

L'eziopatogenesi dell'ipertensione polmonare

Patrizio Vitulo

Responsabile U.O. Malattie Apparato Respiratorio
Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione - ISMETT, Servizio di Pneumologia

Introduzione

L'ipertensione polmonare (IP) è una malattia caratterizzata da elevate pressioni in arteria polmonare e da conseguente insufficienza ventricolare destra. Vengono comunemente escluse da questa definizione le forme di ipertensione polmonare acuta, sottintendendo così il termine "cronica". L'IP può derivare da molte patologie associate o può essere idiopatica. L'incidenza della ipertensione polmonare idiopatica è di circa 2 casi per milione di individui nella popolazione generale. La gran parte di essi sono sporadici ma circa il 10% è riconducibile ad una forma famigliare. Nelle forme associate ad altre patologie o condizioni l'incidenza dipende da queste ultime. Le cause più comuni in base alla fisiopatologia sono: quelle su base vasocostrittiva ipossica (BPCO), quelle da obliterazione vascolare polmonare (post-emboliche) e quelle su base emodinamica da sovraccarico di pressione/volume (nelle cardiopatie congenite)¹.

Classificazione

La World Health Organization (WHO) classifica i pazienti con ipertensione polmonare in 5 gruppi in base ai meccanismi fisiopatologici, alla presentazione clinica e alla risposta alla terapia (tabella 1)². Il primo gruppo raggruppa i casi di ipertensione polmonare arteriosa, corrispondente alla forma classificata in precedenza come precapillare (IPA). Sebbene si tratti del gruppo con prevalenza minore, è tuttavia quello che ha ricevuto maggiore attenzione negli ultimi anni e per il quale sono stati condotti trial farmacologici. Insieme alle forme idiopatiche e famigliari riunisce le forme associate a malattie del connettivo, a cardiopatie congenite con shunt sinistro-destro, a patologie epatiche, a infezione da HIV, a emopatie o malattie da accumulo, a tossicità da farmaci e tossine, e ad altre affezioni più rare. Il secondo gruppo comprende le forme sostenute da malattie del cuore sinistro (valvolari, da insufficienza ventricolare sistolica o diastolica sinistra). Il terzo gruppo raccoglie l'IP associata a pneumopatie croniche ostruttive o restrittive, comportanti o meno ipoventilazione alveolare. Il quarto gruppo riunisce le forme associate a malattia tromboembolica e il quinto gruppo ad una miscelanea di disturbi più rari e non classificabili altrove.

Tab. 1

Classificazione WHO dell'ipertensione polmonare (Venezia 2003)

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
 - 1.1 Idiopathic (IPAH)
 - 1.2 Familiar (FPAH)
 - 1.3 Associated with (APAH):

- 1.3.1 Collagen vascular disease
- 1.3.2 Congenital systemic-to-pulmonary shunts
- 1.3.3 Portal hypertension
- 1.3.4 HIV infection
- 1.3.5 Drugs and toxins
- 1.3.6 Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy)

- 1.4 Associated with significant venous or capillary involvement
 - 1.4.1 Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
 - 1.4.2 Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)
- 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension with left heart disease
 - 2.1 Left-sided atrial or ventricular heart disease
 - 2.2 Left-sided valvular heart disease

3. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia
 - 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
 - 3.2 Interstitial lung disease
 - 3.3 Sleep-disordered breathing
 - 3.4 Alveolar hypoventilation disorders
 - 3.5 Chronic exposure to high altitude
 - 3.6 Development abnormalities

4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease
 - 4.1 Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
 - 4.2 Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries
 - 4.3 Non-thrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)

5. Miscellaneous

Sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels by adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis, or other process.

