



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
Dipartimento di
Medicina Clinica e Sperimentale



Azienda Ospedaliero-Universitaria
"POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE"

CORSO DI ALTA FORMAZIONE IN PNEUMOLOGIA



Catania, 18 – 20 Giugno 2015

*Complesso Aule Facoltà di Medicina e Chirurgia
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania*

SESSIONE IV

LA PNEUMOLOGIA NELLA PRATICA CLINICA

L'IPERTENSIONE POLMONARE, QUANDO E COME DIAGNOSTICARLA

Sergio Harari

Catania, 18 - 20 Giugno 2015

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Authors/Task Force Members: Nazzareno Galiè (Chairperson) (Italy)*; Marius M. Hoeper (Germany); Marc Humbert (France); Adam Torbicki (Poland); Jean-Luc Vachiery (France); Joan Albert Barbera (Spain); Maurice Beghetti (Switzerland); Paul Corris (UK); Sean Gaine (Ireland); J. Simon Gibbs (UK); Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain); Guillaume Jondeau (France); Walter Klepetko (Austria); Christian Opitz (Germany); Andrew Peacock (UK); Lewis Rubin (USA); Michael Zellweger (Switzerland); Gerald Simonneau (France)

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>

Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension

Marius M. Hoeper, MD,* Harm Jan Bogaard, MD,† Robin Condliffe, MD,‡ Robert Frantz, MD,§
Dinesh Khanna, MD,|| Marcin Kurzyna, MD,¶ David Langleben, MD,# Alessandra Manes, MD,**
Toru Satoh, MD,†† Fernando Torres, MD,‡‡ Martin R. Wilkins, MD,§§ David B. Badesch, MD||||

*Hannover, Germany; Amsterdam, the Netherlands; Sheffield and London, United Kingdom;
Rochester, Minnesota; Ann Arbor, Michigan; Warsaw, Poland; Montreal, Quebec, Canada; Bologna, Italy;
Tokyo, Japan; Dallas, Texas; and Denver, Colorado*

✓ L'ipertensione polmonare è una condizione emodinamica e fisiopatologica definita come aumento dei valori di **PAPm ≥ 25 mmHg** a riposo documentato mediante cateterismo cardiaco destro.

✓ Non ci sono ancora sufficienti dati per introdurre il termine di IP **"borderline"** per i pazienti con PAPm tra 21 e 24 mmHg.

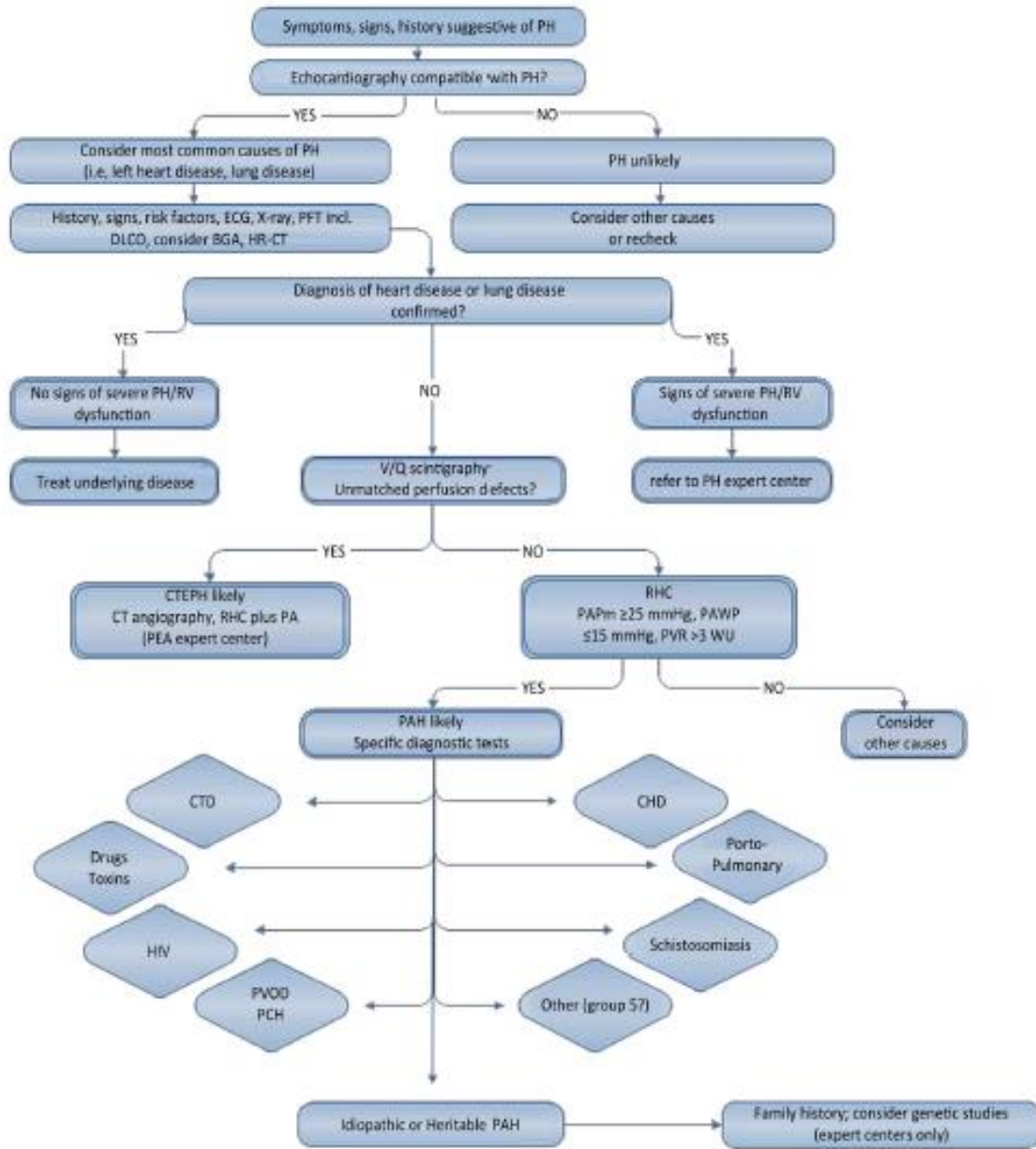
✓ La definizione di IP **da sforzo** basata sul riscontro di valori di PAP media >30 mmHg al cateterismo cardiaco destro non è confermata dai dati pubblicati.

✓ **L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)** è definita dalla presenza di una IP pre-capillare con una pressione di incuneamento di fine espirazione (PAWP) ≤ 15 mmHg e resistenze vascolari polmonari (PVR) > 3 Unità Wood

Table 1**Updated Classification of Pulmonary Hypertension***

1. Pulmonary arterial hypertension
 - 1.1 Idiopathic PAH
 - 1.2 Heritable PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Unknown
 - 1.3 Drug and toxin induced
 - 1.4 Associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart diseases
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
- 1'' Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
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
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
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms
 - 5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, 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: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

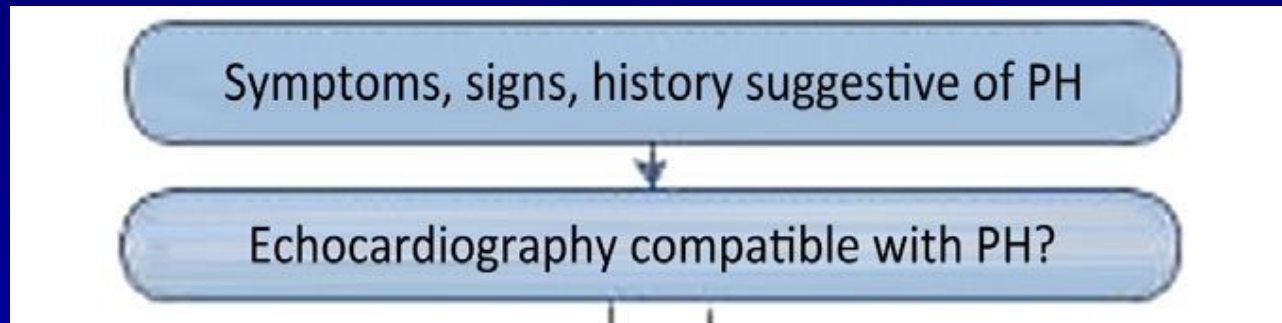
Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D34-41.



(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 funzionale ed emodinamica del paziente

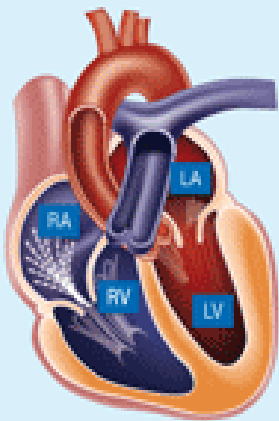


"PH/PAH should be suspected in any patient with otherwise unexplained dyspnea on exertion, syncope, and/or signs of right ventricular dysfunction. Transthoracic echocardiography continues to be the most important noninvasive screening tool to assess the possibility of PH, but RHC remains mandatory to establish the diagnosis"

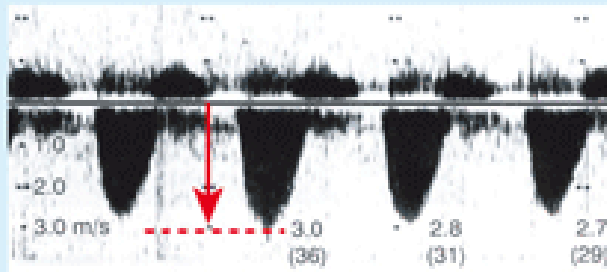
ECOCARDIOGRAFIA

- ✓ La stima della PAP si ottiene attraverso la misura della velocità massima del flusso di rigurgito tricuspidale
- ✓ Non sempre accurata: sottostima per allineamento sub ottimale del Doppler e sovrastima se lettura erranea delle velocità del getto

Echocardiography in PAH



Tricuspid regurgitation (TR)



TR jet velocity (v)

Syst PAP= Right Ventricular Systolic Pressure

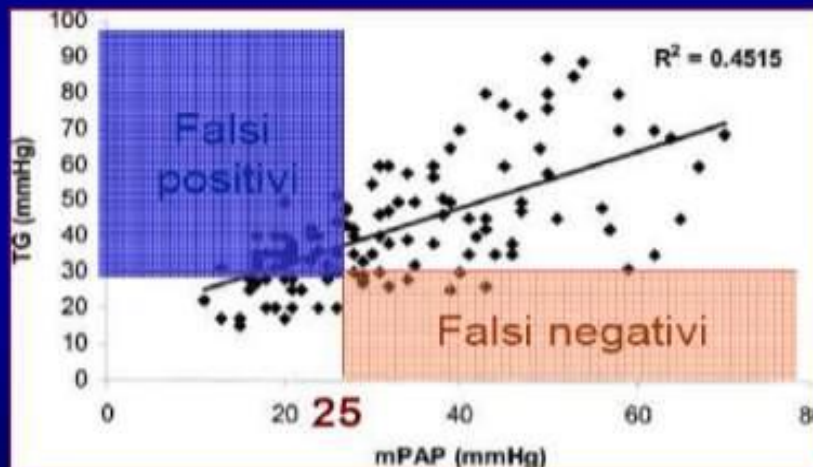
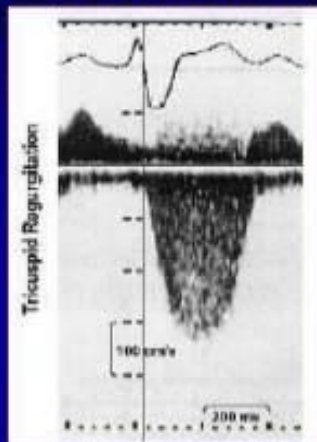
(in absence of pulmonary outflow obstruction)

$$RVSP = 4v^2 + RAP^*$$

$$\Delta P = 4 \times V^2$$

$$PAPs = (4 \times V^2) + PAD$$

Relazione tra gradiente tricuspидale al Doppler e pressione polmonare media cruenta



Echo TG threshold (mmHg)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
< 30 vs ≥ 30	88	42	73	57
< 35 vs ≥ 35	75	66	85	50
< 40 vs ≥ 40	58	87	92	44
< 45 vs ≥ 45	47	97	98	41

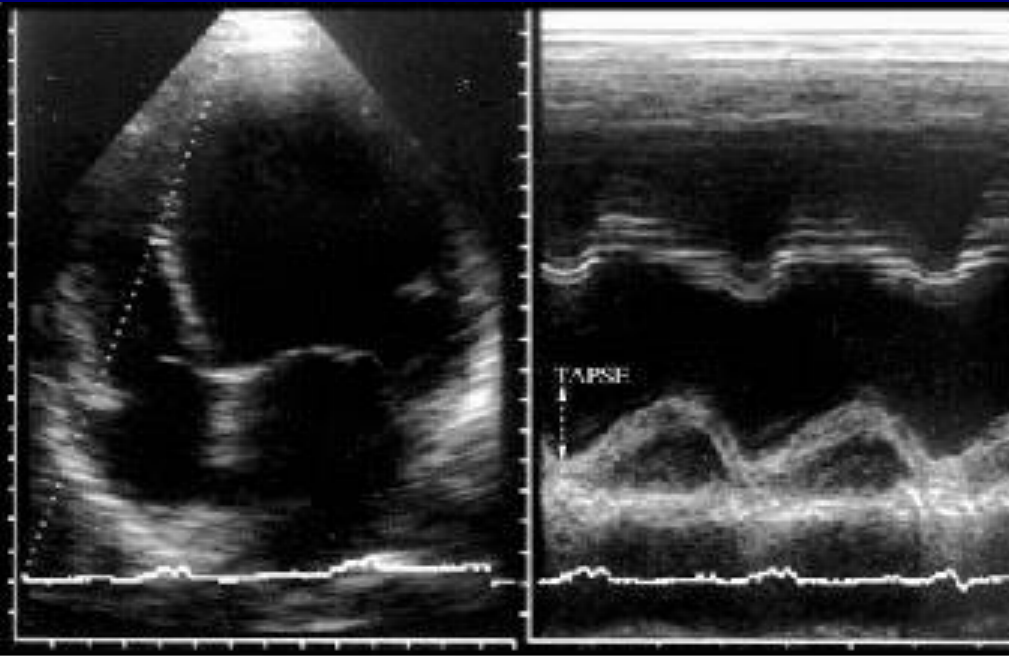
Mukerjee D et al.
Rheumatology
2004;43:461-466

