

Malattie vascolari polmonari

Punti chiave

- L'embolia polmonare è una patologia comune, difficile da diagnosticare e potenzialmente molto grave, con una quota di mortalità del 7–11%.
- Sono noti molti fattori predisponenti per l'embolia polmonare e la terapia profilattica dovrebbe essere implementata più diffusamente nelle situazioni a rischio.
- L'ipertensione polmonare può essere la conseguenza di tutta una serie di patologie o essere idiopatica. Anche se si sono verificati miglioramenti in campo terapeutico, alcune forme continuano ad avere una prognosi molto negativa.
- Bisogna aumentare la consapevolezza e la conoscenza dell'ipertensione polmonare; ulteriori ricerche sono necessarie riguardo alla sua patogenesi.

Le malattie dei vasi polmonari, come l'embolia polmonare (PE) e l'ipertensione polmonare (PH), e i loro effetti sulla funzione del cuore destro, contribuiscono notevolmente all'impatto globale della patologia respiratoria cronica. Quest'ultimo è sicuramente sottostimato (figure 1 e 2) e meriterebbe una maggiore attenzione da parte della comunità medica. Sarebbe necessaria una migliore caratterizzazione e gestione dei pazienti per migliorare gli esiti di queste patologie.

Embolia polmonare

Introduzione

La PE è una condizione comune che consiste nell'occlusione delle arterie polmonari provocata da materiale trombotico che si origina da una trombosi venosa profonda. Può causare un'insufficienza cardiaca destra acuta minacciosa per la vita, ma potenzialmente reversibile. In questo capitolo non verranno discussi i casi di PE non provocati da trombi (conseguenti a emboli grassosi, neoplastici, da liquido amniotico, da aria, ecc.).

Epidemiologia

In Europa l'incidenza viene stimata essere compresa tra 6 – 20 casi per 100.000 abitanti per anno.

Cause/patogenesi

La PE e la trombosi venosa profonda sono singole manifestazioni della malattia venosa tromboembolica e condividono gli stessi fattori predisponenti. La PE è solitamente la conseguenza della trombosi delle vene degli arti inferiori o della pelvi. I fattori predisponenti sono l'età, trombosi venose pregresse, neoplasie in

“

Circa il 70% dei pazienti ha una trombosi venosa profonda degli arti inferiori

”

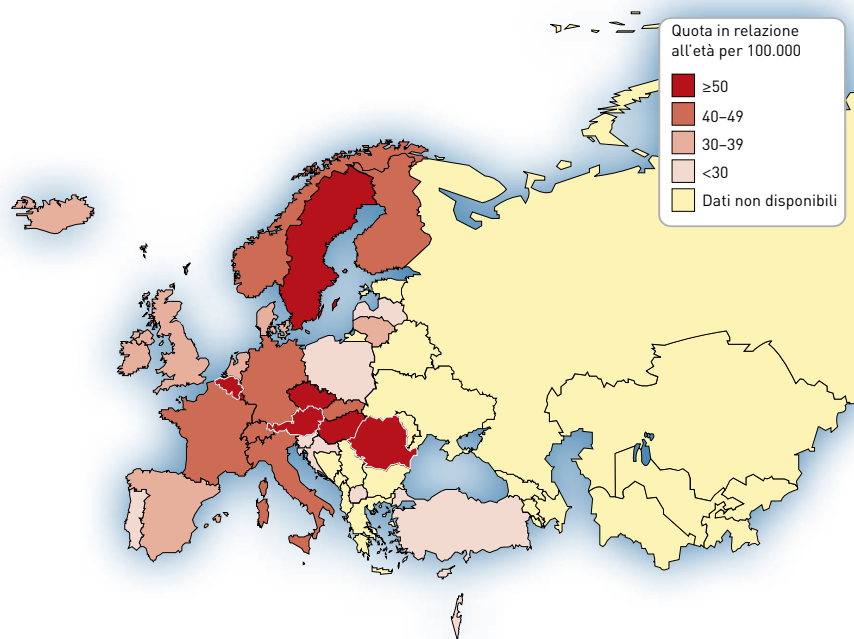


Figura 1 – Ricoveri ospedalieri per la patologia vascolare polmonare. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011 ed Eurostat, aggiornamento Marzo 2012.

atto, malattie neurologiche che compromettono la mobilità, situazioni mediche o chirurgiche che causano un riposo prolungato a letto (come l'insufficienza cardiaca e respiratoria acuta), traumi e chirurgia ortopedica, trombofilia congenita o acquisita, terapia ormonale sostitutiva e assunzione di contraccettivi orali (tabella 1).