Modificato da "European task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension", Eur Heart J 2004, 25: 2246 [2]

Meccanismi di danno e fisiopatologia dell'ipertensione polmonare

Il normale circolo polmonare è un circolo ad elevato flusso e a bassa resistenza, in grado di accogliere l'intera portata ventricolare destra con una pressione di solo un quinto rispetto a quella del circolo sistemico. Il ventricolo destro si comporta come una pompa di flusso e, a motivo anche della sua sottile parete, è molto sensibile all'aumento del postcarico che si verifica in corso di ipertensione polmonare,

L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

caratterizzata da aumento delle resistenze vascolari polmonari. La pressione polmonare media dunque, è correlata direttamente

- alla portata del ventricolo destro,
- alle resistenze vascolari polmonari e
- alla pressione media venosa polmonare (espressa con buona approssimazione dalla pressione misurata incuneando la punta del catetere di Swann-Ganz nel circolo capillare polmonare).

Tali variabili sono misurabili esclusivamente con cateterismo cardiaco destro e sono alterate da numerose condizioni cliniche come ad esempio:

1. difetti cardiaci che comportino shunt sinistro-destro o altre condizioni caratterizzate da shunt sistemico-polmonare (sia intra che extra-polmonari), come ad esempio le forme correlate a malattia di Rendu-Osler, che aumentano il flusso polmonare.
2. malattie che aumentino le resistenze vascolari polmonari mediante vasocostrizione ipossica (BPCO), mediante amputazione o ostruzione del letto vascolare (fibrosi polmonare, malattia tromboembolica cronica polmonare, ipertensione polmonare idiopatica)
3. affezioni responsabili di aumentata pressione venosa polmonare (malattia veno-occlusiva, malattia della diastole o della sistole ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica).

Se l'ipertensione del circolo polmonare, quale ne sia la causa, persiste per un tempo adeguato, si instaura un meccanismo di moltiplicazione del danno da stress emodinamico che contribuisce al rimodellamento in senso proliferativo e ostruttivo delle pareti vascolari polmonari. Il ventricolo destro reagisce al sovraccarico pressorio con meccanismi di compenso che si rivelano alla lunga insufficienti (dapprima l'ipertrofia, in seguito la dilatazione). Di seguito vengono presentati alcuni modelli classici di ipertensione polmonare, rappresentativi dei principali meccanismi con cui si instaura il danno vascolare polmonare permanente ed irreversibile.

Cardiopatie congenite

In pazienti affetti da cardiopatie congenite, uno shunt intracardiaco sinistro-destro aumenta il flusso ematico polmonare, a discapito dell'integrità endoteliale. Il danno dell'endotelio attiva meccanismi cellulari critici per la patogenesi e la progressione della IPA. Nei pazienti con difetto del setto interatriale (DIA) prevale un meccanismo di sovraccarico di volume. Lo shunt in questi pazienti è più tardivo e il circolo polmonare è maturo quando ciò avviene, e in grado di compensare il sovraccarico di volume reclutando vasi prima non perfusi. L'IP è un evento tardivo, che si osserva nell'età adulta. In caso di difetto del setto interventricolare (DIV) invece, coesiste un sovraccarico

pressorio con maggiore danno endoteliale. L'IP è presente dalla nascita e le resistenze sono spesso irreversibili già durante la fanciullezza. Lo shunt sinistro-destro è comune. Quando, a seguito dell'aumento della pressione ventricolare destra, si sviluppa una inversione dello shunt (bidirezionale o destro-sinistro) compare la caratteristica cianosi centrale della sindrome di Eisenmenger.

BPCO

La broncopneumopatia cronica ostruttiva provoca aumento delle resistenze polmonari attraverso due meccanismi: la vasocostrizione ipossica e l'ostruzione dei vasi polmonari. Nell'ipossiemia cronica la vasocostrizione acuta iniziale si complica con il rimodellamento vascolare: neomuscolarizzazione delle arteriole, ispessimento intimale, ipertrofia della tonaca media e, più tardivamente, deposito di collagene alterato nella avventizia. Di conseguenza l'aumento delle resistenze vascolari polmonari è solo parzialmente reversibile con l'ossigenoterapia a lungo termine.