ECOCARDIOGRAFIA

- ✓ La sola pressione polmonare non riflette l'impegno emodinamico dell'IAP (l'ecografia non consente valutazioni di CI e PVR)
- ✓ La severità della malattia può trasparire, in eco, solo da una valutazione combinata di pressione polmonare e funzione ventricolare destra:
 - escursione sistolica anello tricuspidalico (TAPSE)
 - incremento dimensioni atrio e vent. dx
 - incremento spessore di parete ventr. dx
 - indice di Tei
 - movimento paradosso del SIV
 - diametro arteria polmonare
 - ipocinesia ventricolo destro
 - versamento pericardico

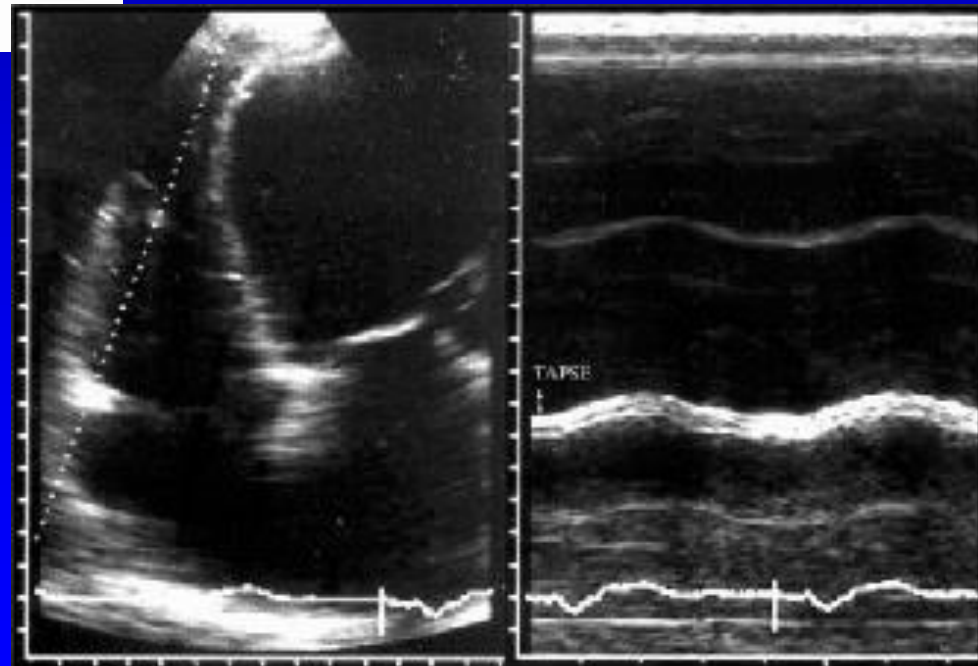


Escursione
dell'anello
tricuspидale come
indice di funzione
sistolica del
ventricolo destro
(TAPSE)



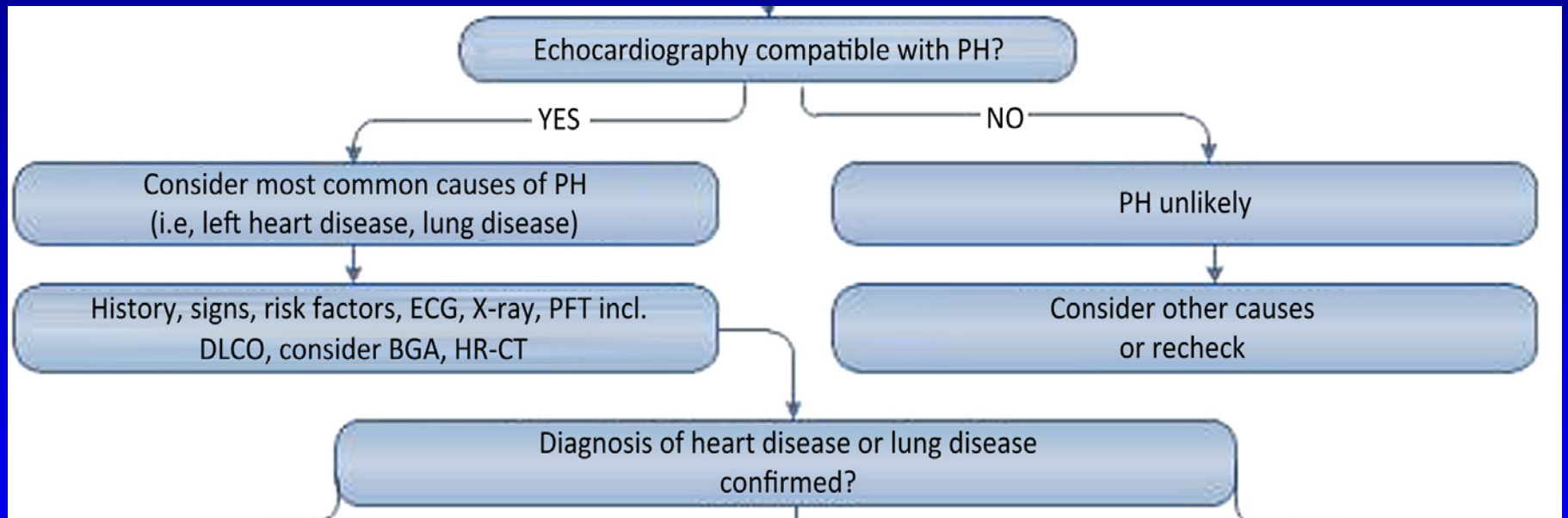
Normal TAPSE

si ottiene posizionando
il cursore M-mode sulla
porzione laterale
dell'anello tricuspидale:
questo movimento
riflette l'accorciamento
apice-base del VD in
sistole.



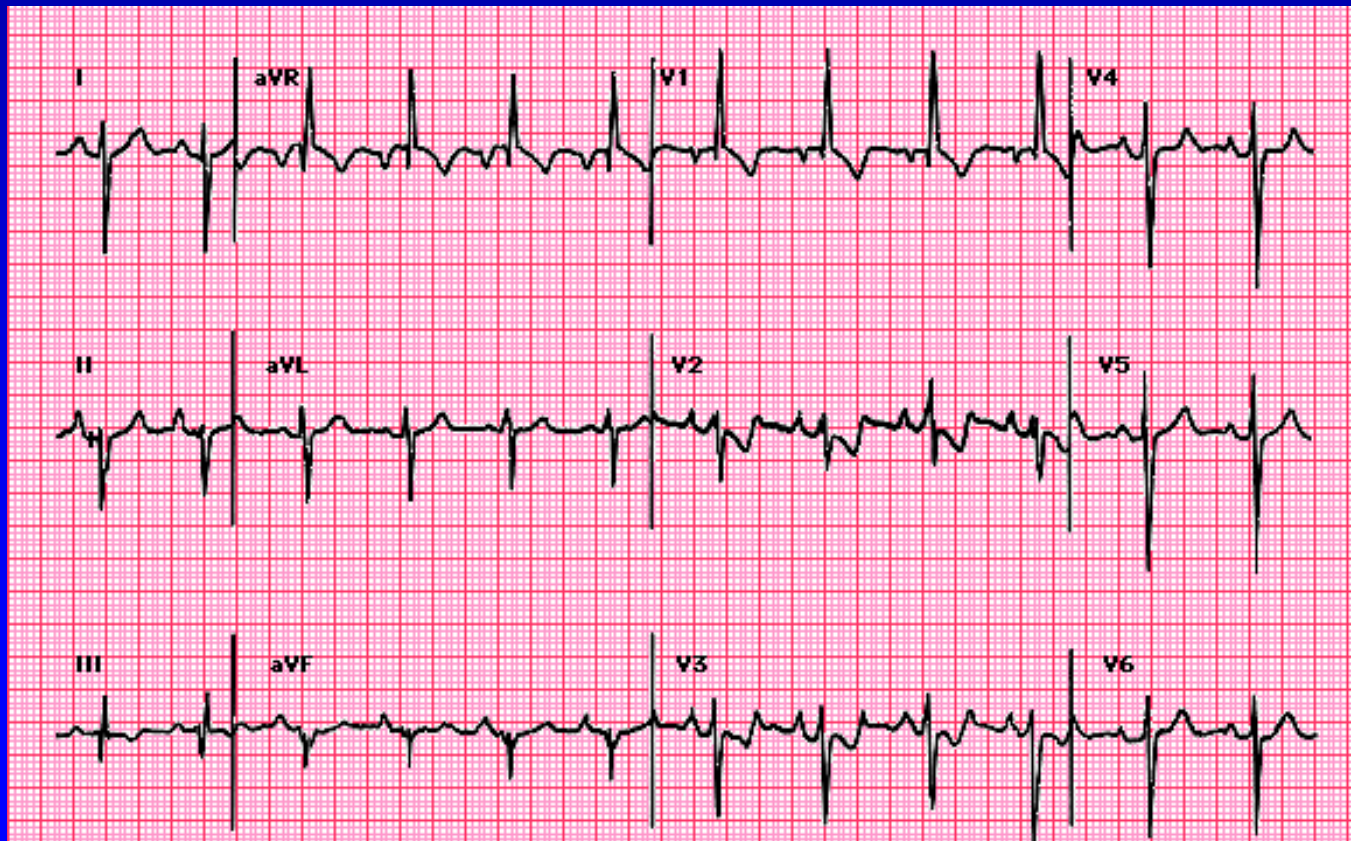
Reduced TAPSE

	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi ecocardiografica: IP improbabile		
Velocità del rigurgito tricuspideale ≤ 2.8 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare ≤ 36 mmHg e assenza di ulteriori variabili ecocardiografiche indicative di IP	I	B
Diagnosi ecocardiografica: IP possibile		
Velocità del rigurgito tricuspideale ≤ 2.8 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare ≤ 36 mmHg ma presenza di altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	IIa	C
Velocità del rigurgito tricuspideale tra 2.9 e 3.4 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare tra 37 e 50 mmHg con/senza altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	IIa	C
Diagnosi ecocardiografica: IP probabile		
Velocità del rigurgito tricuspideale > 3.4 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare > 50 mmHg con/senza altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	I	B
L'ecocardiogramma Doppler da sforzo non è raccomandato per lo screening della IP	III	C



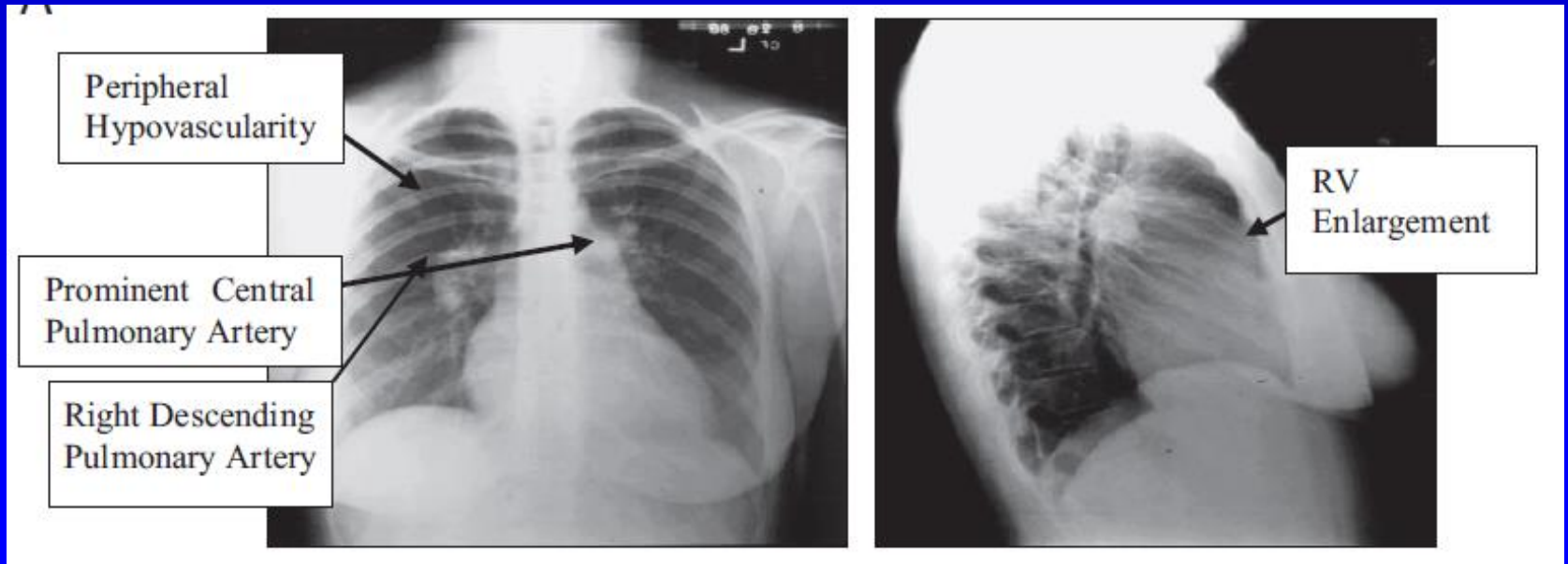
ECG

- ✓ ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico e dilatazione atriale destra.
- ✓ L'assenza di questi aspetti non esclude la presenza di IP e nemmeno la presenza di un'importante compromissione emodinamica.



