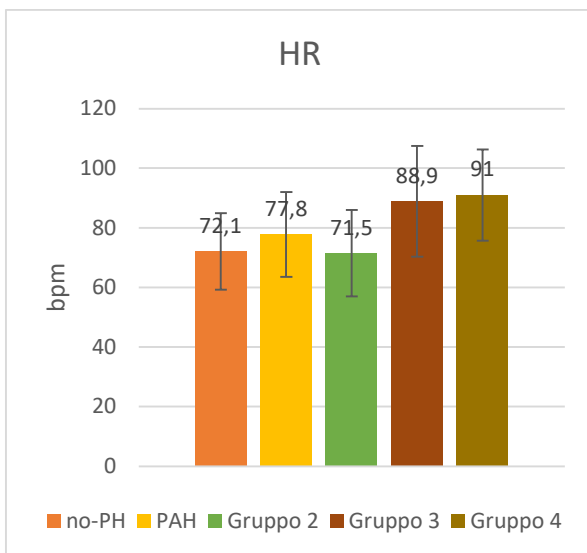


Figura 3.5. Valori di HR per singoli gruppi clinici di PH.

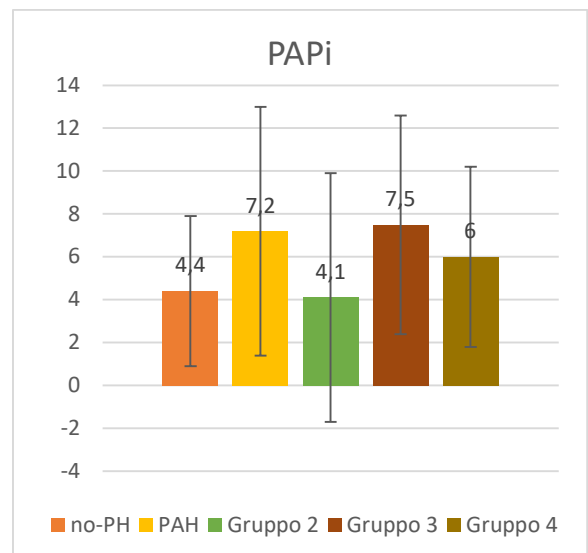


Figura 3.8. Valori di PAPi per singoli gruppi clinici di PH.

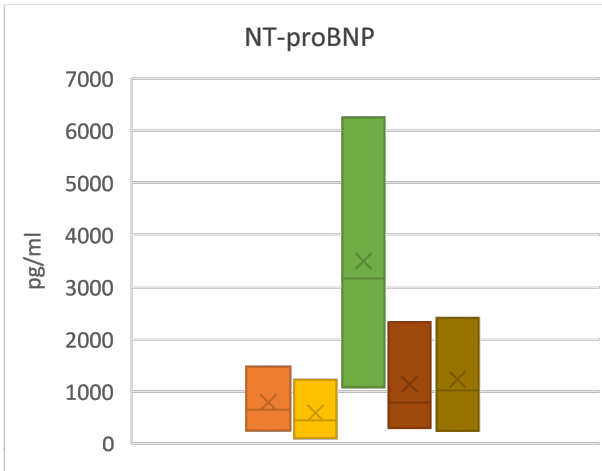


Figura 3.6. Valori mediani di NT- proBNP per singoli gruppi clinici di PH (box plot).

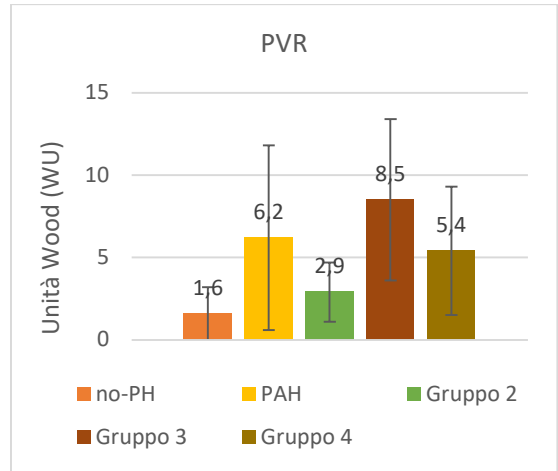


Figura 3.9. Valori medi di PVR per singoli gruppi clinici di PH.

