

ACTION

Pneumologi in azione nell'ipertensione
arteriosa polmonare (PAH)

MILANO

13 // 14 dicembre 2018

PALAZZO DELLE STELLINE

Definizione e
Algoritmo diagnostico

Davide Elia

Definizione di Ipertensione polmonare

Nel 1961, un report di una commissione di esperti della WHO sul cuore polmonare cronico specificava chiaramente che la PAPm normalmente non superi i 15 mmHg a riposo e come tale valore non si modifichi con l'età e non superi mai i 20 mmHg

Dal primo forum mondiale sulla PH (Ginevra 1973), l'ipertensione polmonare è stata definita arbitrariamente come un incremento della PAPm ≥ 25 mm Hg misurata con il CCDx a riposo in posizione supina.

Una serie di dati su soggetti sani hanno evidenziato come la PAPm normale a riposo sia di 14.0 ± 3.3 mm Hg e pertanto un valore > 20 mm Hg sia ben al di sopra del limite superiore di normalità (valore medio + 2 DS)

Definizione di Ipertensione polmonare

- Indipendentemente da quale cut-off si consideri per definire la PAPm è importante sottolineare come tale dato da solo non sia sufficiente per definire l'ipertensione polmonare come patologica
- La PAPm può essere aumentata per diversi motivi:
 - Incremento dell'out-put cardiaco,
 - Shunt cardiac sinistro → destro,
 - Iperviscosità ematica
 - **Ipertensione polmonare pre-capillare suggestiva della presenza di una patologia vascolare polmonare**

Come ridefinire l'ipertensione polmonare pre-capillare?

Una definizione accettabile di ipertensione polmonare pre-capillare che suggerisca la presenza di una patologia vascolare polmonare evidente è stata proposta nell'ultimo forum mondiale (Nizza 2018):

$$\text{PAPm} > 20 \text{ mm Hg, PAWP} \leq 15 \text{ mm Hg e PVR} \geq 3 \text{ WU}$$

Il valore delle $\text{PVR} \geq 3\text{WU}$ è arbitrario, infatti alcuni dati recenti suggeriscono come già valori al di sopra di 2 WU possano essere considerate come alterati.

In tal senso, l'uso di $\text{PVR} \geq 3\text{WU}$ permette di affermare con ottima approssimazione la presenza di una malattia vascolare polmonare manifesta.

Quale è l'outcome dei soggetti con PAPm tra 21 e 24 mmHg

38 soggetti di una singola coorte di 86 pts affetti da Sclerosi sistemica con una PAPm basale tra 21 e 24 mmHg sono stati sottoposti ad un secondo CCdx nel periodo di FU (mediana 48 ± 35 mesi) e 16 di questi hanno sviluppato una PH (mPAP ≥ 25 mmHg).

I pazienti con la così detta forma *borderline* hanno una maggiore possibilità di sviluppare una PH rispetto a quelli con mPAP < 20 mmHg ($P < 0.001$).

5 sono morti durante il FU

Recentemente un Gruppo austriaco ha riportato i dati dei CCDx di una coorte di 547 pazienti che presentavano una dispnea non spiegabile e/o rischio di sviluppare PH.

290 hanno presentato una franca PH (PAPm ≥ 25 mm Hg); 64 avevano una PH *borderline* (PAPm between 21 and 24 mm Hg) e 137 erano sani (PAPm ≤ 15 mm Hg)

I soggetti sono stati seguiti al FU per una mediana di 45.6 mesi e un'analisi multivariata ha dimostrato come i soggetti *borderline* avessero una sopravvivenza significativamente peggiore rispetto ai soggetti sani.

La definizione di ipertensione polmonare da sforzo dovrebbe essere reintrodotta?

Prima del IV WSPH (Dana point 2008), l'ipertensione polmonare era definita dalla presenza di una mPAP ≥ 25 mmHg a riposo o **una** mPAP > 30 mmHg durante l'esercizio fisico.

Nel 2008 tale definizione fu abbandonata poiché il tipo e l'intensità dell'esercizio fisico così come l'impatto dell'età non erano stati ben specificati.

Inoltre, i giovani atleti possono superare tale soglia quando lavorano ad alti livelli di output cardiaco.

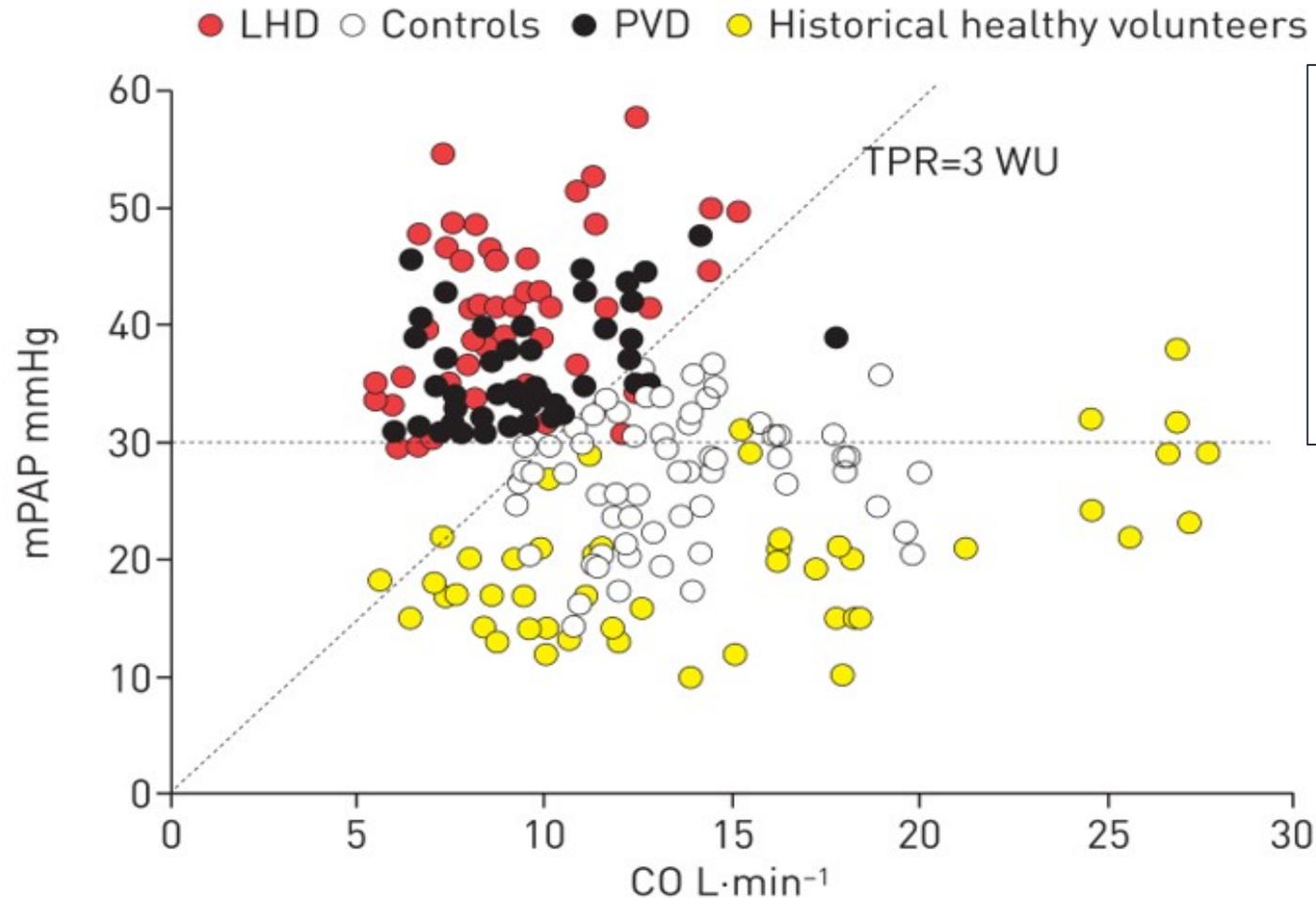
Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension

Philippe Herve^{1,2,3}, Edmund M. Lau^{2,4}, Olivier Sitbon^{2,3,5}, Laurent Savale^{2,3}, David Montani^{2,3,5}, Laurent Godinas^{2,3}, Frederic Lador², Xavier Jaïs^{2,3}, Florence Parent^{2,3}, Sven Günther^{2,3}, Marc Humbert^{2,3,5}, Gerald Simonneau^{2,3,5} and Denis Chemla^{2,5}

- **Gruppo di controllo (n= 68)** RHC eseguito per studiare la dispnea in soggetti senza una storia di patologie cardio-polmonari, PH, patologie del cuore sx all'ecocardiogramma e volontari sani di un precedente studio già pubblicato (**n=78**)
- **Gruppo con patologie vascolari polmonari (n=49)** pazienti con tromboembolismo cronico con PH o pazienti con PAH in terapia antipertensiva con una PAPm <25 mmHg
- **Gruppo con patologie del cuore sinistro (n= 52)**

Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension

Philippe Herve^{1,2,3}, Edmund M. Lau^{2,4}, Olivier Sitbon^{2,3,5}, Laurent Savale^{2,3}, David Montani^{2,3,5}, Laurent Godinas^{2,3}, Frederic Lador², Xavier Jaïs^{2,3}, Florence Parent^{2,3}, Sven Günther^{2,3}, Marc Humbert^{2,3,5}, Gerald Simonneau^{2,3,5} and Denis Chmela^{2,5}



La combinazione di **mPAP > 30 mmHg** e **TPR > 3WU** al picco dell'esercizio è più efficace del discriminare i soggetti sani da quelli con **PVD or LHD** con una mPAP a riposo < 25 mmHg

An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise

Una valida definizione di ipertensione polmonare da sforzo può essere ottenuta combinando PAPm > 30 mmHg e TPR > 3 WU al picco di esercizio

Tale condizione è (ipertensione polmonare pre-capillare) ma anche in pazienti con cuore sx (ipertensione polmonare da sforzo) necessari per dif

Non siamo ancora pronti per identificare e trattare questo gruppo di pazienti a causa di pochi dati disponibili sulla loro storia naturale e di trial clinic *ad hoc*

ne polmonare pre-capillare) ma anche in pazienti con cuore sx (ipertensione polmonare da sforzo) necessari per dif

La rilevanza prognostica dell'ipertensione polmonare da sforzo dovrebbe essere considerata in larghi studi prospettici

I. Pulmonary arterial hypertension

- I.1 Idiopathic
- I.2 Heritable
 - I.2.1 BMPR2 mutation
 - I.2.2 Other mutations
- I.3 Drugs and toxins induced
- I.4 Associated with:
 - I.4.1 Connective tissue disease
 - I.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
 - I.4.3 Portal hypertension
 - I.4.4 Congenital heart diseases (Table 5)
 - I.4.5 Schistosomiasis

I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- I'.1 Idiopathic
- I'.2 Heritable
 - I'.2.1 EIF2AK mutation
 - I'.2.2 Other mutations
- I'.3 Drugs, toxins and radiation induced 4 mutation
- I'.4 Associated with:
 - I'.4.1 Connective tissue disease
 - I'.4.2 HIV infection

I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
- 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease
- 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
- 2.5 Congenital/acquired pulmonary veins stenosis

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)^a

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Other intravascular tumors
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
 - 4.2.5 Parasites (hydatidosis)

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy.
- 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Quali novità per il Gruppo 1?