Manifestazioni cliniche e conseguenze

La diagnosi di PE è spesso difficile e può sfuggire a causa di sintomi di presentazione non specifici. I pazienti possono essere asintomatici o presentarsi con vari segni e sintomi [(dispnea, dolore toracico, emottisi, tosse, febbre, tachicardia (frequenza cardiaca rapida), tachipnea (respiro frequente)]. Sincope (svenimento), ipotensione e shock sono segni di gravità, che indicano la riduzione della riserva emodinamica. Possono essere presenti segni di trombosi venosa profonda degli arti superiori o inferiori.

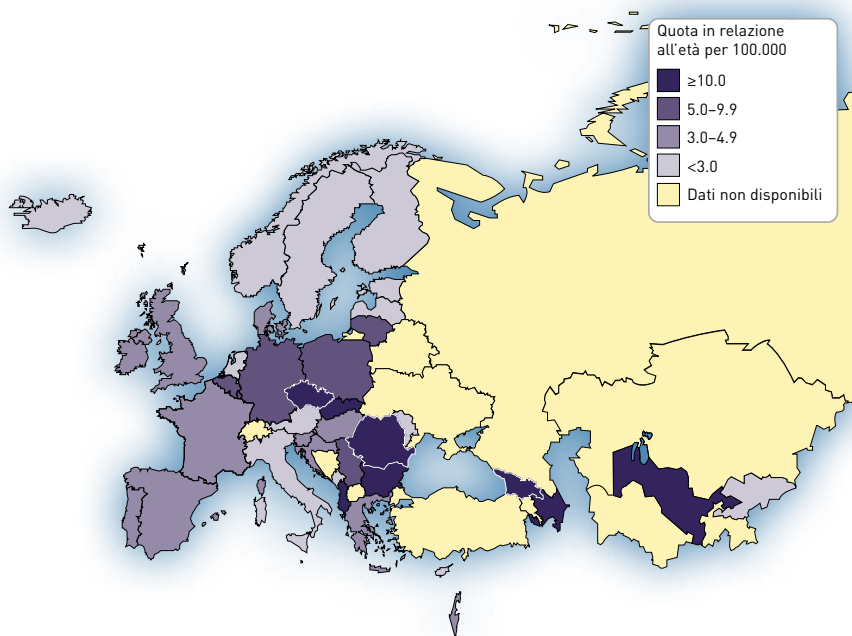


Figura 2 – Mortalità per patologia vascolare polmonare. Dati da: World Health Organization World e Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

Diagnosi

Se considerati singolarmente, i segni clinici, i sintomi e i test di routine, come elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa e radiografia del torace non permettono di confermare o di escludere la presenza di PE acuta, anche se possono indirizzare verso il sospetto diagnostico. Nonostante che sensibilità e specificità dei singoli sintomi, segni e test comuni siano limitate, la combinazione di queste variabili, insieme con il giudizio clinico, o il loro uso secondo schemi predittivi, rende possibile classificare i pazienti, nei quali si sospetti PE, in termini di aumento di probabilità di esserne affetti. Una bassa concentrazione ematica del D-dimero, un prodotto di degradazione del fibrinogeno, consente di escludere con sicurezza la PE in pazienti che abbiano una probabilità clinica bassa o moderata. Lo studio delle vene profonde prossimali degli arti inferiori o pelviche con le metodiche ecografiche può identificare una trombosi venosa profonda (circa il 70% dei pazienti con PE ha una trombosi venosa profonda degli arti inferiori). Una scintigrafia ventilatoria/perfusionale del polmone che sia normale consente di escludere la PE, mentre la presenza di anomalie suggestive di alta probabilità la possono confermare. Il valore della angio – CT nei confronti del processo decisionale da applicare ai casi sospetti di PE è stato rivoluzionato dalle recenti innovazioni tecnologiche, così che l'angiografia invasiva dei vasi polmonari raramente è necessaria (figura 3). La validità della scintigrafia ventilatoria/perfusionale è scarsa nei casi di malattia respiratoria cronica sottostante; in questo contesto la CT si rivela superiore. Nei pazienti con sospetta PE, che siano in condizioni cliniche critiche