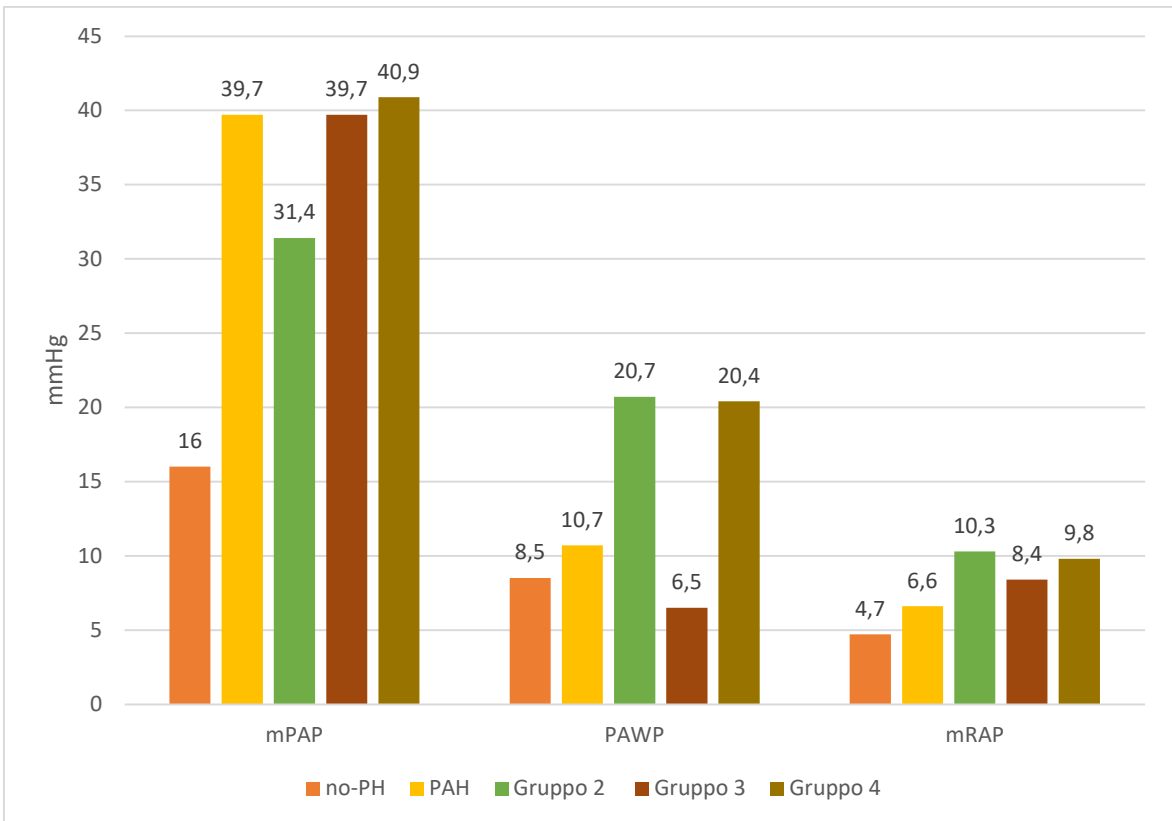


Figura 3.7. Parametri emodinamici pressori per singoli gruppi clinici di PH.