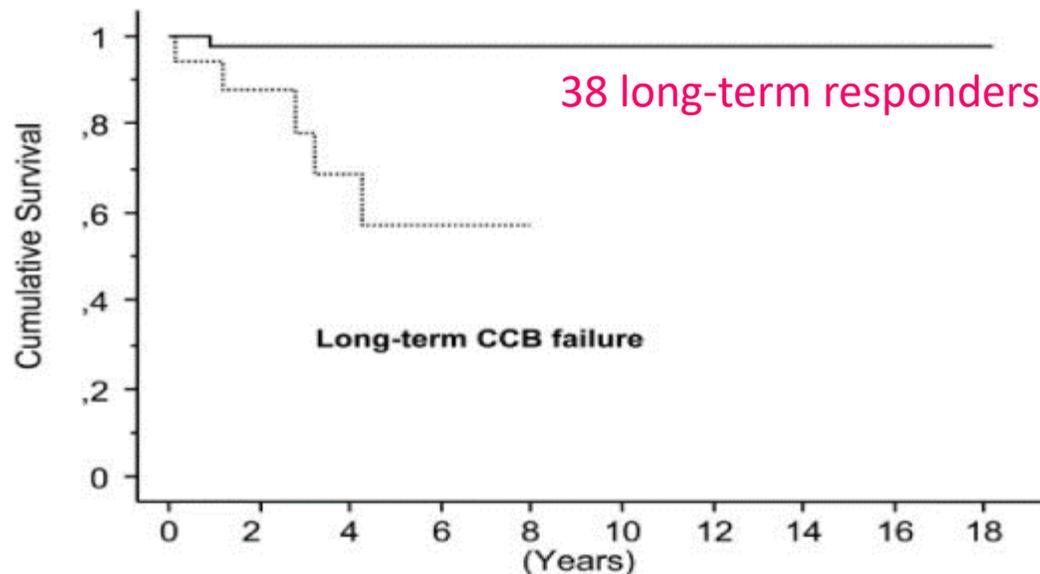
GRUPPO 1 PAH

I. Pulmonary arterial hypertension
I.1 Idiopathic I.2 Heritable I.2.1 BMPR2 mutation I.2.2 Other mutations I.3 Drugs and toxins induced I.4 Associated with: I.4.1 Connective tissue disease I.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection I.4.3 Portal hypertension I.4.4 Congenital heart diseases (Table 5) I.4.5 Schistosomiasis
I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
I'.1 Idiopathic I'.2 Heritable I'.2.1 EIF2AK mutation I'.2.2 Other mutations I'.3 Drugs, toxins and radiation induced I'.4 Associated with: I'.4.1 Connective tissue disease I'.4.2 HIV infection

- Identificare un sottogruppo di pazienti vasoreattivi che abbiano una risposta a lungo termine eccellente ai calcio antagonisti
- Aggiornare il gruppo della PAH indotta da farmaci e agenti tossici
- Chiarire il sottogruppo della malattia veno-occlusiva e/o dell'emangiomatosi polmonare capillare

PAH responsiva a lungo termine a terapia con calcio antagonisti

Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

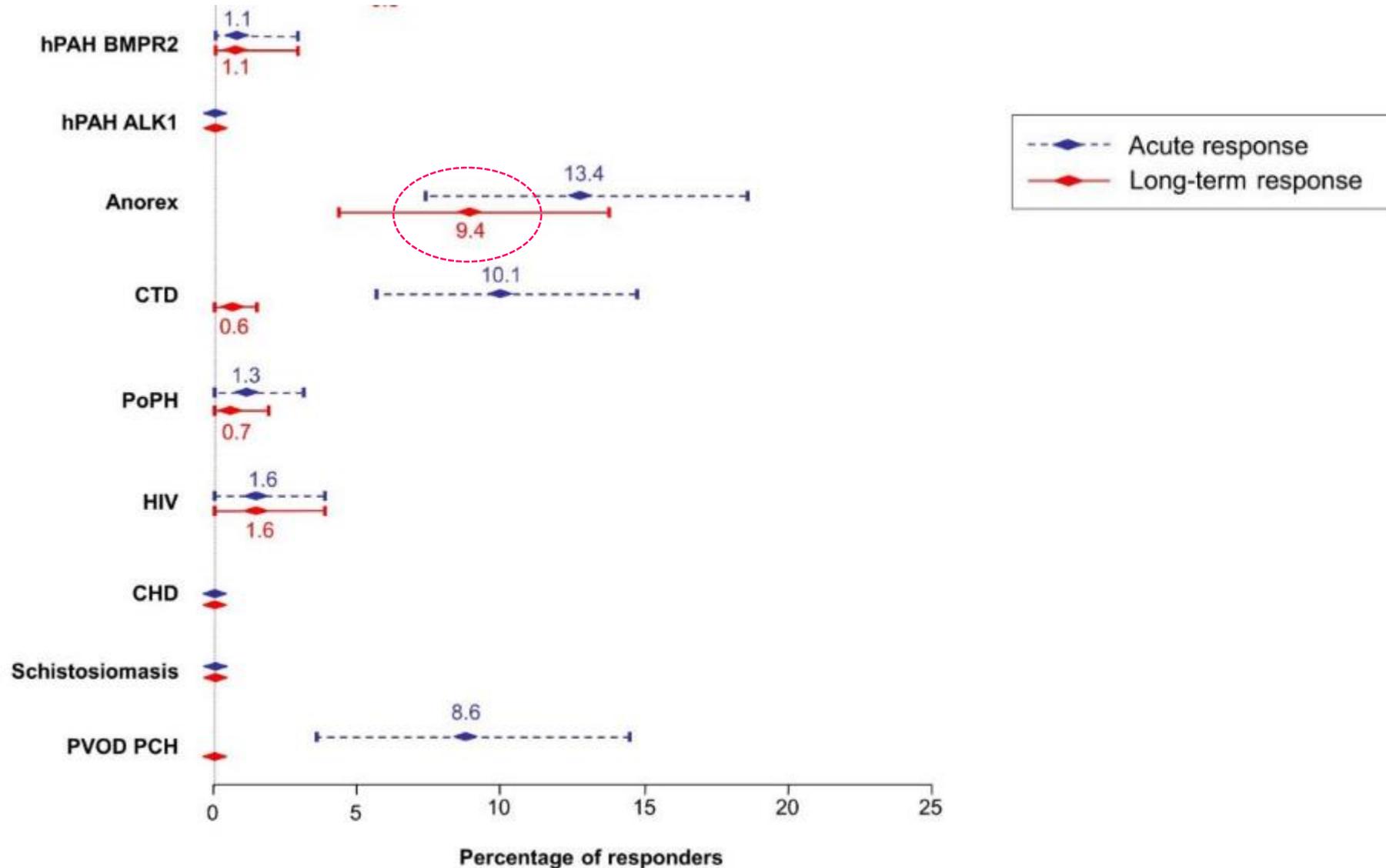


Questa popolazione può essere identificata durante il test di VD:

- Una riduzione della mPAP ≥ 10 mmHg
- Il raggiungimento di una mPAP ≤ 40 mmHg
- Incremento o stabilità del CO

- Test di vaso dilatazione acuto in 557 pts con iPAH (PGI₂ or NO)
- 12.5% sono stati considerati come *acute responder* (riduzione in PVR > 20%)
- 6.8% mostravano un miglioramento clinico ed emodinamico a lungo termine

PAH responsiva a lungo termine a terapia con calcio antagonisti long-term responders to CCB



PAH responsiva a lungo termine a terapia con calcio antagonisti long-term responders to CCB

Definizione di risposta acuta e a lungo termine ai calcio antagonisti

Vasoreattività polmonare acuta *

Per pazienti con IPAH, HPAH o PAH indotta da farmaci

- Riduzione di mPAP ≥ 10 mmHg con raggiungimento di un valore assoluto di PAPm ≤ 40 mmHg
- Aumento o stabilità del cardiac output

Responsivi a lungo termine al CCB

- NYHA FC I or II
- Un miglioramento clinico ed emodinamico sostenuto dopo un anno di terapia con solo CCBs

PAH responsiva a lungo termine a terapia con calcio antagonisti long-term responders to CCB

- Semplice strumento diagnostico: test VD
- Prognosi migliore
- Gestione specifica

