



Pneumologi in azione  
nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

# Le difficoltà diagnostiche (caso clinico)

*Francesca Luisi*

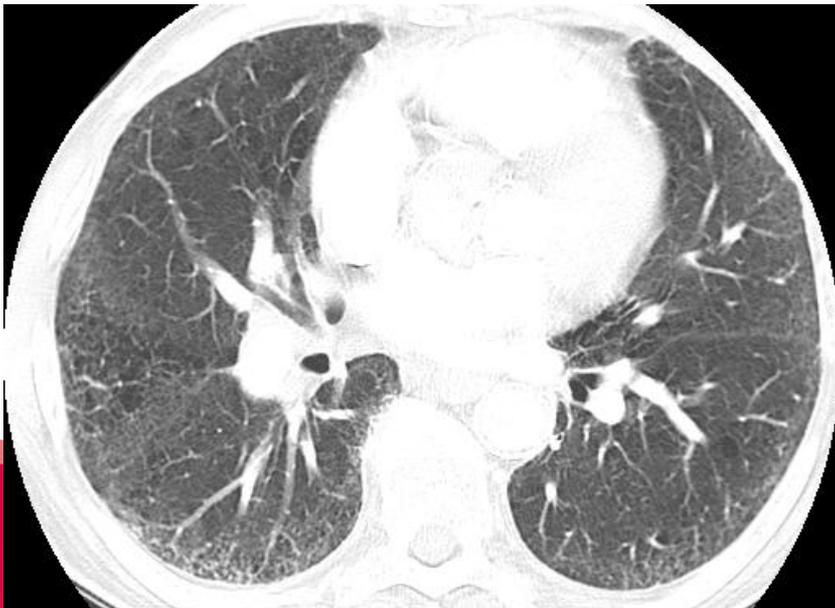
# **CASO CLINICO 1**

# Anamnesi

- Uomo, 75 anni
- Ex forte fumatore (40 pacchi anno da oltre 30 anni)
- Non esposizioni professionali
  
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Diabete mellito di tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali
- Ernia jatale e RGE
- Pancreatite acuta nel 2009
- Stenosi carotidea bilaterale
  
- Seguito nel nostro ambulatorio per **BPCO enfisematosa condizionante insufficienza respiratoria da sforzo**

## Rivalutazione nel 2014

- PFR: FEV1 3.39, 110%; FVC 4.86, 122%; TLC 7.46, 122%; DLCO 37%
- EGA in aa: pH 7.37, pO<sub>2</sub> 72 mmHg, pCO<sub>2</sub> 35 mmHg, HCO<sub>3</sub> 20 mmol/L, sat.O<sub>2</sub> 94%
- 6MWT in O<sub>2</sub> 4 L/min: percorsi 375m. Sat.O<sub>2</sub> 98% → 88%
- Ecocardio: cardiopatia ipertensiva con lieve ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, stenosi aortica lieve, iniziale dilatazione delle sezioni destre (PAPs 45-50 mmHg, TAPSE 22 mm, TVR 3.4 m/sec)
- TC torace:



## Ricovero nel maggio 2015

- EGA in RV 15 L/min: pH 7.39, pCO<sub>2</sub> 31.5, pO<sub>2</sub> 52.1, HCO<sub>3</sub> 20.7, sat.O<sub>2</sub> 86%
- AngioTC torace: negativa per TEP
- Ecocardio: significativa dilatazione delle sezioni destre con ventricolo destro ipertrofico e normocinetico (TAPSE 22 mm) e con insufficienza tricuspide moderata (3+/4+), VCI dilatata e con scarsa reattività respiratoria, ipertensione polmonare severa, PAPs 75-80 mmHg, TVR 4.2 m/sec ventricolo sinistro ipertrofico, con ridotte dimensioni endocavitari e con normale cinesi globale, EF 58%, dissinergia settale da sovraccarico destro, non versamento pericardico, aneurisma sinistro-convesso del SIA



Impostata terapia diuretica ad alte dosi con modico miglioramento degli scambi respiratori

# Ricovero nel maggio 2015

- Studio doppler transcranico: eseguito dalla finestra trans-temporale, campionando l'arteria cerebrale media sinistra. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto (soluzione fisiologica 9 ml, miscelata con aria 1 ml) da vena periferica del braccio destro, **comparsa precoce, già in condizioni basali, di un numero significativo di hits** (>25, con aspetto "curtain") sovrapposti allo spettro della velocità di flusso dell'arteria cerebrale media sinistra.
- Ecocardiografia transtoracica: sezioni destre dilatate con rigurgito tricuspide moderato (2-3+/4+), VCI dilatata con ridotte escursioni respiratorie, ipertensione polmonare moderata (PAPs 55 mmHg), aneurisma del SIA. Conclusioni: Cuore polmonare cronico con ipertensione polmonare oggi moderata. Aneurisma del SIA + PFO.