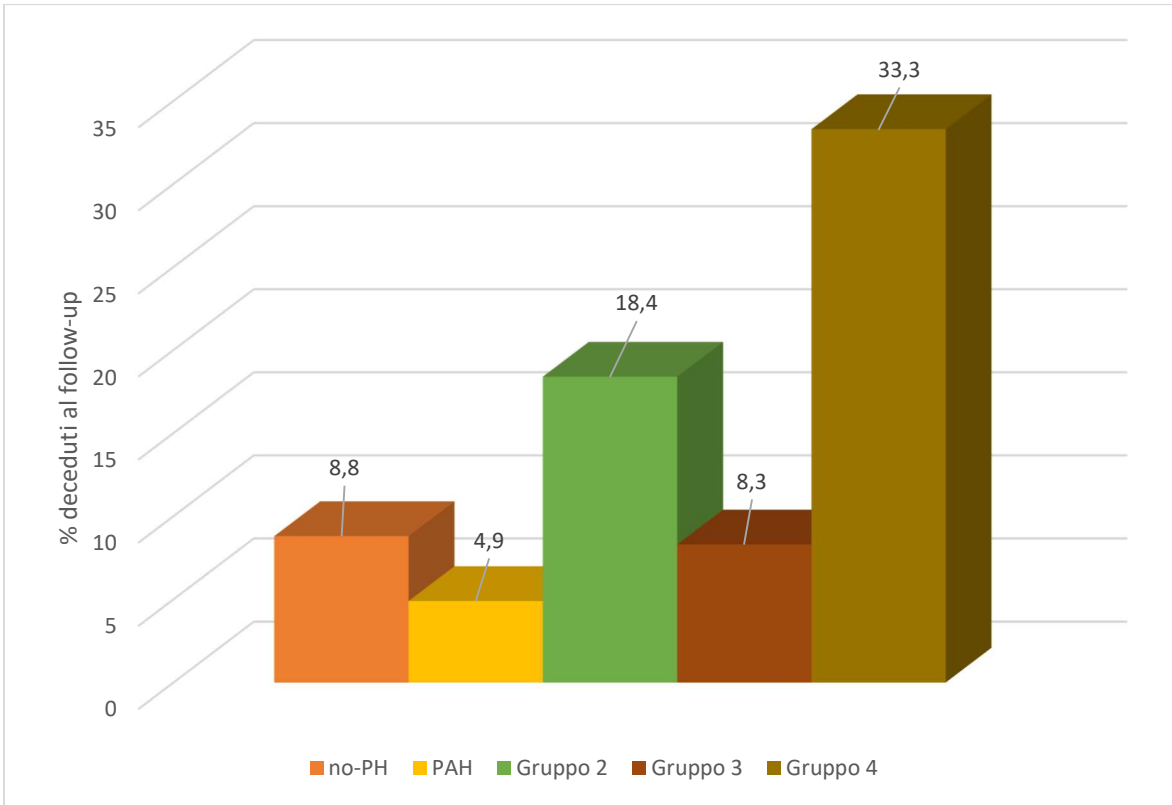


Figura 3.10. % di pazienti deceduti al follow-up, suddivisi per singoli gruppi clinici di PH.

CAPITOLO QUARTO

4. DISCUSSIONE

L'ipertensione polmonare è una patologia complessa e multidisciplinare [5]. Nonostante siano stati raggiunti, nel corso degli anni, notevoli progressi nella comprensione della patogenesi, della diagnosi e della classificazione della patologia, è necessario sottolineare come ulteriori studi di carattere clinico-emodinamico ed epidemiologico risultino fondamentali al fine di incrementarne e perfezionarne le attuali conoscenze [4] [8].

Nel corso dei tre anni presi in esame, una vasta casistica di pazienti è stata sottoposta a procedure di RHC, effettuate presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino quale centro di terzo livello.

4.1. Caratteristiche cliniche ed emodinamiche generali di una vasta casistica di pazienti

È stata rilevata una tendenza all'incremento annuale costante nell'esecuzione di RHC, nonostante le limitazioni globali di carattere sanitario e quotidiano causate dalla pandemia virale da Sars-Cov2, negli anni 2020 e 2021. Questo dato risulta di estrema importanza, dal momento che le raccomandazioni generali sono quelle di implementare, a livello nazionale e internazionale, centri di riferimento per pazienti con PH, nei quali si riscontrano volumi di pazienti più elevati, risultati clinici migliori e conseguenze economiche più vantaggiose [8]. Oltre a ciò, la letteratura attuale sottolinea come un ritardo nella diagnosi di PH interessi frequentemente questi pazienti, rimarcando la necessità di una migliore consapevolezza di malattia e della relativa strategia diagnostica, constatazione ulteriormente aggravata dal fatto secondo cui il 10% dei pazienti venga classificato come affetto da PAH senza, tuttavia, essere sottoposto a valutazione con RHC [5].

