



Università degli Studi di Parma
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Unità di Malattie Respiratorie e Funzionalità Polmonare

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Sperimentale e Diagnostica
Funzionale e per Immagini del sistema Cardio-Polmonare

Direttore Prof. Emilio Marangio

***Ecocardiografia da stress nella diagnostica precoce
dell'Ipertensione Polmonare in patologia
Respiratoria***

Tutor
Prof. Alessandro Vatrella

Dottoranda
Immacolata Fabozzi

Università degli Studi di Salerno
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio

A/A 2013/2014

INDICE

INTRODUZIONE

IPERTENSIONE POLMONARE

- definizione,
- classificazione,
- epidemiologia
- Patogenesi

IPERTENSIONE POLMONARE DA CAUSE RESPIRATORIE

- Ipertensione Polmonare in pazienti con BPCO
- Ipertensione Polmonare e Interstiziopatia

SCOPO DELLO STUDIO

MATERIALI E METODI

RISULTATI

CONCLUSIONI

Bibliografia

Ipertensione Polmonare:

definizione, classificazione, epidemiologia e patogenesi

L'Ipertensione Polmonare (IP) è una condizione progressiva caratterizzata da una elevata pressione nel circolo polmonare che può portare all'insufficienza del ventricolo destro. Nel corso della malattia si assiste ad un progressivo aumento delle resistenze vascolari e si passa da una fase asintomatica o paucisintomatica (con portata cardiaca normale a riposo), ad una fase sintomatica stabile con ridotta tolleranza allo sforzo, per arrivare a una fase terminale (con portata cardiaca ridotta anche a riposo).

La IP è caratterizzata da una sintomatologia spesso aspecifica che comprende in ordine di frequenza: dispnea (progressiva), astenia, dolori precordiali, lipotimia/sincope; tali sintomi possono associarsi a reperti obiettivi di ingrandimento ventricolare destro (aumento dell'aia cardiaca, itto epigastrico) o di ipertensione polmonare (aumento dell'intensità del II tono sul focolaio della polmonare).

La definizione di IP prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media ≥ 25 mmHg a riposo ottenuti mediante cateterismo cardiaco destro (CCdx) (Tabella 1) (1,2).

Tabella 1: Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare^a

Definizione	Caratteristiche	Gruppo clinico ^b
Ipertensione Polmonare	PAP media ≥ 25 mmHg	Tutti
IP pre-capillare	PAP media ≥ 25 mmHg POP ≤ 15 mmHg PC normale o ridotta ^c	1. Ipertensione arteriosa Polmonare 3. IP da malattie polmonari 4. CPTE 5.5. IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
IP post-capillare	PAP media ≥ 25 mmHg POP > 15 mmHg PC normale o ridotta ^c	2. IP da malattie del cuore sinistro
Passiva	GTP ≤ 12 mmHg	
Reattiva (out of proportion)	GTP > 12 mmHg	

a: tutti i valori sono misurati a riposo, b: secondo la Tabella 2, c Una PC elevata può essere riscontrata in condizioni caratterizzate da circolo ipercinetico come gli shunt sistemico-polmonari (solo nella circolazione polmonare, l'anemia, l'ipotiroidismo, ecc). CPCTE: cuore polmonare cronico tromboembolico, GTP: gradiente di pressione transpolmonare (PAP media – POP media); IP: ipertensione polmonare; PAP: pressione arteriosa polmonare; PC: portata cardiaca; POP: pressione di occlusione polmonare

Una recente rivalutazione dei dati disponibili in letteratura ha mostrato che il valore normale di PAP media a riposo è pari a 14 ± 3 mmHg, con un limite superiore del range di normalità di ~ 20 mmHg (3,4). In Tabella 1 sono presentate le diverse definizioni emodinamiche di IP che sono basate su varie combinazioni di valori di pressione di occlusione polmonare (POP), resistenze arteriose polmonari (RAP) e portata cardiaca (PC). La IP pre-capillare include i gruppi clinici 1, 3, 4 e 5 mentre la IP post-capillare include il gruppo clinico 2 (tabella2) (5).

Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare.

La classificazione clinica della IP è stata oggetto di una serie di aggiornamenti da quando è stata proposta la prima versione nel 1973 in occasione del primo meeting internazionale sulla IP primitiva patrocinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (1). La precedente versione delle linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sull'IAP ha adottato la classificazione di Evian-Venezia proposta durante il secondo e il terzo meeting mondiale sull'IAP tenutisi rispettivamente nel 1998 e nel 2003 (6). In queste classificazioni le condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di IP vengono catalogate in cinque gruppi principali in base ad aspetti istopatologici, fisiopatologici e terapeutici. Nel 2008, nell'ambito del quarto Simposio Mondiale sulla IP tenutosi a Dana Point, California, esperti provenienti da tutto il mondo hanno concordato di mantenere la filosofia generale e la struttura della classificazione di Evian-Venezia modificando alcuni punti specifici per renderla più chiara e per includere informazioni di recente acquisizione.