Tutti questi argomenti avvalorano l'idea di costituire un sotto gruppo specifico

1. Pulmonary Arterial Hypertension

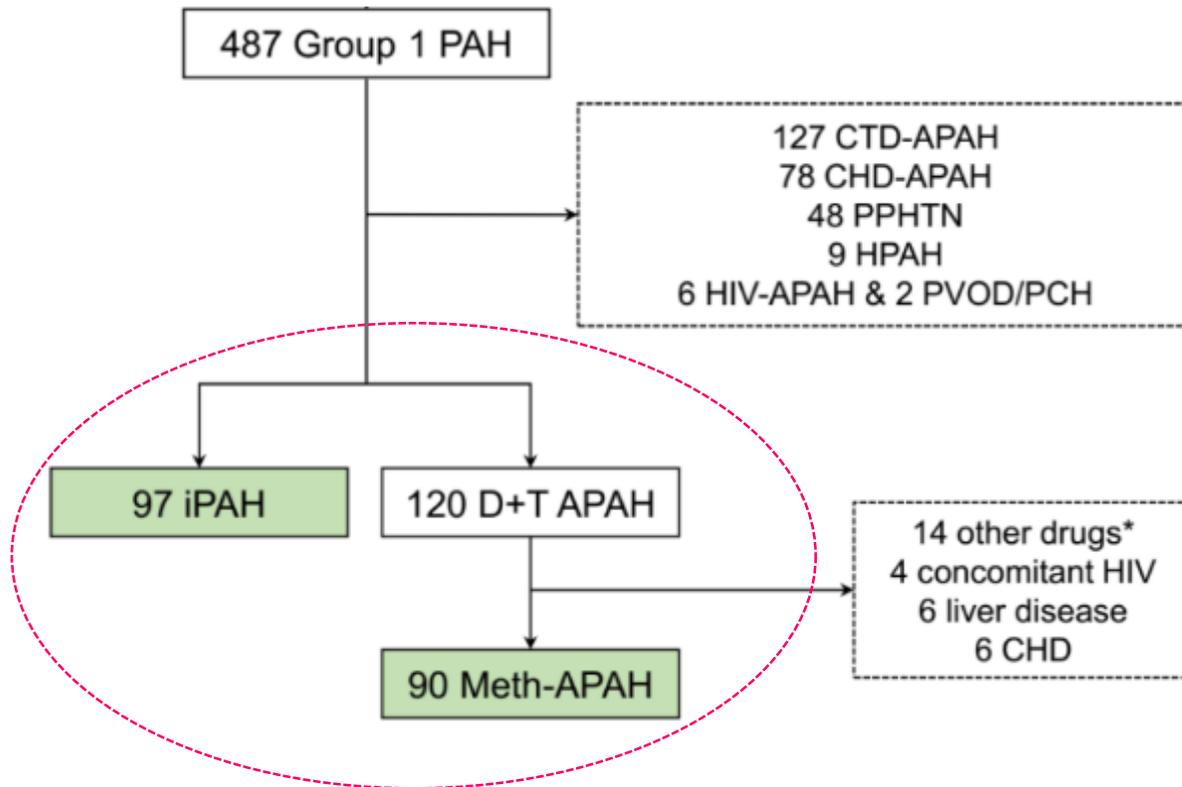
- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drugs and toxins induced (Table 3)
- 1.4 Associated with:
 - 1.5.1 Connective tissue disease
 - 1.5.2 HIV infection
 - 1.5.3 Portal hypertension
 - 1.5.4 Congenital heart disease
 - 1.5.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to CCB (Table 4)**
- 1.6 PAH with overt signs of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (Table 5)
- 1.7 Persistent PH of the Newborn syndrome (Table P1)

PH indotta da farmaci e sostanze tossiche

Guidelines 2015

Definite	Likely	Possible
<ul style="list-style-type: none">• Aminorex• Fenfluramine• Dexfenfluramine• Toxic rapeseed oil• Benfluorex• Selective serotonin reuptake inhibitors^a	<ul style="list-style-type: none">• Amphetamines• Dasatinib• L-tryptophan• Methamphetamines	<ul style="list-style-type: none">• Cocaine• Phenylpropanolamine• St John's Wort• Amphetamine-like drugs• Interferon α and β• Some chemotherapeutic agents such as alkylating agents (mytomyicine C, cyclophosphamide)^b

PAH associate ad uso di metanfetamine



Durata media della terapia: 60 mesi

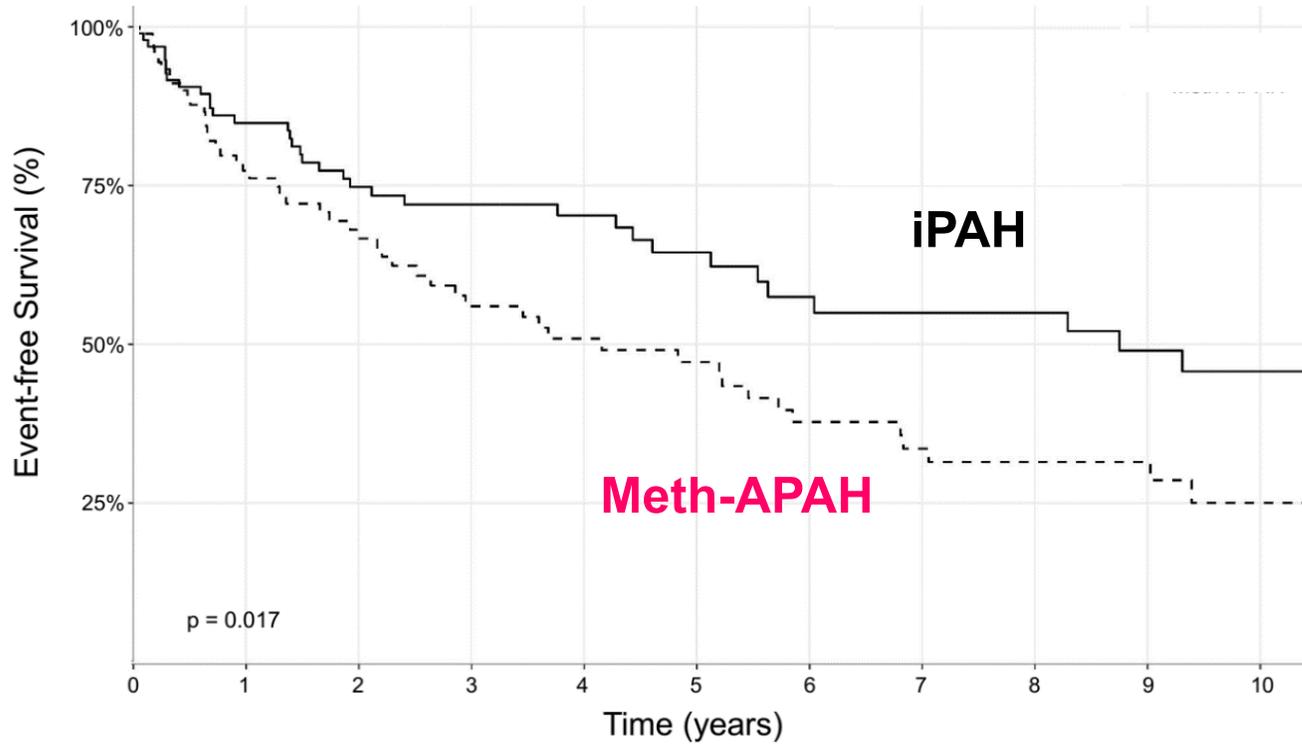
Principalmente uso quotidiano

La via di somministrazione era sconosciuta per la maggior parte dei casi

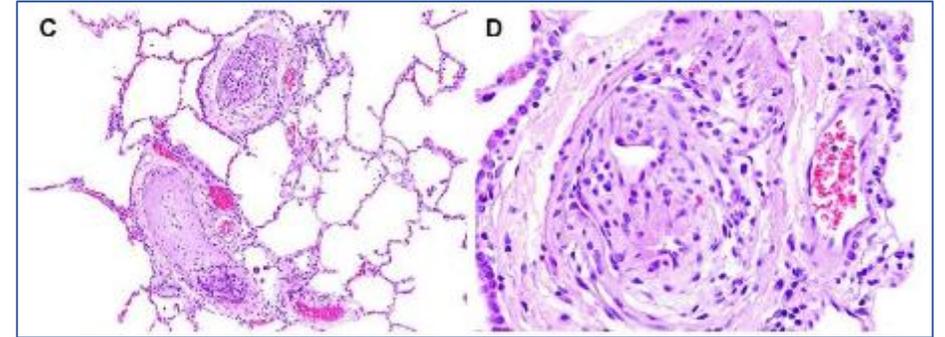
40% of idiopathic or drugs associated PAH
>> General population