Dall'analisi statistica è stato evidenziato come, parallelamente a un graduale incremento annuale di RHC, la percentuale delle procedure risultate utili a definire o a stadiare i pazienti affetti da PH, fosse sostanzialmente sovrapponibile per gli anni 2019 e 2021, risultando invece più alta nel 2020; tale dato può essere spiegato dal fatto secondo cui, in un momento storico

che si stava affacciando alle imponenti conseguenze della pandemia di cui sopra, procedure di RHC siano state effettuate solamente quando ritenute strettamente necessarie.

In accordo alle Linee Guida ESC/ERS sull'ipertensione polmonare del 2015, l'età media dei pazienti sottoposti a RHC è risultata essere pari a 64 anni, con un rapporto femmine:maschi non concorde a quanto riportato in letteratura, poiché definivamente una prevalenza maschile anziché femminile. Questa discrepanza non può essere giustificata attraverso la distinzione tra pazienti sottoposti a RHC diagnostici e pazienti sottoposti a RHC stadiativi, dal momento che un'importante prevalenza maschile è stata riscontrata anche nei pazienti di Gruppo 2, sottoposti a RHC per motivi diagnostici.

Dal punto di vista emodinamico valori di mPAP mediamente elevati rientrano perfettamente nelle statistiche generali dei pazienti affetti da PH, valore che tenderà probabilmente a ridursi con l'entrata in vigore della nuova definizione emodinamica di PH.

4.2. Prevalenza per singoli gruppi clinici di PH

In lieve contrasto alle statistiche generali, in cui i pazienti di Gruppo 2 e 3 sembrano prevalere nella pratica clinica di tutti i giorni, seguiti, per frequenza, dai pazienti di primo e quarto gruppo, i soggetti più studiati dal nostro reparto sono risultati essere quelli affetti da PH-LHD e PAH, in accordo all'indirizzo cardiologico del centro. Dall'analisi effettuata, inoltre, non risultano essere seguiti presso il nostro centro pazienti appartenenti al quinto gruppo clinico di PH; un simile risultato può essere spiegato dal fatto secondo cui alcuni soggetti, pur presentando una condizione clinica associata a PH di gruppo 5, a causa della concomitante presenza di una patologia correlata all'insorgenza di altre forme cliniche di PH siano stati, per motivi puramente gestionali, preferibilmente inclusi nel primo, secondo, terzo o quarto gruppo clinico di PH.

Con l'abbassamento del valore soglia di mPAP per definire una condizione clinica di PH, è stato riscontrato solo un lieve incremento dei pazienti che possono essere definiti affetti da patologia, dimostrando la natura fortemente negativa delle procedure di RHC eseguite.

4.3. Confronto tra singoli gruppi clinici di PH

Degno di nota è il fatto secondo cui relativamente al Gruppo 2 sia stata riscontrata un'importante prevalenza maschile, diversamente da quanto riportato in letteratura.

Nonostante, infatti, risulti ormai chiaro come il sesso maschile sia maggiormente esposto al rischio cardiovascolare, i pazienti affetti da PH-LHD sembrano essere per lo più di sesso femminile [8]. Se, inoltre, tra i pazienti affetti da CTEPH non viene generalmente rilevata alcuna preponderanza di sesso, la nostra statistica ne ha, invece, evidenziato una lieve prevalenza maschile.

In linea con le conoscenze attuali internazionali, i pazienti affetti da PAH sono stati sottoposti a RHC diagnostici o stadiativi a un'età mediamente più giovane (5-10 anni) rispetto a quella a cui sono stati sottoposti i pazienti di altri gruppi clinici di PH, dato spiegato facilmente da motivi di natura eziopatologica.

Da un punto di vista clinico, è utile sottolineare come nei pazienti di Gruppo 2, per i quali l'unico trattamento approvato risiede nell'ottimizzazione della terapia della patologia di base, si siano riscontrati valori di HR lievemente inferiori a quelli misurati negli altri gruppi clinici di PH, presumibilmente a causa dell'assunzione, da parte dei primi, di farmaci beta-bloccanti, cardine terapeutico, insieme agli inibitori del SRAA, dello scompenso cardiaco sinistro cronico.