Le modifiche apportate alla classificazione clinica, rispetto alle versioni precedenti, sono le seguenti: (tabella 2) □

<p>1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia) 1.2.3 Unknown 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with (APAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue diseases 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease 1.4.5 Schistosomiasis 1.4.6 Chronic haemolytic anaemia 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn <hr/> <p>1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis</p> <hr/> <p>2 Pulmonary hypertension due to left heart disease</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Systolic dysfunction 2.2 Diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease <hr/> <p>3 Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 abnormalities <hr/> <p>4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</p> <hr/> <p>5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy. 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

ALK-1 = activin receptor-like kinase 1 gene; APAH = associated pulmonary arterial hypertension; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2; HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension.

Tabella 2: Classificazione Dana Point 2008

L'ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio o da "ipossia" è compresa nel gruppo 3 delle più recenti linee guida pubblicate nel

2009 in collaborazione tra ESC/ERS ; questo gruppo include tra le altre, le forme di ipertensione polmonare dovute alla BPCO, alla fibrosi polmonare e le forme combinate. La definizione di IP prevede la documentazione di valori di Pressione Arteriosa Polmonare (PAP) media ≥ 25 mmHg a riposo ottenuti mediante cateterismo cardiaco destro (CCdx). Le attuali linee guida hanno escluso la definizione di Ipertensione Polmonare da sforzo valutata con valori di PAP >30 mmhg, in assenza di dati sufficienti a supporto di tale parametro, sebbene la presenza di IP non sempre viene diagnosticata nei pazienti con malattie respiratorie, soprattutto in situazioni di stabilità clinica.

•**Gruppo 1, Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP):** il termine IAP familiare è stato sostituito da IAP ereditaria in quanto mutazioni geniche specifiche sono state identificate in soggetti che non presentavano una storia familiare della malattia (casi clinicamente sporadici). Pertanto, le forme ereditarie di IAP includono i casi clinicamente sporadici di IAPI con mutazioni germinali (principalmente del gene BMPR2 ma anche dei geni ALK1 ed endoglina) e i casi clinicamente familiari con o senza mutazioni germinali identificate (7,8). Le forme di IAP associata (IAPA, Tabella 2) includono condizioni cliniche caratterizzate da una presentazione clinica simile a quella della IAPI e da un quadro istopatologico identico che comprende la presenza di lesioni plessiformi (6). I pazienti affetti da IAPA rappresentano circa la metà dei soggetti seguiti nei centri specializzati (9). La schistosomiasi è stata inclusa tra le forme di IAPA in quanto recenti pubblicazioni mostrano che i pazienti con schistosomiasi e IAP possono presentare le caratteristiche cliniche e

istopatologiche specifiche di questo gruppo (10). La patogenesi dell'IAP nei pazienti affetti da schistosomiasi è verosimilmente multifattoriale e include l'ipertensione portale, una complicanza frequente di questa patologia è la flogosi locale delle strutture vascolari causata dalle uova di schistosoma. Le anemie emolitiche croniche, come l'anemia a cellule falciformi (11), la talassemia, la sferocitosi ereditaria, la stomatocitosi e l'anemia emolitica microangiopatica possono portare allo sviluppo di IAP e, pertanto, sono state incluse tra le forme di IAPA. Le alterazioni istopatologiche interessano prevalentemente le arterie polmonari (AP) distali (<500 µm di diametro). Sono caratterizzate da ipertrofia della tonaca media, lesioni proliferative intimali (concentriche ed eccentriche) e fibrosi della tonaca intima, ispessimento della tonaca avventizia con moderati infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni endoluminali complesse (plessiformi) e lesioni trombotiche. Le vene polmonari non sono interessate.