PAH associate ad uso di metanfetamine

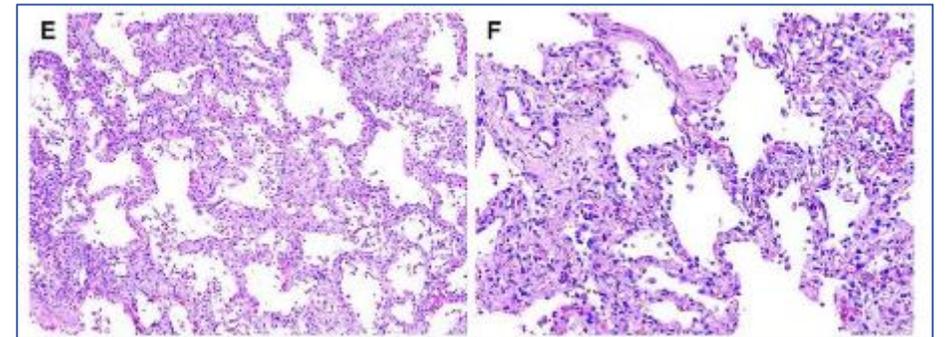
Prognosi



Rimodellamento arterioso

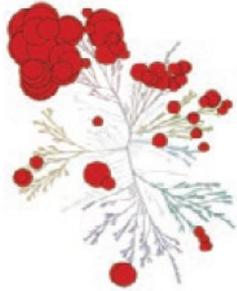


Proliferazione capillare



DASATINIB associated PAH

DASATINIB

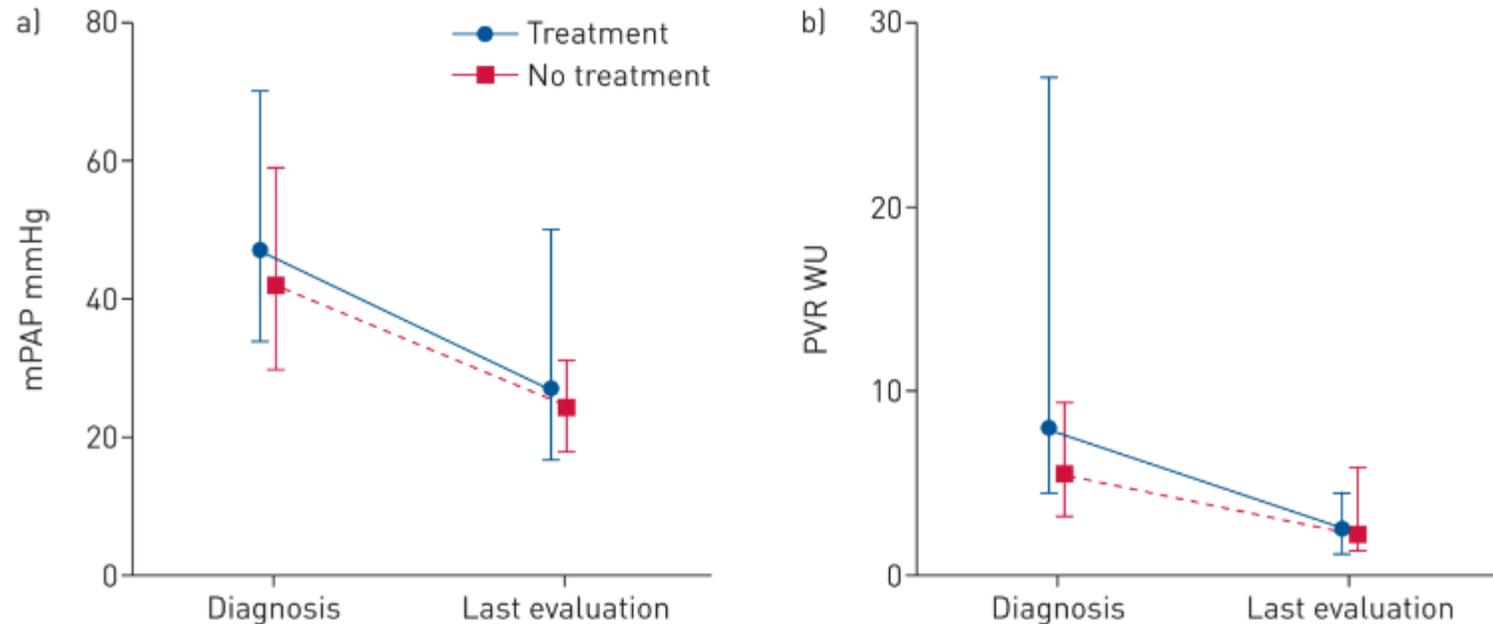


Usato come seconda linea di terapia nella leucemia mieloide cronica

L'incidenza più bassa stimata di insorgenza di PH è 0.45% con il più alto dosaggio

Una parziale o completa reversibilità è osservata in più di 100 casi riportati dal WHO dopo la sospensione della terapia

Miglioramento emodinamico dopo la sospensione del trattamento



DRUGS and TOXINS induced PAH

Drugs	cases	Clinical presentation	Ref
Bosutinib	case reports (<10)	Deteriorate dasatinib induced PAH Improvement after withdrawal	Riou, Eur respir J 2016 Hickey, Eur Respir J 2016 Seegobin, Pulm Circ 2017
Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus (sofosbuvir ?)	case reports (<10)	Occurrence of PoPH Deterioration of pre-existing PoPH	Renard, Chest 2016 Savale, Chest 2016
Leflunomide	case reports (<10)		Coirier, Joint Bone Spine 2018 Alvarez, Cardiovasc Toxicol 2012 Rodriguez-Valverde, Rheum 2004
Qing-Dai (induribin)	12 cases	Improvement after withdrawal Experimental data	Tamura, WSPH 2018 <i>in submission</i>

DRUGS and TOXINS induced PAH

Definitivi	Possibili
Aminorex	Cocaine
Fenfluramine	Amphetamines
Dexfenfluramine	Phenylpropanolamine
Methamphetamines	L-Tryptophan
Benfluorex	St John's Wort
Dasatinib	Interferon α and β
Toxic Rapeseed oil	Alkylating agents
Serotonin reuptake inh	Bosutinib
	DAAs against HCV
	Leflunomide
	Indirubin (chinese herb Qing-Dai)

Nella classificazione precedente:

- PVOD/PCH and PAH condividevano gli stessi fattori di rischio e lo stesso profilo emodinamico
- I pazienti inizialmente classificati come PAH possono sviluppare caratteristiche con coinvolgimento di vene e capillari durante il FU

ESC/ERS GUIDELINES

2015

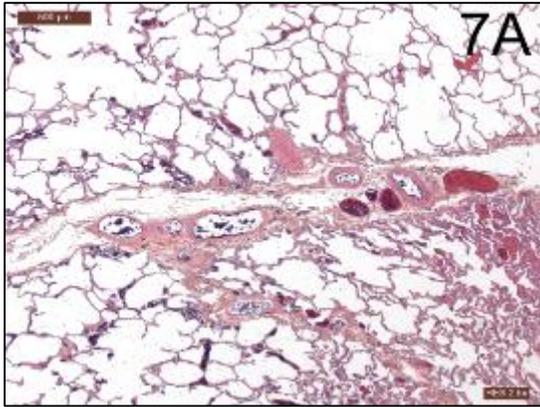
I. Pulmonary arterial hypertension

- I.1 Idiopathic
- I.2 Heritable
 - I.2.1 BMPR2 mutation
 - I.2.2 Other mutations
- I.3 Drugs and toxins induced
- I.4 Associated with:
 - I.4.1 Connective tissue disease
 - I.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
 - I.4.3 Portal hypertension
 - I.4.4 Congenital heart diseases (Table 5)
 - I.4.5 Schistosomiasis

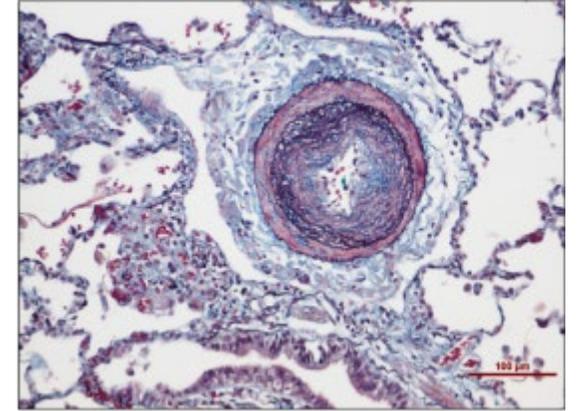
I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- I'.1 Idiopathic
- I'.2 Heritable
 - I'.2.1 EIF2AK mutation
 - I'.2.2 Other mutations
- I'.3 Drugs, toxins and radiation induced
- I'.4 Associated with:
 - I'.4.1 Connective tissue disease
 - I'.4.2 HIV infection

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



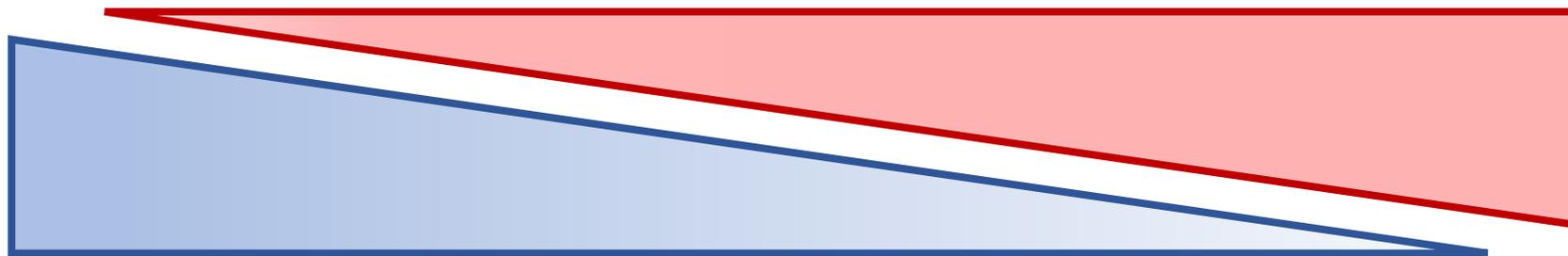
Other forms of PAH
(Systemic sclerosis)



BMPR2

EIF2AK4

Arterial



Venous
Capillary

Classificazione clinica di PH– WSPH 2018

1. Pulmonary Arterial Hypertension

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drugs and toxins induced (Table 3)
- 1.4 Associated with:
 - 1.5.1 Connective tissue disease
 - 1.5.2 HIV infection
 - 1.5.3 Portal hypertension
 - 1.5.4 Congenital heart disease
 - 1.5.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to CCB (Table 4)
- 1.6 PAH with overt signs of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (Table 5)
- 1.7 Persistent PH of the Newborn syndrome (Table P1)

2. PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved E.F
- 2.2 PH due to heart failure with reduced E.F
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital post-capillary obstructive lesions (Table P2)

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders (Table P3)

4. PH due to pulmonary artery obstruction (Table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5. PH with unclear mechanisms (Table 7)

- 5.1 Haematologic disorders
- 5.2 Systemic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease (Table P4)

