

Diagnosi e valutazione funzionale del paziente con ipertensione polmonare

Paolo Palange, Giovanni Alessandrini, Fabio Ferrante, Elena Angelici, Gabriele Valli

Dipartimento di Medicina Clinica e Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie e Morfologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

L'ipertensione polmonare (IP) è stata descritta per la prima volta oltre 100 anni fa; nonostante i progressi ottenuti nella comprensione della patogenesi di questa sindrome ed i progressi ottenuti nel campo terapeutico (soprattutto nell'ambito della ipertensione arteriosa polmonare e nelle forme croniche tromboemboliche), l'ipertensione polmonare resta ancora una importante causa di morbilità e mortalità. Il primo caso di IP fu descritto nel 1891 durante un'autopsia eseguita su un paziente che era deceduto a causa di una insufficienza ventricolare destra; durante l'indagine in sala settoria fu riscontrata una grave sclerosi a carico dei vasi polmonari e tale reperto fu attribuito ad un'arterite di origine sifilitica¹. Successivamente tale reperto anatomopatologico fu rinvenuto anche in altri pazienti che presentavano all'indagine clinica una cianosi periferica molto importante e vennero definiti come "cardiacos negros".

Il termine ipertensione polmonare primitiva (oggi inquadrato nelle forme di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica) fu usato per la prima volta nel 1951 da Dresdale descrivendo il caso di tre giovani donne che presentavano ipertrofia ventricolare destra e dispnea da sforzo in assenza di patologie note che potessero giustificare tale quadro sintomatologico². Con tale termine l'autore intendeva descrivere un quadro anatomico-clinico caratterizzato da un incremento delle pressioni nel circolo arterioso polmonare che non fosse riconducibile a patologie dell'apparato cardiorespiratorio note.

Nel corso degli ultimi 25 anni la nosografia della IP è stata rivista in una serie di congressi organizzati sotto l'egida dell'OMS arrivando alla nuova classificazione che definisce 5 gruppi principali di patologie (tabella 1).

Tab. 1

Classificazione dell'ipertensione polmonare (IP)³

1. **Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)**
 - 1.1. Idiopatica
 - 1.2. Familiare
 - 1.3. Associata a:
 - 1.3.1. *Connettiviti*
 - 1.3.2. *Shunt sistemico-polmonare*
 - 1.3.3. *Ipertensione portale*
 - 1.3.4. *Infezione da HIV*

1.3.5. *Farmaci e sostanze tossiche*

1.3.6. *Altre*

(tiroide, malattie del deposito di glicogeno, Malattia di Gaucher, emorragia ereditaria teleangiectica, emoglobinopatie, malattie mieloproliferative, splenectomia)

1.4. **Associata a significativo coinvolgimento venoso o capillare**

1.4.1. *Malattia veno-occlusiva polmonare (PVOD)*

1.4.2. *Emangiomatosi capillare polmonare (PCH)*

1.5. **Ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN)**

2. **Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro**

2.1. *Malattia dell'atrio o del ventricolo sinistro*

2.2. *Malattia valvolare del cuore sinistro*

3. **Ipertensione polmonare associata a malattie polmonari e/o ipossia**

3.1. *Broncopneumopatia cronica ostruttiva*

3.2. *Malattia polmonare interstiziale*

3.3. *Disturbi respiratori durante il sonno*

3.4. *Disordini associati a ipoventilazione alveolare*

3.5. *Esposizione cronica a grande altitudine*

3.6. *Anomalie congenite*

4. **Ipertensione polmonare secondaria a malattie croniche tromboemboliche (IPCTE)**

4.1. *Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali*

4.2. *Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari distali*

4.3. *Embolie polmonari non trombotiche (tumori, parassiti, corpi estranei)*

5. **Miscellanea: Sarcoidosi, Istiocitosi X, linfangiomatosi, compressione dei vasi polmonari (adenopatie, tumori, mediastinite fibrosante)**

Diagnosi, quadro clinico e valutazione strumentale dell'IP

Facendo riferimento alla classificazione nosografica, l'IP può presentarsi come una situazione che complica una cardiopatia sinistra (gruppo 2), una pneumopatia (gruppo 3), come evoluzione di un processo trombo-embolico non risolto (gruppo 4) o come una vasculopatia dei piccoli vasi polmonari (gruppo 1 - ipertensione arteriosa polmonare). Da un punto di vista epidemiologico la IP secondaria a patologie del cuore sinistro è la più frequente, seguita dalle forme di IP secondarie a malattie polmonari e dalle forme tromboemboliche croniche.