•**Gruppo 1', Malattia Venoso-occlusiva Polmonare (MVOP) ed emangiomasiosi capillare polmonare:** rappresentano condizioni difficili da classificare in quanto, pur condividendo alcune caratteristiche con l'IAP, presentano anche differenze sostanziali. In base alle evidenze attuali, si ritiene che queste condizioni debbano essere incluse in una categoria distinta, ma non completamente separata dalla IAP, e per tale ragione sono state designate come gruppo clinico 1'. Le alterazioni istopatologiche coinvolgono principalmente le vene settali e le venule pre-settali (coinvolgimento costante) con lesioni fibrotiche occlusive, muscolarizzazione della parete, frequente proliferazione capillare (*patchy*), edema polmonare, emorragie

alveolari occulte, dilatazione dei vasi linfatici e aumento di volume dei linfonodi (trasformazione vascolare dei seni linfatici), infiltrati infiammatori.

•**Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro:** non si riscontrano variazioni sostanziali. Le alterazioni isto-patologiche sono rappresentate da dilatazione e ispessimento delle vene polmonari, dilatazione dei capillari, edema interstiziale, emorragie alveolari, dilatazione dei vasi linfatici e aumento di volume dei linfonodi. Le AP distali possono presentare ipertrofia della tonaca media e fibrosi intimale.

•**Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia:** non si riscontrano variazioni sostanziali. Le alterazioni istopatologiche di questo gruppo includono ipertrofia della tonaca media e proliferazione intimale ostruttiva a carico delle AP distali. Nelle aree enfisematose o fibrotiche è possibile documentare gradi variabili di distruzione della parete vascolare.

•**Gruppo 4, Cuore Polmonare Cronico Tromboembolico (CPCTE):** non esistendo criteri precisi per distinguere le lesioni ostruttive in prossimali e distali, si è deciso di mantenere una sola categoria di CPCTE senza distinzione tra forme prossimali e forme distali. Le lesioni istopatologiche sono rappresentate da trombi organizzati strettamente adesi alla tonaca media delle AP di tipo elastico che sostituiscono completamente la normale tonaca intima. Possono occludere completamente il lume vascolare o determinare diversi gradi di stenosi (12). Nelle

aree non interessate dalle lesioni ostruttive può svilupparsi un quadro di arteriopatia polmonare indistinguibile da quello dell'IAP (incluse le lesioni plessiformi) (13).

•**Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale:** questo gruppo include una serie eterogenea di patologie nelle quali i meccanismi patogenetici alla base della IP non sono noti. Comprende patologie ematologiche, sistemiche, metaboliche e altre condizioni rare. Si rilevano diversi quadri istopatologici la cui etiologia non è conosciuta o è multifattoriale.

Epidemiologia, genetica e fattori di rischio dell'ipertensione polmonare

Non sono disponibili dati epidemiologici comparativi sulla prevalenza dei diversi gruppi di IP. In un'indagine svolta in un laboratorio ecocardiografico che ha valutato 4579 pazienti (14), la prevalenza di IP (definita come pressione sistolica in AP >40 mmHg) è stata del 10.5%. Tra i 483 casi con IP, il 78.7% era affetto da patologie del cuore sinistro (gruppo 2), il 9.7% da patologie del parenchima polmonare e ipossiemia (gruppo 3), il 4.2% da IAP (gruppo 1), lo 0.6% da CPCTE (gruppo 4), e nel 6.8% dei casi non è stato possibile definire una diagnosi.

•**Gruppo 1, IAP:** registri recenti hanno descritto l'epidemiologia dell'IAP (9,15). Le stime di prevalenza minima di IAP e IAPI indicano, rispettivamente, 15 e 5.9 casi per milione di abitanti. La stima di incidenza minima di IAP è di 2.4 casi per

milione di abitanti/anno. Se l'IAP si verifica in un contesto familiare, è possibile identificare mutazioni della linea germinale del gene BMPR2 almeno nel 70% dei casi(16,17). È possibile identificare mutazioni di questo gene anche nell'11-40% dei casi apparentemente sporadici e, pertanto, la presenza di mutazioni rappresenta il principale fattore di predisposizione genetica per l'IAP (18). Sono stati individuati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo dell'IAP. Vengono considerati fattori di rischio tutte le sostanze o le condizioni sospettate di svolgere un ruolo predisponente o facilitante nello sviluppo della patologia. In base al grado di evidenza della loro associazione con l'IAP e al loro potenziale ruolo causale, i fattori di rischio sono stati classificati come certi, probabili, possibili o improbabili (19).