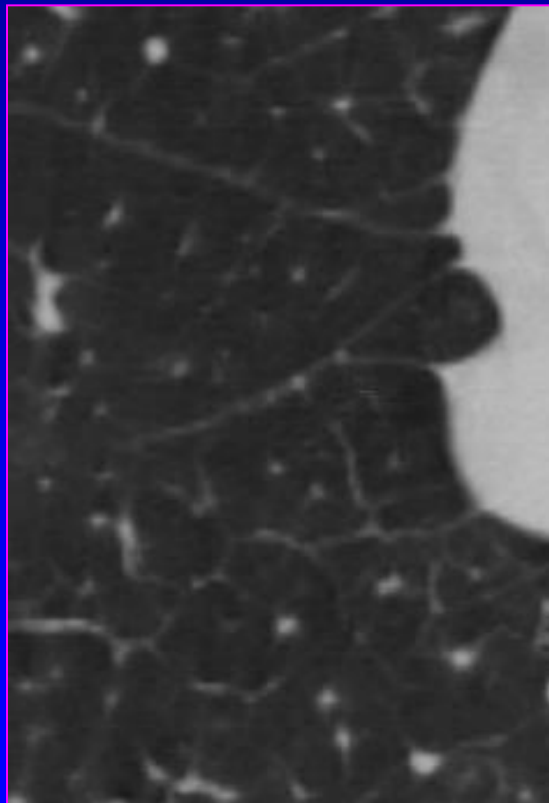
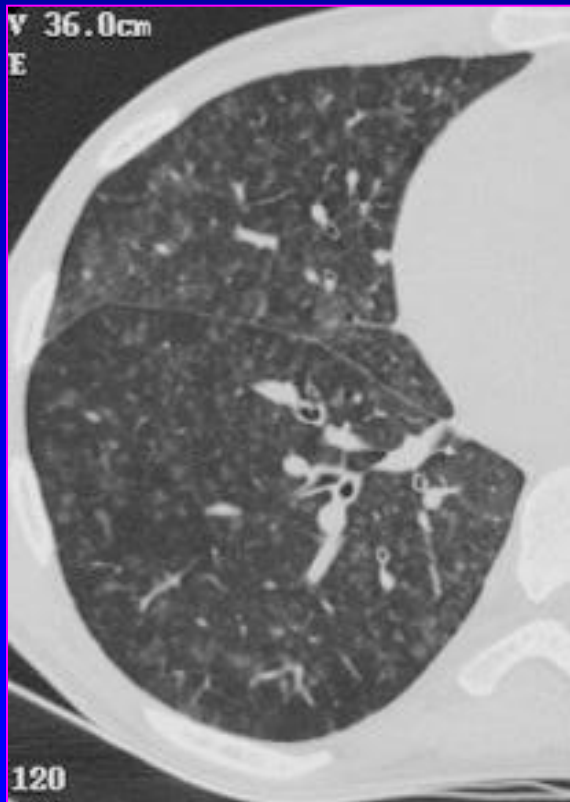
RX TORACE

- ✓ Nel 90% dei pazienti anormale alla diagnosi.
- ✓ Dilatazione delle AP centrali che contrasta con la povertà vascolare dei campi periferici (aspetto "ad albero potato").
- ✓ Nei casi più avanzati dilatazione di atrio e ventricolo dx.
- ✓ Consente di escludere ragionevolmente la presenza di patologie polmonari.



TC TORACE HR

- ✓ diagnosi di malattie interstiziale e enfisema
- ✓ MVOP/ emangiomatosi capillare polmonare

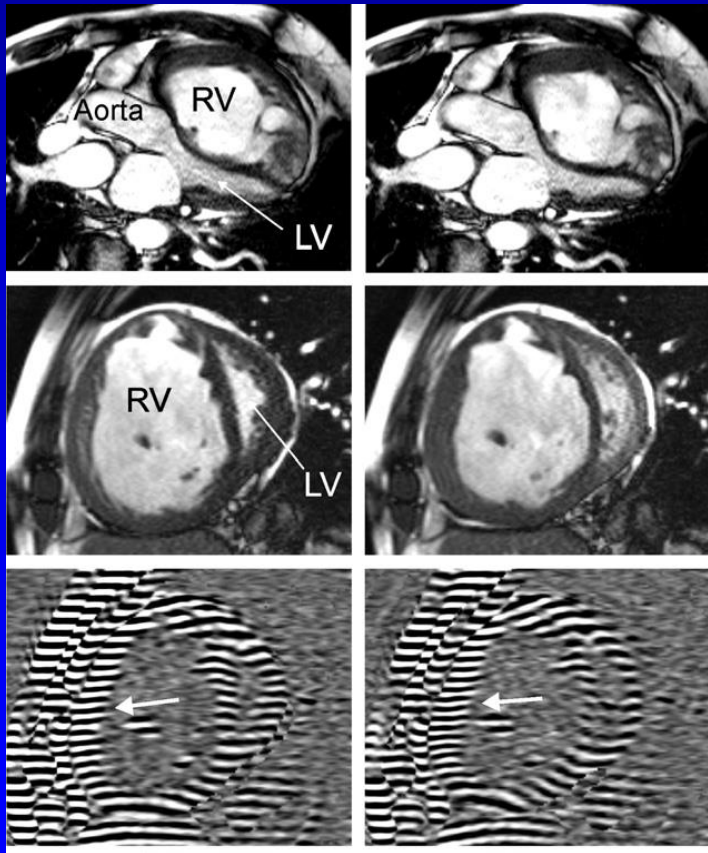


PFR ed EMOGAS

- ✓ Permettono di identificare una concomitante patologia del parenchima polmonare o delle vie aeree.
- ✓ Pazienti affetti da IAP: riduzione della $DLCO$ e riduzione da lieve a moderata dei volumi polmonari. Inoltre, è possibile documentare la presenza di ostruzione delle vie aree periferiche.
- ✓ Pazienti affetti da IAP: pO_2 normale oppure solo lievemente ridotta, pCO_2 tende ad essere ridotta per effetto dell'iperventilazione alveolare.
- ✓ In presenza di un sospetto clinico di sindrome delle apnee ostruttive o di ipopnea notturna, è indicata l'esecuzione della saturimetria notturna o della **polisonnografia**.

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

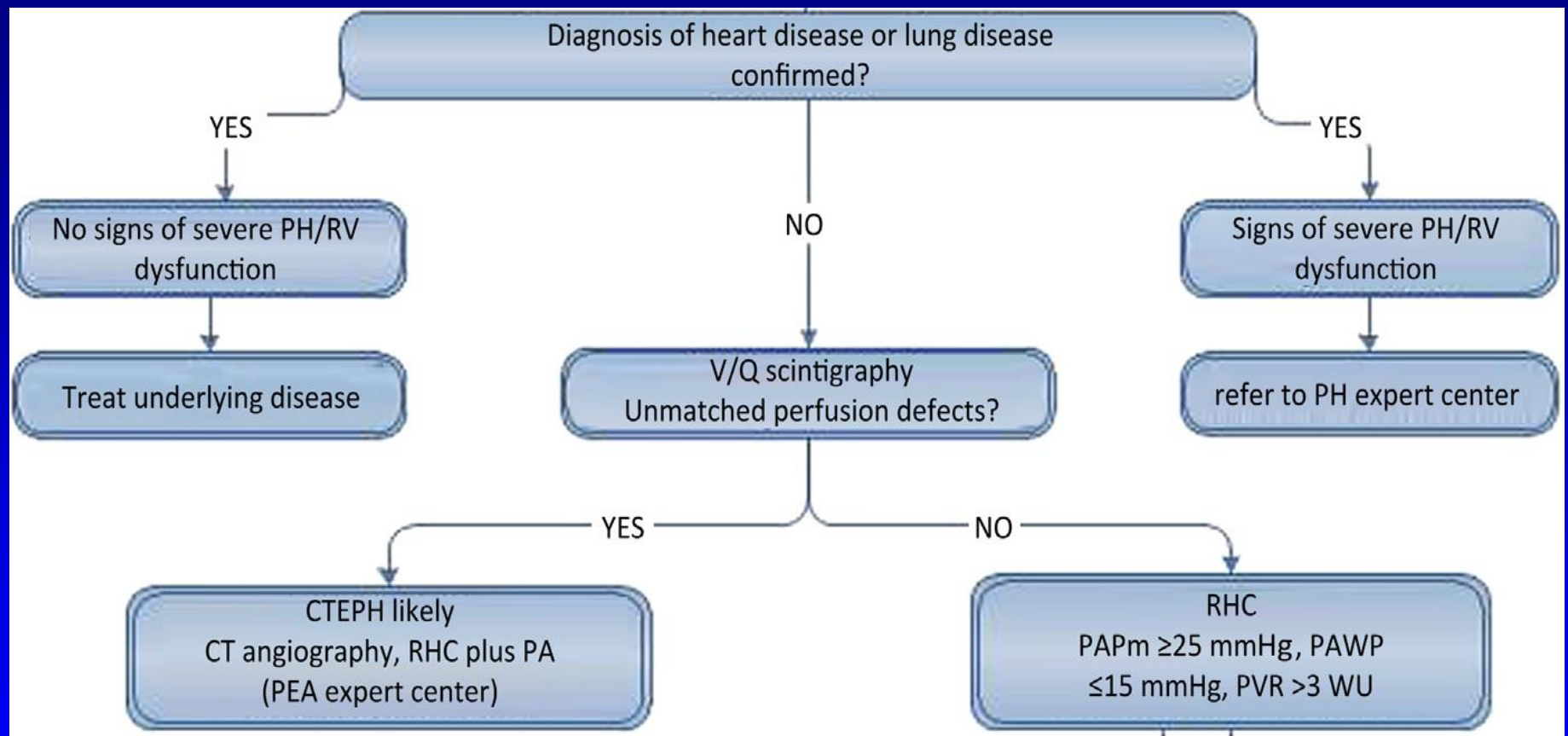
- ✓ Valutazione diretta dimensioni, morfologia e funzione del VD.
- ✓ Quantificare in maniera non invasiva gittata sistolica, PC, distensibilità dell'AP e massa del VD.



Prognosi sfavorevole: gittata sistolica ridotta, aumento del volume telediastolico del VD e riduzione del volume telediastolico del VS.

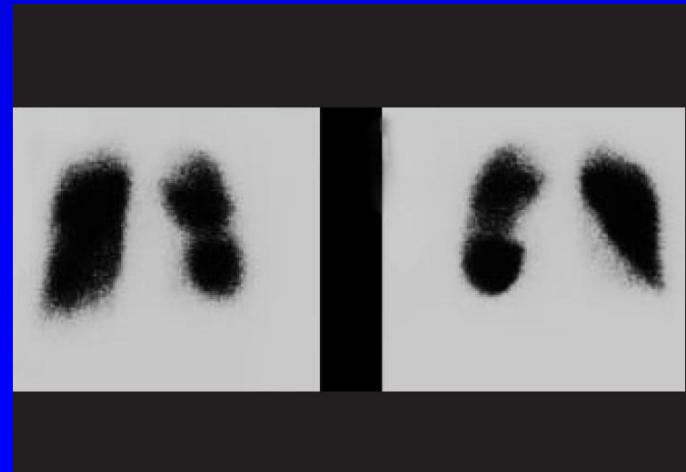
Aumento del volume telediastolico del VD
indicatore più appropriato di disfunzione
ventricolare destra nel follow-up dei pazienti
affetti da IAP

surrogato del CCdx soprattutto
per finalità di follow-up?



