



Pneumologi in azione  
nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

# Paziente con PAH associata a malattia del tessuto connettivo

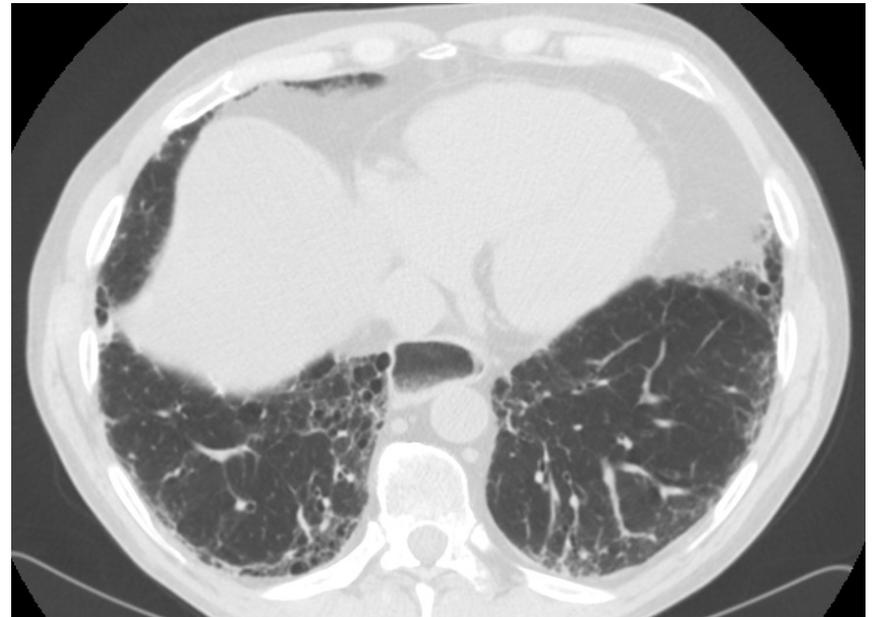
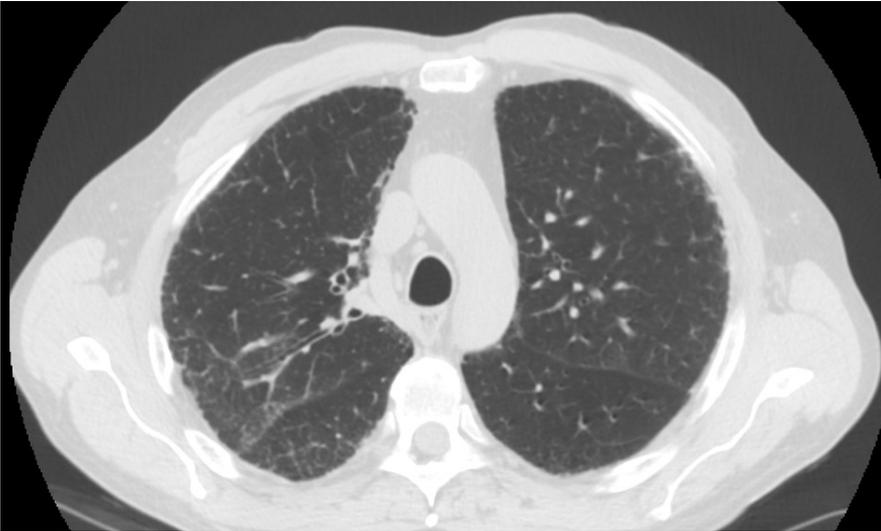
*Francesca Luisi*

# Anamnesi

- Uomo, 67 anni
  - Ex fumatore (5-6 sigarette die fino a circa 25 anni fa)
  - Non esposizioni professionali
  - Allergia ad ambrosia con manifestazioni rinitiche
- 
- Esofagite da reflusso in ernia jatale per cui assume da anni PPI
  - Poliposi del colon per cui esegue regolari controlli endoscopici
  - A 61 anni diagnosi di OSAS per cui è in terapia con c-PAP