•**Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro:** anche se la predisposizione costituzionale sembrerebbe svolgere un ruolo nello sviluppo della IP nei pazienti con patologie del cuore sinistro, non sono state identificate associazioni genetiche specifiche (5). La prevalenza della IP in pazienti con scompenso cardiaco cronico aumenta con il peggioramento della classe funzionale. Fino al 60% dei pazienti affetti da severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (VS) e fino al 70% dei pazienti affetti da disfunzione diastolica isolata del VS possono presentare IP (20). Nelle valvulopatie del cuore sinistro, la prevalenza di IP aumenta con la severità del difetto valvolare e dei sintomi. La IP può essere potenzialmente riscontrata in tutti i pazienti affetti da valvulopatia mitralica severa sintomatica e fino al 65% dei pazienti affetti da stenosi aortica sintomatica (4,5,21)

•**Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia:** nelle casistiche pubblicate, l'incidenza di IP significativa in pazienti affetti da BPCO con almeno un'ospedalizzazione precedente per riacutizzazione dell'insufficienza respiratoria è del 20%. Nella BPCO avanzata, la prevalenza di IP è rilevante (>50%) (22,23), anche se il grado di severità è generalmente lieve. Nelle patologie interstiziali polmonari si stima che la prevalenza di IP sia compresa tra il 32% e il 39% (24). L'associazione di fibrosi polmonare ed enfisema è correlata ad una prevalenza più elevata di IP (25).

•**Gruppo 4, CPCTE:** nessuna mutazione genetica specifica è stata correlata allo sviluppo del CPCTE. Anche se evidenze più recenti suggeriscono che la prevalenza del CPCTE sia pari al 3.8% nei pazienti che hanno avuto un episodio di embolia polmonare acuta (26), la maggior parte degli esperti ritiene che la reale incidenza del CPCTE dopo un episodio di embolia polmonare acuta sia compresa tra lo 0.5% e il 2%. Il CPCTE può essere documentato in pazienti che non presentano un'anamnesi clinica di embolia polmonare acuta o trombosi venosa profonda (fino al 50% in casistiche diverse) (27).

•**Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale:** l'eterogeneità di questo gruppo impedisce una descrizione adeguata della genetica, dell'epidemiologia e dei fattori di rischio nelle presenti linee guida.

Ipertensione Polmonare da cause respiratorie

Ipertensione Polmonare in pazienti con BPCO.

La BPCO: definizione, basi fisiopatologiche e prevalenza.

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una frequente malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo (di seguito denominata ostruzione bronchiale), che è solitamente evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. L'ostruzione cronica bronchiale caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro. L'infiammazione cronica causa dei cambiamenti strutturali e il restringimento delle piccole vie aeree. La distruzione del parenchima polmonare, determinata anche dai processi infiammatori, porta alla perdita degli attacchi alveolari alle piccole vie aeree e alla riduzione della forza di retrazione elastica polmonare; queste alterazioni riducono la capacità delle vie aeree a mantenersi pervie durante la fase espiratoria.

La BPCO è una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente. La prevalenza, la

morbilità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. Una revisione sistematica e una metanalisi di studi condotti in 28 Paesi tra il 1990 e il 2004 e uno studio aggiuntivo giapponese forniscono evidenze di una prevalenza di BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di 40 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne. (28)