Fattori predisponenti	Correlati al paziente	Correlati all'ambiente
Fattori di rischio molto elevato (aumento del rischio > 10 volte)		
Fratture (anche o arti inferiori)		✓
Protesi d'anca o di ginocchio		✓
Interventi maggiori di chirurgia generale maggiore		✓
Traumi maggiori		✓
Lesioni del midollo spinale		✓
Fattori di rischio moderato (aumento del rischio 2–9 volte)		
Artroscopia del ginocchio		✓
Cannule venose centrali		✓
Chemioterapia		✓
Insufficienza cardiaca o respiratoria cronica	✓	
Terapia ormonale sostitutiva	✓	
Neoplasie	✓	
Terapia orale anticoncezionale	✓	
Ictus con paralisi	✓	
Gravidanza/post parto		✓
VTE pregressa	✓	
Trombofilia	✓	
Fattori predisponenti lievi (rischio aumentato <2 volte)		
Riposo a letto > 3 giorni		✓
Immobilità prolungata in posizione seduta (per es. viaggi automobilistici o aerei prolungati)		✓
Età avanzata	✓	
Chirurgia laparoscopica (per es. colecistectomia)		✓
Obesità	✓	
Gravidanza/preparto	✓	
Vene varicose	✓	

Tabella 1 – Fattori predisponenti del tromboembolismo venoso (VTE). Riprodotto e modificato da: Anderson and Spencer, 2003, con il permesso dell'editore.

(shock cardiogeno o ipotensione), l'ecocardiogramma al letto del paziente è di particolare utilità nel contesto dell'emergenza per prendere le decisioni appropriate (figura 4). In questi pazienti l'assenza di segni ecocardiografici di sovraccarico o disfunzione del ventricolo destro esclude in pratica che la compromissione emodinamica si debba attribuire alla PE.

Prevenzione

La profilassi antitrombotica con le eparine a basso peso molecolare riduce in modo significativo il rischio di malattia tromboembolica venosa nei pazienti a rischio. Dopo un episodio acuto di PE si rende necessaria la terapia anticoagulante a lungo termine con i farmaci anti vitamina K. La durata del trattamento dipende dalle circostanze cliniche e dall'anamnesi di precedenti episodi. In alcuni pazienti ad alto rischio per embolie ricorrenti può rendersi necessario introdurre un filtro nella vena cava inferiore.

“
 Si ritiene
 ancora che
 l'ipertensione
 polmonare sia
 una condizione
 patologica
 rara: questo
 è vero per
 l'ipertensione
 dell'arteria
 polmonare,
 ma l'entità
 del problema
 globale è
 tutt'ora
 sconosciuta
 ”