Insufficienza ventricolare sinistra

Le numerose affezioni in cui la pressione venosa polmonare aumenta comprendono lo scompenso ventricolare sistolico, lo scompenso ventricolare diastolico, le pericarditi costrittive e le valvulopatie mitraliche. In questi casi l'ipertensione atriale sinistra si trasmette in senso retrogrado al circolo venoso polmonare aumentandone di riflesso il tono vasocostrittore e solo in piccola parte inducendo rimodellamento vascolare. Con il persistere a lungo di tale condizione il circolo capillare polmonare aumenta lo spessore della lamina basale e, in risposta all'edema interstiziale, si osserva proliferazione del connettivo fibroso perialveolare. Il meccanismo protettivo contro la congestione polmonare consiste nell'aumento delle resistenze vascolari, conseguenza dell'incremento del tono muscolare vasocostrittore. Questo meccanismo, inizialmente reversibile, con il tempo può indurre rimodellamento vascolare e divenire parzialmente irreversibile, allorché subentra una ipertrofia della media arteriolare, una iperplasia endoteliale e una fibrosi di venule e arteriole polmonari.

Ipertensione polmonare idiopatica

Alcune considerazioni devono essere tenute presenti quando si considera la eziopatogenesi della ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IP idiopatica).

1. La maggior parte delle conoscenze sui meccanismi di danno vascolare nella IP si riferisce alle forme arteriose (gruppo I) e non è noto se esse si possano applicare integralmente alle altre forme di IP.
2. A motivo della elevata compliance del circolo polmonare, la disfunzione ventricolare destra e la comparsa di sintomi sopraggiungono molto tempo dopo l'insorgenza del danno vascolare iniziale, allorché le resistenze

polmonari sono già gravemente alterate. Inoltre l'aspecificità dei sintomi all'esordio dell'insufficienza ventricolare destra (dispnea) e la lenta progressione di questi ultimi (dapprima presenti solo durante lo sforzo, in seguito anche a riposo come conseguenza di scompenso ventricolare destro manifesto) spiegano il perché la diagnosi segue di 1-2 anni l'esordio clinico. Pertanto le osservazioni delle prime fasi della malattia non sono comuni e le nostre conoscenze sulla patogenesi della IP si basano sulle evidenze acquisite nelle forme già piuttosto avanzate della malattia.

3. È importante ricordare come le lesioni vascolari riscontrate nella ipertensione polmonare idiopatica siano presenti in misura differente anche in altre forme di ipertensione polmonare, e pertanto non siano patognomoniche. Numerosi fattori di rischio e condizioni morbose sono associate allo sviluppo di ipertensione polmonare arteriosa (vd elenco nella tabella 2).

Tab. 2

Fattori di rischio e condizioni morbose associate a ipertensione polmonare arteriosa

1. Farmaci e tossine

1.1. Certe

Aminorex
Fenfluramina
Dexfenfluramina
Olio di colza adulterato

1.2. Probabili

Anfetamine
L-triptofano

1.3. Possibili

Metanfetamine
Cocaína
Agenti chemioterapici

1.4. Improbabili

Antidepressivi
Contraccettivi orali
Terapia con estrogeni
Fumo di sigaretta

2. Condizioni demografiche e cliniche

2.1. Certe

Sesso

2.2. Possibili

Gravidanza
Ipertensione sistemica

2.3. Improbabili

Obesità

3. Condizioni morbose

3.1. Certe

Infezione da HIV

3.2. Probabili

Ipertensione portale/epatopatie
Collagenopatie
Shunt intracardiaci sistemico-polmonari congeniti

3.3. Possibili

Disordini tiroidei

Emopatie

- I. Splenectomia
- II. Anemia falciforme
- III. β -talassemia
- IV. Malattie mieloproliferative croniche

Malattie genetiche o dismetaboliche

- I. Malattia di Von Gierke
- II. Malattia di Gaucher
- III. Morbo di Rendu-Weber-Osler

Modificato da "Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension", Eur Heart J 2004, 25: 2247 [2]