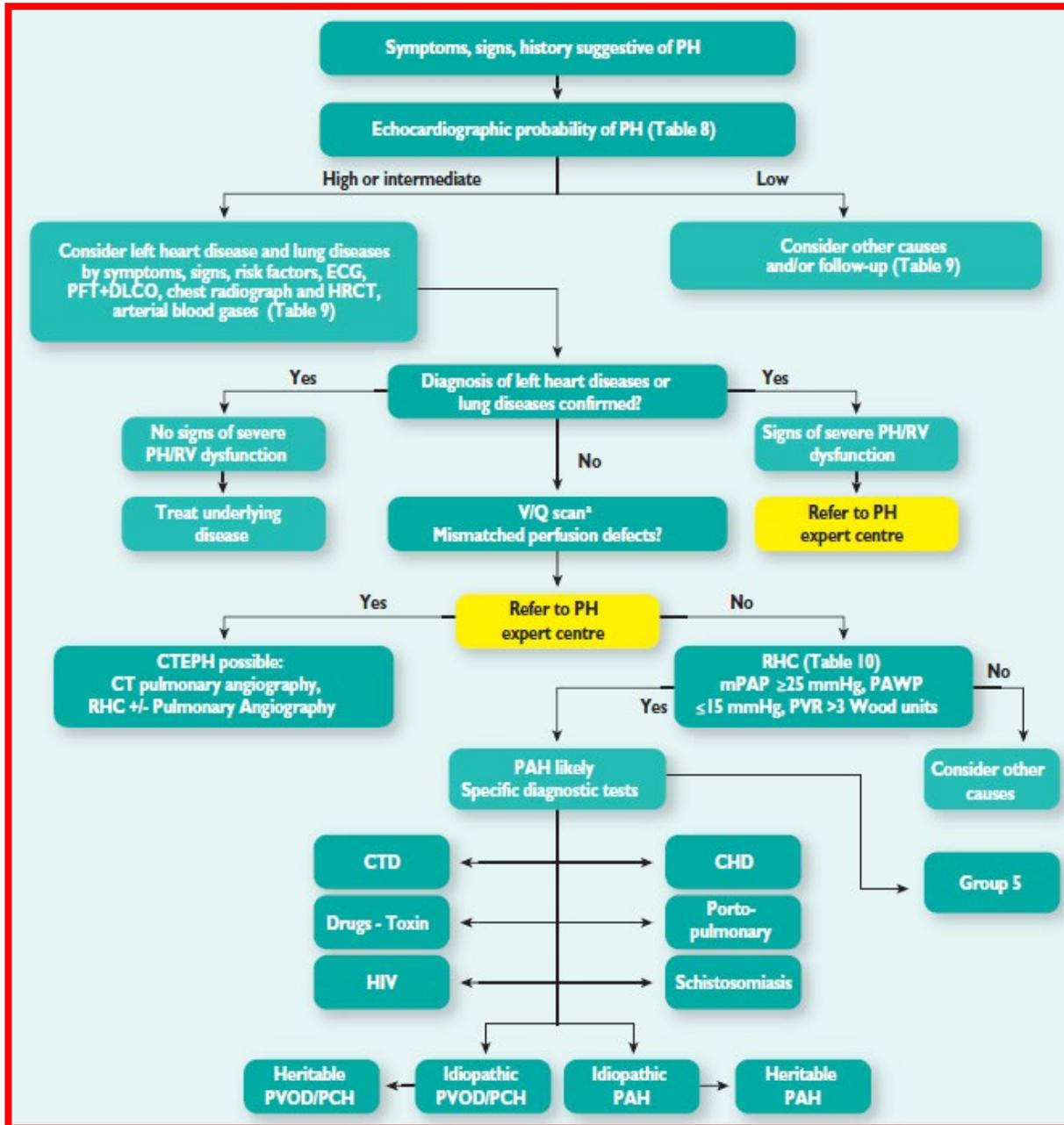
PH due to pulmonary artery obstruction

Gruppo 4

4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

4.2 Other pulmonary artery obstructions

- 4.2.1 Sarcoma (high-grade or intermediate-grade) or angiosarcoma
- 4.2.2 Other malignant tumors
- 4.2.3 Non-malignant tumors
- 4.2.4 Arteritis without connective tissue disease
- 4.2.5 Congenital pulmonary artery stenoses
- 4.2.6 Parasites (Hydatidosis)



- 1) confermare la diagnosi di IP
- 2) identificare il gruppo clinico di IP e la specifica etiologia all'interno del gruppo dell'IAP
- 3) Valutare il grado di compromissione emodinamica e funzionale del paziente

Table 8A Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Table 8B Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement in *Table 8A*

A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm.	

Table 9 Diagnostic management suggested according to echocardiographic probability of pulmonary hypertension in patients with symptoms compatible with pulmonary hypertension, with or without risk factors for pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Echocardiographic probability of PH	Without risk factors or associated condition for PAH or CTEPH ^d	Class ^a	Level ^b	With risk factors or associated conditions for PAH or CTEPH ^c	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Low	Alternative diagnosis should be considered	IIa	C	Echo follow-up should be considered	IIa	C	
Intermediate	Alternative diagnosis, echo follow-up, should be considered	IIa	C	Further assessment of PH including RHC should be considered ^e	IIa	B	45, 46
	Further investigation of PH may be considered ^e	IIb					
High	Further investigation of PH (including RHC ^e) is recommended	I	C	Further investigation of PH ^e including RHC is recommended	I	C	

CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Echo = echocardiographic; PAH = pulmonary arterial hypertension; PH = pulmonary hypertension; RHC = right heart catheterization.

^aClass of recommendation.

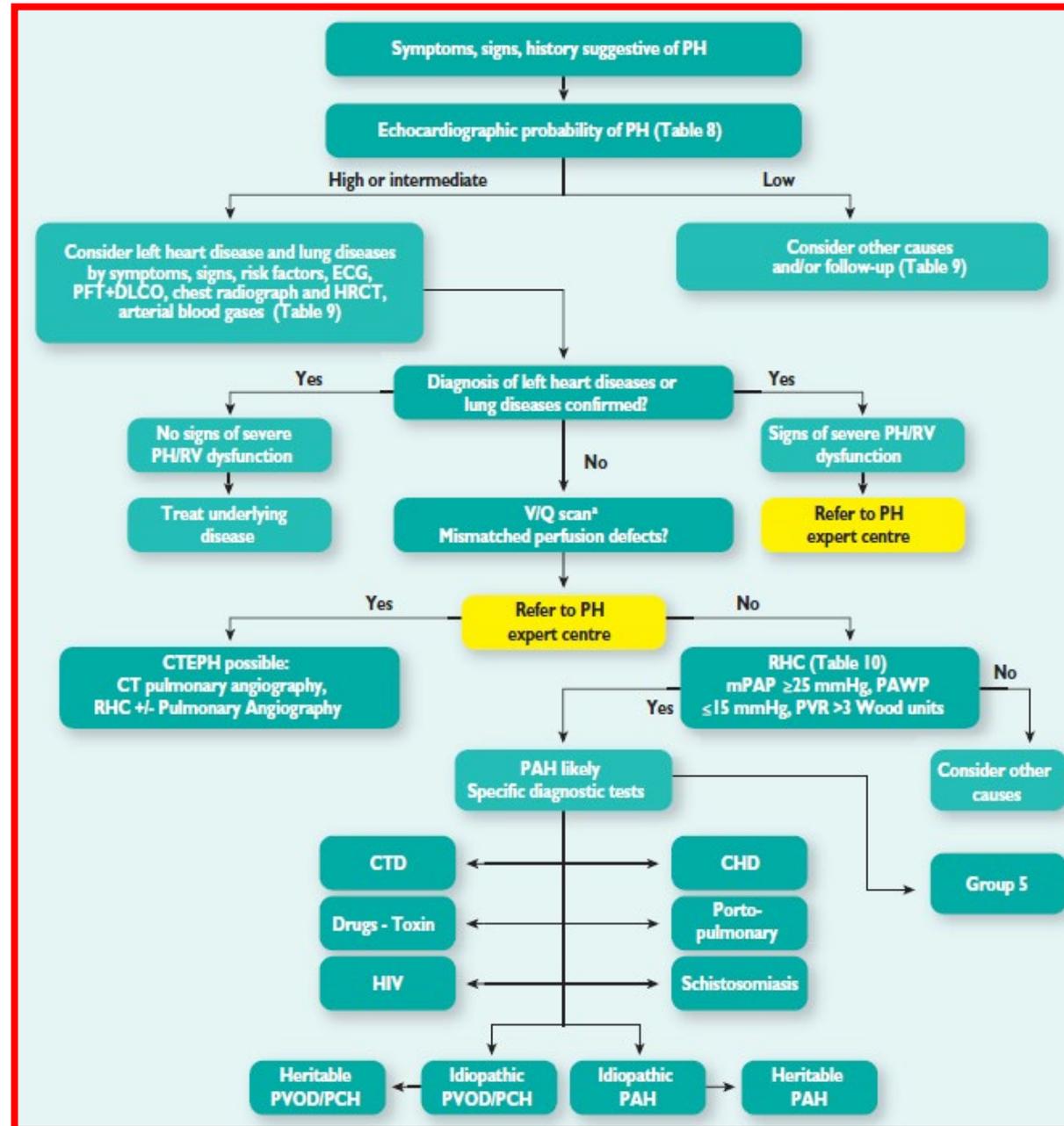
^bLevel of evidence.