# Anamnesi

- Riferisce da diversi anni fenomeno di Raynaud
- Ad agosto 2008, per dispnea da sforzo, eseguito rx torace e quindi HRTC torace: “iniziale reticolazione basale subpleurica”



# Ricovero Aprile 2009

- PFR: deficit ostruttivo lieve con moderata riduzione della DLCO (58%)
- EGA in aa: pH 7.42, pCO<sub>2</sub> 38.4, pO<sub>2</sub> 87, Sat.O<sub>2</sub> 96%
- Test del cammino in aa: percorsi 550 m. Sat.O<sub>2</sub> 96% → 92%
- Esami ematici: nella norma tranne ANA 1:640
- Test di Shirmer: francamente positivo per sindrome secca
- FBS: linfocitosi su BAL con rapporto CD4/CD8 <1. Esami citologico, microbiologico, PCR per BK negativi
- Ecocardio: nella norma.
- MOC: nella norma.
- Eco addome: nella norma.
- Rx vie digerenti: esofago regolare con pareti dotate di attività peristaltica assai scarsa ed atteggiamento nettamente ipototonico
- Rx mani: segni di iniziale artrosi a carico delle articolazioni interfalangee distali

## **Ricovero Aprile 2009**

Diagnosi di dimissione: “**polmonite interstiziale in corso di connettivopatia**”

Alla valutazione reumatologica: **sclerodermia variante limitata**  
(capillaroscopia positiva per pattern sclerodermico)



### **TERAPIA:**

Prednisone + Azatioprina + infusioni mensili di iloprost

**Dopo tre mesi...**



Comparsa di **CELLULITE BOLLOSA EMORRAGICA** da azatioprina



Prosegue con prednisone 10 mg die + infusioni di iloprost

# Monitoraggio nel tempo

- Dal 2009 al 2012 regolari controlli di follow-up con sostanziale stabilità di PFR, test del cammino, HRTC torace ed ecocardio
- Non più controlli per più di un anno
- Giunge nel giugno 2014 lamentando dispnea in netto peggioramento

# Rivalutazione funzionale

- EGA in aa: pH 7.46, pCO<sub>2</sub> 37.4, pO<sub>2</sub> 72, Sat.O<sub>2</sub> 95.4%
- Test del cammino in aa: percorsi 500 m. Sat.O<sub>2</sub> 96% → 86%