SCINTIGRAFIA POLMONARE V/P

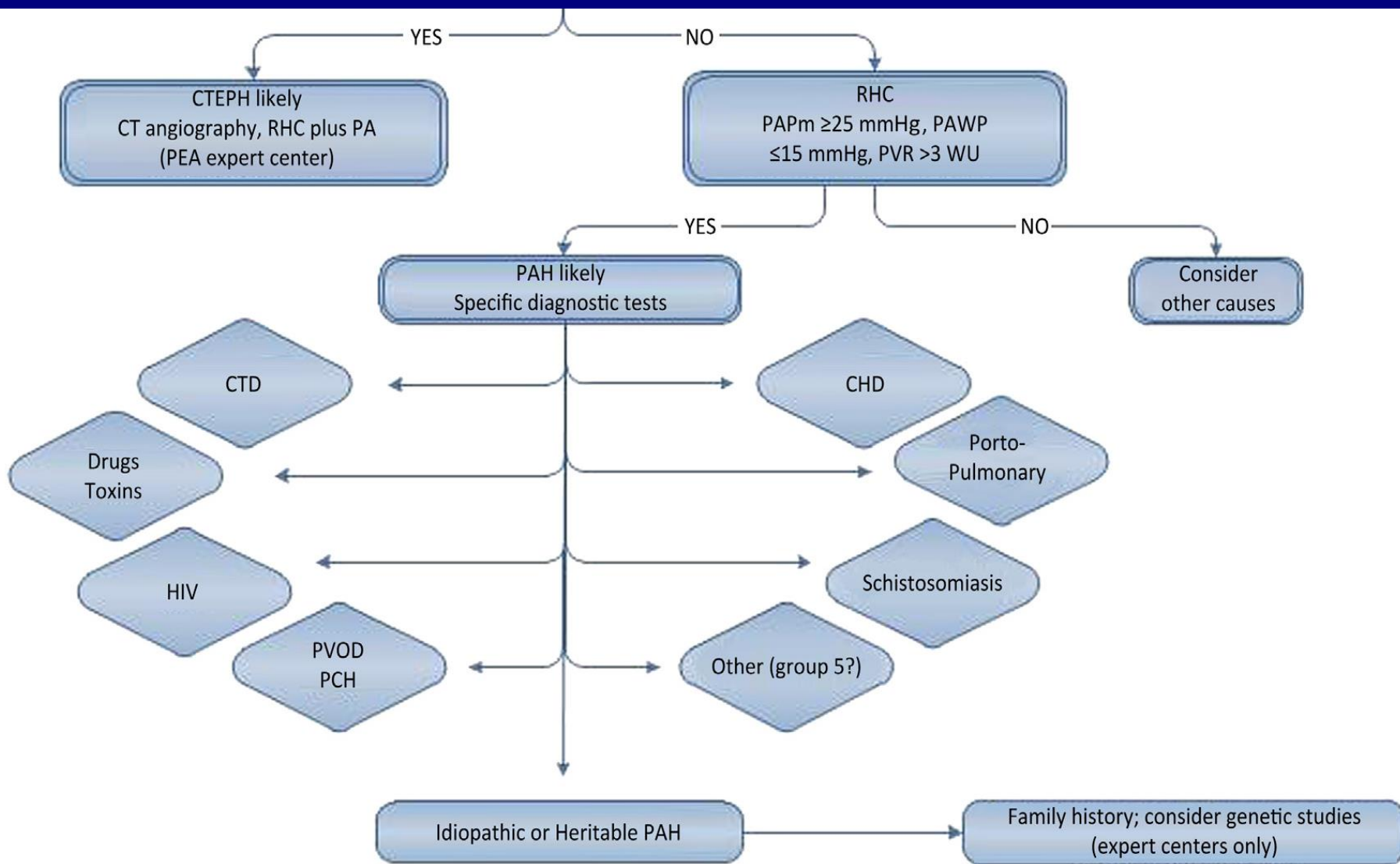
- ✓ Identificare pz affetti da CPCTE con lesioni ostruttive potenzialmente trattabili chirurgicamente (PEA).
- ✓ Rappresenta la metodica di elezione per lo screening del CPCTE in quanto è caratterizzata da una maggiore sensibilità rispetto alla TC (Tunariu et al. J Nucl Med 2007).
- ✓ Una scintigrafia perfusionale/ventilatoria normale o a bassa probabilità permette effettivamente di escludere la diagnosi di CPCTE con una sensibilità del 90-100% e con una specificità del 94-100%.





Cateterismo destro





Autoimmunità (fino al 40% dei pz affetti da IAPI presenta positività agli ANA, in genere a basso titolo)

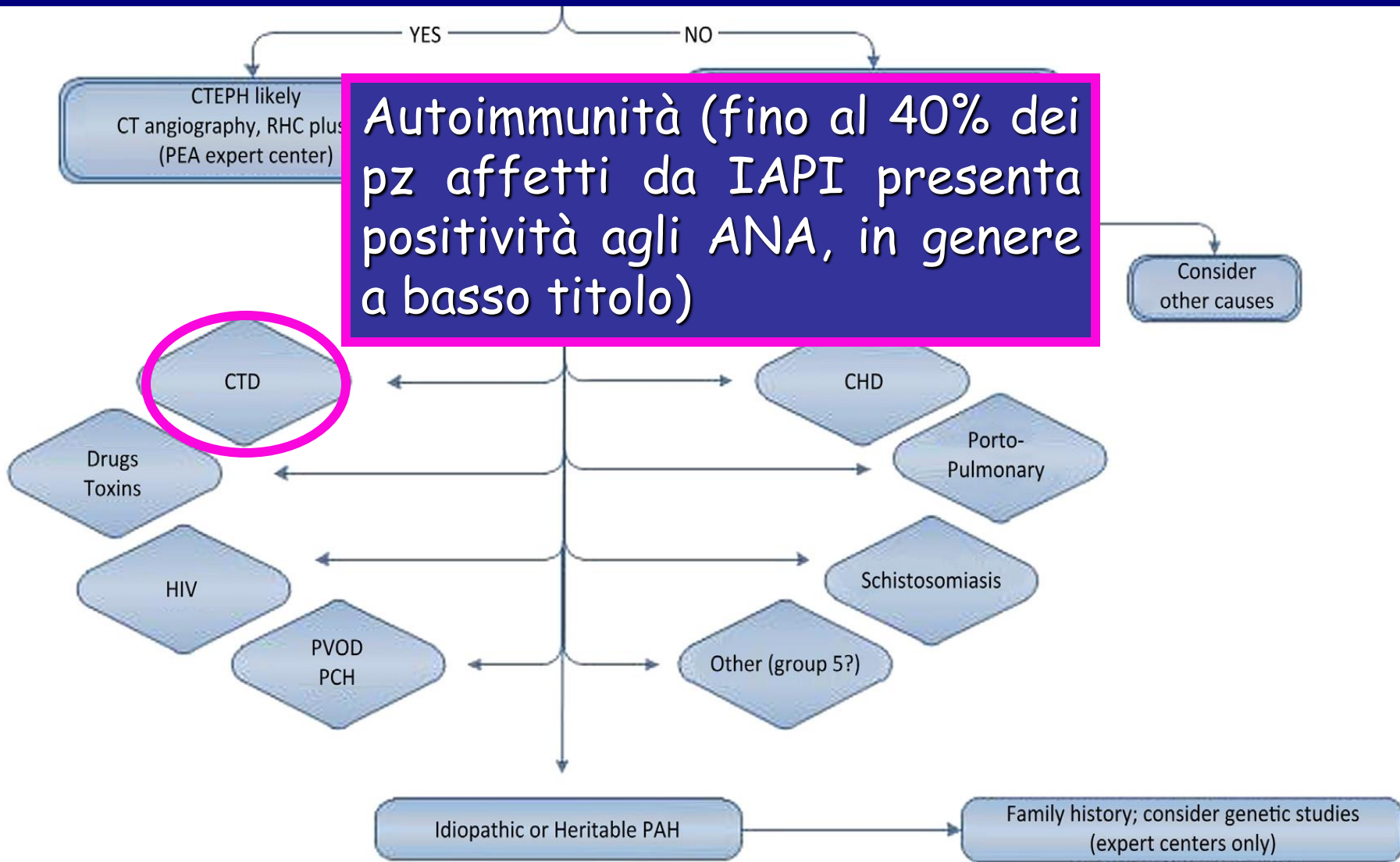
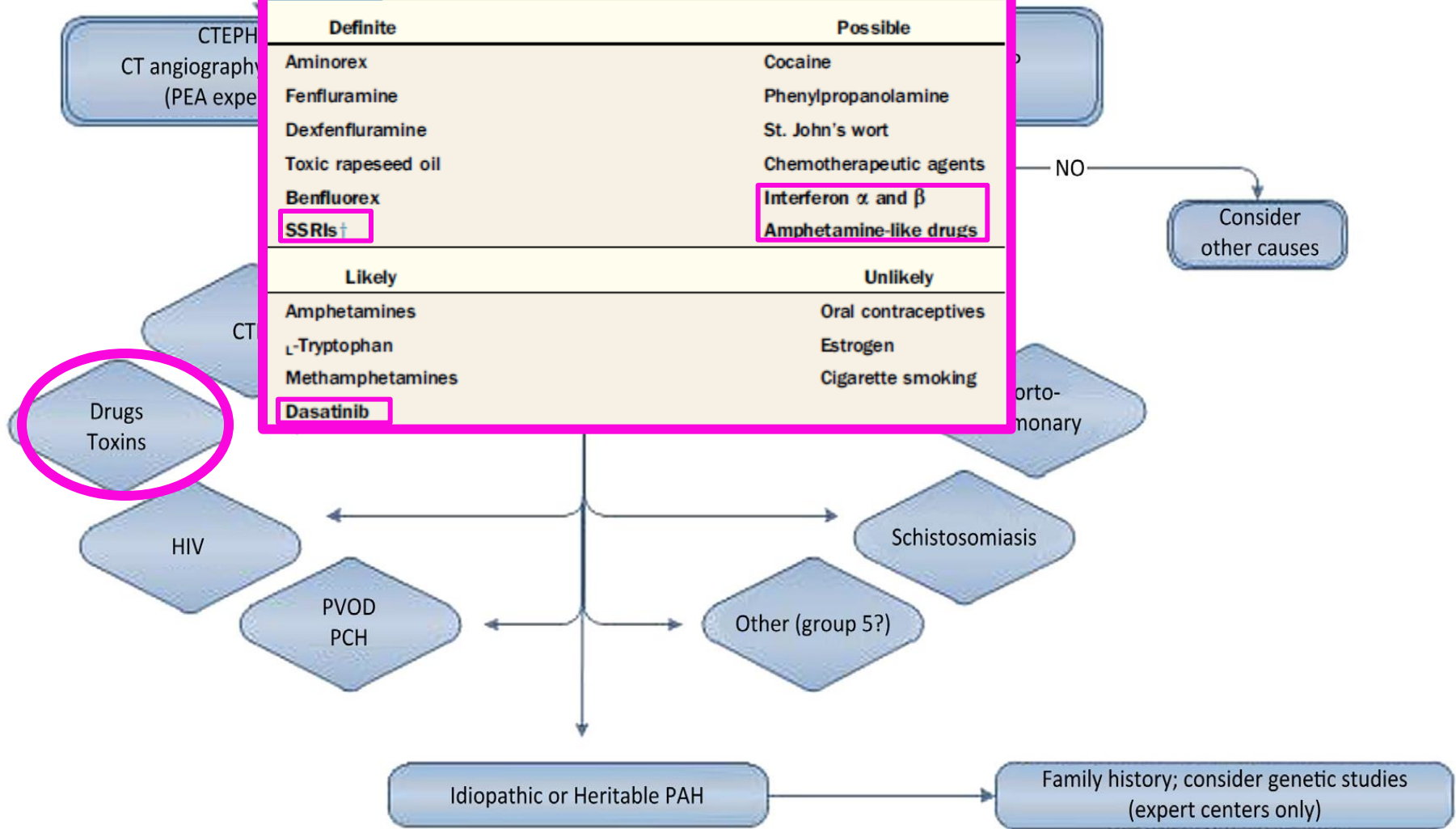
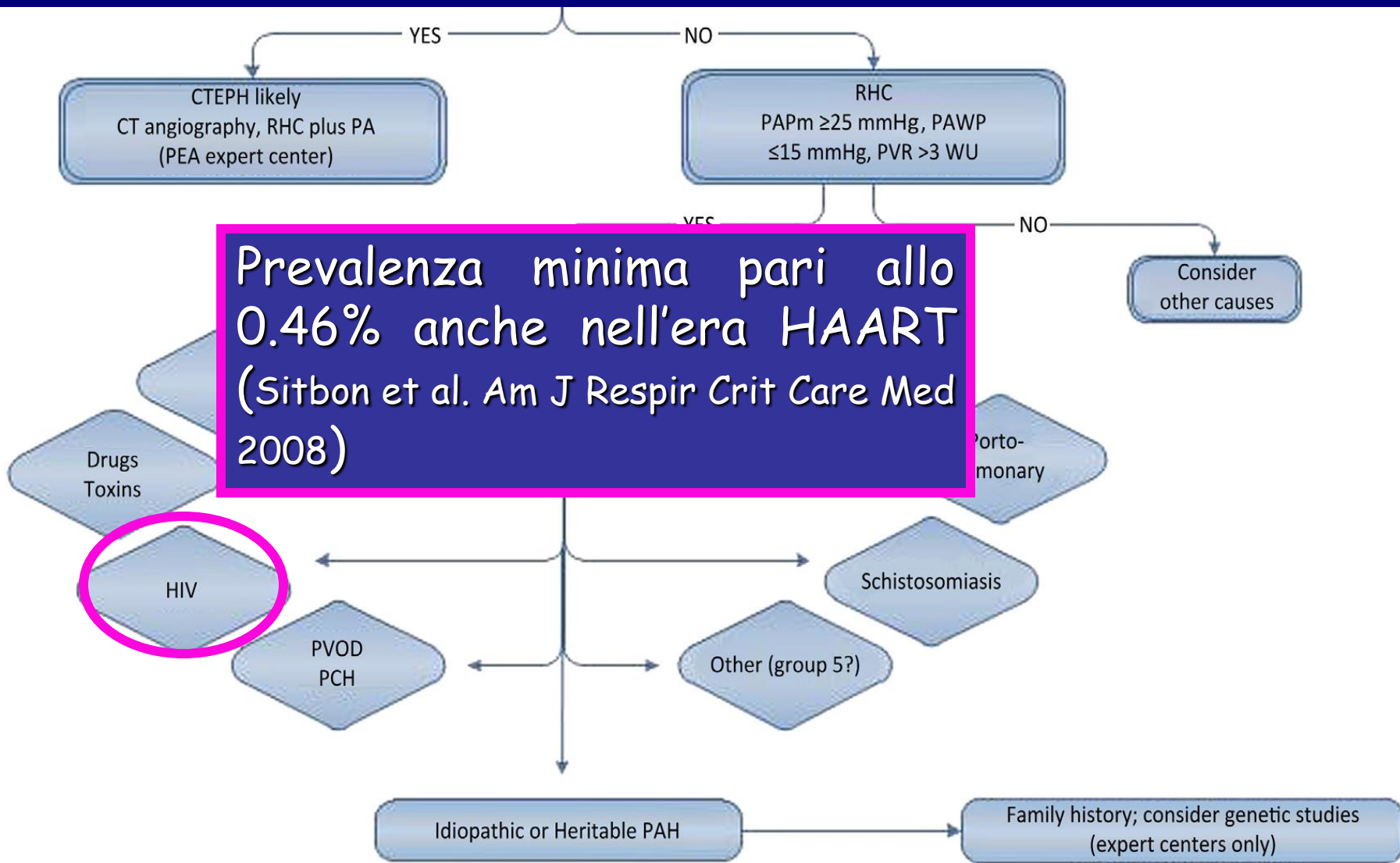