## Domanda 1<sub>(ct1)</sub>

### La grave ipossiemia del paziente:

1. Ha fatto sospettare uno shunt poiché non si correggeva neppure con flussi di ossigeno elevati
2. Ha fatto sospettare uno shunt poiché non correlava con il solo dato ecocardiografico di ipertensione polmonare
3. Poneva il forte sospetto di TEP che andava indagata, vista l'angioTC negativa, con una scintigrafia polmonare
4. Ha fatto sospettare uno shunt poiché non erano state evidenziate acuzie a livello del parenchima polmonare che potessero giustificarla, es pneumotorace

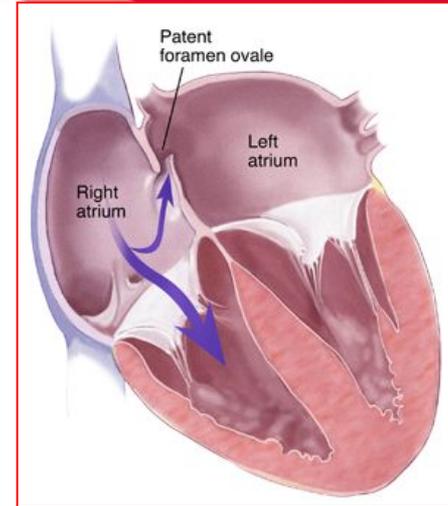


### 3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 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)



Inversione di flusso  
sx → dx



Insufficienza  
respiratoria



# **CASO CLINICO 2**

# Anamnesi

- Uomo, 61 anni
- Non fumatore
- Esposizione professionale a vernici
  
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Adenoma surrenalico
- Carcinoma prostatico sottoposto a tomoterapia nel gennaio 2016
  
- Nel settembre 2013 ricovero per pleurite Dx. Alla TC torace con mdc: presenza di difetti di riempimento di significato embolico a livello dei rami polmonari segmentari per il territorio apico-dorsale del lobo sup dx e in un ramo subsegmentario per il segmento laterale del lobo medio → impostata terapia anticoagulante per circa 6 mesi poi sospesa

# Anamnesi

- A settembre 2015 ricovero per TEP con insufficienza respiratoria. Alla TC torace: piccoli difetti di riempimento bilaterali → non assunta dal paziente terapia anticoagulante al domicilio
- Ecocardio del 12/10/15: Vdx dilatato, TAPSE 17, PAPs 75 mmHg, TVR 4.2 m/sec.
- Accesso in PS a marzo 2016 per dispnea, dolore retrosternale di tipo gravativo e sincope dopo sforzo fisico. Eseguita angio-TC torace: non immagini riferibili a tromboembolia polmonare

## Ricovero maggio 2016

- Giunge in PS per dispnea ed episodio sincopale dopo sforzo fisico
- Ecocardio: significativa dilatazione delle sezioni destre con ventricolo destro ipertrofico e normocinetico (TAPSE 24 mm) e con rigurgito tricuspидale moderato (3+/4+), TRV 4,3 m/sec, VCI dilatata con ridotte escursioni respiratorie, ipertensione polmonare severa, PAPs stimata 90 mmHg, ventricolo sinistro con normali spessori parietali, ridotte dimensioni endocavitarie e con cinesi globale conservata, EF ispettiva 57%, dissinergia settale da sovraccarico destro, lieve falda di versamento pericardico anteriore

## Ricovero maggio 2016

- Impostata terapia diuretica e anticoagulante
- Cateterismo cardiaco dx: ipertensione polmonare di grado moderato di natura pre-capillare con indice cardiaco nettamente ridotto (PAPm 38 mmHg, P wedge 11 mmHg, CI 1,8 l/min/BSA, PVRI 15 woods units/BSA)



**Ipertensione polmonare post-embolica:  
Impostata terapia con riociguat**

## Visita ambulatoriale giugno 2016

- Scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria: mismatch ventilo-perfusivo compatibile con la presenza di patologia tromboembolica, anche pregressa.