La IAP è la forma più rara di IP ed in particolare la forma idiopatica ha un'incidenza pari a 1-2/1000000 abitanti per anno.

Il sospetto diagnostico di IP in genere nasce di fronte a un paziente con cardiopatia o pneumopatia nota con una sensazione di dispnea sproporzionata rispetto alla severità della patologia cardio-respiratoria (forme gruppo 2-3 della classificazione nosografica), oppure per la comparsa di dispnea in un paziente giovane senza segni di pneumopatia o cardiopatia sinistra (forme gruppo 1) o con pregressi episodi di embolia polmonare (forme del gruppo 4). All'esame obiettivo possono essere presenti i segni di congestione venosa sistemica (turgore delle giugulari, epatomegalia, edemi declivi) e di ingrandimento ventricolare destro (itto epigastrico). La maggior parte dei pazienti presenta un reperto auscultatorio di insufficienza tricuspidalica, un'accentuazione della componente polmonare del secondo tono cardiaco e talvolta la comparsa di un terzo e quarto tono cardiaco sulla parasternale destra. Raro invece risulta essere l'ippocratismo digitale tranne che nelle forme secondarie a pneumopatia.

Durante l'esecuzione dell'esame obiettivo vanno ricercati segni e sintomi riconducibili a cause secondarie di IP, onde escluderne la presenza (pneumopatie, cardiopatie sinistre).

Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma è una metodica con una bassa sensibilità ed un'alta specificità per la diagnosi di IP e i criteri maggiormente indicativi di prevalenza ventricolare destra sono:

ÂQRS > 95°; R in V1 > 5 mm; rapporto R/S in V1 > 1; R in aVR > 3 mm; rapporto R/S in V6 < 1; inversione dell'onda T nelle precordiali destre; blocco incompleto della branca destra.

Imaging del torace

Il quadro radiologico dell'IP è caratterizzato dall'ingrandimento dell'ombra cardiaca (con prevalenza delle sezioni destre) e dell'arteria polmonare e dei suoi rami centrali. Nelle forme di IAP alla dilatazione delle arterie centrali si associa un rapido restringimento dei vasi man mano che si avvanza verso la periferia dei polmoni. Nelle forme di IP secondaria a pneumopatia si osserverà il quadro radiologico della patologia polmonare (interstiziopatia/enfisema/bronchite cronica), mentre nelle forme di IP secondarie a disfunzione ventricolare sinistra si potranno osservare i segni di ingrandimento dell'ombra cardiaca (a carico delle sezioni sinistre del cuore) ed i segni della congestione cronica (strie di Kerley).

Nelle cardiopatie congenite con iperafflusso si può osservare un'estrema dilatazione delle arterie polmonari e talvolta calcificazioni nel contesto dell'arteria polmonare principale e nelle sue branche ilari. Dato che l'arteria polmonare

principale è localizzata a livello intrapericardico, può non essere misurata facilmente sui radiogrammi convenzionali, ed è preferibile ricorrere alla tomografia assiale computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN). La presenza, alla TC, di un'arteria polmonare principale con diametro >29 mm depone per la presenza di ipertensione polmonare con una sensibilità dell'87% e un valore predittivo positivo del 97%⁴. Manca comunque una correlazione lineare tra il grado di ipertensione polmonare e il diametro dell'arteria polmonare principale. La TC del torace ad alta definizione (HRTC) è indicata per escludere cause di IP come la fibrosi polmonare o l'enfisema; la TC spirale viene invece utilizzata per escludere cause post-tromboemboliche di IP (difetti di perfusione delle arterie di grosso e medio calibro) così come la scintigrafia ventilatoria/perfusionale viene utilizzata per dimostrare eventuali difetti di perfusione subsegmentali secondari a una tromboembolia polmonare cronica.