Table 2

Updated Classification for Drug- and Toxin-Induced PAH*

Definite	Possible
Aminorex	Cocaine
Fenfluramine	Phenylpropanolamine
Dexfenfluramine	St. John's wort
Toxic rapeseed oil	Chemotherapeutic agents
Benfluorex	Interferon α and β
SSRIs†	Amphetamine-like drugs
Likely	Unlikely
Amphetamines	Oral contraceptives
L-Tryptophan	Estrogen
Methamphetamines	Cigarette smoking
Dasatinib	





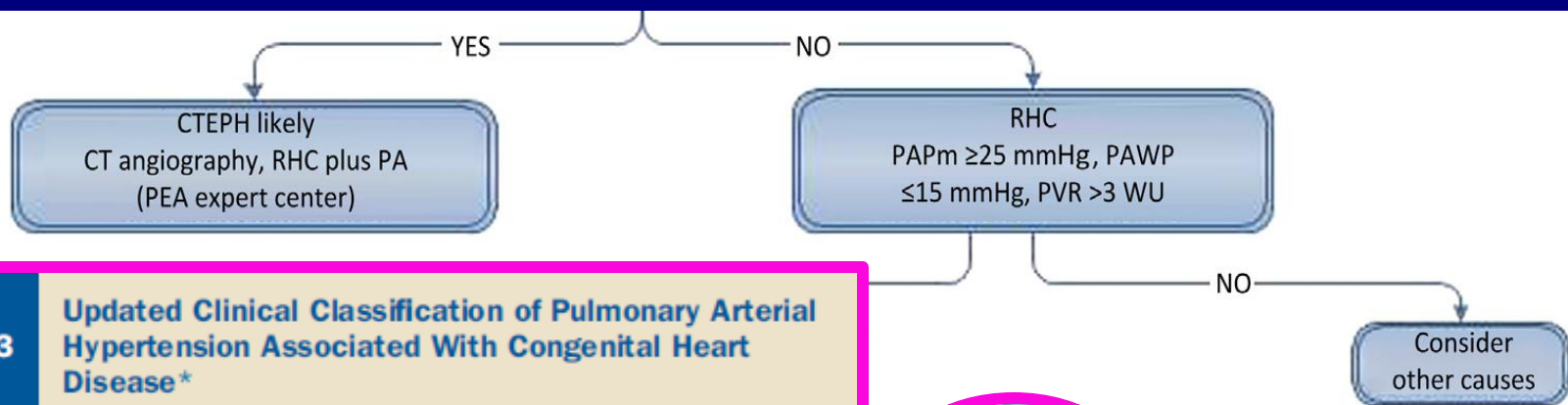


Table 3

Updated Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease*

1. Eisenmenger syndrome

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

2. Left-to-right shunts

- Correctable†
- Noncorrectable

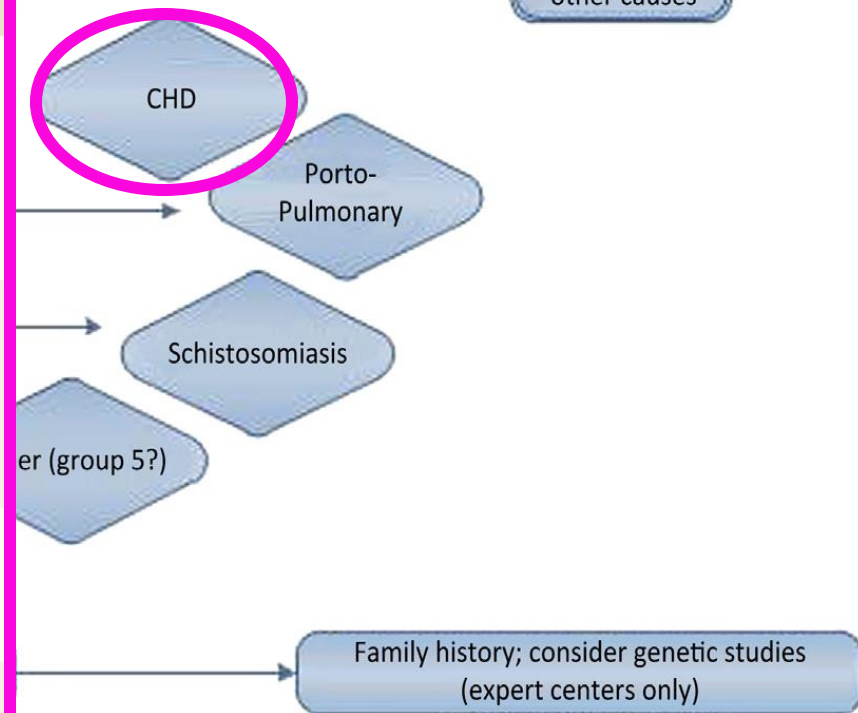
Include moderate to large defects; PVR is mildly to moderately increased systemic-to-pulmonary shunting is still prevalent, whereas cyanosis is not a feature.

3. Pulmonary arterial hypertension (PAH) with coincidental congenital heart disease

Marked elevation in PVR in the presence of small cardiac defects, which themselves do not account for the development of elevated PVR; the clinical picture is very similar to idiopathic PAH. To close the defects is contraindicated.

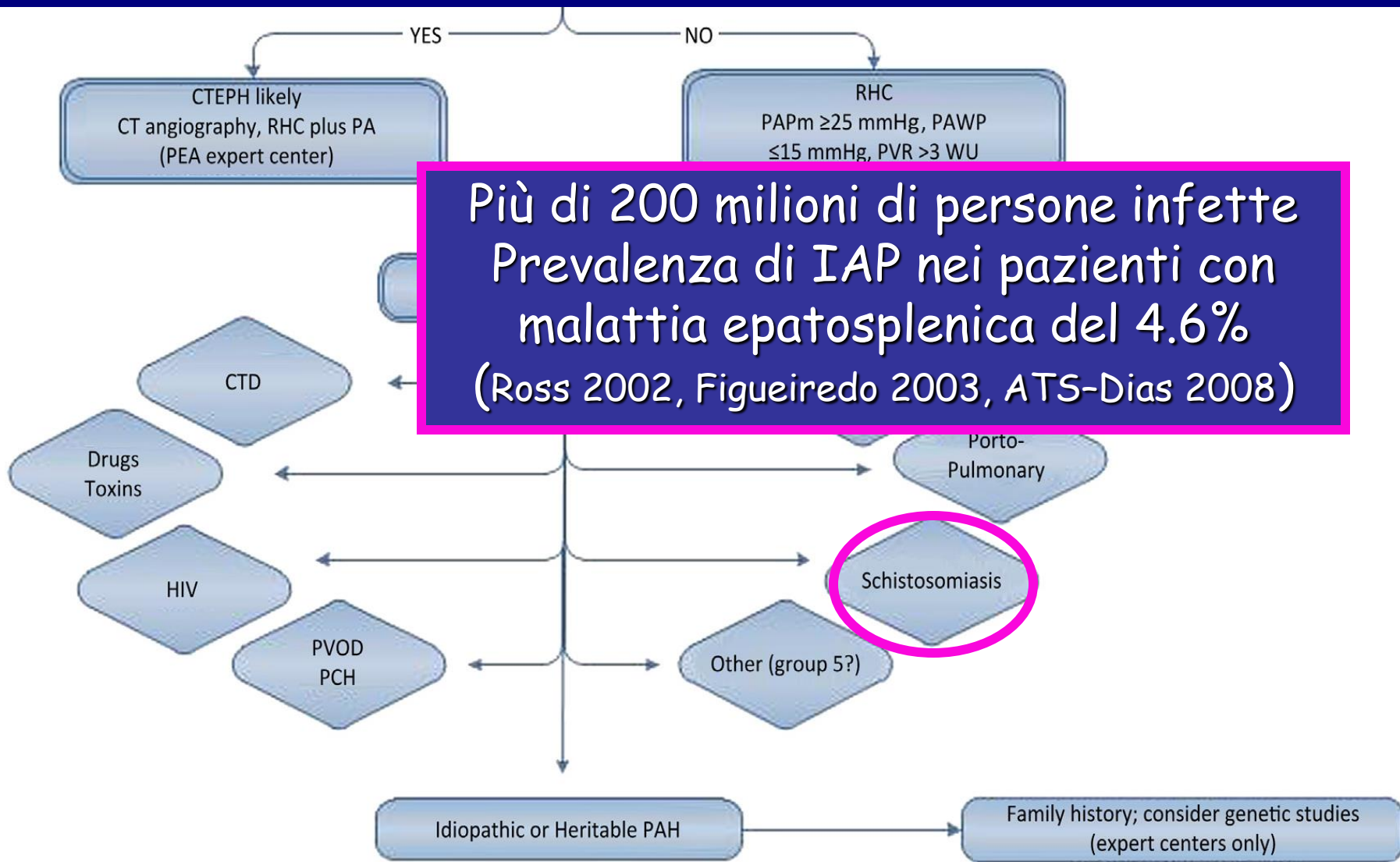
4. Post-operative PAH

Congenital heart disease is repaired but PAH either persists immediately after surgery or recurs/develops months or years after surgery in the absence of significant postoperative hemodynamic lesions. The clinical phenotype is often aggressive.

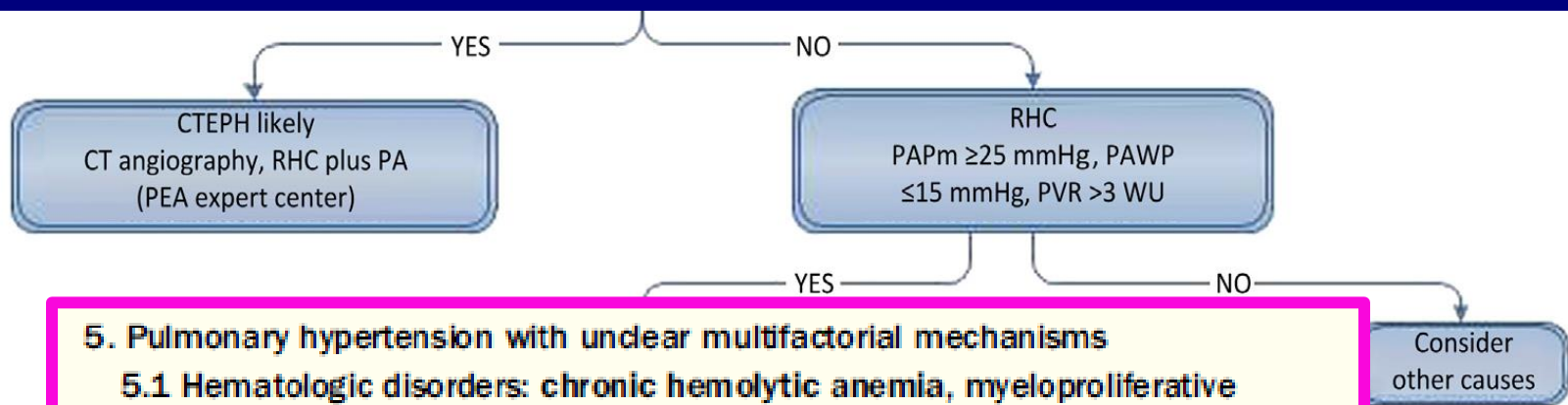


Sierologia per epatite virale e immunomediata





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)