### Valutazione per PEA





## Domanda 2<sub>(ct1)</sub>

Se ci fossimo fermati all'angioTC torace negativa:

1. Non sarebbe stato possibile inquadrare ipertensione polmonare come post-embolica con ripercussioni sul trattamento
2. Alla luce dell'anamnesi si poteva comunque ipotizzare una PAH post-embolica
3. Concludendo come PAH idiopatica, qualsiasi terapia per l'ipertensione arteriosa polmonare sarebbe stata comunque efficace
4. Concludendo come PAH idiopatica, la terapia con riociguat avrebbe comunque potuto dare dei vantaggi

# **CASO CLINICO 3**

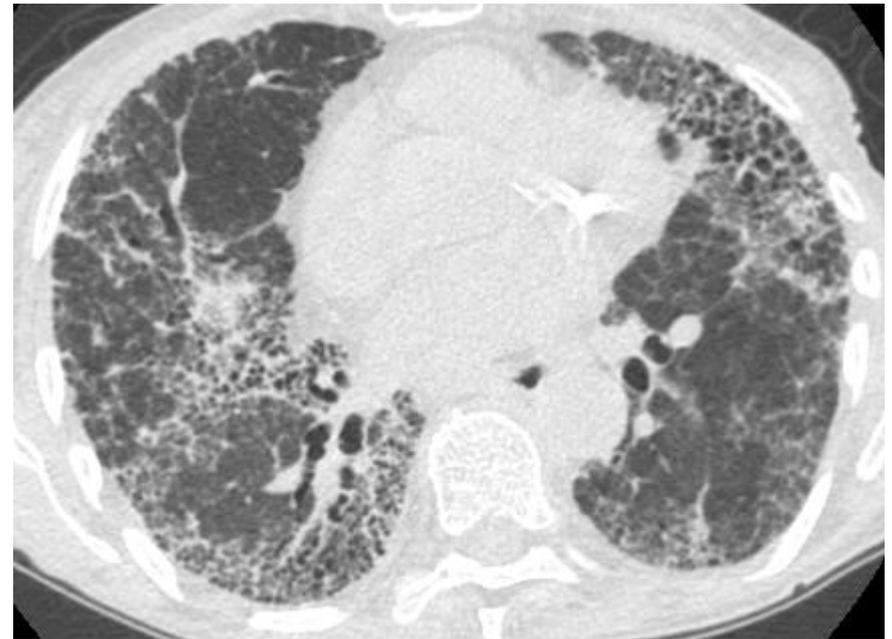
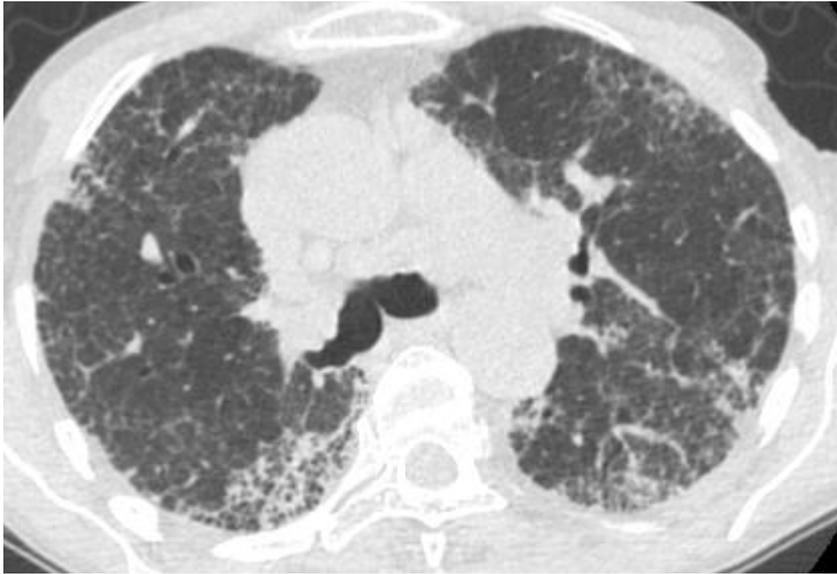
# Anamnesi

- Donna, 70 anni
- Ex sporadica fumatrice
- Nel 1989 diagnosi di artrite reumatoide, pluritrattata negli anni (infliximab, methotrexate, etanercept, sulfasalazina, steroide)
- Nel 2007 comparsa di tosse secca e dispnea con riscontro TC torace di interstiziopatia polmonare
- Negli anni progressivo peggioramento del quadro funzionale e degli scambi respiratori
- Ecocardio sempre nella norma

## Nel 2016

- Ulteriore peggioramento della dispnea con necessità di ossigenoterapia domiciliare
- PFR: deficit restrittivo di grado severo con severa riduzione della DLCO (FVC 0,91 41%; FEV1 0,76 42%; TLC 2,77 61%; DLCO 2,4 12%)
- Ecocardio: ventricolo sinistro nella norma. EF 65%. Insufficienza mitralica degenerativa lieve-moderata (2-3+/4+). Insufficienza tricuspидale lieve-moderata (2-3+/4+). TRV 3,7 m/sec. PAPs stimata 65-70 mmHg. Non versamento pericardico.