Ecocardiografia-Doppler Transtoracica (ETT)

È il metodo non invasivo più attendibile da utilizzare nello screening dei pazienti con sospetta IP.

Con il Doppler continuo è possibile stimare la pressione sistolica polmonare attraverso la misura della velocità del rigurgito tricuspidalico (quasi sempre presente in caso di IP) secondo la seguente formula: $\Delta P = 4 \times V^2$, dove ΔP è il gradiente pressorio tra ventricolo e atrio dx, V è la velocità del flusso di rigurgito tricuspidalico. Se al gradiente pressorio si aggiunge una stima della pressione atriale destra, ottenuta dalle dimensioni e dalla collassabilità della vena cava inferiore, si ricava la pressione sistolica ventricolare destra, che in assenza di ostacoli all'efflusso ventricolare destro è uguale alla pressione sistolica polmonare. I valori di cut-off che hanno la migliore resa diagnostica per identificare i pazienti con IP (alta sensibilità) sono un gradiente transtricuspidalico di 30 mmHg o una PAP sistolica di 40 mmHg. L'Eco-Doppler pulsato a livello della polmonare consente di valutare la morfologia del flusso in eiezione. In condizioni di normalità il flusso è ogivale o a cupola, mano a mano che il post-carico ventricolare destro aumenta, il profilo tende a diventare triangolare sino alla comparsa di una decelerazione mesosistolica (morfologia ad M) che coincide con un'inversione del gradiente pressorio attraverso la valvola polmonare ed è ritenuta indice di IP importante. La misura del tempo di picco della velocità sistolica (*acceleration time*, AcT) è un parametro influenzato dall'aumento pressorio (più alta la pressione più breve l'AcT) ma la correlazione non è stretta in quanto tale parametro è anche influenzato da altre componenti come il postcarico e la contrattilità ventricolare destra. Infine l'ecocardiografia bidimensionale permette di studiare l'impatto della malattia sul ventricolo destro attraverso la valutazione delle dimensioni del

L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

ventricolo destro, dello spessore e cinesi della parete libera del ventricolo, delle dimensioni della cavità atriale destra, delle dimensioni e collassabilità della vena cava inferiore, e la presenza di versamento pericardico. In particolare la presenza di versamento pericardico, la dilatazione dell'atrio di destra e l'entità dello spostamento del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro rappresentano importanti fattori prognostici.

Valutazione emodinamica

Il cateterismo cardiaco destro rappresenta un esame fondamentale nei pazienti con IP: consente di confermare la diagnosi di IP, di valutare la gravità delle alterazioni emodinamiche e, nei casi di IAP, di testare la vasoreattività del circolo polmonare. Durante il cateterismo vengono misurate: la pressione atriale destra (PAD), polmonare (PAP), la pressione polmonare di incuneamento ("wedge pressure" WP) e la gittata cardiaca. Da questi parametri si calcolano le resistenze vascolari polmonari. Inoltre è possibile eseguire uno studio ossimetrico a diversi livelli delle camere cardiache per studiare la presenza di shunt.

La misura della PAP media (PAPm) permette di riconoscere e graduare la IP in: lieve (PAPm tra 25 e 35 mmHg); moderata (PAPm tra 35 e 45 mmHg); grave (PAPm > 45 mmHg). È necessario aver presente che la PAP è una misura "istantanea", soggetta a notevole variabilità. Nella BPCO si osservano cospicue oscillazioni della pressione intratoracica legate al ciclo respiratorio che rendono spesso ardua una misura accurata della PAPm. La misura della pressione capillare permette di distinguere una IP postcapillare, in cui l'aumento della PAPm segue passivamente quello della pressione capillare per alterazione del ritorno venoso al cuore sinistro, ed una IP precapillare, nella quale la PAPm è elevata per un ostacolo al circolo arterioso polmonare mentre la pressione capillare è normale. Si parla di IP mista quando sia la PAPm che la pressione capillare sono aumentate. I pazienti con prognosi peggiore sono quelli che mostrano valori elevati di PADm e PAPm, e che hanno bassi valori di gittata cardiaca e di saturazione del sangue venoso misto.