Da un punto di vista diagnostico e prognostico, il dato biochimico NT-proBNP merita alcune considerazioni. Come riportato dalle Linee Guida ESC/ERS de 2015, BNP e NT-proBNP rappresentano i biomarcatori di PH più comunemente usati nella pratica clinica, correlando con segni di disfunzione miocardica e provvedendo a informazioni prognostiche in corso di diagnosi e follow-up; un loro incremento plasmatico può, tuttavia, essere secondario a molteplici condizioni cardiache o extra-cardiache. Se un aumento dei livelli plasmatici di NT-proBNP in tutti i gruppi clinici di PH può aver aiutato a definirne la prognosi, allo stesso tempo, il fatto che tale parametro risultasse elevato anche nei pazienti di gruppo no-PH può aver in parte compromesso un suo potenziale significato diagnostico. Questi ultimi, per i quali non è stata riscontrata PH al RHC, erano pazienti cardiopatici (altrimenti non sarebbero stati sottoposti a cateterismo), motivo per cui la presenza di valori elevati di NT-proBNP non dovrebbe sorprendere. I soggetti in cui sono stati riscontrati livelli plasmatici più elevati di NT-proBNP appartengono al secondo gruppo; un simile risultato è in parte giustificato dal fatto secondo cui appaia ormai chiaro come disfunzioni ventricolari sinistre siano associate a valori di NT-proBNP più elevati rispetto a quelli riscontrabili secondariamente ad alterazioni ventricolari destre, probabilmente per la maggiore massa ventricolare sinistra.

Da un punto di vista emodinamico, è utile concentrarsi su quelli che sono i valori di PAWP, mRAP e PAPI. Se da un punto di vista puramente teorico nei pazienti affetti da CTEPH ci si aspetta un valore di PAWP ≤ 15 mmHg, nella pratica clinica quotidiana è possibile, invece,

riscontrare valori mediamente elevati della stessa. Un simile risultato può essere spiegato, per esperienza clinica, dal fatto secondo cui la maggior parte di questi pazienti presenti un'età avanzata e comorbidità associate quali, aritmie sopraventricolari (in primis fibrillazione atriale), disfunzione ventricolare sinistra di natura prevalentemente diastolica o scompenso cardiaco sinistro; a tal proposito, è fondamentale sottolineare come spesso questi pazienti, a causa di lesioni emboliche croniche più o meno diffuse rilevate alla TC torace, vengano considerati come affetti da CTEPH e per questo inclusi nel quarto gruppo clinico di PH, presentando, tuttavia, anche una componente cardiogena di PH più o meno significativa.

Di notevole importanza prognostica è il valore di mRAP, al cui aumento può conseguire una riduzione del valore di PAPI. Valori elevati di mRAP, parallelamente a valori ridotti di PAPI, sono stati riscontrati principalmente nei pazienti di Gruppo 2 e 4, segno di importante compromissione funzionale di atrio e ventricolo destri.

I pazienti di Gruppo 2, se confrontati con quelli affetti da PAH, sono risultati avere un'età più avanzata, valori di NT-proBNP e di mRAP più elevati e valori inferiori di PAPI, nonostante la contemporanea presenza di valori di mPAP e PVR più bassi; tali risultati possono essere interpretati come segno di un'importante compromissione cardiaca destra associata a una vasculopatia polmonare più lieve.

La mortalità dei soggetti affetti da PH si è dimostrata essere abbastanza elevata; in particolare, i pazienti con la più alta probabilità di morire in corso di follow-up sono risultati essere i soggetti di Gruppo 4, dato, quest'ultimo, che permette di ribadire la fragilità clinica. Tali risultati permettono di evidenziare la necessità di una maggiore consapevolezza di malattia da parte di clinici e pazienti e l'importanza di implementare futuri studi di ricerca finalizzati a sviluppare efficaci terapie per tutti i gruppi clinici di PH.

4.4. Limitazioni dello studio

Tra le limitazioni dello studio, vi è la natura retrospettiva dello stesso, motivo per cui non è stato possibile eseguire un follow-up dedicato sui pazienti analizzati. Un'ulteriore limitazione risiede nell'origine monocentrica dello studio, che ha impedito di effettuare valutazioni su larga scala.