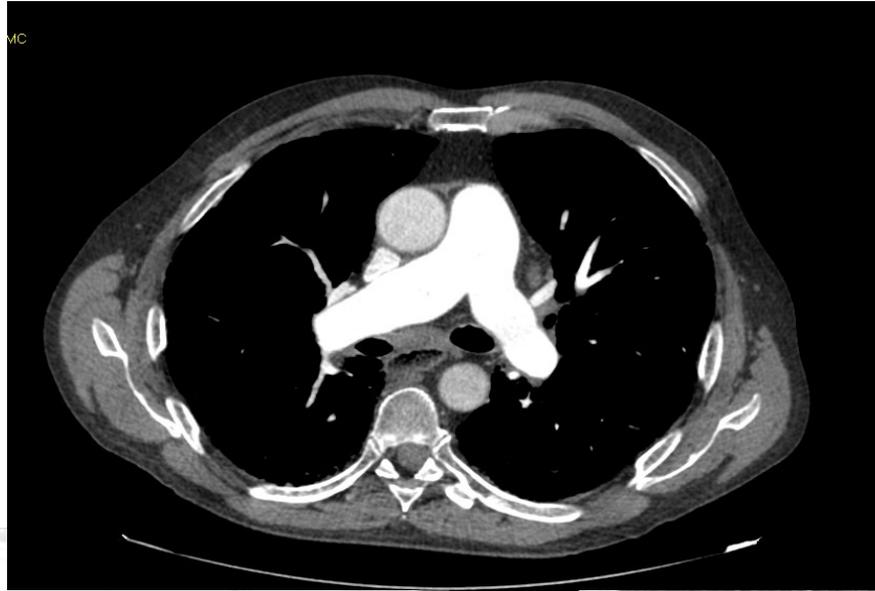
		Ref	Pre Meas	Pre % Ref
<b>Spirometry</b>				
VC	Litri	4.54	3.84	85
FVC	Litri	4.37	3.84	88
FEV1	Litri	3.38	2.96	87
FEV1/FVC	%	75	77	
FEV1/SVC	%		77	
PEF	L/sec	8.43	9.26	110
FEF25-75%	L/sec	3.37	2.43	72
FEF25%	L/sec	7.50	6.46	86
FEF50%	L/sec	4.46	3.22	72
FEF75%	L/sec	1.67	1.15	69
<b>Lung Volumes</b>				
TLC	Litri	7.38	6.85	93
RV	Litri	2.59	3.01	116
RV/TLC	%	40	44	
FRC PL	Litri	3.74	3.93	105
FRC N2	Litri	3.74		
Raw	cmH <sub>2</sub> O/L/sec	<2.24	1.85	
sRaw	cmH <sub>2</sub> O/L/s/L		9.78	
<b>Diffusion</b>				
DLCO	mL/mmHg/min	29.1	10.0	34
DL Adj	mL/mmHg/min	29.1	10.0	34
DLCO/VA	mL/mHg/min/L	3.94	2.00	51
DL/VA Adj	mL/mHg/min/L	3.94	2.00	51
VA	Litri	7.38	5.01	68

## Ricovero Giugno 2014

- Esami ematici nella norma, BNP 106 pg/mL, DDimero 740 ng/mL
- ECG: RS, segni di sovraccarico destro
- Eco addome: ndp
- Ecocardio: moderata dilatazione delle sezioni destre con ventricolo destro ipertrofico e normocinetico (TAPSE 20 mm). IT lieve. VCI nei limiti. Ipertensione polmonare moderata, PAPs 55 mmHg. TVR 3.5 m/sec. VSx ipertrofico, con ridotte dimensioni endocavitarie e con normali indici di funzione sistolica. Atrio sx lievemente ingrandito. Aneurisma sinistroconvesso fisso del setto interatriale

# Ricovero Giugno 2014

- TC torace angio e HR:



## Ricovero Giugno 2014

- Cateterismo cardiaco destro: PAPm 43 mmHg  
P Wedge 13 mmHg  
P atriale dx 11 mmHg  
CI 2.41 L/min/m<sup>2</sup>  
PVR 11.6 WU  
SvO<sub>2</sub> 70.6%

**Ipertensione polmonare precapillare di grado severo con incremento delle resistenze vascolari e riduzione dell'indice cardiaco**

## Il test di vasoreattività:

- Non andava eseguito in quanto si tratta di un caso di ipertensione arteriosa polmonare
- Non andava eseguito poiché questa categoria di pazienti non risponde a tale test
- Non andava eseguito poiché questa categoria di pazienti non risponde comunque alla terapia con calcio-antagonisti
- Si poteva eseguire perché l'indice cardiaco non era severamente depresso

## Il test di vasoreattività:

- Non andava eseguito in quanto si tratta di un caso di ipertensione arteriosa polmonare (0 punti)
- Non andava eseguito poiché questa categoria di pazienti non risponde a tale test (4 punti)
- Non andava eseguito poiché questa categoria di pazienti non risponde comunque alla terapia con calcio-antagonisti (6 punti)
- Si poteva eseguire perché l'indice cardiaco non era severamente depresso (3 punti)

# Ricovero Giugno 2014

Diagnosi di dimissione: “Ipertensione arteriosa polmonare severa in sclerodermia variante limitata con interessamento interstiziale polmonare e OSAS”