Indipendentemente dallo stimolo iniziale, l'aumento delle resistenze nell'ipertensione polmonare arteriosa è dapprima sostenuto dalla vasocostrizione prolungata, in seguito dalla riduzione di calibro delle arterie polmonari di piccolo e medio calibro e delle arteriole che si accompagna a trombosi in situ e presenza di lesioni plessiformi. Nelle arterie di calibro maggiore si assiste all'ispessimento concentrico della tonaca media per fibrosi intinale e ipertrofia dovuta a proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Le lesioni plessiformi, tipiche di questa patologia, derivano dalla proliferazione monoclonale di cellule endoteliali "sfuggite" al ciclo apoptotico frammiste a connettivo lasso e ad accumuli di cellule circolanti (progenitori endoteliali e macrofagi). Nella figura 1 vengono schematizzate graficamente tutte le strutture coinvolte nel danno anatomico irreversibile: la proliferazione dell'intima e dell'avventizia, l'ipertrofia muscolare, le lesioni plessiformi e la trombosi in situ. Già 10 anni fa anni questo tipo di lesioni fece pensare ad una disregolazione dei meccanismi di controllo della proliferazione cellulare ipotizzando una genesi neoplastica³. L'evento comune alle varie forme di ipertensione arteriosa consiste in un danno dell'integrità funzionale e del ruolo

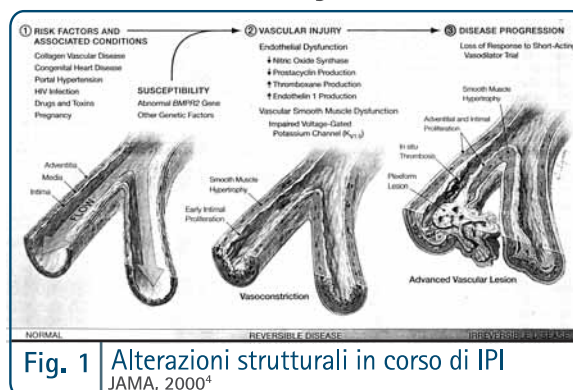
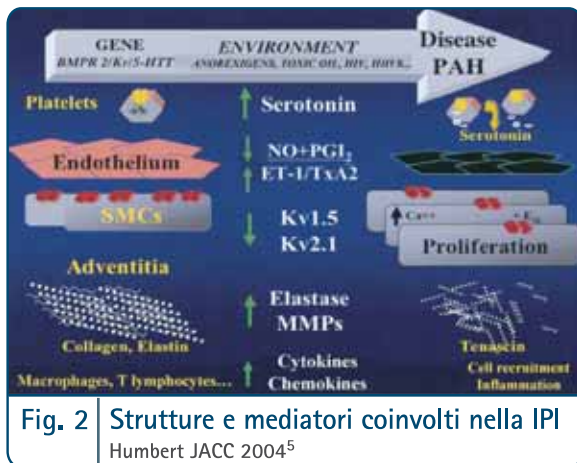


Fig. 1 Alterazioni strutturali in corso di IPI
JAMA, 2000⁴

di omeostasi dell'endotelio vascolare polmonare. L'endotelio produce un gran numero di fattori di crescita e mediatori vasoattivi che regolano le proprietà fisiche e biochimiche dei vasi polmonari. L'alterata produzione di questi mediatori, principalmente l'endotelina-1, l'ossido nitrico, il trombossano A2, la prostaciclina e la serotonina è stata associata a sviluppo di IPA. Le cellule endoteliali hanno anche funzione di protezione delle strutture vascolari

sottostanti dalla esposizione a fattori circolanti nel letto vascolare. Tali mediatori solubili, in caso di danno o disfunzione dell'endotelio, vengono in contatto con le cellule muscolari lisce e con i fibroblasti, inducendo l'attivazione di processi trombotici o infiammatori locali che possono portare all'obliterazione del lume. Qualora i mediatori venuti in contatto con i miociti abbiano effetto proliferativo, essi possono favorire l'ipertrofia della tonaca media e della avventizia. Nella figura 2 sono schematizzati i principali processi che, coinvolgendo dapprima l'endotelio, sono alla base delle alterazioni morfo-funzionali dell'IPA.



Suscettibilità genetica e alterazioni recettoriali nella IPA

È ormai assodato che la presenza di fattori predisponenti su base genetica (mutazioni di geni recettoriali) rende più suscettibile l'endotelio polmonare ad una risposta incontrollata e autosostenuta a noxae ambientali di tipo chimico, fisico, infiammatorio o infettivo. Tuttavia non vi è evidenza che vi sia una singola mutazione necessaria e sufficiente per determinare la forma di IP idiopatica.