Nei casi di IAP, durante il cateterismo cardiaco vengono effettuati test di vasoreattività dopo somministrazione di farmaci come la prostaciclina e l'adenosina per via endovenosa o l'ossido nitrico per via inalatoria. Una risposta positiva viene definita come una riduzione della PAPm di almeno 10 mmHg con raggiungimento di valori assoluti al di sotto dei 40 mmHg e senza riduzione della gittata cardiaca. Circa il 10-15% dei pazienti con IAP idiopatica hanno una risposta positiva alla somministrazione di questi farmaci e possono essere trattati con calcio-antagonisti ottenendo buoni risultati terapeutici.

Diagnosi differenziale della IP

Una volta documentata la presenza di IP precapillare

(PAPm >25 mmHg, WP <15 mmHg) è fondamentale porre una diagnosi differenziale tra forme di IAP, IP secondaria a pneumopatia, o IP cronica tromboembolica⁵. La necessità di arrivare ad una diagnosi precisa scaturisce dal diverso approccio terapeutico a queste tre forme.

La IP nel corso di pneumopatie, in fase di stabilità, è solitamente di gravità lieve-moderata e si manifesta nelle fasi terminali del quadro di un'insufficienza respiratoria cronica (PaO₂ < 60 mmHg). Alle prove di funzionalità respiratoria, nella BPCO è presente un grave deficit ostruttivo (rapporto volume espiratorio massimo al primo secondo/capacità vitale forzata < 70% e volume massimo espiratorio al primo secondo <40% del predetto) mentre nella fibrosi polmonare è presente un grave deficit restrittivo (capacità polmonare totale <40-50% del predetto). La TC ad alta risoluzione consente di visualizzare alterazioni parenchimali specifiche della patologia polmonare (enfisema, *honey combing*).

Per porre diagnosi di IP cronica tromboembolica è necessario documentare una ostruzione cronica dei rami dell'arteria polmonare. La scintigrafia polmonare perfusionale associata a quella ventilatoria, o in mancanza di quest'ultima ad un esame radiografico che escluda patologie parenchimali rilevanti, è di grande ausilio per confermare il sospetto clinico. In caso di malattia post-tromboembolica il quadro è caratterizzato da difetti di perfusione segmentali, mentre nelle forme di IAP il quadro o mostra una perfusione uniforme o sono presenti difetti periferici sfumati. La presenza di difetti segmentari deve essere approfondita con una TC spirale del torace o una angiografia polmonare. Nelle IP tromboemboliche croniche si hanno immagini di sacca ("pouching") concava nel ramo ostruito, bande lineari trasversali persistenti, spesso stenotomanti e con dilatazioni a valle, brusca diminuzione del calibro di un vaso. Anche i vasi pervii hanno un aspetto anomalo che riflette le modificazioni secondarie all'IAP. Nelle IAP idiopatiche e nelle forme associate si ha dilatazione senza ostruzioni dei vasi arteriosi prossimali od ilari, che si vanno poi nettamente assottigliando verso la periferia. I vasi distali appaiono come amputati o "potati". La distribuzione delle lesioni è generalmente uniforme. Arrivare ad una diagnosi precisa di IP post-tromboembolica è di fondamentale importanza in quanto le forme prossimali sono suscettibili di correzione chirurgica (endoarterectomia polmonare) con una pressoché completa risoluzione della situazione clinica ed emodinamica nella maggioranza dei casi.