## TERAPIA:

- OTLT
- Terapia diuretica
- Bosentan 125 mg 1 cp due volte die

# Ricovero Giugno 2014

**Table 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension**

Determinants of prognosis <sup>a</sup> (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	<del>Absent</del>	Absent	Present
Progression of symptoms	No	<del>Slow</del>	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope <sup>b</sup>	Repeated syncope <sup>c</sup>
WHO functional class	<del>I, II</del>	III	IV
6MWD	<del>&gt;400 m</del>	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO <sub>2</sub> >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44.9	Peak VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	<del>BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l</del>	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	<del>RA area &lt;18 cm<sup>2</sup> No pericardial effusion</del>	RA area 18–26 cm <sup>2</sup> No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm <sup>2</sup> Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	<del>RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.5 l/min/m<sup>2</sup> SvO<sub>2</sub> 60–65%</del>	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

## Successivamente...

- A novembre 2014 sospesa terapia con bosentan per significativo rialzo dei valori di transaminasi
- Alla normalizzazione, introdotta terapia con macitentan 10 mg 1 cp die

## Si poteva anche pensare di sostituire bosentan con ambrisentan?

- Sì, poiché vi è minor incidenza di danno epatico con ambrisentan
- Sì, vista la presenza di interstiziopatia (studio ARTEMIS\_IPF)
- No, vista la presenza di interstiziopatia (studio ARTEMIS\_IPF)
- No, poiché tutti i farmaci di questa categoria possono dare danno epatico

## Si poteva anche pensare di sostituire bosentan con ambrisentan?

- Sì, poiché vi è minor incidenza di danno epatico con ambrisentan (4 punti)
- Sì, vista la presenza di interstiziopatia (studio ARTEMIS\_IPF) (0 punti)
- No, vista la presenza di interstiziopatia (studio ARTEMIS\_IPF) (6 punti)
- No, poiché tutti i farmaci di questa categoria possono dare danno epatico (3 punti)

## Successivamente...

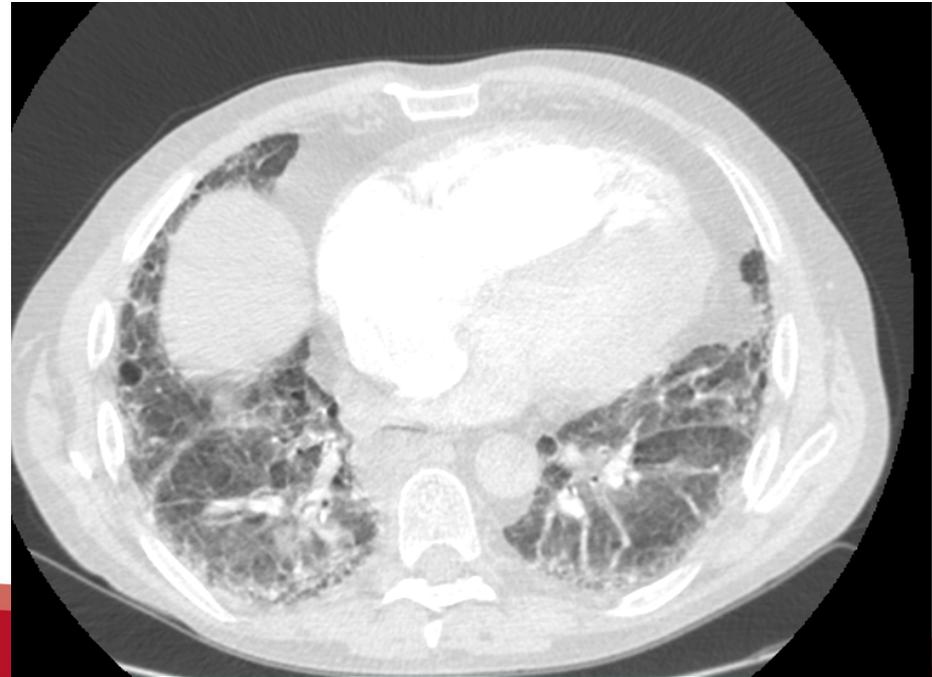
- A novembre 2014 sospesa terapia con bosentan per significativo rialzo dei valori di transaminasi
- Alla normalizzazione, introdotta terapia con macitentan 10 mg 1 cp die
- A febbraio 2015 TVP bilaterale → rivaroxaban
- Alla valutazione ambulatoriale successiva riferisce peggioramento della dispnea:
  - EGA in aa: pH 7.44, pCO<sub>2</sub> 36.4, pO<sub>2</sub> 65.6, Sat.O<sub>2</sub> 93.6%
  - Test del cammino in O<sub>2</sub> 4 L/min: percorsi 300m. Sat.O<sub>2</sub> 99% → 86%