Rimodellamento vascolare polmonar

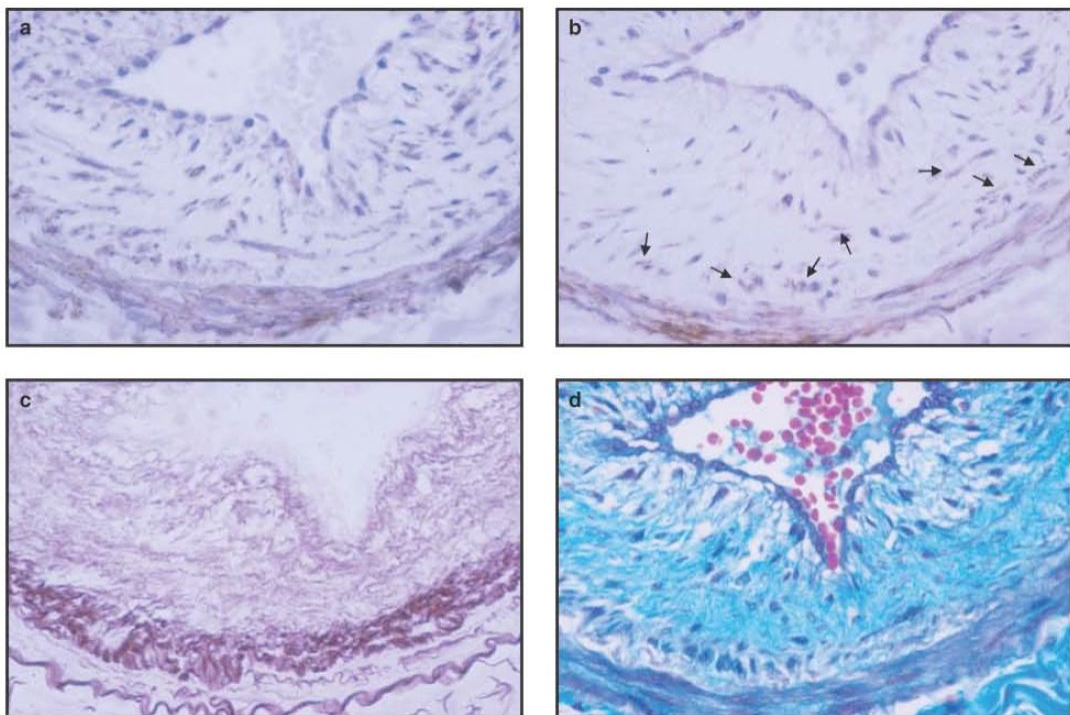
Il rimodellamento vascolare è un processo che causa ispessimento della parete arteriosa e incrementa la resistenza spingendo la parete del vaso a protrudere nel lume e a ridurre il diametro (figura 2). Nella BPCO, il rimodellamento vascolare polmonare colpisce le piccole arterie e le precapillari ed è stato identificato a differenti gradi di severità della patologia. I pazienti con BPCO all'ultimo stadio e IP mostrano una deposizione di muscolatura longitudinale, fibrosi ed elastosi che ispessiscono l'intima nelle arterie muscolari polmonari (29,30). Nella BPCO lieve e moderata, le arterie muscolari polmonari mostrano un ispessimento dell'intima con riduzione del diametro del lume, che è più pronunciato nelle piccole arterie (31,32,33). L'iperplasia intimale deriva dalla proliferazione di cellule muscolari

lisce scarsamente differenziate (SMCs) e dalla deposizione di fibre elastiche e collagene. In aggiunta, c'è la muscolarizzazione delle arteriole (34)

Figura 1. Rimodellamento vascolare polmonare nella patologia polmonare cronica ostruttiva. Sezioni seriali di una arteria muscolare polmonare con prominente iperplasia intimale e restringimento del lume. L'Immunocolorazione per α -actina del muscolo liscio (a) rivela una proliferazione di cellule muscolari lisce, anche se non tutte mostrano immunoreattività per la desmina (frecche) (b), un filamento contrattile espresso in cellule muscolari lisce mature, indicativo di uno stato scarsamente differenziato. La colorazione per fibre elastiche (c) e di collagene (d) ha mostrato elastosi e fibrosi nell'intima.

Modificazioni legate all'infiammazione

Il grado di rimodellamento vascolare polmonare correla con la severità



dell'infiltrato infiammatorio nelle piccole vie respiratorie (31,34). I pazienti con BPCO, a differenza dei soggetti normali non fumatori, hanno un aumentato numero

di cellule infiammatorie che infiltrano l'avventizia delle arterie muscolari. Questo infiltrato infiammatorio è largamente costituito da linfociti T attivati con una predominanza di CD8+ (35,36)

Disfunzione endoteliale

Nei vasi polmonari le cellule endoteliali contribuiscono a ridurre il tono vascolare (37), regolano l'adattamento dei vasi all'aumento del flusso (38) e modulano la vasocostrizione ipossica (39,40). Il danneggiamento della funzione endoteliale potrebbe essere associato o risultare dal cambiamento nell'espressione di mediatori con proprietà vasodilatatrici, come monossido d'azoto (NO) e prostaciclina e mediatori con proprietà vasocostrittrici come endotelina-a (ET-a) o angiotensina. Infatti, l'espressione della NO sintasi endoteliale (eNOS) nelle arterie polmonari, che è diminuita nei pazienti con PAH idiopatica (41), è diminuita anche nei pazienti con BPCO (42) e nei fumatori senza ostruzione delle vie aeree (43).

Patogenesi delle modificazioni vascolari polmonari

L'ipossia è stata classicamente considerata il principale meccanismo patogenetico di IP nella BPCO. Tuttavia, il suo ruolo si sta attualmente riconsiderando, perché il rimodellamento vascolare polmonare e la disfunzione endoteliale possono essere

osservate in pazienti con BPCO lieve che non hanno ipossemia e in fumatori con funzione polmonare normale (31,44,25) e perché la ossinenoterapia a lungo termine (LTOT) non inverte completamente la IP.