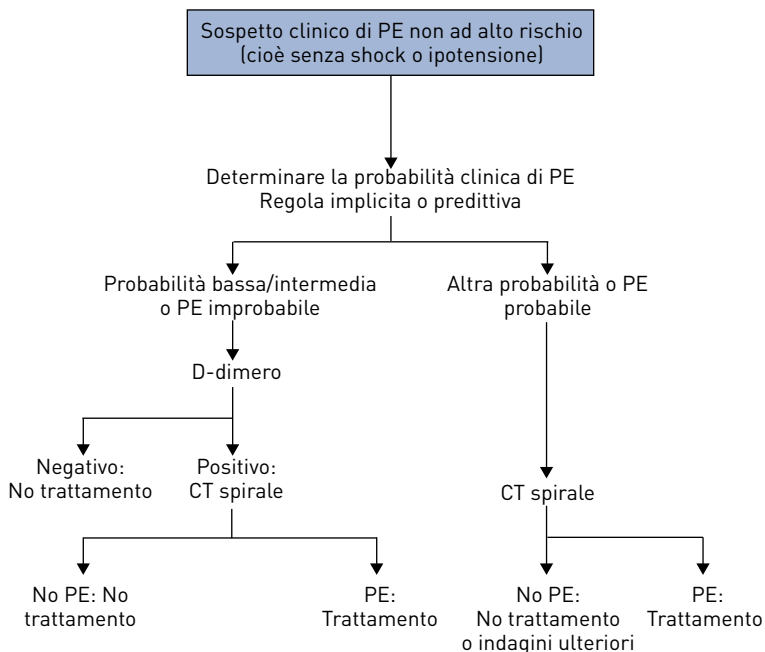


Figura 3 – Algoritmo diagnostico proposto nei pazienti con sospetto di embolia polmonare (PE) non ad alto rischio (cioè senza shock o ipotensione). CT: tomografia assiale computerizzata. Riprodotta e modificata da: Torbicki et al., 2008, con il permesso dell'editore.

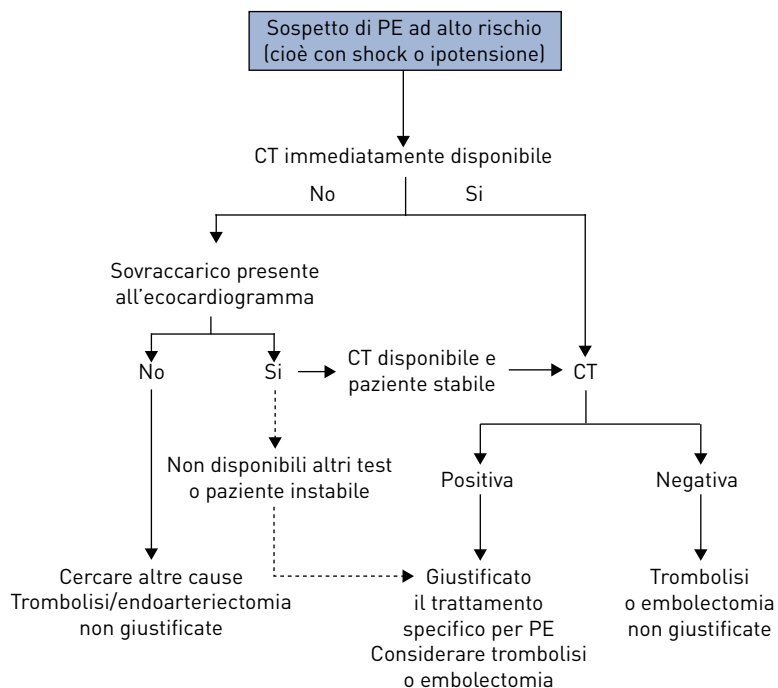


Figura 4 – Algoritmo diagnostico proposto nei pazienti con sospetto di PE (PE) ad alto rischio (cioè che si presentano con shock o ipotensione). CT: tomografia assiale computerizzata. RV: ventricolo destro. Riprodotta e modificata da: Torbicki et al., 2008, con il permesso dell'editore.

Gestione

La gestione iniziale include la somministrazione di anticoagulanti (eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux), che dovrebbero essere iniziati senza ritardo in pazienti con diagnosi confermata di PE e in coloro con probabilità intermedia o elevata, in attesa di acquisire i risultati delle prove diagnostiche. I pazienti ipossiemici dovrebbero ricevere ossigeno. L'ipotensione sistemica e lo shock dovrebbero essere gestiti in modo aggressivo per prevenire il peggioramento dell'insufficienza cardiaca destra e la morte. La terapia trombolitica è un trattamento di prima linea da impiegare nei pazienti con alto rischio di PE che si presentino con shock cardiogenico e/o ipotensione persistente. L'embolectomia polmonare chirurgica è un'opzione terapeutica preziosa qualora la trombolisi sia assolutamente controindicata o sia fallita.

Prognosi

La mortalità di PE acuta è del 7–11%. Episodi recidivanti sono più verosimili in individui con episodi pregressi di PE, piuttosto che dopo una singolo episodio iniziale di trombosi venosa profonda (circa il 60% dopo PE contro il 20% dopo trombosi venosa profonda). Una piccola percentuale di pazienti (0.1–4%) svilupperà PH cronica tromboembolica (CTEPH) dopo un episodio acuto di PE, anche subclinico.