- TC torace HR: avanzata della malattia fibrosante con grossolane reticolazioni fibrotiche in associazione a micro lesioni cistiche interessanti prevalentemente le regioni mantellari di entrambi i campi polmonari, senza risparmio degli apici (pattern UIP).



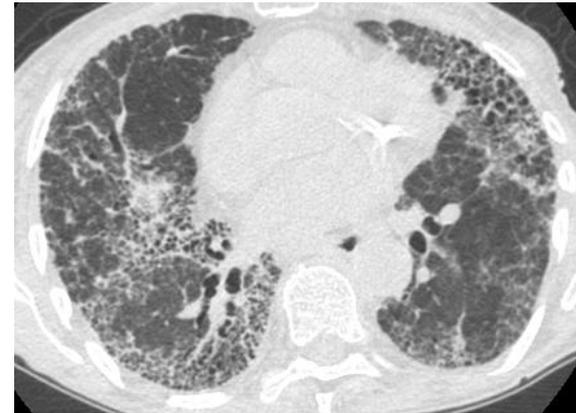


## Domanda 3<sub>(ct1)</sub>

In questa paziente:

1. Anche se il cateterismo cardiaco destro avesse evidenziato un grado severo di ipertensione polmonare, non era comunque indicato un trattamento specifico
2. Il cateterismo cardiaco andava comunque eseguito come screening per eventuale inserimento in lista per trapianto di polmone
3. Se l'interessamento interstiziale fosse stato minore alla TC si poteva valutare l'indicazione a cateterismo cardiaco per impostazione terapeutica
4. Se il danno funzionale in termine di restrizione fosse stato minore si poteva valutare l'indicazione a cateterismo cardiaco per impostazione terapeutica

# IPERTENSIONE POLMONARE



## 1. Pulmonary arterial hypertension

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
  - 1.2.1 BMPR2 mutation
  - 1.2.2 Other mutations
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with:
  - 1.4.1 Connective tissue disease
  - 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
  - 1.4.5 Schistosomiasis

## 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)

Cateterismo cardiaco e terapia

Solo follow-up e terapia della patologia si base

# **CASO CLINICO 4**

# Anamnesi

- Donna, 64 anni
- Ex fumatrice dal 2007 (30 p/y)
  
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Dislipidemia
- Diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali
  
- Nel 2007 PTCA per IMA
- All'ecocardio riscontro di DIA tipo ostium secundum condizionante ipertensione polmonare

# Anamnesi

- Inoltre affetta da BPCO: alle ultime PFR deficit ostruttivo di grado severo (FVC 1.24-53%; FEV1 = 0.57-30%; FEV1/SVC 36%; DLCO 11.3-55%)
- CCdx del 2013: PAP 45/31/35,6 mmHg, P wedge 13 mmHg, CI 2.95, PVRi 6.99
- CCdx del 2015: PAP 44/30/34 mmHg, P wedge 14 mmHg, CI 4.12, PVRi 4.04
- Terapia: ambrisentan 10 mg, tadalafil 20 mg 2 cp die, terapia diuretica, ossigenoterapia



## Domanda 4<sub>(ct1)</sub>

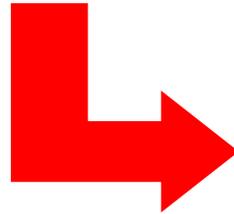
### La presenza di BPCO:

1. Non influisce sulla diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare gruppo 1 e quindi sulla terapia
2. Dovrebbe essere un criterio di esclusione al trattamento poiché l'ipertensione polmonare rientra nel gruppo 3
3. Non influisce sulla diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare gruppo 1, ma sulla terapia poiché aggrava l'ipossiemia della paziente
4. Essendo di grado severo potrebbe aggravare l'ipossiemia della paziente

# IPERTENSIONE POLMONARE

## 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 disease (Table 6) 
  - I.4.5 Schistosomiasis



## 1. Eisenmenger's syndrome

Includes all large intra- and extra-cardiac defects which begin as systemic-to-pulmonary shunts and progress with time to severe elevation of PVR and to reversal (pulmonary-to-systemic) or bidirectional shunting; cyanosis, secondary erythrocytosis, and multiple organ involvement are usually present.