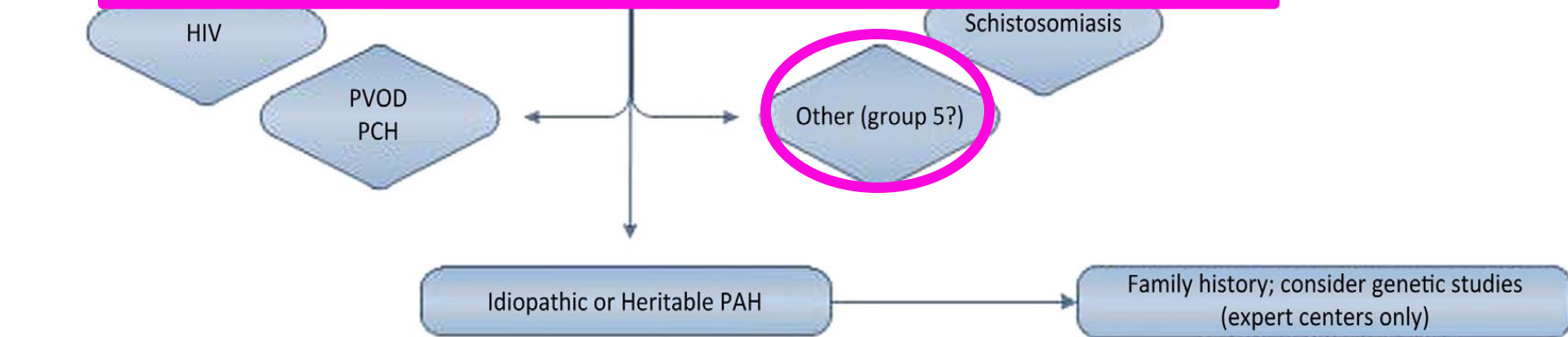
5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms

5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy

5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis

5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders

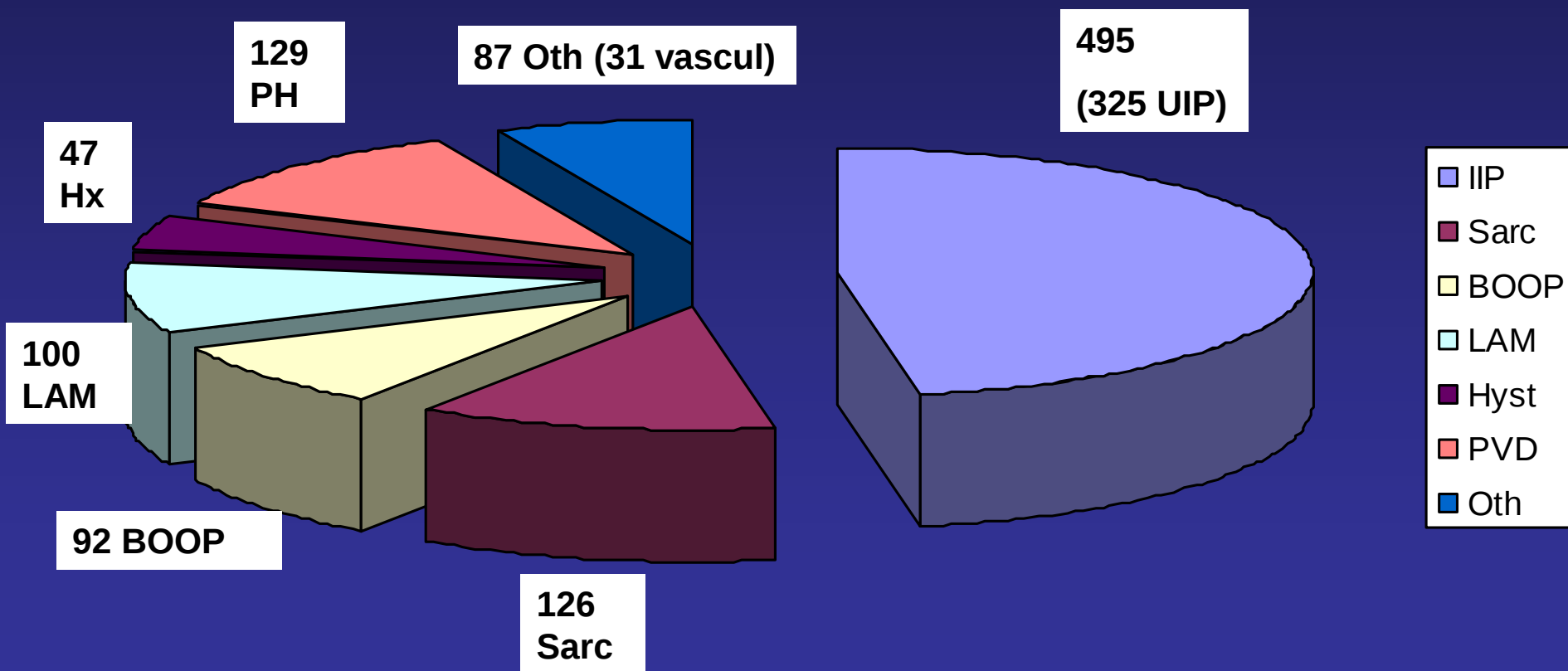
5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH



Rare Lung Diseases

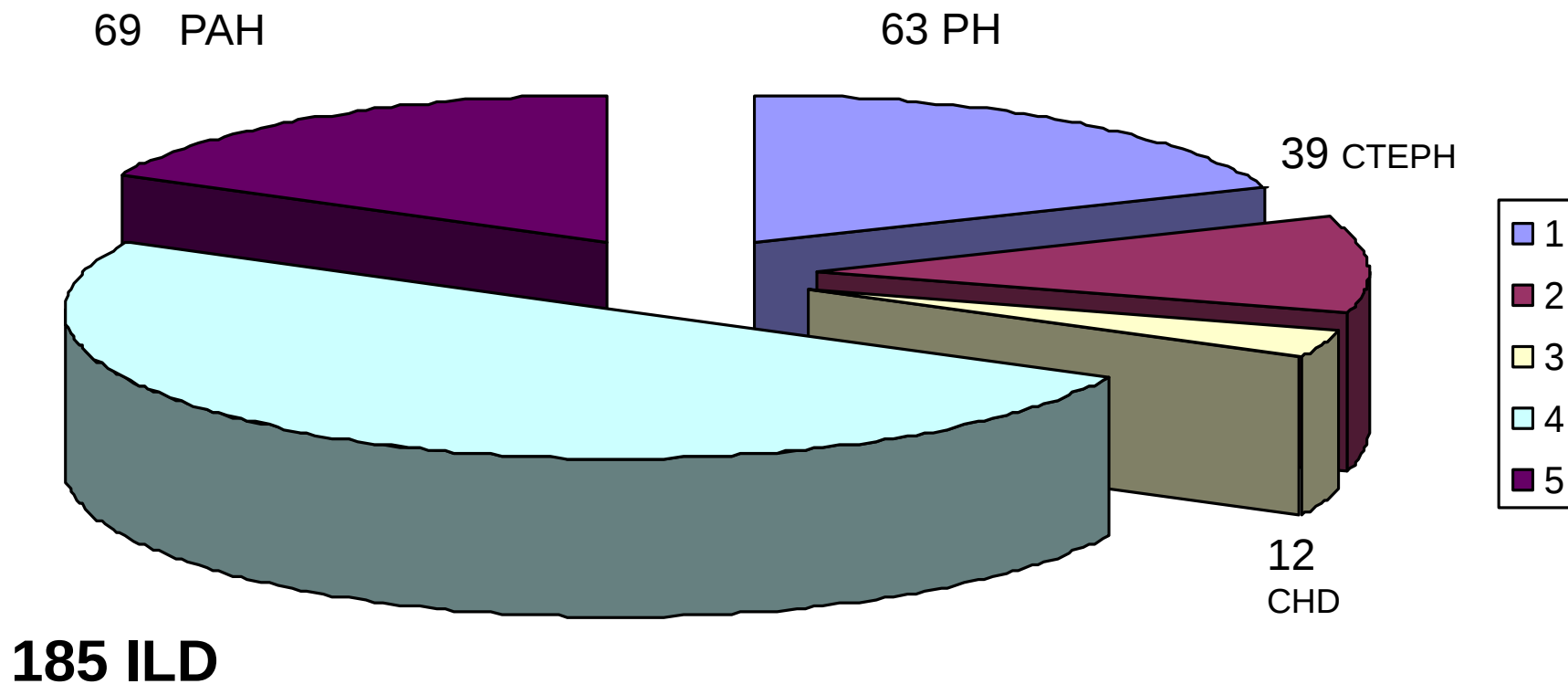
Ospedale San Giuseppe Experience (2001 - 2014)

Tot. 1076 pts



Right Heart Haemodynamic studies *Ospedale San Giuseppe Experience (2004- 2014)*

Tot. 368 studies



Idiopathic or Heritable PAH

Family history; consider genetic studies
(expert centers only)

BMPR2:

- ✓ ~20% dei pazienti con IAPH sporadica e il 70% dei pazienti con HPAH
- ✓ recettore di tipo 2 di un complesso eteromero che presenta come ligandi le *bone morphogenetic proteins* (BMP), polipeptidi appartenenti alla famiglia del *transforming growth factor*-
- ✓ anticipazione genica
- ✓ penetranza incompleta → ruolo dello screening?

ALK1, ENG:

- ✓ Prevalentemente in pz affetti da IAP e storia familiare o personale di teleangectasia emorragica familiare (malattia di Osler-Weber-Rendu).

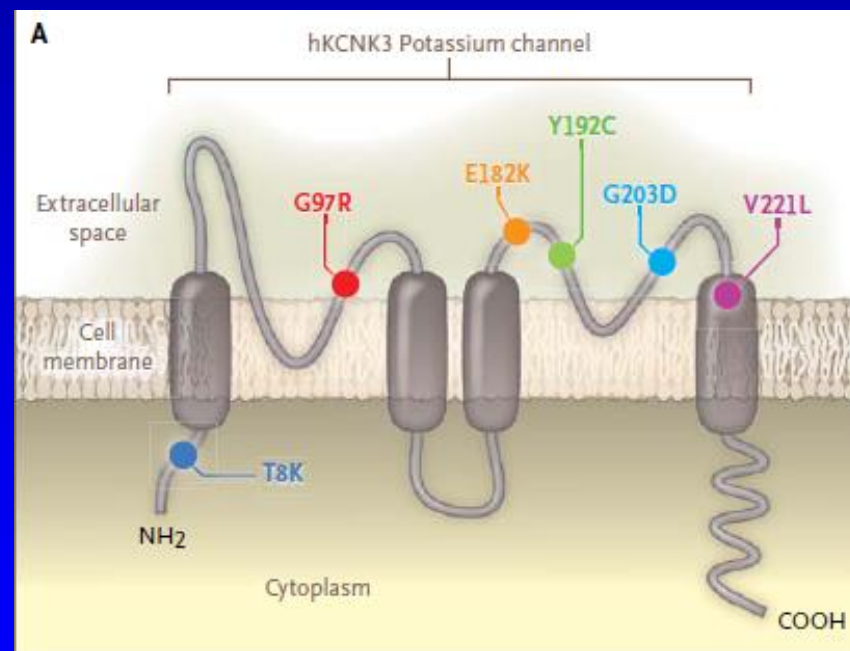
SMAD9, CAV1

A Novel Channelopathy in Pulmonary Arterial Hypertension

Lijiang Ma, M.D., Ph.D., Danilo Roman-Campos, Ph.D., Eric D. Austin, M.D.,
Mélodie Eyries, Ph.D., Kevin S. Sampson, Ph.D., Florent Soubrier, M.D., Ph.D.,
Marine Germain, M.Sc., David-Alexandre Trégouët, Ph.D., Alain Borczuk, M.D.,
Erika Berman Rosenzweig, M.D., Barbara Girerd, Ph.D., David Montani, M.D., Ph.D.,
Marc Humbert, M.D., Ph.D., James E. Loyd, M.D., Robert S. Kass, Ph.D.,
and Wendy K. Chung, M.D., Ph.D.

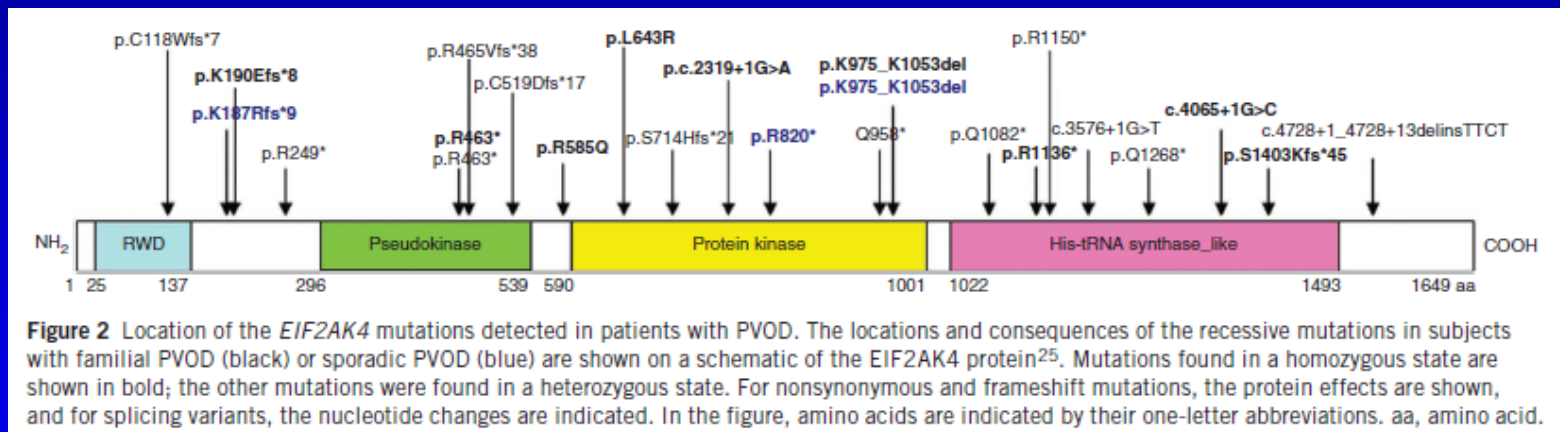
✓ 6 mutazioni del gene **KCNK3** che codifica per un canale del potassio presente nelle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari riducendone l'attività