Il gene più studiato è quello che codifica per il recettore BMPR-2 (Bone Morphogenic Protein Receptor-2), appartenente alla superfamiglia dei recettori TGFβ-2, in causa nella regolazione della angiogenesi e differenziazione di vasi, ossa e cartilagine. Si tratta di un gene autosomico dominante posto sul cromosoma 2, dotato di bassa penetranza (solo il 10-20% dei pazienti con mutazione sviluppano la malattia) e soggetto ad anticipazione genetica (le generazioni successive tendono ad ammalare prima). Una o più mutazioni del gene sono presenti in circa 60% delle forme famigliari di ipertensione polmonare idiopatica, ma solo nel 25% delle forme sporadiche⁷⁻⁹. Nella sua forma non mutata il recettore BMPR-2, collocato nella membrana cellulare delle cellule muscolari lisce nelle arteriole polmonari, agisce modulando la risposta abnorme all'azione di mediatori proliferativi (TGF-β e PDGF), secreti dall'endotelio sovrastante. Ciò avviene mediante l'attivazione di segnali nucleari (Smads) che inducono la trascrizione di geni codificanti per proteine necessarie per controllare l'arresto della crescita cellulare e per indurre l'apoptosi. Pertanto una attività

anomala del recettore mutato consente una crescita cellulare eccessiva e una proliferazione incontrollata in risposta a una varietà di stimoli nocivi¹⁰⁻¹². Questa ipotesi è supportata da molte osservazioni in vitro e su modelli animali¹³⁻¹⁴. Inoltre molti dei fattori di rischio osservati nella IP idiopatica sono associati al danno dell'endotelio arterioso polmonare. Questo danno provoca una risposta endoteliale di tipo proliferativo che, se incontrollata, può progredire nella forma clinica della IP idiopatica. Altri geni mutati si osservano con frequenza aumentata in pazienti con IP idiopatica. Mutazioni di geni codificanti per varianti alleliche dei canali del potassio attivati dalla differenza del potenziale elettrico transmembrana (Kv) nelle cellule muscolari lisce arteriolari favoriscono la depolarizzazione incontrollata della cellula e l'ingresso di Ca⁺⁺ con aumento della contrattilità¹⁵⁻¹⁶. Nella IP idiopatica in particolare i recettori Kv1,5 e 2,1 sono down-regolati e i loro geni ipoespressi. Una disfunzione dei canali Kv gioca un ruolo anche nella ipertensione polmonare da farmaci anoressizzanti (l'aminorex è inibitore selettivo dei canali Kv) o da ipossia¹⁷⁻¹⁹. L'omozigosi per l'allele L del gene per i canali di ingresso della serotonina (SERT) nelle cellule muscolari lisce arteriolari polmonari aumenterebbe la suscettibilità di quest'ultime a questo potente vasocostrittore. Altre mutazioni genetiche sono associate allo sviluppo di IP in patologie normalmente non ipertensive. È il caso della sindrome di Rendu-Weber-Osler che, allorché coesiste la mutazione del gene ALK-1, è associata a IP severa. In conclusione, sebbene la presenza di una alterazione genetica spieghi la suscettibilità del circolo polmonare ad orientarsi in senso proliferativo e antiapoptotico, quest'ultima non è sufficiente, da sola, a innescare il processo che porta alla malattia conclamata.

Mediatori solubili e peptidi

Il dialogo fra i soggetti principali del processo patologico (torrente circolatorio-endotelio-miociti, fibroblasti-leucociti-matrice intercellulare) avviene attraverso mediatori solubili locali con attività autocrina e/o paracrina.

Ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore ed inibitore della proliferazione leiomioculare. Esso viene direttamente sintetizzato dall'endotelio arterioso polmonare a partire dalla L-arginina grazie all'azione della NO sintetasi endoteliale (eNOS)²⁰. La via metabolica dell'NO prevede la produzione di guanosin-monofosfato nelle cellule muscolari lisce vascolari e l'attivazione della specifica cGMP chinasi con il risultato di aprire i canali del K⁺, iperpolarizzare la membrana cellulare e inibire i canali del calcio. La riduzione dell'ingresso del Ca⁺⁺ nel citoplasma e del suo rilascio dai depositi sarcoplasmatici diminuisce l'attivazione dell'apparato contrattile cellulare e porta alla vasodilatazione²¹. Nei pazienti con IP arteriosa l'espressione di eNOS è ridotta e di conseguenza viene alterata l'azione vasodilatatrice tonica

dell'NO²².

Prostaciclina

La prostaglandina I₂ (prostaciclina) è il principale metabolita dell'acido arachidonico dell'endotelio vascolare e delle cellule muscolari lisce. Ha potente azione vasodilatatrice e inibisce l'adesione piastrinica e la proliferazione cellulare. Viene sintetizzata dall'enzima prostaciclina-sintetasi espresso sulla superficie endoteliale delle grandi, medie e piccole arterie polmonari. Il ruolo omeostatico sul tono e sul rimodellamento vascolare è ottenuto grazie all'attivazione dell'adenilciclasi citoplasmatica che porta ad un aumento del contenuto intracellulare di cAMP e al rilassamento dei filamenti delle proteine contrattili muscolari. Nei pazienti con IPA il rilascio della prostaciclina è ridotto, a motivo della ridotta espressione cellulare della prostaciclina-sintetasi²³.

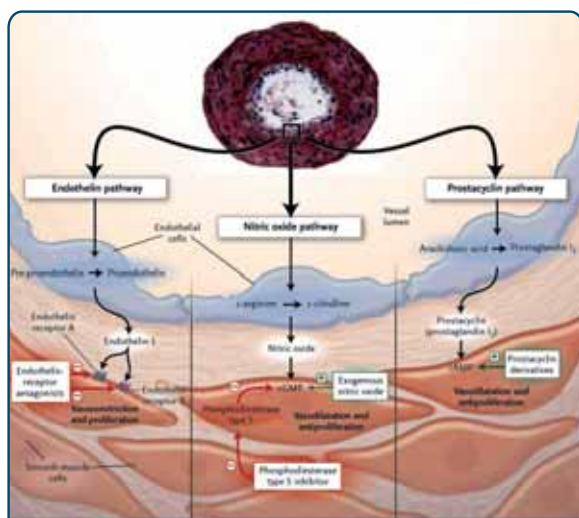


Fig. 3 Meccanismi di regolazione locale del circolo polmonare

da Humbert M, NEJM 2004⁶

Endotelina

L'endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti peptidi endoteliali endogeni ad azione vasocostrittrice²⁴.

La sua espressione è aumentata in corso di IPA. Ci sono dati che correlano i livelli di ET-1 circolante con la severità della ipertensione polmonare²⁵.

Il ruolo dell'endotelina verrà più ampiamente presentato nel capitolo successivo di questo compendio.

5HT

Il ruolo della serotonina (5HT) nella IP primitiva è noto grazie ad evidenze sperimentali e cliniche. La 5HT contenuta nelle piastrine circolanti viene sintetizzata anche dall'endotelio arterioso polmonare. Il primo fattore limitante la sua sintesi è l'attività della triptofano idrossilasi-1. La 5HT rilasciata dall'endotelio può:

1. entrare nelle cellule muscolari lisce sottostanti attraverso i canali del 5HT transporter (SERT) e dare inizio ad uno stimolo proliferativo diretto delle cellule muscolari lisce vascolari (attivazione fattori nucleari ERK/MAPK);

2. legarsi a specifici recettori di membrana (5HT-2A e -1B) sulle cellule muscolari lisce e attivare la contrazione (riduzione cAMP).

Tutti i tre componenti del sistema serotonina (sintesi, trasporter e recettori) sono co-regolati e sono elevati in corso di IP. Inoltre la variante allelica omozigote LL dei geni per il SERT, presente nel 65% dei soggetti con IP idiopatica, aumenta la velocità di entrata della 5HT nel citoplasma delle cellule muscolari lisce⁵.

