

## Introduzione

A cura di: **Andrea Rossi**

Direttore Responsabile "Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio"

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) primitiva è una malattia rara, a carattere progressivo e caratterizzata dalla vasocostrizione delle arterie polmonari, con conseguente aumento della pressione nel circolo polmonare<sup>1</sup>. In base a quanto stabilito dalle linee guida della European Society of Cardiology (ESC), i pazienti affetti da PAH hanno una pressione polmonare media a riposo maggiore di 25 mmHg e superiore a 30 mmHg durante l'esercizio fisico<sup>2,3</sup>, tuttavia la definizione adottata dall' American College of Chest Physicians include per la diagnosi di PAH anche la presenza di valori inferiori a 15mmHg per la pressione capillare polmonare (indice della compromissione precapillare).

Le alterazioni strutturali dei vasi sanguigni e la vasocostrizione creano un'aumentata resistenza al flusso del sangue pompato dal cuore con un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che nei casi peggiori può tradursi in scompenso cardiaco destro<sup>4,5</sup>.

L'ipertensione arteriosa polmonare non si presenta con una sintomatologia specifica e ben definita, ma il quadro clinico si manifesta lentamente e progressivamente con l'aggravarsi della malattia. Il sintomo per eccellenza è rappresentato dalla dispnea da sforzo. Il quadro si completa durante l'esercizio fisico con astenia, vertigini e, nei casi più gravi, sincopi da sforzo. Possono poi essere presenti, a seconda dei casi: tosse secca, disfonia secondaria a compressione del nervo laringeo da parte del ramo sinistro dell'arteria polmonare dilatata, emottisi e fenomeno di Raynaud.

Detto ciò, è facilmente intuibile che l'ipertensione polmonare ha un forte impatto sulla vita dei pazienti e dei loro famigliari. Se non adeguatamente trattata, compromette lo svolgimento di una vita quotidiana normale oltre a mettere in pericolo la vita del paziente. Si può stimare che in Italia vi siano circa 3000 pazienti affetti da PAH, considerando sia la forma idiopatico-familiare che quelle associate. Le cause della PAH idiopatica sono tuttora ignote. Nei 2/3 dei casi colpisce il sesso femminile. L'incidenza della malattia nella popolazione generale è di 2,4 casi per milione per anno e la forma familiare rappresenta circa l'11% dei casi della PAH idiopatica. L'ipertensione arteriosa polmonare secondaria è molto più frequente, con una prevalenza di 38,5 casi per milione ed un'incidenza di 5-8 casi per milione l'anno. La PAH associata a malattie del tessuto connettivo si manifesta nel 10-20% dei pazienti affetti da questo gruppo di disordini infiammatori cronici caratterizzati dalla presenza di autoanticorpi (malattie dette autoimmuni) che comprende le cosiddette connettiviti (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia-sclerosi sistemica, connettivite mista e polimiosite-dermatomiosite) e l'artrite reumatoide. La PAH associata a connettiviti e all'artrite reumatoide è principalmente dovuta alla vasculopatia polmonare che si presenta con un'incidenza maggiore rispetto alla popolazione generale.

Le cardiopatie congenite rappresentano le malformazioni più frequenti che si osservano alla nascita e interessano circa l'1% di tutti i nati. Se non riconosciute e corrette chirurgicamente in tempi brevi, il 4-6% dei soggetti con difetti interatriali (DIA) e il 10% di quelli con difetti interventricolari (DIV) possono andare incontro a PAH grave (sindrome di Eisenmenger).

La presenza di cirrosi epatica e ipertensione portale può determinare significative alterazioni a livello della circolazione polmonare che, nello 0,8% dei casi, sono in grado di favorire lo sviluppo di PAH. Circa venti anni fa è stato riportato il primo caso di PAH associato a infezione da HIV. Da allora è stato confermato l'aumento di incidenza della PAH nei soggetti con HIV rispetto alla popolazione generale. La PAH può manifestarsi in qualsiasi stadio dell'infezione con una prevalenza tra la popolazione con HIV di circa lo 0,5-1%. Nello 0,01% dei soggetti che hanno assunto farmaci anoressizzanti per via orale si sviluppa una PAH anche diversi anni dopo l'assunzione. La PAH persistente del neonato è una condizione in cui non si assiste alla fisiologica normalizzazione della funzione polmonare dopo la nascita.

Fino a pochi anni fa, le risorse terapeutiche erano poche ed il trattamento era caratterizzato da una terapia convenzionale a base di anticoagulanti e calcio antagonisti associati a digitale e diuretici in caso di scompenso ventricolare destro. I risultati erano deludenti e nei casi più avanzati era necessario ricorrere al trapianto cuore-polmoni. La sopravvivenza media di un paziente con PAH era di circa 2,8 anni dalla diagnosi<sup>6</sup>. Negli ultimi anni sono stati fatti grandissimi progressi e le nuove modalità di trattamento medico consentono di migliorare notevolmente la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti. Tra queste, l'introduzione degli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 ha rappresentato una vera e propria rivoluzione, sia per l'innovativo meccanismo d'azione, sia per la nuova via di somministrazione orale, che ha consentito un drastico miglioramento della compliance e della qualità di vita dei pazienti rispetto al passato. La nuova generazione di questa classe di farmaci è rappresentata dagli antagonisti dell'endotelina-1 "selettivi" per il recettore ET-A, che permettono di limitare l'azione vasocostrittrice dell'endotelina-1, preservandone allo stesso tempo l'effetto vasodilatatorio e antiproliferativo mediato dal recettore ET-B, responsabile peraltro della clearance di questo peptide, i cui valori plasmatici sono correlati alla gravità della malattia<sup>7</sup>.

Nonostante questi passi avanti, le difficoltà dei pazienti con PAH sono ancora molte. Questa patologia è tuttora poco conosciuta sia dai medici sia dalla popolazione generale. Questo comporta da un lato difficoltà e ritardi nella diagnosi e dall'altro il fatto che i pazienti molte volte si rivolgono al medico quando la malattia è già in fase avanzata.

Da queste considerazioni nasce l'idea di questa rassegna, che raccoglie le ultime acquisizioni in campo fisiopatologico, diagnostico e terapeutico sull'ipertensione arteriosa polmonare, allo scopo di fornire uno spunto di discussione e approfondimento di questa importante tematica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Galiè N, Rubin LJ, editors. *Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy*. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (Suppl. S): 1S-90.
- <sup>2</sup> Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2004; 25: 2243-78.
- <sup>3</sup> Scott LJ. *Sitaxentan in pulmonary arterial hypertension*. Drugs 2007; 67: 761-70.
- <sup>4</sup> Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. STRIDE-2 Study Group. *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049-56.
- <sup>5</sup> Nomenclature Committee. *Nomenclature and classification of pulmonary hypertension*. Rich S, editor. *Primary Pulmonary Hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension*. World Health Organization 1998: 25-7.
- <sup>6</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.
- <sup>7</sup> Galiè N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. *Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension*. Eur J Clin Invest 1996; 26(suppl. 1):273.