✓ Ruolo inoltre nel rimodellamento vascolare e nell'abnorme proliferazione vascolare di questi pazienti



EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension

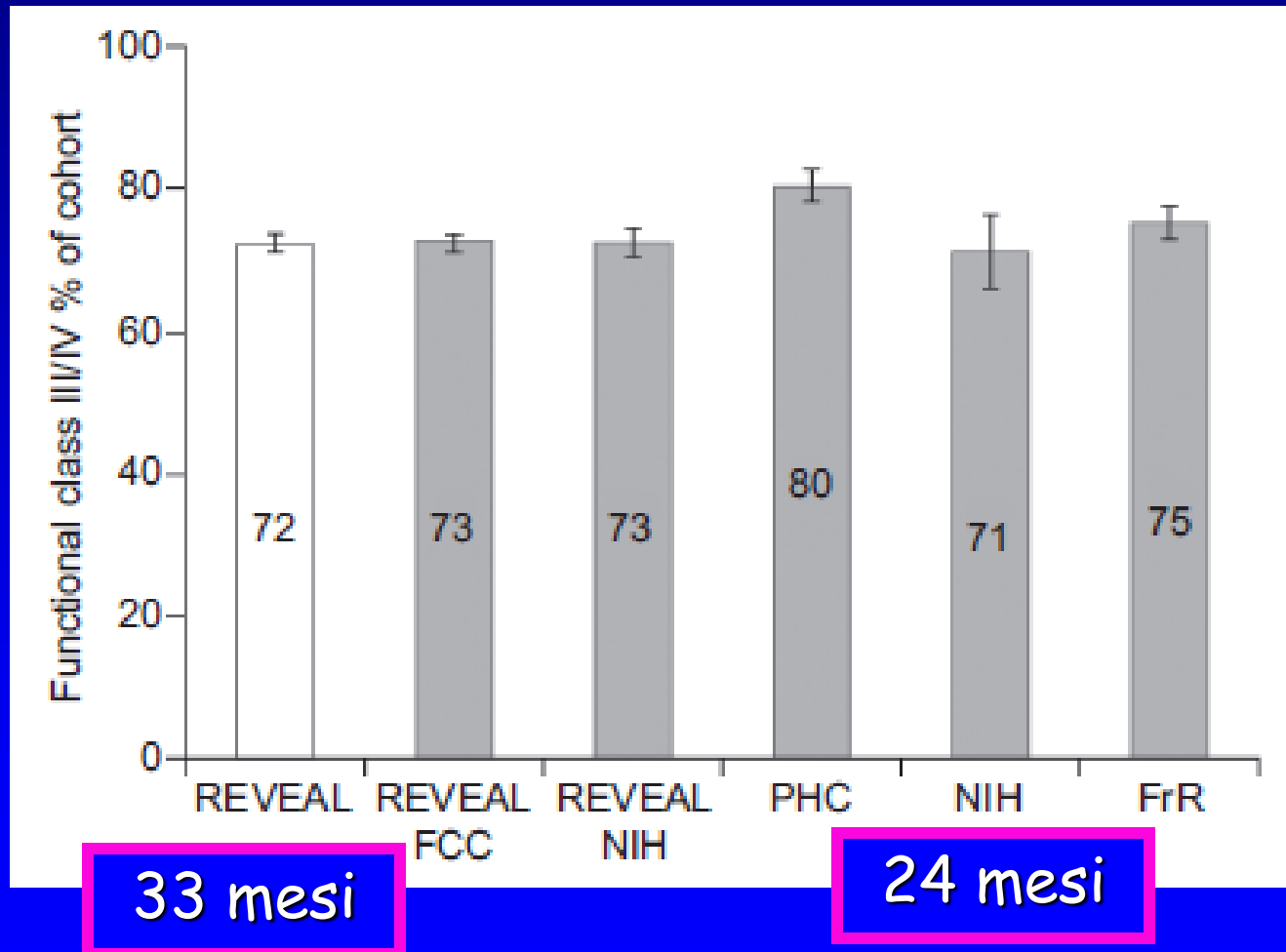
Mélanie Eyries¹⁻³, David Montani⁴⁻⁶, Barbara Girerd⁴⁻⁶, Claire Perret^{3,7}, Anne Leroy², Christine Lonjou⁸, Nadjim Chelghoum⁸, Florence Coulet^{2,3}, Damien Bonnet^{9,10}, Peter Dorfmueller^{6,11}, Elie Fadel^{6,12}, Olivier Sitbon⁴⁻⁶, Gérald Simonneau⁴⁻⁶, David-Alexandre Tregouët^{3,7}, Marc Humbert⁴⁻⁶ & Florent Soubrier¹⁻³



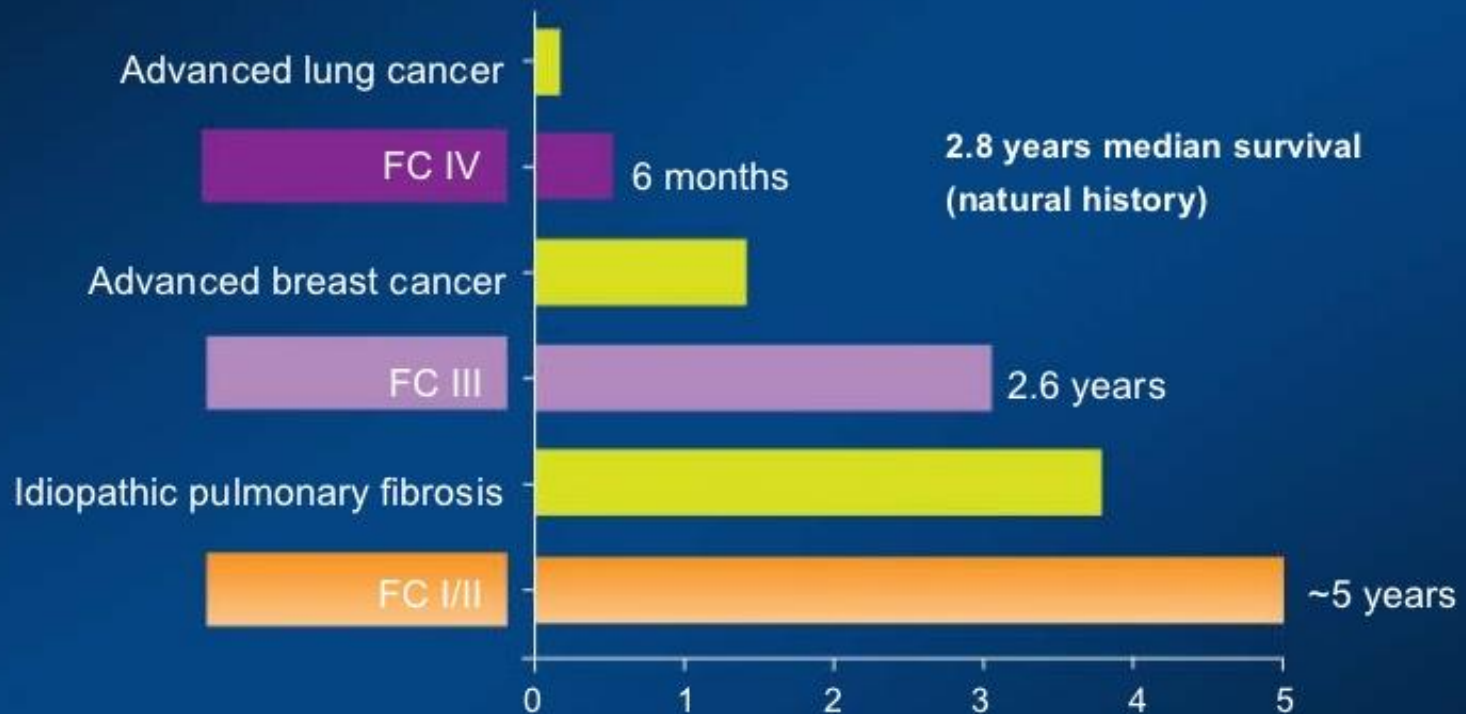
Mutazione recessiva del gene **EIF2AK4** (**GCN2**) in forme sia familiari sia sporadiche di MVOP (non ruolo ancora chiaro nel rimodellamento vascolare)

DIAGNOSI PRECOCE

Il 70-80% dei pazienti è in classe funzionale (WHO-FC) III-IV al momento della diagnosi



La prognosi è correlata alla classe funzionale



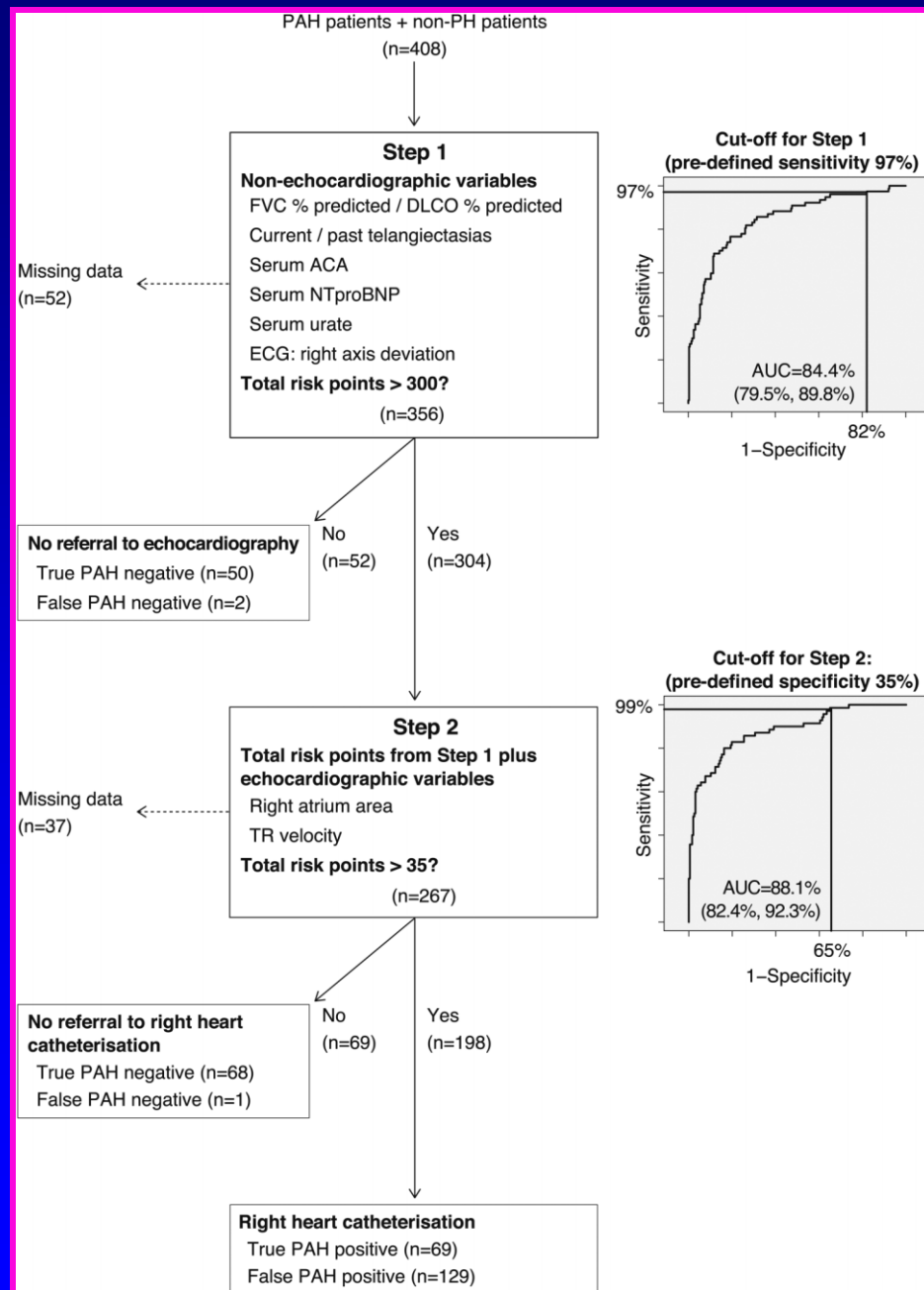
➤ **Early identification of PAH patients can help save lives**

SCREENING DEI PAZIENTI AFFETTI DA SSC

Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study

J Gerry Coghlan,¹ Christopher P Denton,² Ekkehard Grünig,³ Diana Bonderman,⁴ Oliver Distler,⁵ Dinesh Khanna,⁶ Ulf Müller-Ladner,⁷ Janet E Pope,⁸ Madelon C Vonk,⁹ Martin Doelberg,¹⁰ Harbajan Chadha-Boreham,¹¹ Harald Heinzl,¹² Daniel M Rosenberg,¹¹ Vallerie V McLaughlin,⁶ James R Seibold,¹³ on behalf of the DETECT study group

Con questo algoritmo il numero "missed" dei casi di PAH è stato del 4% rispetto al 29% con l'approccio basato sul solo ecocardio delle linee guida ERS.