Angiopietina-1

Legato all'azione della serotonina è questo mediatore locale responsabile dello sviluppo vascolare nel periodo prenatale. Il gene che esprime l'Angiopietina-1 (Ang-1) non è infatti normalmente espresso nel tessuto polmonare di adulti normotesi. Al contrario la maggior parte delle forme di IP è associata ad alti livelli di Ang-1 nelle cellule muscolari lisce nei vasi polmonari²⁶. La Ang-1 rilasciata dalle cellule muscolari lisce delle arteriole polmonari si lega a specifici recettori (TIE2) sulla superficie endoteliale inducendo la cellula endoteliale a sintetizzare e rilasciare serotonina²⁷. L'attivazione dei recettori endoteliali TIE2 inoltre esercita una down-regolazione dell'espressione di BMPR1 sulla superficie endoteliale²⁶ e up-regola la survivina, un inibitore della apoptosi, ostacolando la morte programmata dell'endotelio. Ciascuno di questi eventi, espressione del vivace cross-talking nei vasi polmonari fra endotelio e cellule muscolari lisce, può contribuire alla patogenesi della IP idiopatica, come suggerito anche da modelli sperimentali nei quali il blocco dei recettori TIE2 previene lo sviluppo di IP indotta²⁷.

Platelet-derived Growth Factor (PDGF)

L'espressione e la fosforilazione del recettore per il PDGF nelle arterie polmonari è aumentata nella IPI. È dunque attivata la via metabolica intracellulare che promuove la incontrollata proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari e la formazione di neointima (strati di miofibroblasti in una matrice extracellulare) fra lamina elastica ed endotelio. La somministrazione di un inibitore recettoriale specifico (imatinib) ha prodotto la reversibilità della IP in singoli casi²⁸.

Rho-KINASI

Si tratta di piccole proteine citoplasmatiche leganti il GTP, implicate nella sensibilizzazione al calcio intracellulare delle catene leggere della miosina, e pertanto favorevoli al tono vasocostrittore cellulare. Agiscono inibendo la fosfatasi miosinica così da aumentare la vasocostrizione in presenza di una data concentrazione di Ca⁺⁺ intracellulare²⁹. Il ruolo di queste proteine nella IPA sembra essere rilevante poiché la somministrazione del suo inibitore (fasudil) ai ratti previene l'IP da ipossiemia cronica e le prime esperienze di

L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

somministrazione di fasudil in acuto nell'uomo hanno comportato una riduzione delle resistenze vascolari polmonari³⁰.

Conclusioni

La patogenesi della IPA cronica comprende l'aumento della portata polmonare, delle resistenze vascolari polmonari o della pressione venosa polmonare. Qualsiasi affezione comportante vasocostrizione ipossica o oblitterazione del letto vascolare polmonare può comportare IPA. Le mutazioni nel gene del BMPR-2 e le conseguenti anomalie del secondo segnale (trasduzione mediata dalle proteine Smad) non sono in grado da sole di innescare il processo patologico. Pertanto le mutazioni del BMPR-2 si possono considerare condizioni predisponenti che aumentano la suscettibilità del paziente a sviluppare IPA allorquando coesistano anomalie di altri geni (acquisite) e loro prodotti in presenza di fattori esogeni stimolanti (ipossia cronica, farmaci, infezioni).

Lo sviluppo della IPA richiede la presenza di un fenotipo biologico vasocostrittivo, antiapoptotico e proliferativo promosso da a) fattori cellulari, b) fattori umorali, c) fattori genetici, in cui l'endotelio e le cellule muscolari lisce dei vasi polmonari giocano un ruolo centrale nell'attivazione di altri tipi cellulari (piastrine, fibroblasti e leucociti). Questo processo tende a perpetuarsi grazie ad intenso cross-talk fra endotelio e cellule muscolari lisce veicolato da mediatori locali che, con meccanismo paracrino ed autocrino, influenzano le differenti vie metaboliche di attivazione, controllo ed inibizione di fattori nucleari responsabili del pattern proliferativo finale.