## 2. PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts

- Correctable<sup>a</sup>
- Non-correctable

Includes moderate to large defects; PVR is mildly to moderately increased, systemic-to-pulmonary shunting is still prevalent, whereas cyanosis at rest is not a feature.

## 3. PAH with small/coincidental defects<sup>b</sup>

Marked elevation in PVR in the presence of small cardiac defects (usually ventricular septal defects <1 cm and atrial septal defects <2 cm of effective diameter assessed by echo), which themselves do not account for the development of elevated PVR; the clinical picture is very similar to idiopathic PAH. Closing the defects is contra-indicated.

## 4. PAH after defect correction

Congenital heart disease is repaired, but PAH either persists immediately after correction or recurs/develops months or years after correction in the absence of significant postoperative haemodynamic lesions.

# IPERTENSIONE POLMONARE

## 1. Pulmonary arterial hypertension

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
  - 1.2.1 BMPR2 mutation
  - 1.2.2 Other mutations
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with:
  - 1.4.1 Connective tissue disease
  - 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) ←
  - 1.4.5 Schistosomiasis

Cateterismo cardiaco e terapia specifica (ambrisetan e tadalafil)

## 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)

Solo follow-up e terapia della patologia di base

# **CASO CLINICO 5**

## In PS

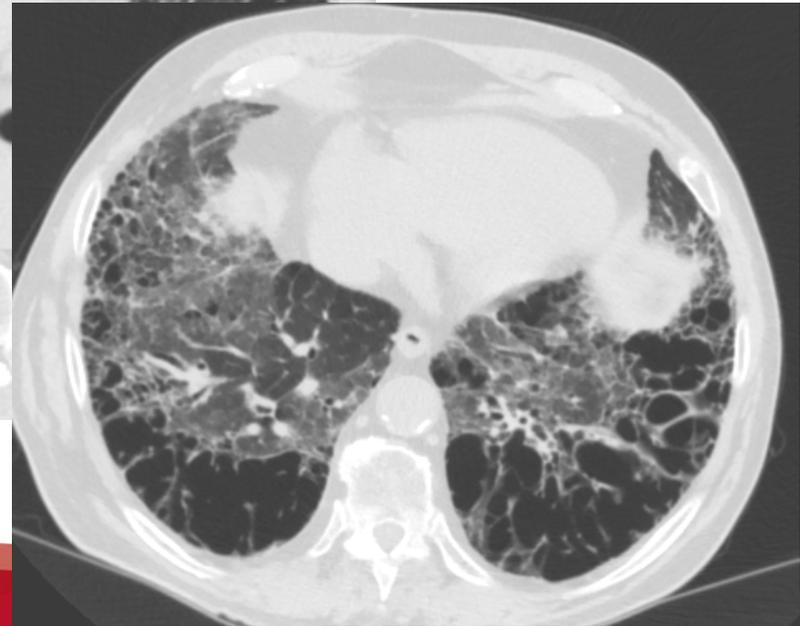