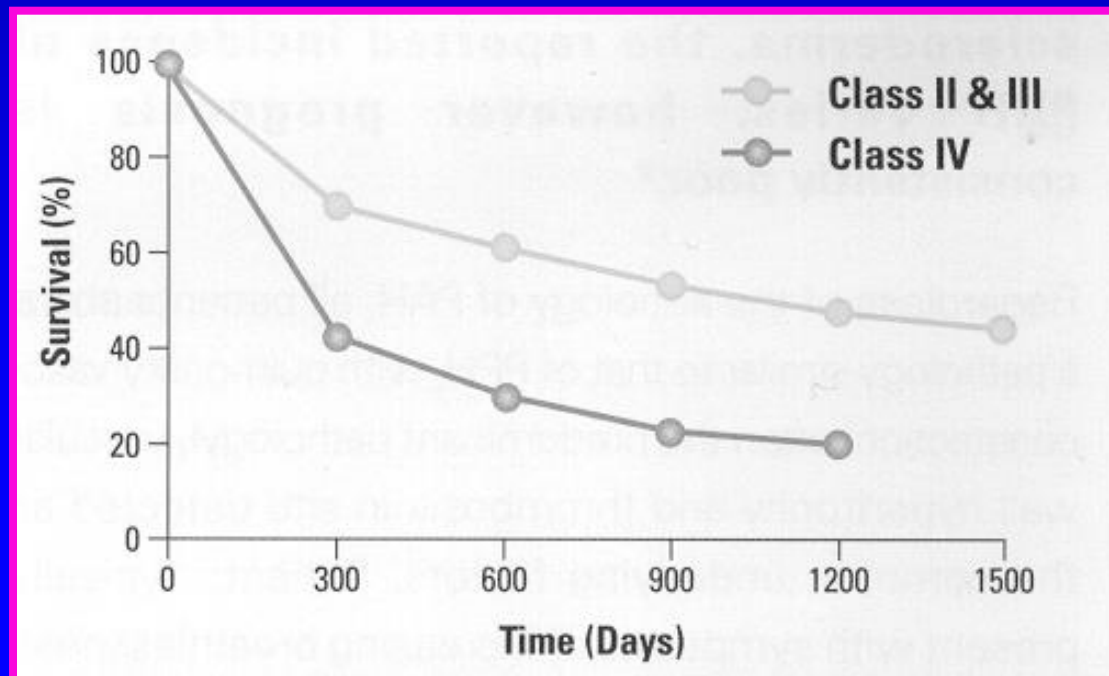
SCREENING DEI PAZIENTI AFFETTI DA SSc

La metodica di screening di pazienti affetti da sclerosi sistemica in assenza di segni e sintomi clinici di PH deve prevedere un approccio a due fasi:

- 1) Inquadramento volto ad individuare la presenza di teleangiectasie, anticorpi anti-centromero, test di funzionalità polmonare e misura della DLCO elettrocardiogramma e titolazione biomarkers (NT-proBNP e acido urico)
- 2) Ecocardiografia e eventuale studio emodinamico (RHC) nei pazienti con valori anormali sebbene vi siano pochi dati per valori di $DLCO > 60\%$

VALUTAZIONE DELLA SEVERITA' DI MALATTIA

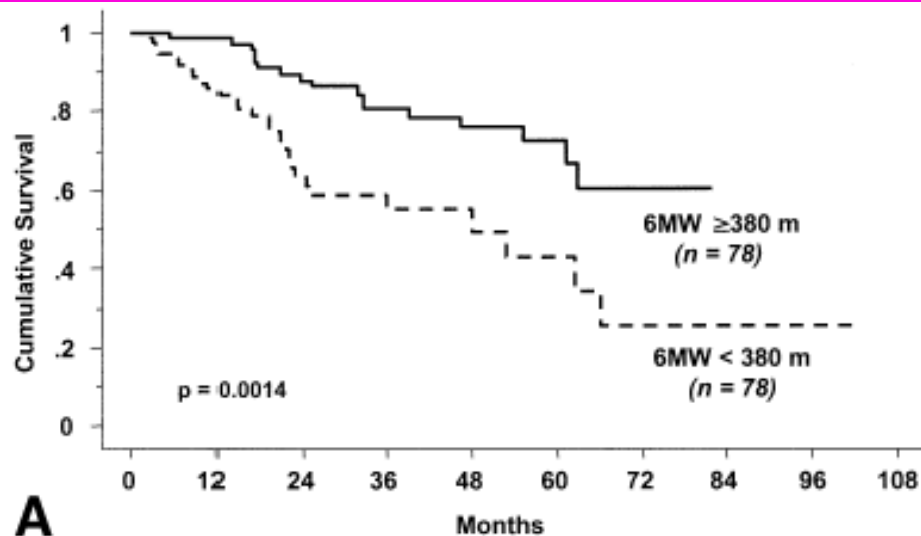
Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No Lenta No I, II Distanza maggiore (>500 m)^a Consumo massimo O₂ >15 ml/min/kg Normali o quasi normali Versamento pericardico assente TAPSE^b >2.0 cm PAD <8 mmHg e IC ≥ 2.5 l/min/m²	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra Velocità di progressione dei sintomi Sincope CF-OMS T6m Test da sforzo cardiopolmonare Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP Rilievi ecocardiografici^b Emodinamica	SI Rapida SI IV Distanza minore (<300 m) Consumo massimo O₂ <12 ml/min/kg Molto elevati e in aumento Versamento pericardico TAPSE^b <1.5 cm PAD >15 mmHg e IC ≤ 2.0 l/min/m²



VALUTAZIONE DELLA SEVERITA' DI MALATTIA

Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra	SI
Lenta	Velocità di progressione dei sintomi	Rapida
No	Sincope	SI
I, II	CF-OMS	IV
Distanza maggiore (>500 m) ^a	T6m	Distanza minore (<300 m)
Consumo massimo O ₂ >15 ml/min/kg	Test da sforzo cardiopolmonare	Consumo massimo O ₂ <12 ml/min/kg
Normali o quasi normali	Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP	Molto elevati e in aumento
Versamento pericardico assente	Rilievi ecocardiografici ^b	Versamento pericardico
TAPSE ^b >2.0 cm	Emodinamica	TAPSE ^b <1.5 cm
PAD <8 mmHg		PAD >15 mmHg
e IC ≥ 2.5 l/min/m ²		e IC ≤ 2.0 l/min/m ²

SERAPHIN STUDY



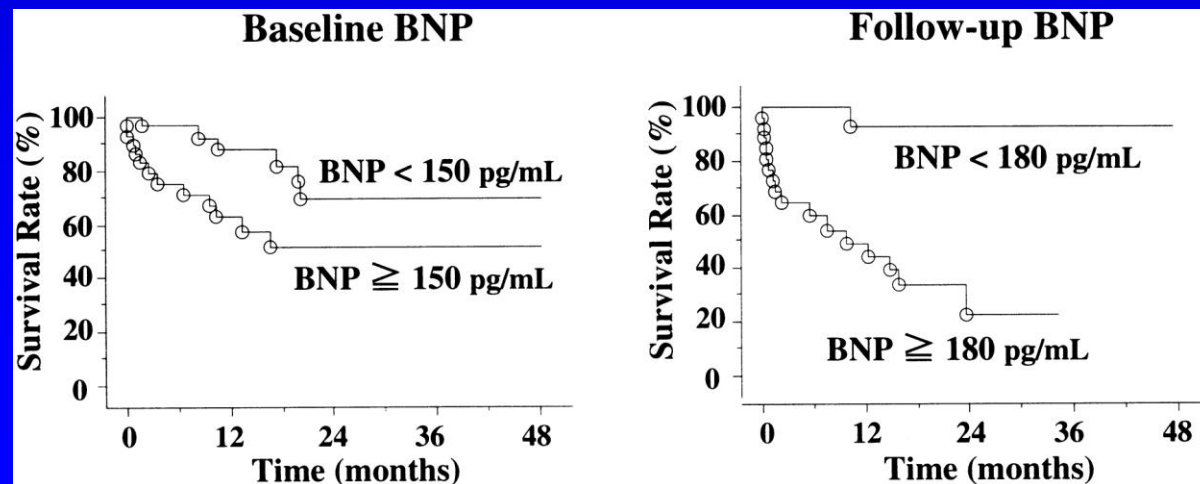
Sitbon et al, JACC 2002

- Objective: to study long-term efficacy and safety of macitentan in PAH using an event-driven trial design
- Primary endpoint
 - Time to the first morbidity or mortality event up to end of double-blind treatment
- Secondary endpoints
 - 6-minute walk distance (6MWD) at Month 6
 - WHO functional class (FC) at Month 6
 - Time to death due to PAH or hospitalization for PAH
 - All-cause mortality
 - Safety and tolerability

VALUTAZIONE DELLA SEVERITA' DI MALATTIA

Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra	SI
Lenta	Velocità di progressione dei sintomi	Rapida
No	Sincope	SI
I, II	CF-OMS	IV
Distanza maggiore (>500 m) ^a	T6m	Distanza minore (<300 m)
Consumo massimo O ₂ >15 ml/min/kg	Test da sforzo cardiopolmonare	Consumo massimo O ₂ <12 ml/min/kg
Normali o quasi normali	Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP	Molto elevati e in aumento
Versamento pericardico assente	Rilievi ecocardiografici ^b	Versamento pericardico
TAPSE ^b >2.0 cm		TAPSE ^b <1.5 cm
PAD <8 mmHg	Emodinamica	PAD >15 mmHg
e IC ≥ 2.5 l/min/m ²		e IC ≤ 2.0 l/min/m ²

✓ Lo scompenso ventricolare destro rappresenta la principale causa di morte nella IAP e i livelli di **BNP/NT-proBNP** correlano con la severità della disfunzione del VD (Nagaya N et al. *Circulation* 2000; 102: 865-70).



VALUTAZIONE DELLA SEVERITA' DI MALATTIA

Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra	SI
Lenta	Velocità di progressione dei sintomi	Rapida
No	Sincope	SI
I, II	CF-OMS	IV
Distanza maggiore (>500 m) ^a	T6m	Distanza minore (<300 m)
Consumo massimo O ₂ >15 ml/min/kg	Test da sforzo cardiopolmonare	Consumo massimo O ₂ <12 ml/min/kg
Normali o quasi normali	Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP	Molto elevati e in aumento
Versamento pericardico assente	<u>Rilievi ecocardiografici^b</u>	Versamento pericardico
TAPSE ^b >2.0 cm		TAPSE ^b <1.5 cm
PAD <8 mmHg	Emodinamica	PAD >15 mmHg
e IC ≥ 2.5 l/min/m ²		e IC ≤ 2.0 l/min/m ²

✓ Lo scompenso ventricolare destro rappresenta la principale causa di morte nella IAP e i livelli di **BNP/NT-proBNP** correlano con la severità della disfunzione del VD (Nagaya N et al. *Circulation* 2000; 102: 865-70).

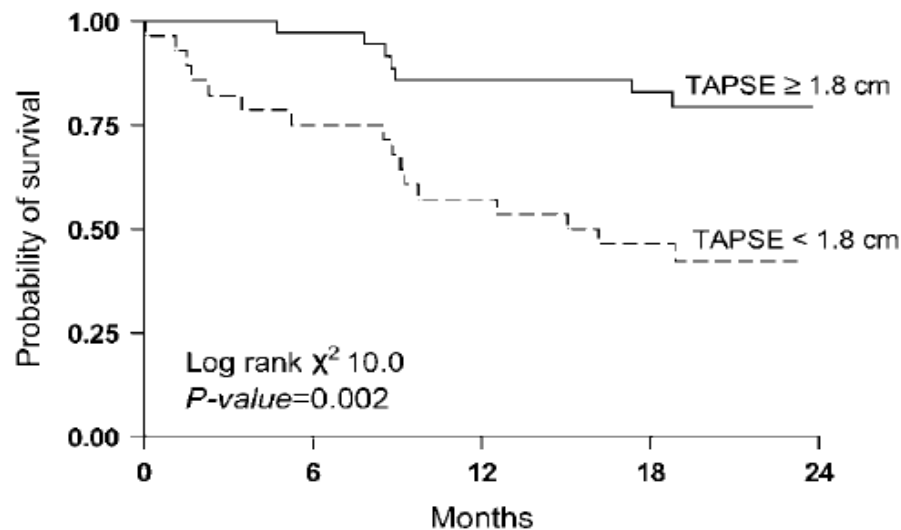
✓ **ACIDO URICO**: marker di alterato metabolismo ossidativo legato all'ischemia dei tessuti periferici → elevati valori correlati a prognosi sfavorevole (Voelkel MA et al. *Chest* 2000).

✓ **TROPONINA T e I**: marker specifici validati di danno miocardico (indicatori prognostici nelle SCA e nella TEP) → valore prognostico? (Torbicki A et al. *Circulation* 2003).

VALUTAZIONE DELLA SEVERITA' DI MALATTIA

Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra	SI
Lenta	Velocità di progressione dei sintomi	Rapida
No	Sincope	SI
I, II	CF-OMS	IV
Distanza maggiore (>500 m) ^a	T6m	Distanza minore (<300 m)
Consumo massimo O ₂ >15 ml/min/kg	Test da sforzo cardiopolmonare	Consumo massimo O ₂ <12 ml/min/kg
Normali o quasi normali	Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP	Molto elevati e in aumento
Versamento pericardico assente	Rilievi ecocardiografici ^b	Versamento pericardico
TAPSE ^b >2.0 cm	Emodinamica	TAPSE ^b <1.5 cm
PAD <8 mmHg		PAD >15 mmHg
e IC ≥ 2.5 l/min/m ²		e IC ≤ 2.0 l/min/m ²

A Overall cohort



B PAH only