La diagnosi di IAP idiopatica o associata a malattie sistemiche è una diagnosi di esclusione⁵. Si tratta di pazienti con una IP precapillare senza una pneumopatia significativa; le prove di funzionalità respiratoria sono spesso normali o mostrano un lieve deficit restrittivo e la TC ad alta risoluzione non mostra alterazioni significative del parenchima polmonare. Infine la TC angio polmonare eseguita con

tecnica spirale risulta negativa per trombosi intracavitarie. Una volta esclusa una forma secondaria a pneumopatia o a tromboembolia è importante caratterizzare la IAP, ovvero se ci troviamo di fronte ad una forma idiopatica/familiare o se è una forma associata a malattie sistemiche. A questo fine è necessario eseguire ulteriori esami che permettano di identificare o escludere una malattia del connettivo, una infezione da HIV, una cardiopatia congenita o una cirrosi epatica.

Storia clinica e prognosi della IP

L'IP rappresenta un fattore di rischio indipendente quando si manifesta nei casi di disfunzione ventricolare sinistra⁶, pneumopatia^{7,8} e tromboembolia polmonare cronica⁹.

Per quanto riguarda il decorso naturale dell'IAP, la dispnea da sforzo, sintomo cardine, tende a manifestarsi per sforzi sempre più di minore entità col passare del tempo. La sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti risulta essere molto eterogenea, con alcuni di loro che sopravvivono per anni e altri che muoiono pochi mesi dopo la diagnosi. Vari studi sono stati condotti al fine di identificare parametri che fossero predittivi dal punto di vista prognostico. L'ecocardiografia e il cateterismo cardiaco risultano utili in tal senso. All'ecocardiografia, per esempio, si può evidenziare la presenza di un versamento pericardico che viene considerato un indice prognostico sfavorevole^{10,12}.

Nella tabella 2 sono elencati i principali fattori prognostici della IPAH.

Tab. 2

Fattori prognostici nei pazienti con IPAH

| |
|--|
| Parametri Clinici |
| Classe New York Heart Association (NYHA) |
| Classe NYHA durante trattamento con prostaciclina |
| Storia di scompenso cardiaco destro (epatomegalia, edemi periferici) |
| Tolleranza allo sforzo |
| Distanza al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) |
| Distanza al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) durante trattamento con prostaciclina |
| Picco di consumo di ossigeno (Peak V'O ₂) |
| Parametri Ecocardiografici |
| Versamento pericardico |
| Dimensioni dell'atrio destro |
| Indice di eccentricità del ventricolo sinistro |
| Parametri Emodinamici |
| Pressione atriale destra (RAP) |
| Pressione arteriosa polmonare media (PAPm) |
| Gittata cardiaca |
| Saturazione del sangue venoso misto |

| |
|---|
| Positività ai test acuti di vasoreattività |
| Riduzione del 30% delle resistenze vascolari polmonari dopo 3 mesi di prostaciclina |

Parametri Ematologici

| |
|---|
| Iperuricemia |
| Livelli di Brain Natriuretic Peptide (BNP) |
| Livelli di Brain Natriuretic Peptide (BNP) dopo 3 mesi di terapia |
| Livelli misurabili, persistenti, di troponina |
| Livelli plasmatici di norepinefrina |
| Liveli plasmatici di endotelina-1 |

La valutazione della tolleranza all'esercizio fisico risulta tra i migliori parametri per definire la gravità della malattia, monitorarne il decorso clinico e valutarne la risposta al trattamento¹³. Inoltre la capacità d'esercizio fisico dei pazienti affetti da IAP costituisce uno dei migliori indici clinici di stratificazione prognostica⁵. A questo fine la valutazione più semplice è l'utilizzo di una classe funzionale NYHA adattata per l'ipertensione polmonare basandosi sul livello di attività fisica che determina la comparsa di dispnea e/o di astenia. Tale classificazione prevede quattro classi funzionali:

Classe I: pazienti che non presentano limitazioni alle usuali attività fisiche; le attività fisiche ordinarie non determinano un aumento della dispnea, della sensazione di fatica o della presincope (*mortalità a 5 anni dell'81%*).