Recenti osservazioni hanno indicato che i prodotti del fumo di sigaretta (in particolare aldeide acroleina) potrebbero essere l'origine del danneggiamento vascolare polmonare nella BPCO (45). Questa ipotesi deriva dall'osservazione che i fumatori con funzione polmonare normale mostrano importanti cambiamenti nelle arterie polmonari, come proliferazione delle cellule muscolari lisce (SMC) (44), danneggiamento della funzionalità endoteliale (32), ridotta espressione di NO sintasi endotelial (eNOS) (34), aumentata espressione di fattori di crescita (46) e infiltrato di cellule infiammatorie (35) che sono indistinguibili da quelle osservate in pazienti con BPCO da lieve a moderata e differiscono chiaramente dai non fumatori.

Inoltre le cavie esposte per periodi prolungati al fumo di sigaretta sviluppano IP e rimodellamento vascolare (47), cambiamenti che si manifestano anche in assenza di enfisema, il che indica che le anomalie vascolari indotte dal fumo di sigaretta precedono le alterazioni parenchimali. (48)

In questo modello animale, l'esposizione al fumo di sigaretta induce rapidi cambiamenti nell'espressione del gene per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), il VEGF receptor-1, ET-1, eNOS inducibile, (49) mediatori che regolano la crescita cellulare vascolare e la contrazione vascolare e sono probabilmente coinvolti nella patogenesi dei cambiamenti vascolari nella BPCO. In aggiunta, l'esposizione delle cellule endoteliali delle arterie polmonari all'estratto

di fumo di sigaretta causa un'inibizione irreversibile dell'attività della eNOS, che è il risultato di un diminuito contenuto proteico e di RNA messaggero (50)

Riassumendo, ci sono dati convincenti che suggeriscono che l'evento iniziale nella storia naturale della IP nella BPCO potrebbe essere il danno endoteliale indotto dai prodotti del fumo di sigaretta (figura 3). Infatti nelle cellule endoteliali delle arterie polmonari dei pazienti con BPCO possono essere identificate delle lesioni all'osservazioni microscopica come aree di endotelio "denudato" (51).

Meno evidente, ma non meno importante, è l'alterazione della sintesi endoteliale e il rilascio di mediatori vasoattivi associati con fumo di sigaretta (43). Il danno endoteliale deriva anche uno squilibrio tra fattori che regolano la crescita cellulare, favorente la proliferazione della SMC e la deposizione della matrice extracellulare (figura 3). Tutti questi cambiamenti potrebbero contribuire all'iperplasia intimale con conseguente riduzione del lume arterioso, che incrementa la resistenza vascolare polmonare.