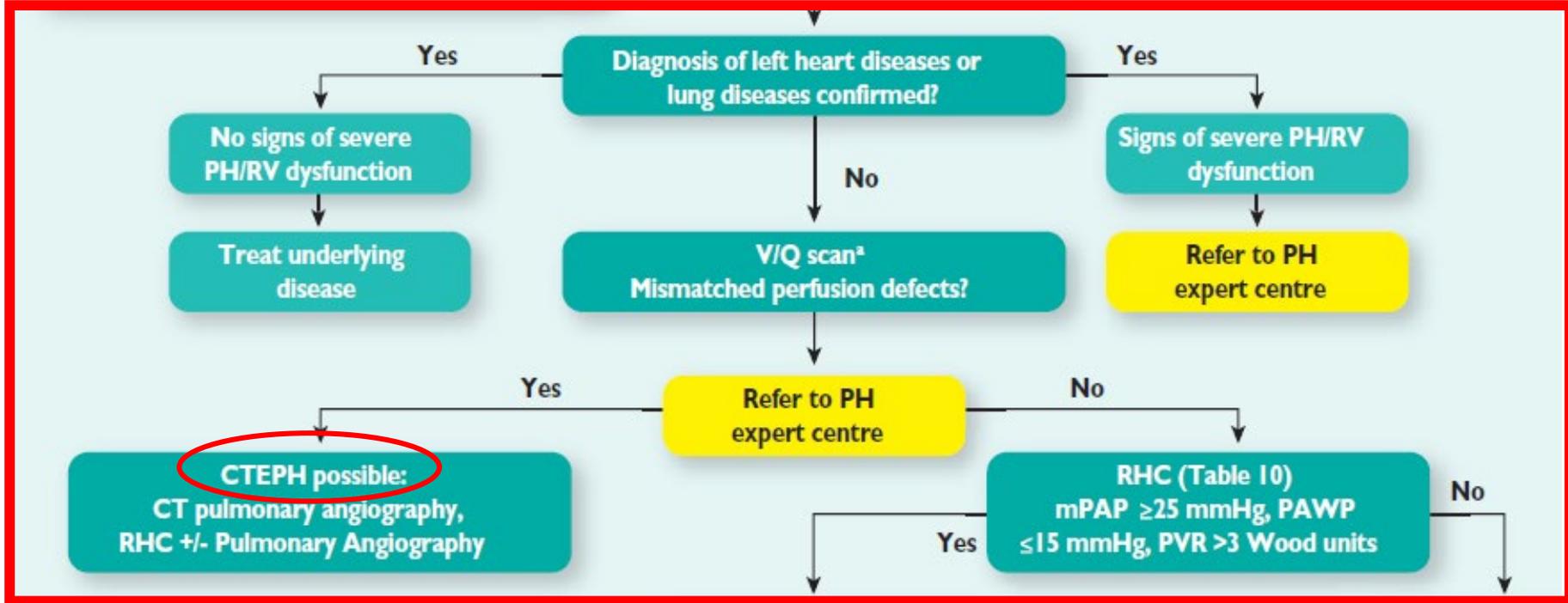
^cReference(s) supporting recommendations.

^dThese recommendations do not apply to patients with diffuse parenchymal lung disease or left heart disease.

^eDepending on the presence of risk factors for PH group 2, 3 or 5.

Further investigation strategy may differ depending on whether risk factors/associated conditions suggest higher probability of PAH or CTEPH – see diagnostic algorithm.





Soprattutto SSc, LES, connettiviti indifferenziate

Meno frequenti: AR, dermatomiosite, Sjogren

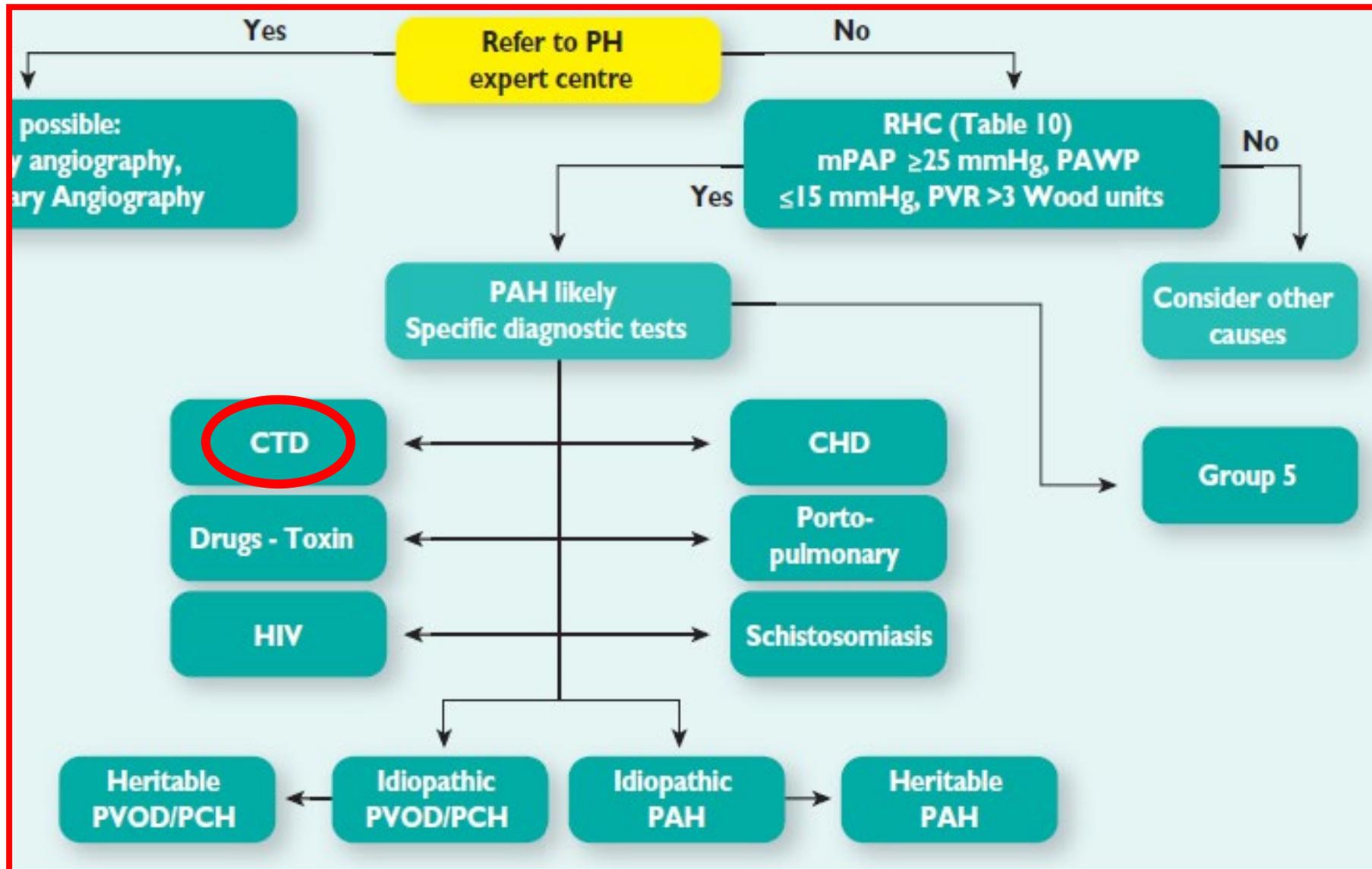
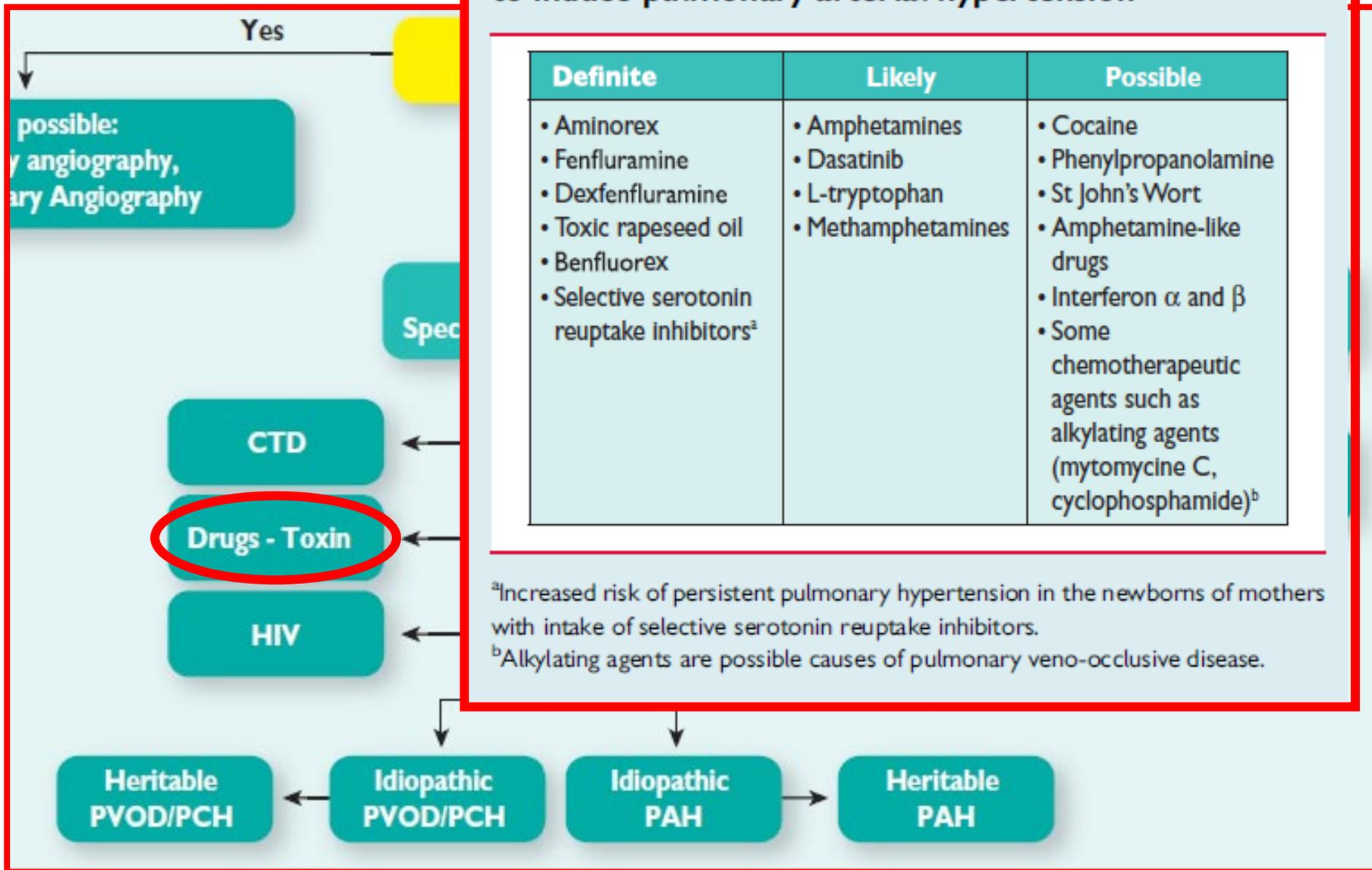


Table 7 Updated risk level of drugs and toxins known to induce pulmonary arterial hypertension