In aggiunta ai parametri clinici, biochimici ed emodinamici descritti in precedenza, sono state inizialmente considerate ulteriori misure emodinamiche, cliniche e laboratoristiche, non

ritenute, tuttavia, idonee a conferire una significatività statistica al campione, poiché non disponibili per un'importante quota di pazienti. La mancanza di specifici dati ha, inoltre, impedito la realizzazione di una valida differenziazione tra procedure di RHC eseguite per motivi diagnostici e RHC effettuati a fini stadiativi.

4.5. Conclusioni

L'ipertensione polmonare è una patologia complessa e multidisciplinare in continuo sviluppo conoscitivo. Nonostante i notevoli progressi ottenuti nel corso degli anni, ulteriori studi di carattere clinico-emodinamico ed epidemiologico sono necessari al fine di incrementarne e perfezionarne le attuali conoscenze. A tal proposito si può affermare come, attraverso questo studio, siano state ottenute rilevanti informazioni di carattere clinico, emodinamico ed epidemiologico, capaci di ampliare, arricchire e integrare il patrimonio informativo relativo alla patologia. In particolare, è necessario sottolineare come il RHC sia una procedura diagnostica di crescente utilizzo presso la Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare del Policlinico San Martino, quale centro di riferimento ligure per PH, soprattutto per pazienti con PH-LHD e PAH. Si può, inoltre, affermare come, nonostante la presenza di una malattia vascolare polmonare meno marcata rispetto a quella caratterizzante i soggetti con PAH, i pazienti affetti da PH-LHD sviluppino un'importante compromissione del cuore destro, compromissione che può verosimilmente contribuire alla mortalità degli stessi.

Prospettive future potrebbero riguardare studi clinico-epidemiologici volti a confrontare variabili emodinamiche aggiuntive relative ai cinque gruppi clinici di PH e ad attuare una differenziazione tra RHC diagnostici e stadiativi, ampliando tali valutazioni ad altri centri di terzo livello.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kovacs G. and Olschewski H., *The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies*, Breathe Sheff, 2021.
- [2] Simonneau G., Montani D., Celermajer David S. *et al.*, *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*, European Respiratory Journal, 2019.
- [3] Butrous G., *Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic*, Global Cardiology Science and Practice, 2020.
- [4] Waxman Aaron B. and Loscalzo J., “Ipertensione polmonare”, in *Harrison-Principi di Medicina Interna*, a cura di Jameson J. Larry, Kasper Dennis L., Longo Dan L. *et al.*, XX edizione italiana, vol. Secondo, Casa Editrice Ambrosiana, 2021, p. 2143-2149.
- [5] McLaughlin Vallerie V. and Humbert M., “Ipertensione polmonare”, in *Malattie del cuore di Braunwald: Trattato di medicina cardiovascolare*, a cura di Mann Douglas L., Zipes Douglas P., Libby P., Bonow Robert O., X edizione italiana, vol. Unico, Edra S.p.A., 2016, p. 1773-1794.
- [6] Kovacs G., Berghold A. and Scheidl S., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*, European Respiratory Journal, 2009.
- [7] Humbert M., Montani D., Evgenov Oleg V. and Simonneau G., *Definition and Classification of Pulmonary Hypertension*, Handbook of Experimental Pharmacology, 2013.
- [8] Galiè N., Marc Humbert M., Vachiery Jean-Luc *et al.*, *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, European Heart Journal, 2016, ePub 2015.
- [9] Dresdale David T., Michtom Robert J. and Shultz M., *Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance*, Bulletin of The New York Academy of Medicine, 1954.
- [10] Savale L., Chaumais Marie-Camille, Cottin V. *et al.*, *Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure*, European Respiratory Journal, 2012.
- [11] Walker Alexander M., Langleben D., Korelitz James J. *et al.*, *Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: An American experience*, American Heart Journal, 2006.
- [12] Riou M., Seferian A., Savale L. *et al.*, *Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity*, European Respiratory Journal, 2016.
- [13] Renard S., Borentain P., Salaun E. *et al.*, *Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir*, CHEST-Journal, 2016.