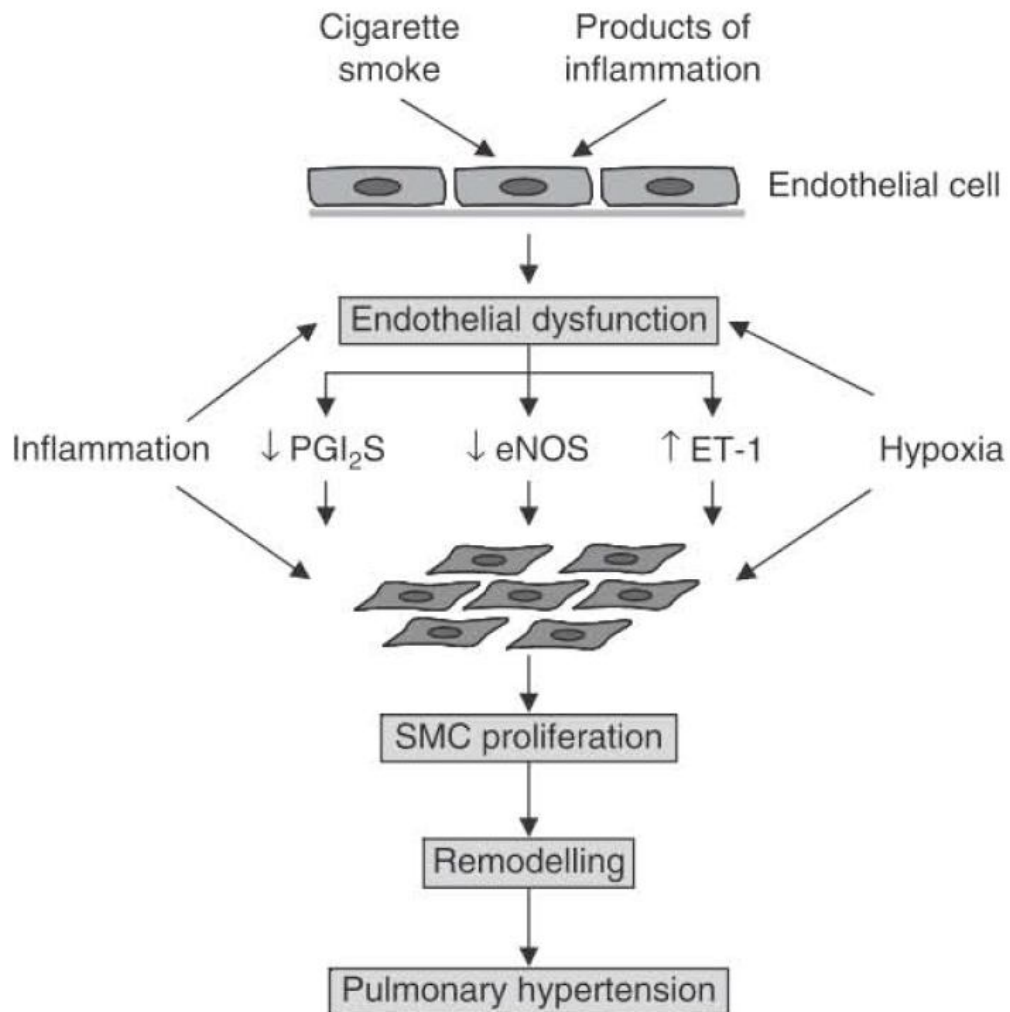


Figura 2 La patogenesi dell'ipertensione polmonare nella BPCO. Il fumo di sigaretta o i prodotti dell'infiammazione potrebbero avviare la sequenza di cambiamenti producendo la disfunzione endoteliale. Lo squilibrio tra gli agenti vasoattivi endotelio-derivati promuove la proliferazione delle cellule muscolari lisce (SMC), il rimodellamento della parete vasale e l'ipertensione polmonare. Nel corso naturale della malattia, l'infiammazione e l'ipossia contribuiscono ad incrementare e perpetuare questo processo agendo sulle cellule endoteliali e

Fisiopatologia e storia naturale dell'Ipertensione Polmonare nella BPCO

La IP nella BPCO progredisce col tempo e la sua gravità è correlata con il grado di ostruzione delle vie aeree e l'alterazione degli scambi gassosi polmonari (52). Il tasso di progressione della IP è lento, con un incremento della PAP con un tasso medio di 0,6 mmHg all'anno (53)

Vasocostrizione ipossica polmonare

La costrizione arteriolare polmonare in risposta all'ipossia riduce la perfusione nelle "unità polmonari" non ventilate o scarsamente ventilate e la dirottano verso le unità ventilate, ripristinando così l'equilibrio ventilazione/perfusione e aumentando la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2) (figura 4). La vasocostrizione polmonare ipossica (HPV) gioca un ruolo importante nell'armonizzare il flusso ematico polmonare alla ventilazione nella BPCO dove l'iposseemia e l'ipercapnia sono prevalentemente dovute al disaccoppiamento ventilazione/perfusione (VA/Q) (54).