La conoscenza più approfondita dei meccanismi di danno potrà chiarire quale indirizzo dare al trattamento della ipertensione polmonare arteriosa: se un'associazione di più agenti, attivi su vie metaboliche differenti e complementari, oppure l'impiego di farmaci che agiscono più a valle su un meccanismo molecolare finale comune a tutte le forme (modulazione della proliferazione/apoptosi).

Bibliografia

- ¹ Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Saunders, Philadelphia 2007.
- ² European task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, Eur Heart J 2004; 25: 2243-78.
- ³ Norbert F. Voelkel, Carlyne Cool, S. D. Lee, L. Wright, Mark W. Geraci, and Rubin M. Tudor Primary Pulmonary Hypertension Between Inflammation and Cancer. Chest "Sep" 1998; 114: 2255 - 2305.
- ⁴ Gaine S. Pulmonary Hypertension. JAMA "Dec" 2000; 284: 3160 - 3168.
- ⁵ Humbert M. Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43:135 - 245.
- ⁶ Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Drug therapy: Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2004;351:1425-36.
- ⁷ Abramowicz, MJ, Van Haecke, P, Demedts, M, Delcroix, M. Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. Eur Respir 2003; 22:560.
- ⁸ Rich, S, Rubin, L, Walker, AM, et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: Results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest 2000; 117:870.
- ⁹ Schaiberger, PH. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crack" methamphetamine. Chest 1993; 104:614.
- ¹⁰ Deng, Z, Morse, JH, Slager, SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000; 67:737.
- ¹¹ Newman, JH, Trembath, RC, Morse, JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. J Am Coll Cardiol 2004; 43:335.
- ¹² Kimura, N, Matsuo, R, Shibuya, H, et al. BMP2-induced apoptosis is mediated by activation of the TAK1-p38 kinase pathway that is negatively regulated by Smad6. Biol Chem 2000; 275:17647.
- ¹³ West, J, Fagan, K, Steudel, W, et al. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. Circ Res 2004; 94:1109.
- ¹⁴ Lee, SD, Shroyer, KR, Markham, NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. J Clin Invest 1998; 101:927.
- ¹⁵ Yuan, XJ, Wang, J, Juhaszova, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351:726.
- ¹⁶ Yu, Y, Fantozzi, I, Remillard, CV, et al. Enhanced expression of transient receptor potential channels in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:13861.
- ¹⁷ Wang, J, Juhaszova, M, Rubin, LJ, Yuan, XJ. Hypoxia inhibits gene expression of voltage-gated K⁺ channel alpha subunits in pulmonary artery smooth muscle cells. J Clin Invest 1997; 100:2347.
- ¹⁸ Gelband, CH, Gelband, H. Ca²⁺ release from intracellular stores is an initial step in hypoxic pulmonary vasoconstriction of rat pulmonary artery resistance vessels. Circulation 1997; 96:3647.
- ¹⁹ Weir, EK, Reeve, HL, Huang, JMC, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramine and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. Circulation 1996; 94:2216.
- ²⁰ Abe K, Tawara S, Oi K, et al. Long-Term Inhibition of Rho-kinase Ameliorates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 48: 280:5.
- ²¹ Moncada S et al. Nitric oxide and the vascular endothelium. Handb Exp Pharmacol 2006; 213-254.
- ²² Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension, N Engl J Med 1995; 333: 214-221.
- ²³ Christmas BW et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:70-75.
- ²⁴ Yanagisawa M et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332:411-415.
- ²⁵ Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:1562-1569.
- ²⁶ Du L et al. Signaling Molecules in Nonfamilial Pulmonary Hypertension. NEJM 2003; 348:500-509.
- ²⁷ Masakuni K et al. Gene transfer of a TIE2 receptor antagonist prevents pulmonary hypertension in rodents J. Thorac. Cardiovasc. Surg., Feb 2005; 129: 268 - 276.
- ²⁸ Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:1412.
- ²⁹ Somlyo AP, Somlyo AV et al. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J Physiol 2000; 522:177-185.
- ³⁰ Fukumoto K, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. Heart 2005; 91:391-2.