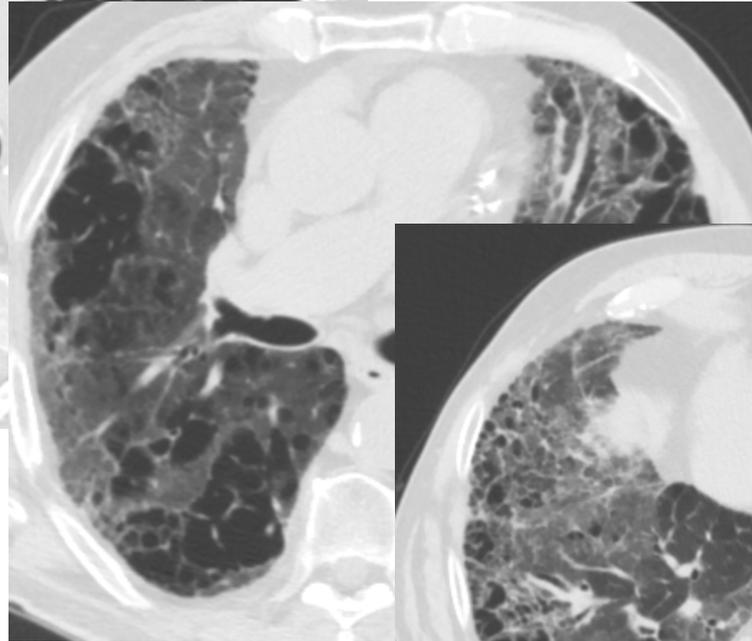
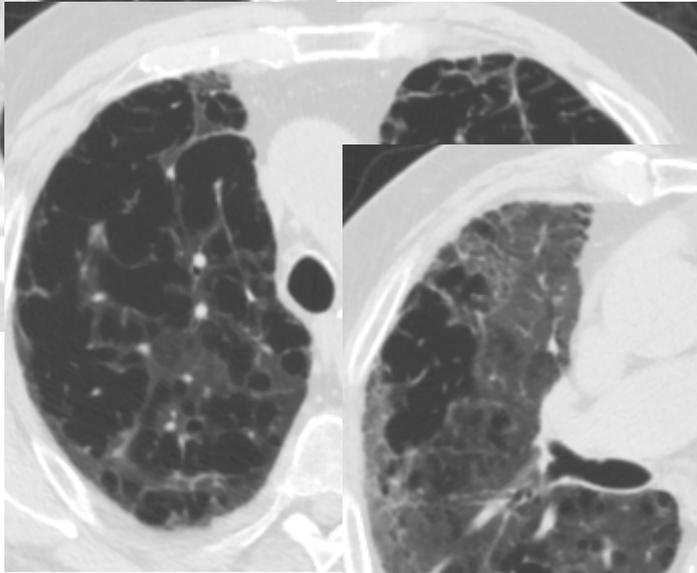
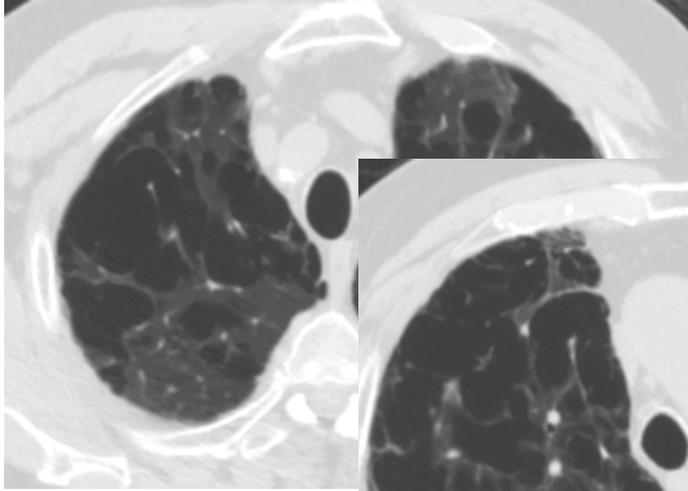
- Uomo, 73 anni, ex forte fumatore
- Giunge in PS in codice rosso per grave desaturazione (all'EGA in RV 15 L/min: pH 7.46, pCO<sub>2</sub> 37 mmHg, pO<sub>2</sub> 38 mmHg)
- Edemi declivi e quadro polmonare auscultatorio e radiologico compatibile con scompenso cardiaco
- Ecocardio: significativa dilatazione delle sezioni destre con ventricolo destro normocinetico e con rigurgito tricuspide moderato-severo (3-4+/4+). VCI dilatata con pressochè assenti escursioni respiratorie. Ipertensione polmonare severa, PAPs 85 mmHg. TRV 4.2 m/s. Sezioni cardiache di sinistra di dimensioni endocavitarie significativamente ridotte. Ventricolo sinistro con appiattimento diastolico del SIV da sovraccarico destro e con cinesi globale conservata.  
**Conclusioni:** Quadro ecocardiografico diagnostico di cuore polmonare cronico scompensato con ipertensione polmonare severa.

# Anamnesi

- Nota BPCO enfisematosa dal 2014 in OTLT domiciliare
- Riscontro di ipertensione polmonare sottoposta a cateterismo cardiaco destro: diagnosi di ipertensione polmonare primitiva per cui veniva impostata terapia con sildenafil
- Negli ultimi due anni frequenti ricoveri per scompenso cardiaco con progressivo peggioramento degli scambi respiratori e necessità di ossigeno ad alti flussi al domicilio (10 L/min negli ultimi mesi)

# Anamnesi

- TC torace: negativa per TEP.