- [14] Savale L., Chaumais Marie C., Montani D. *et al.*, *Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension*, CHEST-Journal, 2016.
- [15] Coirier V., Lescoat A., Chabanne C. *et al.*, *Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide*, Joint Bone Spine, 2018.
- [16] Mayu Nishio, Keiji Hirooka, and Yasuji Doi, *Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension*, European Heart Journal, 2018.
- [17] Hachulla E., Gressin V., Guillevin L. *et al.*, *Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study*, Arthritis & Rheumatology, 2005.
- [18] Mukerjee D., St George D., Coleiro B. *et al.*, *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach*, Annals of the Rheumatic Diseases, 2003.
- [19] Kawut Steven M., Krowka Michael J., Trotter James F. *et al.*, *Clinical Risk Factors for Portopulmonary Hypertension*, Hepatology, 2008.
- [20] Galiè N., Marc Humbert M., Vachiery Jean-Luc *et al.*, *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda*, *The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* European Heart Journal, 2016, ePub 2015.
- [21] Engelfriet Peter M., Duffels Marielle G J., Möller T. *et al.*, *Arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease*, Heart (British Cardiac Society), 2007.
- [22] Simonneau G., Robbins Ivan M., Beghetti M. *et al.*, *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, Journal of the American College of Cardiology, 2009.
- [23] Lapa M., Dias B., Jardim C. *et al.*, *Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis*, Circulation, 2009.
- [24] Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A. *et al.*, *Schistosomiasis and pulmonary hypertension*, Expert Review of Respiratory Medicine, 2011.
- [25] Chaves E., *The Pathology of the Arterial Pulmonary Vasculature in Manson's Schistosomiasis*, Diseases of the chest, 1966.
- [26] Ross AG, Bartley PB, Sleight AC *et al.*, *Schistosomiasis*, The New England Journal of Medicine, 2002.
- [27] Conceição MJ, Borges-Pereira J. and Coura JR, *A thirty years follow-up study on Schistosomiasis mansoni in a community of Minas Gerais, Brazil*, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2007.
- [28] Rich S., Kaufmann E. and Levy P.S., *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*, The New England Journal of Medicine, 1992.

- [29] Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. *et al.*, *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*, *Circulation*, 2005.
- [30] Montani D., Savale L., Natali D. *et al.*, *Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension*, *European Heart Journal*, 2010.
- [31] Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL *et al.*, *Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension*, *Circulation*, 2005.
- [32] Hemnes AR, Zhao M., West J. *et al.*, *Critical Genomic Networks and Vasoreactive Variants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016.
- [33] Montani D., Achouh L., Dorfmueller P. *et al.*, *Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology*, *Medicine (Baltimore)*, 2008.
- [34] Montani D., Price LC, Dorfmueller P. *et al.*, *Pulmonary veno-occlusive disease*, *European Respiratory Journal*, 2009.
- [35] Dorfmueller P., Humbert M., Perros F., *et al.*, *Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases*, *Human Pathology*, 2007.
- [36] Günther S., Jaïs X., Maitre S. *et al.*, *Computed tomography findings of pulmonary veno-occlusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension*, *Arthritis and rheumatism*, 2012.
- [37] Escamilla R., Hermant C., Berjaud J. *et al.*, *Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser*, *European Respiratory Journal*, 1995.
- [38] Humbert M., Maître S., Capron F. *et al.*, *Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998.
- [39] Lantuéjoul S., Sheppard MN, Corrin B. *et al.*, *Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases*, *The American Journal of Surgical Pathology*, 2006.
- [40] Eyries M., Montani D., Girerd B. *et al.*, *EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension*, *Nature Genetics*, 2014.
- [41] Mandel J., Mark EJ and Hales CA, *Pulmonary veno-occlusive disease*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000.
- [42] Montani D., Lau EM, Dorfmueller P. *et al.*, *Pulmonary veno-occlusive disease*, *European Respiratory Journal*, 2016.
- [43] Martinho S., Adão R., Leite-Moreira AF and Brás-Silva C., *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches*, *Frontiers in Pediatrics*, 2020.