Sviluppi futuri

Sono attualmente in fase di sviluppo anticoagulanti orali che non richiedono né il monitoraggio di laboratorio né l'aggiustamento posologico. Dovrebbero venire maggiormente sviluppate le metodiche di prevenzione.

Necessità di ricerca

È ancora presente la necessità di migliorare le prove diagnostiche e di chiarire quale sia la durata ottimale della terapia anticoagulante. I meccanismi di CTEPH sono ancora poco compresi e dovrebbero essere identificati

Ipertensione polmonare

Introduzione

La PH viene definita come l'aumento della pressione media in arteria polmonare (PAP media) ad almeno 25 mmHg a riposo, in base alla cateterizzazione del cuore destro. La PH viene inquadrata, sulla base della misurazione della pressione di incuneamento capillare (PCWP), come precapillare (PCWP uguale o inferiore a 15 mmHg) o postcapillare (PCWP maggiore di 15 mmHg). Viene classificata in 5 gruppi secondo le caratteristiche patologiche, fisiopatologiche e terapeutiche (tabella 2). I meccanismi sottostanti, l'approccio diagnostico, le implicazioni prognostiche e terapeutiche sono completamente differenti nei diversi gruppi clinici.

Epidemiologia

È tuttora opinione comune che la PH sia una condizione rara; questo è vero per l'ipertensione dell'arteria polmonare (PAH) (gruppo 1), ma l'entità totale della PH è ancora sconosciuta. A livello mondiale le due cause più comuni sono la PH che complica il corso della malattia del cuore sinistro (gruppo 2) e la PH che complica il corso della malattia respiratoria cronica e/o

1	PAH
1.1	PAH Idiopatica
1.2	Ereditaria
1.2.1	BMPR2
1.2.2	ALK1, endogлина (con o senza teleangectasia emorragica ereditaria)
1.2.3	Sconosciuta
1.3	Indotta da sostanze attive e tossine
1.4	Associata con (APAH)
1.4.1	Malattie del tessuto connettivo
1.4.2	Infezione da HIV
1.4.3	Ipertensione portale
1.4.4	Patologia cardiaca congenita
1.4.5	Schistosomiasi
1.4.6	Anemia emolitica cronica
1.5	Ipertensione polmonare persistente del neonato
1'	Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare
2	PH causata da malattie cardiache
2.1	Disfunzione sistolica
2.2	Disfunzione diastolica
2.3	Patologia valvolare
3	PH causata da malattie respiratorie e/o ipossia
3.1	Patologia respiratoria cronica ostruttiva
3.2	Interstiziopatie polmonari
3.3	Altre malattie polmonari con aspetto misto restrittivo e ostruttivo
3.4	Disturbi del sonno
3.5	Malattie che provocano ipoventilazione alveolare
3.6	Soggiorno cronico in altitudine elevata
3.7	Anomalie dello sviluppo
4	Ipertensione polmonare da tromboembolismo cronico
5	PH con meccanismi non chiariti e/o multifattoriali
5.1	Malattie ematologiche: disturbi mieloproliferativi, splenectomia
5.2	Disordini sistemici, sarcoidosi, istiocitosi polmonare da cellule di Langherhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculiti
5.3	Disordini del metabolismo: glicogenosi, malattia di Gaucher, malattie della tiroide
5.4	Altre: ostruzioni da tumori, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi

Table 2 – Classificazione clinica dell’ipertensione polmonare. PAH: ipertensione dell’arteria polmonare; BMPR2: recettore della proteina morfogenetica ossea, tipo II; ALK1: activin receptor-like kinase 1 gene; APAH: ipertensione dell’arteria polmonare associata. Riprodotto e modificato da: Simonneau *et al.*, 2009, con il permesso dell’editore.



dell’ipossia (gruppo 3). La CTEPH (gruppo 4) complica il corso del 0.1–4% dei pazienti con PE acuta. Una miglior consapevolezza di questa possibilità può portare a un aumento dei casi diagnosticati. L’impatto della PH è sicuramente sottostimato, sia nei Paesi in via di sviluppo che in quelli sviluppati, e sono necessari ulteriori studi con un disegno opportuno, se si vuole comprendere e gestire meglio la malattia nelle popolazioni esposte ai vari fattori di rischio.