Classe II: pazienti che presentano lievi limitazioni all'attività fisica; non compare disagio a riposo, ma le ordinarie attività fisiche determinano un incremento della dispnea, della fatica o della presincope (*mortalità a 5 anni del 79%*).

Classe III: pazienti che presentano una marcata limitazione all'attività fisica. Non hanno disagio a riposo, ma piccole attività quotidiane determinano un aumento della dispnea, della fatica o della presincope (*mortalità a 2,5 anni dell'80%*).

Classe IV: pazienti che non riescono a svolgere nessuna attività fisica a riposo e presentano i segni di scompenso ventricolare destro. Dispnea e/o fatica possono essere presenti a riposo e tali sintomi vengono peggiorati da ogni attività fisica (*mortalità a 6 mesi dell'81%*).

Questa classificazione dipende, tuttavia, sia dalla soggettività nella descrizione del disturbo da parte del paziente sia da quella del medico nella valutazione dell'anamnesi. Dato che i sintomi e le modificazioni anatomo-funzionali del ventricolo destro nella IAP si manifestano solo in uno stadio avanzato di malattia, sono stati proposti vari biomarcatori e parametri funzionali che potessero stimare i processi patologici vascolari in atto in uno stadio presintomatico o lievemente sintomatico; tra questi ricordiamo il peptide natriuretico cerebrale (BNP) e i marcatori di danno endoteliale quali Trombossano, ET-1,

L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

PCR e acido urico¹⁴. È stato inoltre dimostrato di recente che l'attivazione del sistema nervoso simpatico si associa ad un'elevata mortalità¹⁵.

Il test da sforzo nella stratificazione prognostica dei pazienti con IAP

Il test del cammino dei 6 minuti è un esame semplice, che permette di valutare la tolleranza allo sforzo dei pazienti. Viene eseguito su un corridoio lungo 25-30 metri senza incoraggiare il paziente e al termine del test viene valutata la distanza percorsa, la severità della dispnea (scala analogica di Borg) e la comparsa di desaturazione durante l'esame. Nonostante la "grossolanità" dell'esame, la distanza percorsa e la presenza di desaturazione rappresentano degli importanti elementi prognostici e l'aumento della tolleranza allo sforzo valutata con questo metodo è stata considerata come l'endpoint primario nella maggioranza degli studi clinici controllati condotti nella IAP.

Un esame non invasivo assai utile nella valutazione del paziente con IAP è il test da sforzo cardiopolmonare. Tale test ci consente di quantificare la gravità della malattia, di stabilirne la prognosi e rivalutare la risposta alla terapia.^{16,17} Tale metodica, tramite l'analisi quantitativa e qualitativa dello scambio dei gas a livello polmonare, consente di ottenere una valutazione contemporanea ed integrata della risposta dell'apparato cardiorespiratorio all'esercizio fisico.

Nei pazienti con IAP rispetto ai soggetti normali, durante lo sforzo si osservano alterazioni della cinetica degli scambi dei gas, che risultano essere in parte sovrapponibili a quelle osservate nei soggetti affetti da scompenso cardiaco. Il massimo consumo di O₂ (V'O₂ peak) è tipicamente ridotto¹⁸ e l'incremento del V'O₂ in risposta al carico di lavoro è anche generalmente ridotto¹⁹.

È stato inoltre osservato come i pazienti con IAP abbiano una richiesta ventilatoria aumentata durante lo sforzo²⁰; spesso tali pazienti presentano già in condizioni di riposo uno stato di iperventilazione, dimostrato dal riscontro di un'alcalosi respiratoria all'esame emogasanalitico. L'aumento della richiesta ventilatoria nei pazienti con IAP ha un'origine multifattoriale.