- [44] Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I. *et al.*, *Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management*, European Respiratory Journal, 2019.
- [45] Berger RM, Beghetti M., Humpl T. *et al.*, *Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study*, Lancet (London, England), 2012.
- [46] Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL *et al.*, *Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005*, Circulation, 2011.
- [47] Nakanishi H., Suenaga H., Uchiyama A. and Kusuda S., *Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study*, Archives of Disease in Childhood. Fetal and neonatal edition, 2018.
- [48] Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S. *et al.*, *Pulmonary hypertension due to left heart disease*, European Respiratory Journal, 2019.
- [49] Berthelot E., Hatimi ES, Robarda I. *et al.*, *Pulmonary hypertension due to left heart disease*, Archives of Cardiovascular Disease, 2017.
- [50] Miller WL, Grill DE and Borlaug BA, *Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure*, Journal of the American College of Cardiology. Heart failure., 2013.
- [51] Khush KK, Tasissa G., Butler J. *et al.*, *Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database*, American Heart Journal, 2009.
- [52] Aronson D., Darawsha W., Atamna A. *et al.*, *Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure*, Journal of Cardiac Failure, 2013.
- [53] Vachiéry JL, Adir Y., Barberà JA *et al.*, *Pulmonary hypertension due to left heart diseases*, Journal of the American College of Cardiology, 2013.
- [54] Naeije R., Gerges M., Vachiery JL *et al.*, *Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure*, Circulation. Heart failure, 2017.
- [55] Gerges C., Gerges M., Lang MB *et al.*, *Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension*, CHEST-Journal, 2013.
- [56] Chaouat A., Bugnet AS, Kadaoui N. *et al.*, *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005.
- [57] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP *et al.*, *Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia*, European Respiratory Journal, 2019.
- [58] Cottin V., Le Pavec J., Prévot G. *et al.*, *Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome*, European Respiratory Journal, 2010.

- [59] Kim NH, Delcroix M., Jais X. *et al.*, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, European Respiratory Journal, 2019.
- [60] Coquoz N., Weilenmann D., Stolz D. *et al.*, *Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism*, European Respiratory Journal, 2018.
- [61] Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. *et al.*, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry*, Circulation, 2011.
- [62] Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins DP *et al.*, *Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease*, European Respiratory Journal, 2014.
- [63] Parent F., Bachir D., Inamo J. *et al.*, *A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease*, The New England Journal of Medicine, 2011.
- [64] Derchi G., Galanello R., Bina P. *et al.*, *Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study*, Circulation, 2014.
- [65] Cottin V., Harari S., Humbert M. *et al.*, *Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients*, European Respiratory Journal, 2012.
- [66] Frost A., Badesch D., Gibbs JSR *et al.*, *Diagnosis of pulmonary hypertension*, European Respiratory Journal, 2019.
- [67] Livio Giuliani and Serena Rossi, *Cateterismo cardiaco destro: “tips and tricks”*, Giornale Italiano di Cardiologia, 2020.
- [68] Rosenkranz S. and Preston IR, *Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension*, European Respiratory Review: an official journal of the European Respiratory Society, 2015.
- [69] Caravita S., Garascia A., Imbalzano E. *et al.*, *Il cateterismo cardiaco: la pressione di incuneamento arteriolare polmonare (wedge) e la pressione telediastolica ventricolare sinistra*.
- [70] Lim HS and Gustafsson F., *Pulmonary artery pulsatility index: physiological basis and clinical application*, European Journal of Heart Failure, 2020.

RINGRAZIAMENTI

A completamento del mio lavoro, desidero ringraziare vivamente il professor Italo Porto e il professor Pietro Ameri, rispettivamente relatore e correlatore della presente tesi di laurea, per il supporto fornito e la disponibilità manifestata.

Desidero, inoltre, ringraziare tutti coloro che, attraverso semplici gesti o parole, mi hanno aiutata e sostenuta in questi ultimi mesi ricchi di studio e nuove esperienze: fedeli compagni di università, medici specializzandi della Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e amici di una vita.

È doveroso, infine, ringraziare i miei genitori, senza i quali non avrei potuto realizzato il mio più grande sogno.