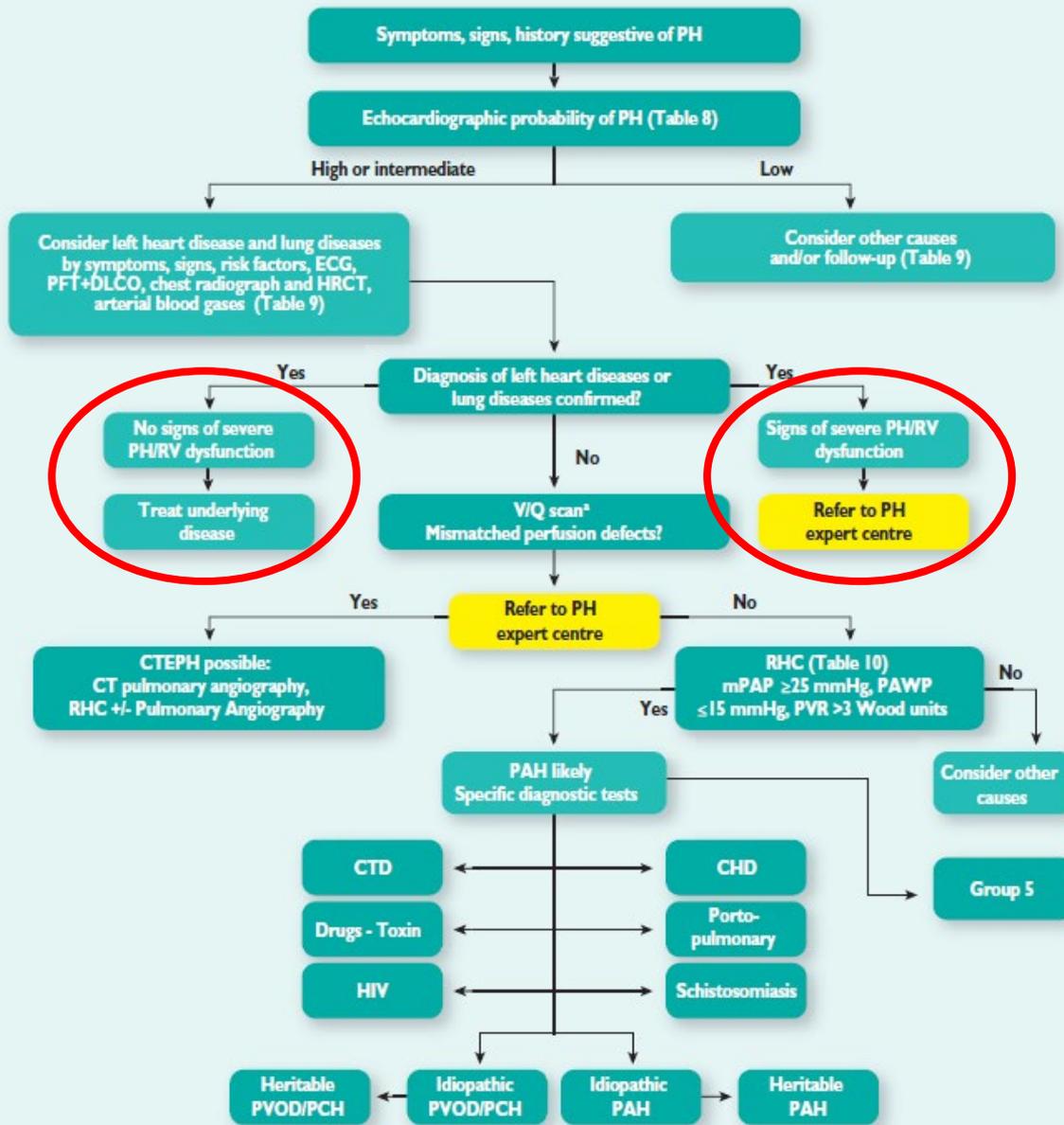




## Domanda 5<sub>(ct1)</sub>

La diagnosi di ipertensione polmonare primitiva poteva essere formulata:

1. Sulla base del cateterismo cardiaco destro
2. Qualora, in assenza di altre cause, l'enfisema fosse stato di minima entità rispetto al dato emodinamico
3. Qualora, in assenza di TEP, l'enfisema fosse stato di minima entità rispetto al dato emodinamico
4. Qualora non ci fosse stato né l'enfisema né altre cause



Severa ipertensione polmonare secondaria al grave quadro di enfisema polmonare: nessuna indicazione terapeutica specifica

# **CASO CLINICO 6**

# Anamnesi

- Donna, 67 anni
- Non fumatrice
- Sclerodermia (varante CREST) nota dall'età di 50 anni
- Da tempo lamenta dispnea da sforzo
- Nel 2017 viene sottoposta a:
  - TC torace: strie fibrotiche con bronchiectasie in esiti a dx. Ispessimento dei setti interlobulari bilateralmente. Linfonodi mediastinici.
  - PFR: FVC 1.81 (91%), FEV1 1.48 (90%), TLC 3.51 (88%), DLCO 42%.
  - ecocardio: PAPs 65-70 mmHg, lieve IM.
  - scintigrafia polmonare negativa per TEP.