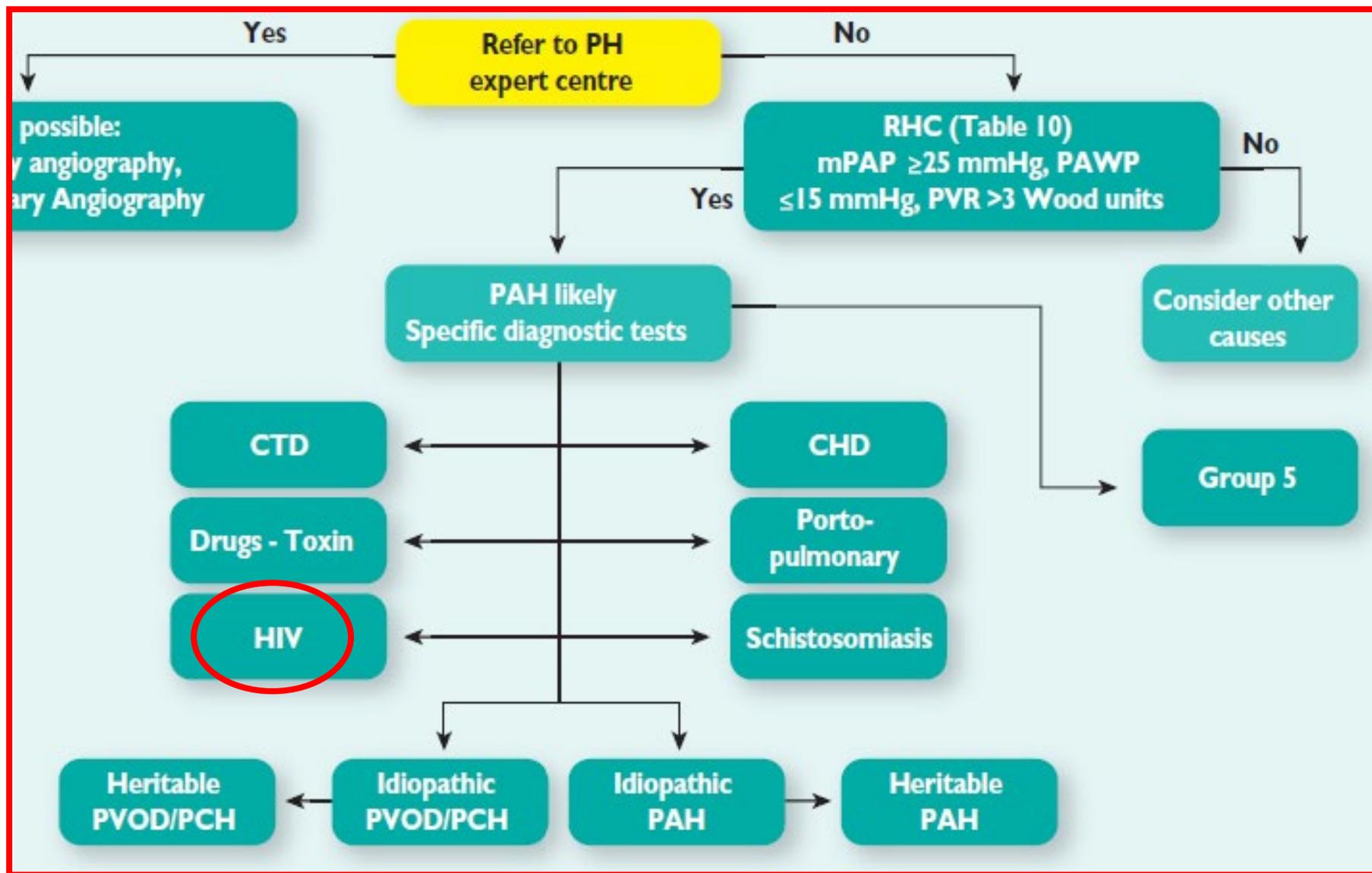
Definite	Likely	Possible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramine • Dexfenfluramine • Toxic rapeseed oil • Benfluorex • Selective serotonin reuptake inhibitors^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamines • Dasatinib • L-tryptophan • Methamphetamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaine • Phenylpropanolamine • St John's Wort • Amphetamine-like drugs • Interferon α and β • Some chemotherapeutic agents such as alkylating agents (mytomycline C, cyclophosphamide)^b

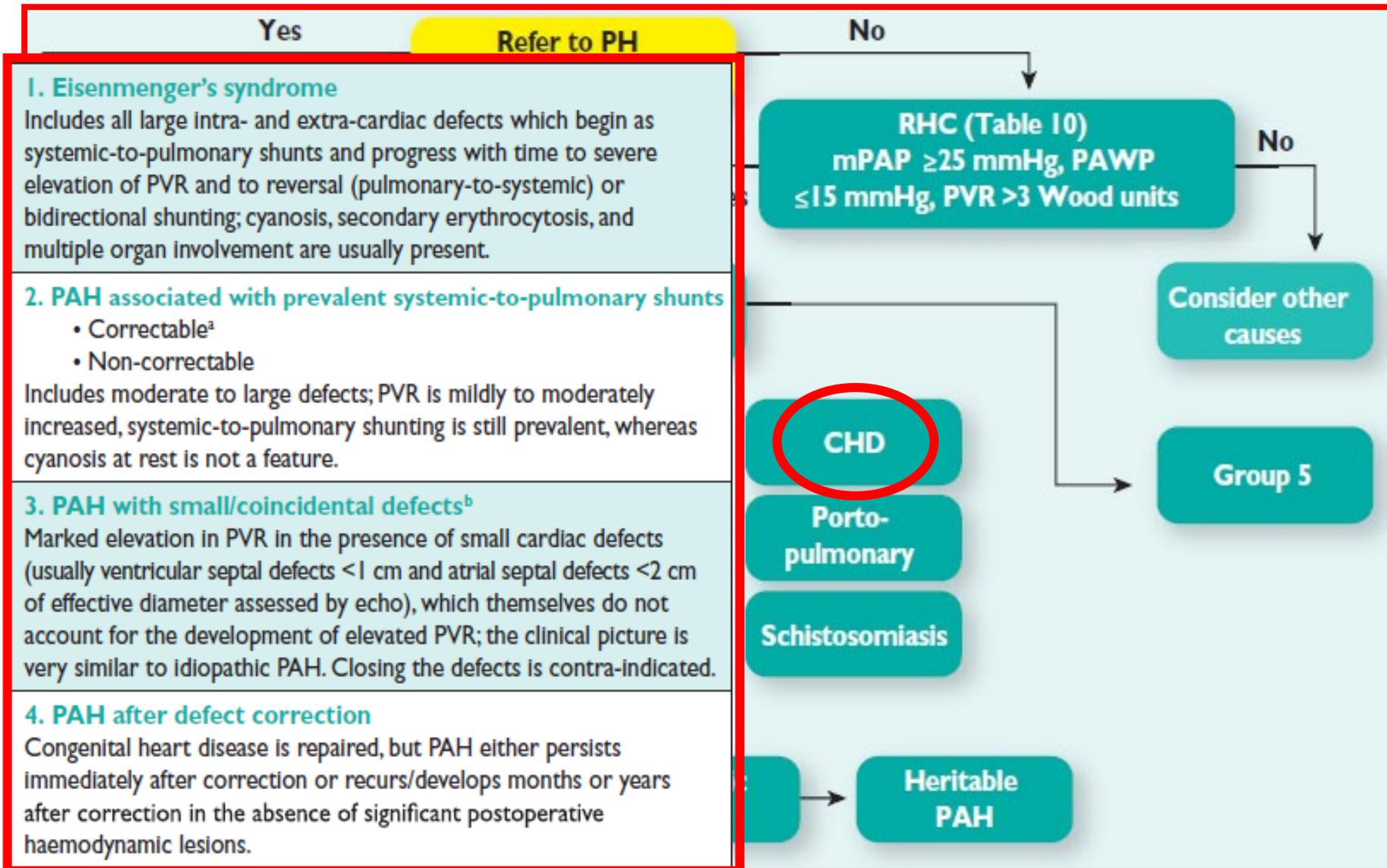
^aIncreased risk of persistent pulmonary hypertension in the newborns of mothers with intake of selective serotonin reuptake inhibitors.

^bAlkylating agents are possible causes of pulmonary veno-occlusive disease.