## Ricovero Aprile 2015

- Esami ematici: AST 38 U/L, ALT 58 U/L, DDimero 584 ng/mL, BNP 382 pg/mL
- Ecocardio: significativa dilatazione delle sezioni destre con ventricolo destro ipertrofico e moderatamente ipocinetico. IT moderata (3+/4+). VCI dilatata, con ridotte escursioni respiratorie. Ipertensione polmonare severa, PAPs 75-80 mmHg. TVR 3.7 m/sec. Ventricolo sinistro lievemente ipertrofico, con ridotte dimensioni endocavitarie e con cinesi globale normale. Dissinergia settale da sovraccarico destro, con evidente conformazione "a D" del ventricolo sinistro Scollamento pericardico diffuso. Aneurisma sinistro-convesso fisso del setto interatriale.

## Ricovero Aprile 2015

- TC torace:



# Ricovero Aprile 2015

Scompenso cardiaco in ipertensione polmonare



Impostata terapia diuretica ev con normalizzazione degli esami ematici, calo ponderale di 6 kg e miglioramento del quadro emogasanalitico e riposo (pO<sub>2</sub> 59 → 65.6 mmHg)

## Ricovero Aprile 2015

- Cateterismo cardiaco destro: PAPm 38 mmHg  
P Wedge 10 mmHg  
P atriale dx 6 mmHg  
CI 1.66 L/min/m<sup>2</sup>  
PVR 16.77 WU  
SvO<sub>2</sub> 65.6%

**Iperensione polmonare precapillare di grado severo con peggioramento delle resistenze vascolari e dell'indice cardiaco**

## Il cateterismo cardiaco dx:

- dimostra che la PAH è in peggioramento perché l'IC è più ridotto e le resistenze sono aumentate
- dimostra che la PAH è in peggioramento perché la PAPm è aumentata
- dimostra che il peggioramento dei dati emodinamici è causato dalla fase di scompenso poiché la P atriale destra è elevata
- dimostra che la P atriale destra non è elevata e quindi non vi è una fase di scompenso che peggiora la PAPm

## Il cateterismo cardiaco dx:

- dimostra che la PAH è in peggioramento perché l'IC è più ridotto e le resistenze sono aumentate (6 punti)
- dimostra che la PAH è in peggioramento perché la PAPm è aumentata (3 punti)
- dimostra che il peggioramento dei dati emodinamici è causato dalla fase di scompenso poiché la P atriale destra è elevata (0 punti)
- dimostra che la P atriale destra non è elevata e quindi non vi è una fase di scompenso che peggiora la PAPm (4 punti)

## Ricovero Aprile 2015

### TERAPIA:

- Macitentan 10 mg 1 cp die
- Tadalafil 20 mg 2 cp die
- Prednisone 5 mg 1 cp + ½ al mattino
- Furosemide 25 mg 1 cp + ½ cp la mattina
- Kanrenone 50 mg 1 cp il pomeriggio
- Omeprazolo 20 mg die
- Riveroxaban 15 mg 1 cp x2