# Anamnesi

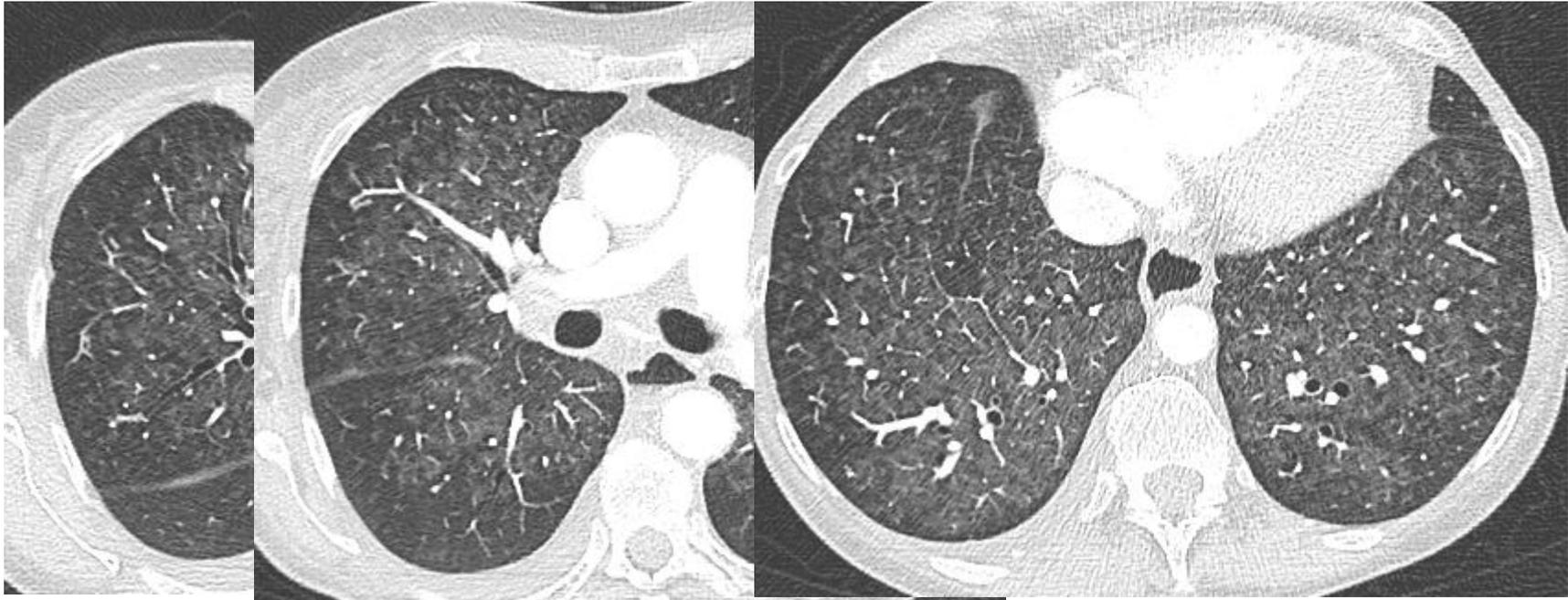
- Ccdx (02/18): PAPs 54/23/33 mmHg,  
P wedge 7 mmHg,  
CI 3.3,  
RVP 3.4

Ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia



**Impostata terapia con macitentan e tadalafil (sospesa dopo pochi giorni per netto peggioramento della dispnea!!!)**

# Anamnesi



- Segni di edema interstiziale cronico:  
diffuse opacità a vetro smerigliato a distribuzione centrolobulare  
ispessimento dei setti interlobulari
- Linfadenomegalie
- Versamento pleurico

## 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 disease (Table 6)
  - I.4.5 Schistosomiasis

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

- I'.1 Idiopathic
- I'.2 Heritable
  - I'.2.1 EIF2AK4 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

Patients with PVOD/PCH should be managed only in centres with extensive experience in PH due to the risk of lung oedema after the initiation of PAH therapy

**Ila**

**C**