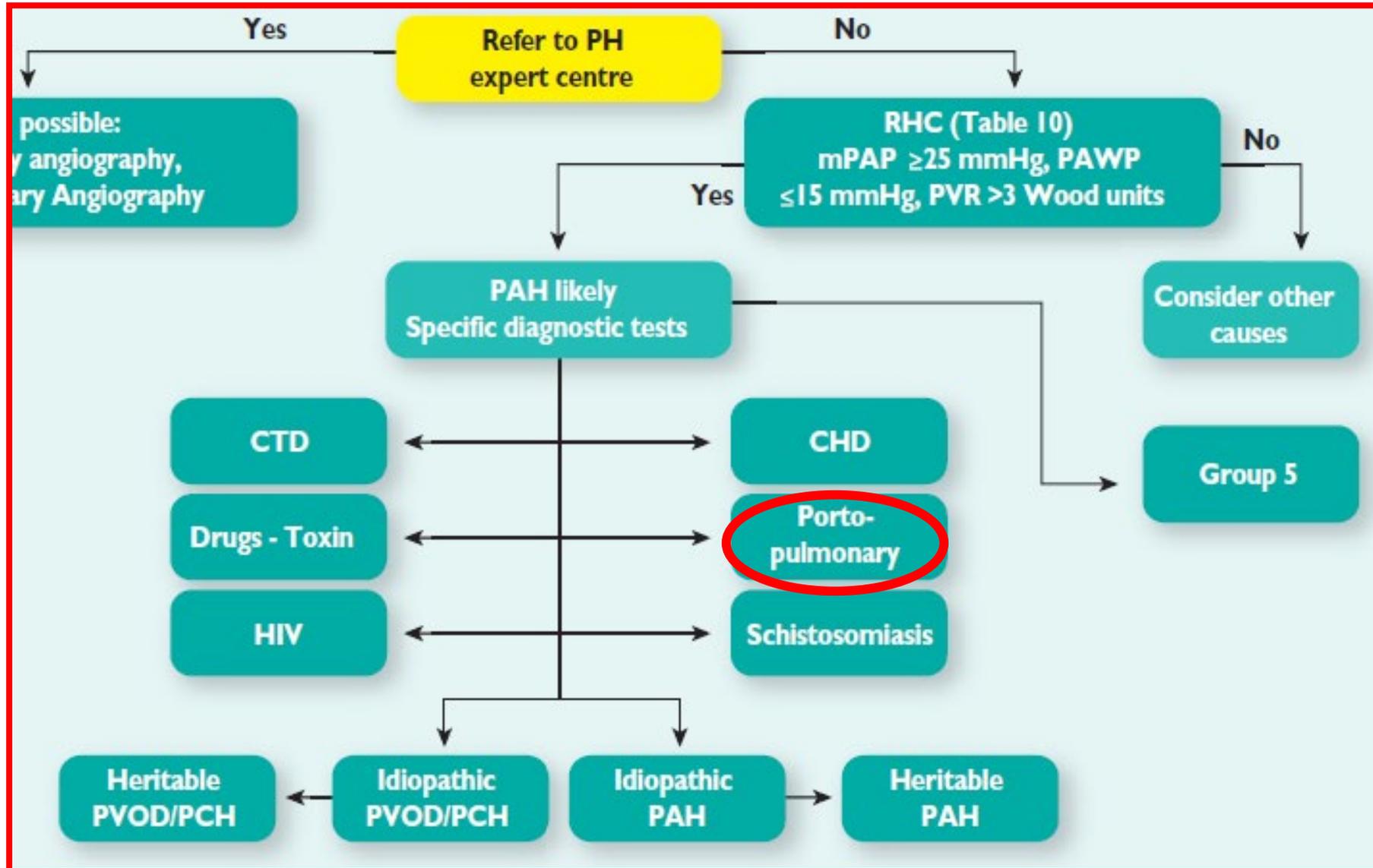


Prevalenza minima pari allo 0.47% anche nell'era HAART
(Sitbon et al. Am J Respir Crit Care Med 2008)

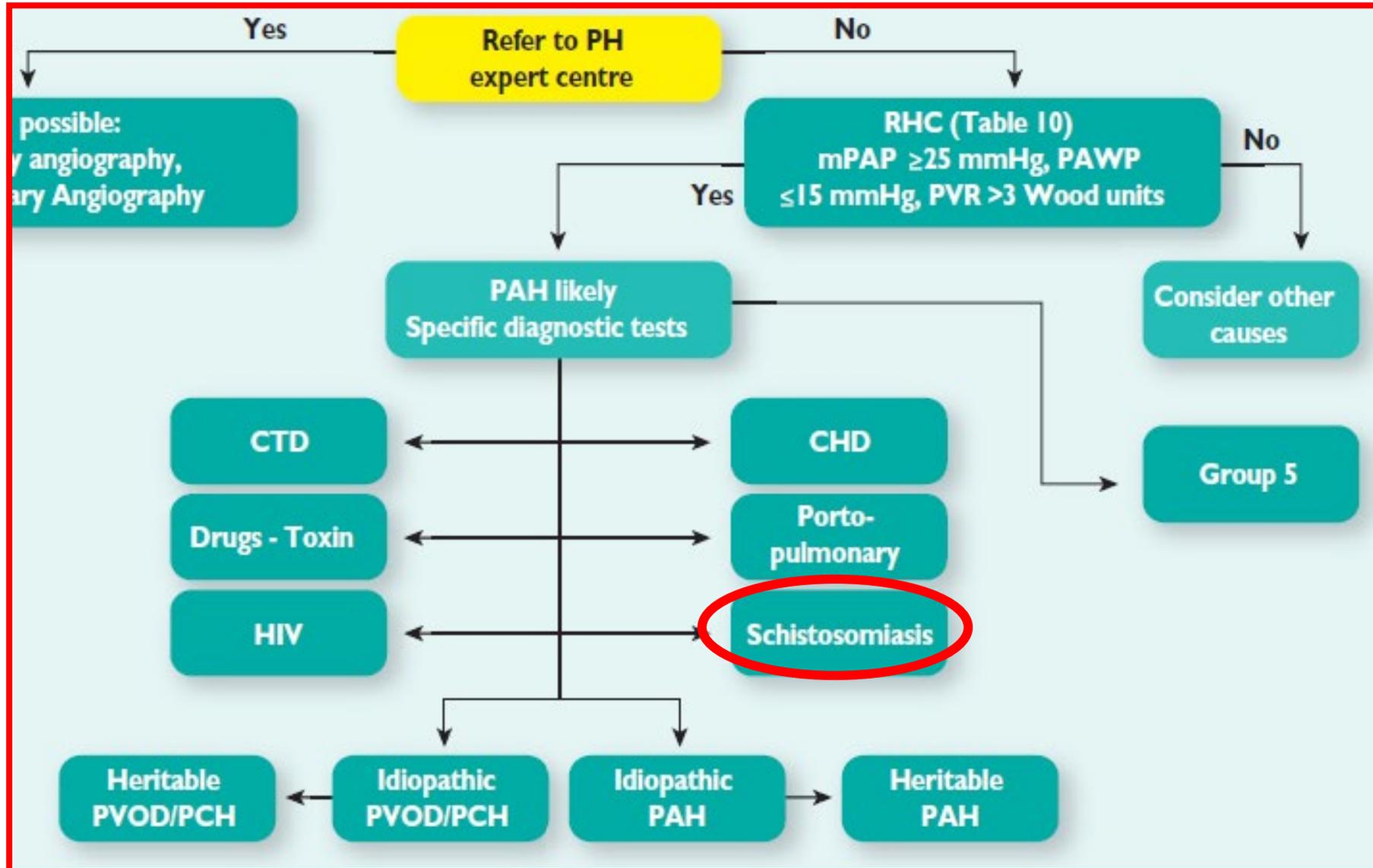


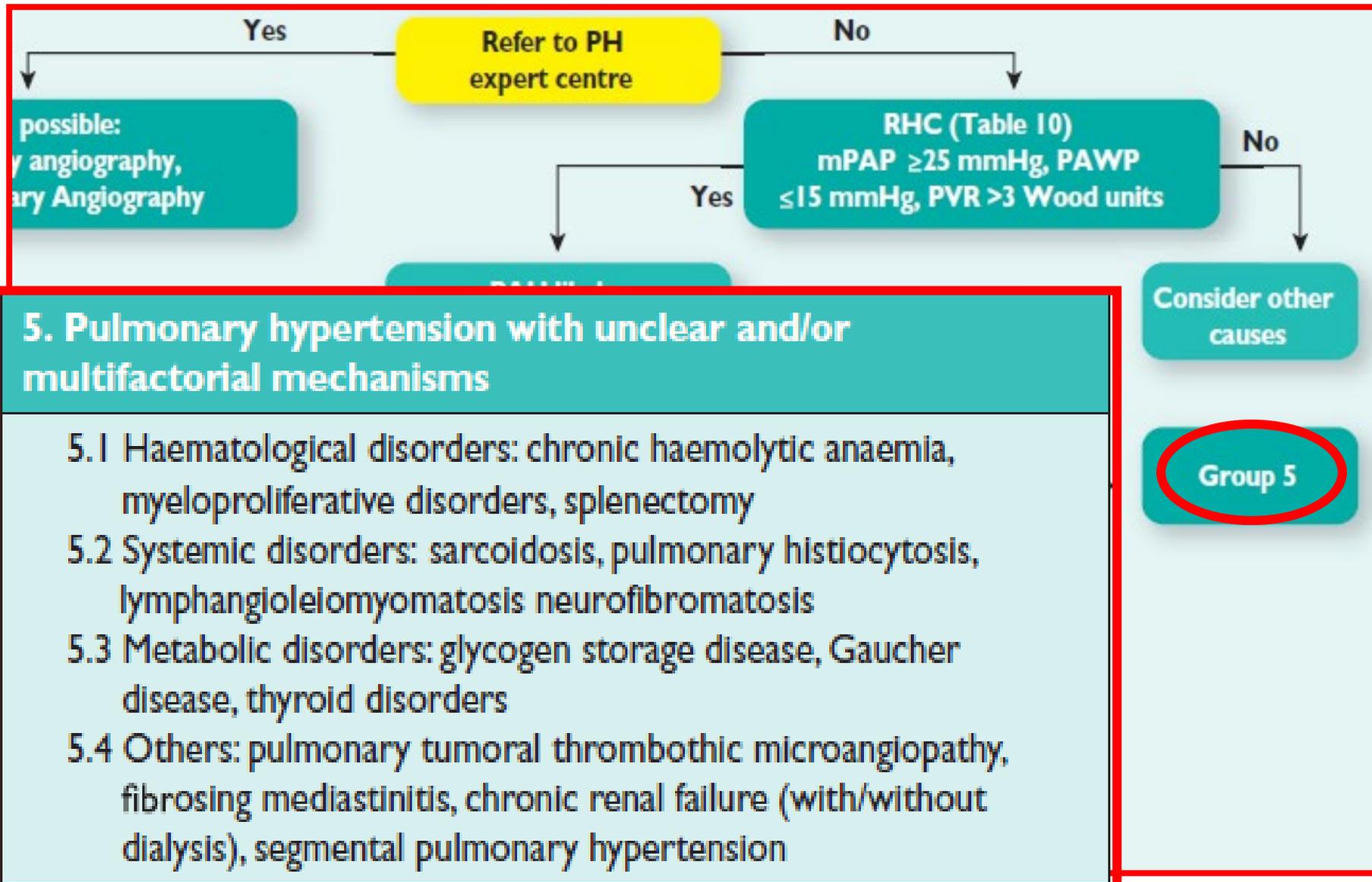


Ecografia addome, marker di funzionalità epatica,
Sierologia per epatite virale e immunomediata



Più di 200 milioni di persone infette
Prevalenza di IAP nei pazienti con malattia epatosplenica
del 4.6% (Ross 2002, Figueiredo 2003, ATS-Dias 2008)





Counseling genetico

Screening pre-natale