## Rivalutazione Ottobre 2016

	Aprile 2015	Ottobre 2016
<b>WHO</b>	III	II
<b>6MWT</b>	300m	450m
<b>BNP</b>	153 pg/mL	92 pg/mL
<b>ecocardio</b>	PAPs 75-80 mmHg TVR 3.7 m/sec	PAPs 60-65 mmHg TVR 3.5 m/sec
<b>CCDx</b>	PAPm 38 mmHg RAP 6 mmHg CI 1.66 L/min/m <sup>2</sup> PVR 16.77 WU	PAPm 24.6 mmHg RAP 6 mmHg CI 2.52 L/min/m <sup>2</sup> PVR 8.62 WU

## Rivalutazione ottobre 2017

	Aprile 2015	Ottobre 2016	Ottobre 2017
<b>WHO</b>	III	II	II
<b>6MWT</b>	300m	450m	450m
<b>BNP</b>	153 pg/mL	92 pg/mL	97 pg/mL
<b>ecocardio</b>	PAPs 75-80 mmHg TVR 3.7 m/sec	PAPs 60-65 mmHg TVR 3.5 m/sec	PAPs 50 mmHg TVR 3.18 m/sec
<b>CCDx</b>	PAPm 38 mmHg RAP 6 mmHg CI 1.66 L/min/m <sup>2</sup> PVR 16.77 WU	PAPm 24.6 mmHg RAP 6 mmHg CI 2.52 L/min/m <sup>2</sup> PVR 8.62 WU	PAPm 26.2 mmHg RAP 8 mmHg CI 2.67 L/min/m <sup>2</sup> PVR 4.47 WU

# Ricovero Marzo 2018

	Aprile 2015	Ottobre 2016	Ottobre 2017	Marzo 2018
<b>WHO</b>	III	II	II	III
<b>6MWT</b>	300m	450m	450m	150m
<b>BNP</b>	153 pg/mL	92 pg/mL	97 pg/mL	133 pg/mL
<b>ecocardio</b>	PAPs 75-80 mmHg TVR 3.7 m/sec	PAPs 60-65 mmHg TVR 3.5 m/sec	PAPs 50 mmHg TVR 3.18 m/sec	PAPs 85 mmHg TVR 4.2 m/sec
<b>CCDx</b>	PAPm 38 mmHg RAP 6 mmHg CI 1.66 L/min/m <sup>2</sup> PVR 16.77 WU	PAPm 24.6 mmHg RAP 6 mmHg CI 2.52 L/min/m <sup>2</sup> PVR 8.62 WU	PAPm 26.2 mmHg RAP 8 mmHg CI 2.67 L/min/m <sup>2</sup> PVR 4.47 WU	PAPm 35.6 mmHg RAP 11 mmHg CI 2.18 L/min/m <sup>2</sup> PVR 6.5 WU

# Ricovero Marzo 2018

## TERAPIA:

- Macitentan 10 mg 1 cp die
- Tadalafil 20 mg 2 cp die
- Prednisone 5 mg 1 cp + ½ al mattino
- Furosemide 25 mg 1 cp + ½ cp la mattina
- Kanrenone 50 mg 1 cp il pomeriggio
- Omeprazolo 20 mg die
- Riveroxaban 15 mg 1 cp x2
- O2 6 l/min da sforzo, 1 l/min di notte
- **Introdotta terapia con selexipag 200 mg 1 cp due volte die da titolare**

## Rivalutazione Agosto 2018

- Raggiunto il dosaggio di selexipag 800 mg 1 cp due volte die
- 6MWT in O2 6 l/min: percorsi 300m, sat.O2 99% → 92%
- BNP 105 pg/mL
- PFR invariate con DLCO 25% (stabile)
- Ecocardio: PAPs 55-60 mmHg, TVR 3.8 m/sec
- CCdx .....???