Circa la metà dei pazienti del gruppo 1 (PAH) ha una malattia associata (malattie del tessuto connettivo come la sclerosi sistemica, malattie cardiache congenite, ipertensione portale e infezione da HIV), mentre l'altra metà comprende forme ereditabili e indotte da farmaci che sopprimono l'appetito (anoressizzanti). La prevalenza di PAH in Europa si pone tra 1.5 – 5.2 casi per 100.000 abitanti con predominanza nelle donne (rapporto femmine : maschi 2 : 1). La PAH si può sviluppare in ogni età (l'età media alla diagnosi è 50 anni). In alcuni Paesi in via di sviluppo, come il Brasile, malattie diffuse come la schistosomiasi sono associate a un alto rischio di PAH.

Cause/patogenesi

La PAH è la conseguenza del rimodellamento cronico delle piccole arterie polmonari che conduce alla occlusione vascolare progressiva. La CTEPH viene causata dall'ostruzione del letto vascolare polmonare da parte di tromboemboli che non si risolvono. La PH dovuta a patologia cardiaca è la conseguenza dell'incremento cronico della pressione postcapillare. La PH causata dalla patologia polmonare cronica e/o dalla ipossiemia è la conseguenza della vasocostrizione ipossica e del rimodellamento dei vasi polmonari, così come dalla perdita di vasi polmonari causati dall'enfisema polmonare o dalla fibrosi.

Manifestazioni cliniche e conseguenze

La PH provoca dispnea, affaticabilità, ridotta capacità allo sforzo, dolore toracico, emottisi e disfonia (paralisi del nervo laringeo ricorrente). Ancora oggi la PH rimane una malattia fatale e progressiva, che si presenta spesso con i segni dello scompenso cardiaco destro, come edema degli arti inferiori, ascite, ipotensione, presincope e sincope.

Diagnosi

È assodato che la diagnosi clinica di PAH sia difficile. Nelle fasi precoci della malattia i pazienti sono di solito asintomatici o paucisintomatici. Infatti i sintomi iniziali sono spesso poco eclatanti e possono indurre i pazienti, i loro familiari e i medici a ritenere che siano solo la conseguenza di uno stato di forma fisica insufficiente. In seguito i sintomi vengono spesso attribuiti alle malattie cardiorespiratorie più comuni. Di conseguenza vi è un ritardo di 2 anni e oltre prima che venga effettuata la diagnosi e venga iniziata la terapia della PAH.

I segni clinici, i sintomi e i test di routine, come elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa, radiografia del torace e funzionalità respiratoria, non consentono al medico di confermare o escludere la PH. L'ecocardiografia doppler viene utilizzata per valutare le cavità cardiache destre e per stimare la PAP. Quando si ponga il sospetto di PH, la cateterizzazione invasiva del cuore destro è indispensabile per confermarla, definire se sia pre o post capillare e valutarne la gravità.

A causa della natura progressiva e non specifica dei sintomi di PH, il suo riconoscimento precoce costituisce ancora una sfida. L'ampliamento dei programmi di controlli programmati nei gruppi di pazienti ad alto rischio dovrebbe consentire di identificare più precocemente i pazienti. Così è stato dimostrato recentemente, mediante controlli programmati (basati sull'esecuzione dell'ecocardiogramma Doppler seguiti dal cateterismo del cuore destro, se si sospetti PH), che la diagnosi precoce di PH è possibile nei pazienti con fattori predisponenti come l'infezione da HIV, la sclerosi sistemica e l'anemia a cellule falciformi.

In questo modo si riesce a identificare i pazienti che abbiano livelli di PAP marcatamente inferiori rispetto a quando la diagnosi sia effettuata con i metodi clinici usuali. Allo stesso modo, dopo un episodio acuto di PE, sintomi persistenti, così come l'evidenza di anomalie alla scintigrafia polmonare perfusionale o l'incremento della PAP, possono consentire il riconoscimento precoce della CTEPH.