Le possibili cause sono:

- una ridotta efficienza ventilatoria, dovuta all'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione, con conseguente ipoperfusione di alveoli ben ventilati e aumento del rapporto spazio morto-volume corrente²¹;
- lo sviluppo di acidosi metabolica, secondaria ad una gittata non adeguata alle richieste imposte dall'esercizio fisico e testimoniata da una bassa soglia anaerobica (AT);
- lo sviluppo di ipossiemia arteriosa, dovuta alla diminuzione del letto capillare polmonare con conseguente riduzione del tempo di transito degli eritrociti. L'ipossiemia può

essere a volte marcata se la pressione venosa è talmente elevata da riuscire a forzare il sangue venoso attraverso un forame ovale pervio²².

Nei pazienti con IAP è stato chiaramente dimostrato un aumento della richiesta ventilatoria in corso di esercizio che si correla con la gravità della malattia²¹. Lo studio dell'andamento del rapporto V_E/V'CO₂ vs pressione parziale di CO₂ a fine espirazione (P_{ET}CO₂) risulta particolarmente utile nella valutazione funzionale dei pazienti con IAP idiopatica; i pazienti con maggiore probabilità di avere elevati valori di pressione polmonare sono quelli che mostrano valori V_E/V'CO₂ alla soglia anaerobica (@AT) più elevati e valori P_{ET}CO₂ @ AT più ridotti (Figura 1)²³.

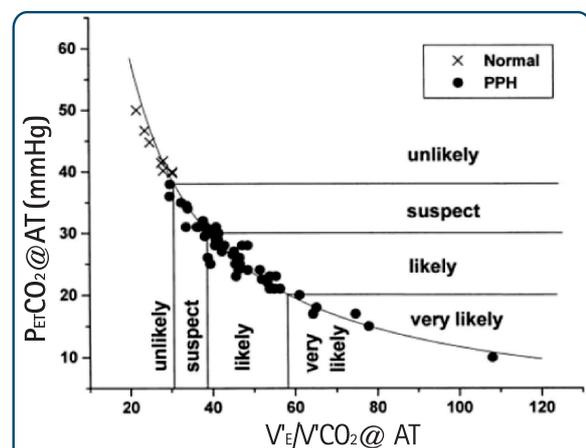


Fig. 1 Andamento del rapporto P_{ET}CO₂@AT vs V_E/V'CO₂@AT nei soggetti normali (X) e nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (●)(IAP idiopatica)²³

Recentemente Valli e collaboratori hanno inoltre dimostrato che il rapporto V_E/V'CO₂ @AT vs P_{ET}CO₂ @ AT è più elevato durante il cammino rispetto all'esercizio al cicloergometro, a testimonianza di una maggiore riduzione dell'efficienza

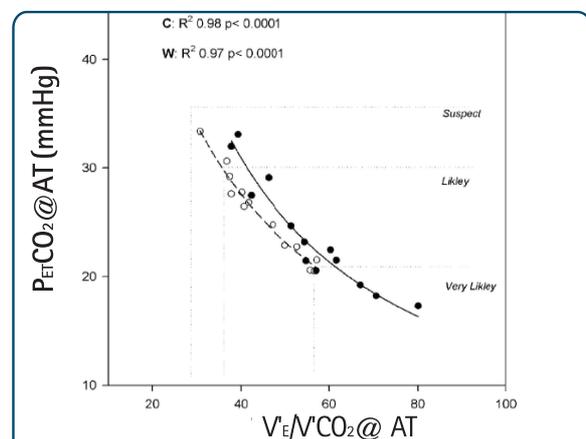


Fig. 2 Andamento del rapporto P_{ET}CO₂@AT vs V_E/V'CO₂@AT nei pazienti con IAP idiopatica durante esercizio al cicloergometro (o) e durante il cammino (●)²⁴

ventilatoria durante il cammino (Figura 2)²⁴. Ciò potrebbe suggerire che la tolleranza allo sforzo nei pazienti con IAP debba essere valutata utilizzando preferibilmente i test del cammino piuttosto che i test al cicloergometro.