“
È noto come
sia difficile
identificare
clinicamente
l'ipertensione
dell'arteria
polmonare
”

Prevenzione

Non esiste nessun metodo conosciuto di prevenzione della PAH; comunque nei pazienti a rischio la diagnosi precoce consente l'inizio precoce della terapia. Il trattamento puntuale dello scompenso cardiaco cronico può prevenire lo sviluppo di PH postcapillare. La patologia respiratoria cronica caratterizzata da ipossiemia dovrebbe essere trattata con ossigeno-terapia a lungo termine e/o con ventilazione assistita con lo scopo di prevenire la PH. La terapia puntuale della PE e i controlli relativi nel tempo sono considerati necessari per limitare i rischi della CTEPH.

Gestione

La terapia di base prevede l'utilizzo dei farmaci anticoagulanti orali, diuretici e ossigeno, se necessario. La PAH può essere trattata utilizzando derivati delle prostacicline, gli antagonisti dei recettori dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. La PAH grave viene considerata un'indicazione diretta al trapianto polmonare. La CTEPH può essere curata con l'endoarteriectomia mediante la chirurgia toracica in pazienti selezionati. I farmaci anti PAH non dovrebbero essere utilizzati nel caso di PH causata dall'insufficienza cardiaca sinistra o da patologia respiratoria cronica, con o senza ipossiemia. È invece necessario curare la malattia di base, cardiaca o respiratoria, per prevenire e curare la PH e le sue eventuali complicazioni.

Prognosi

La storia naturale della PAH è stata esaminata da uno studio eseguito negli USA negli anni intorno al 1980, mediante uno studio di coorte che riguardava l'identificazione di pazienti con PAH idiopatica/familiare e il loro controllo nei 5 anni successivi. Lo studio ha confermato che la prognosi di PAH è negativa, con una sopravvivenza mediana di 2.8 anni. Negli ultimi anni si è assistito alla approvazione di tre classi di farmaci per la PAH, con le relative analisi di sopravvivenza effettuate nei registri USA ed europei. In uno studio misto di coorte su incidenza e prevalenza, eseguito su pazienti francesi con PAH, le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state 87%, 76% e 67%, rispettivamente. Percentuali di sopravvivenza migliori si sono viste nelle forme di PAH associate a patologia di tipo congenito, rispetto ai casi idiopatici, familiari, associati agli anoressizzanti o alle collagenopatie. Nei pazienti con PAH idiopatica, familiare o da anoressizzanti la mortalità è strettamente associata con il sesso maschile, la funzione emodinamica del ventricolo destro e la limitazione allo sforzo. In conclusione la PAH rimane una malattia progressiva e fatale anche nei tempi attuali, così progrediti dal punto di vista della gestione sanitaria. La CTEPH può essere talvolta curata con l'endoarteriectomia polmonare chirurgica; tuttavia nei pazienti che non possono essere operati o se una significativa PH persiste ancora dopo la chirurgia, la prognosi rimane negativa. La PH in corso di patologia cardiaca o respiratoria cronica rispecchia generalmente la gravità della condizione cardiorespiratoria sottostante, cosa che naturalmente si riflette negativamente sulla prognosi dei pazienti.

Sviluppi futuri

Dato che non vi è una cura per la PAH sono necessarie nuovi tipi di terapia. Nei pazienti a rischio di PH è necessario intervenire puntualmente con le misure preventive e terapeutiche adeguate.

Necessità della ricerca

È impellente la necessità di individuare un metodo semplice e non invasivo per la diagnosi di PH. Una migliore consapevolezza della PH è essenziale per la diagnosi precoce e il trattamento. Sono indispensabili studi per individuare l'esatta patogenesi di PAH e CTEPH, per sviluppare adeguatamente prevenzione e terapia di queste gravi patologie.

Lecture ulteriori



Embolia polmonare

- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9–16.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.
- Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009; 119: 1518–1523.
- Penalzoza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007; 115: 1132–1146.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.

Iperensione polmonare: cause e malattie associate

- Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151–157.

Iperensione polmonare: epidemiologia

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1991; 115: 343–349.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Int Med* 1987; 107: 216–223.

Iperensione polmonare: terapia

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219–1263.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.