Conclusioni

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una malattia grave che può interessare i vasi polmonari in corso di malattie sistemiche o, più raramente, in forma primitiva o idiopatica (IAP idiopatica). La IAP è la conseguenza di un progressivo rimodellamento del circolo polmonare che si associa ad un aumento delle resistenze polmonari, ad una riduzione della gittata cardiaca e determina, nelle fasi più avanzate della malattia, un quadro clinico di scompenso cardiaco destro conclamato.

Dispnea e marcata riduzione della tolleranza allo sforzo, spesso di recente insorgenza, sono i sintomi cardini dell'IAP.

Il sospetto clinico è avvalorato dalla concomitanza di test di funzionalità respiratoria (spirometria) normali. La diagnosi di IAP viene spesso posta sulla base dei dati ottenuti all'ecocardiografia doppler trans-toracica, che rappresenta il test strumentale più utile nello screening dell'IAP. Gli esami di *imaging* del torace ed i test sierologici (incluso HIV) sono indispensabili per la diagnosi differenziale delle cause, secondarie e primitive, di IAP. Il cateterismo cardiaco destro, con la misurazione delle pressioni cardiache e lo studio della vasoreattività acuta a stimoli farmacologici, è l'esame fondamentale da utilizzare non solo per la conferma diagnostica della malattia, ma anche per l'iniziale valutazione prognostica e terapeutica.

Per una completa valutazione prognostica dei pazienti con IAP, specie per quelli con la forma idiopatica, è necessario valutare il grado di tolleranza allo sforzo, espressione della riserva di adattamento cardiovascolare all'esercizio.

Bibliografia

- 1 Romberg E. *Ueber sklerose der Lungen arterie*. Dtsch Archiv Klin Med 1891; 48:197-206.
- 2 Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. *Primary pulmonary hypertension I. Clinical and hemodynamic study*. Am J Med 1951; 11: 686-705.
- 3 Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43:S5-12.
- 4 Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, et al. *Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease*. Chest 1998; 113:1250.
- 5 McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. *Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension*. Chest 2004; 126:14S-34S.
- 6 Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol 2001; 37:183-8.
- 7 Oswald-Mammosser, M, Weitzenblum, E, Quoix, E, et al *Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy*. Chest 1995;107,1193-119.
- 8 Vizza CD, Yusef RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. *Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:819-25.
- 9 Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. *Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data*. Chest. 1982; 81:151-8.
- 10 Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. *Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1214-19.
- 11 Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, et al. *Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension*. PPH Study Group. Am J Cardiol 1999; 84: 481-484.
- 12 Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, et al. *Two-dimensional and Doppler - echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension*. Circulation 1989; 80:353-60.
- 13 McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. *Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2004; 126:78S-92S.
- 14 Harrison W Farber, Loscalzo J. *Mechanisms of disease of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med 2004; 351: 1655-65.
- 15 Nootens M., E. Kaufmann, T. Rector, C. Toher, D. Judd, G.S. Francis, and S. Rich. *Neurohormonal activation in patients with ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels*. J. Am. Coll. Cardiol.1995; 26:1581-1585.

L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

- ¹⁶ Wensel R, Opiz CF, Ewert R, et al. *Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation* 2000; 101:2388-2392.
- ¹⁷ Wax D, Garofano R, Barts RJ. *Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. Chest.* 1999; 116:914-20.
- ¹⁸ D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, et al. *Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. Chest* 1987; 92:57-62.
- ¹⁹ Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. *Predicted values for clinical exercise testing. Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S49-S50.
- ²⁰ Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al. *Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S93-5.
- ²¹ Suo XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation* 2001; 104:429-35.
- ²² Sietsema KE, Cooper DM, Perloff SK, et al. *Control of ventilation during exercise in patients with central venous to systemic shunts. J Appl Phys* 1988; 64: 234-42.
- ²³ Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. *End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. Chest* 2005; 127(5):1637-46.
- ²⁴ Valli G, Vizza CD, Serra P, Palange P et al. *Pathophysiological adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. Eur J Appl Physiol* 2008; 102:417-424.