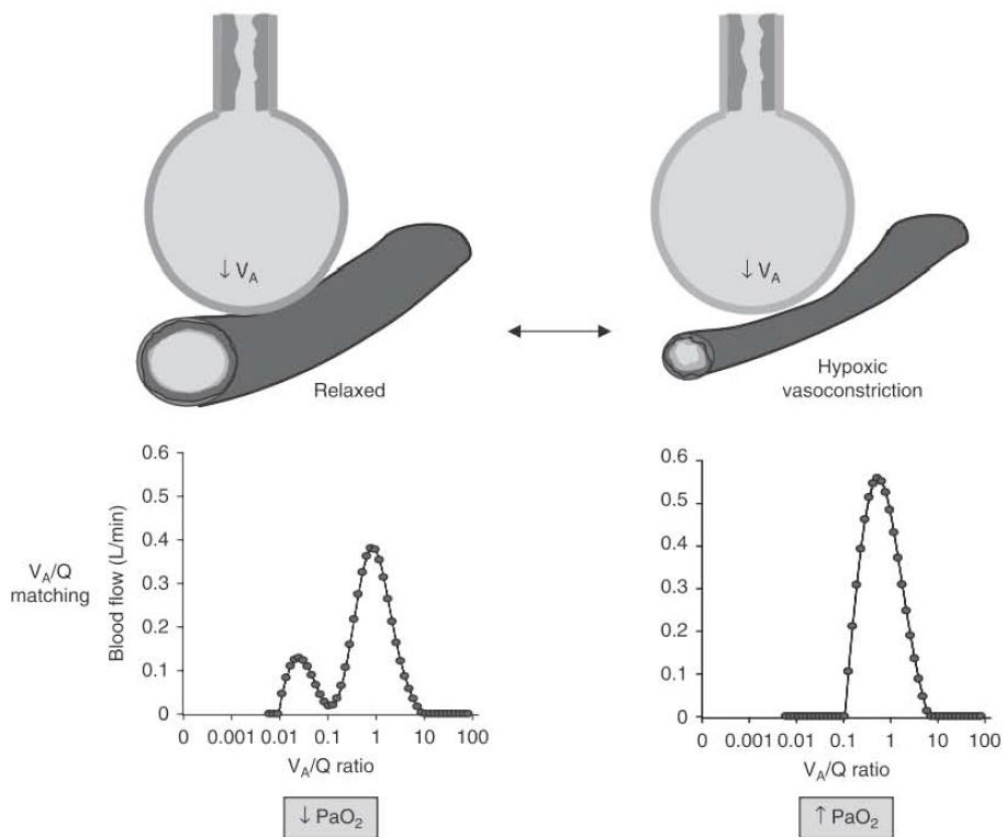


Figura 3: La vasocostrizione polmonare ipossica nella malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO). Il restringimento delle vie aeree, che è caratteristico della BPCO, riduce la ventilazione effettiva (V_A) e quindi la tensione di ossigeno arterioso nelle unità alveolari subordinate. La perfusione di queste unità risulta nello squilibrio ventilazione-perfusione (V_A/Q), che si riflette in una quota significativa del flusso sanguigno dirottato verso aree con basso rapporto V_A/Q (pannello inferiore), che è il principale determinante della ipossiemia arteriosa nella BPCO. Quando si esplica la vasocostrizione ipossica, il flusso di sangue viene deviato da unità alveolari scarsamente ventilate ad unità con una miglior rapporto V_A/Q , aumentando così la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2). L'inibizione della vasocostrizione ipossica ristabilisce il rapporto V_A/Q e riduce la PaO_2 .

Funzione ventricolare destra

Nei pazienti con BPCO e IP la PAP è solo moderatamente elevata e il suo grado di progressione relativamente lento nei pazienti con BPCO e IP, pertanto il ventricolo destro ha il tempo di adattarsi al modesto incremento del post-carico. Quando la PAP è cronicamente elevata, il ventricolo destro si dilata e aumentano sia il volume

telediastolico che il telesistolico. La gittata sistolica del ventricolo destro è di solito mantenuta, mentre la frazione d'eiezione si riduce. La riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo destro (RVEF) è inversamente proporzionale alla PAP (55). Ciò nonostante, un decremento della RVEF non è indicativo di una vera disfunzione ventricolare (56). La valutazione del rapporto pressione-volume telesistolici ha mostrato che nei pazienti BPCO clinicamente stabili la contrattilità del ventricolo destro rimane entro limiti normali, indipendentemente dal valore della PAP (57,58).

Nella BPCO, la gittata cardiaca è in genere conservata e potrebbe aumentare durante gli episodi di esacerbazione (59,60), anche quando ci sono apparenti segni di scompenso cardiaco destro (edema periferico).

Edema periferico

Nella BPCO, l'edema periferico deriva dalla complessa interazione tra le modificazioni emodinamiche e il bilancio tra meccanismi favorenti e protettivi dell'edema. Nei pazienti con IP associata a insufficienza respiratoria cronica, sia l'ipossiemia che l'ipercapnia aggravano la congestione venosa mediante l'ulteriore attivazione del sistema nervoso simpatico, che è già stimolato dalla distensione dell'atro destro. L'attivazione simpatica riduce il flusso plasmatico renale, stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone e promuove il riassorbimento tubulare di bicarbonato, sodio e acqua. Anche la vasopressina contribuisce alla formazione dell'edema; è rilasciata quando i pazienti diventano iponatriemici e i livelli plasmatici aumentano in pazienti con ipossiemia e ipercapnia (61). Inoltre il

peptide natriuretico atriale è rilasciato dalla parete distesa atriale e potrebbe agire come un meccanismo edema-protettore, dato che ha effetti vasodilatatori, diuretici e natriuretici. Tuttavia questi effetti sono in genere insufficienti per controbilanciare i meccanismi che favoriscono l'edema.

Prevalenza dell'Ipertensione Polmonare in pazienti con BPCO

L'attuale prevalenza dell'Ipertensione Polmonare nella BPCO è sconosciuta perché non è stata valutata sistematicamente utilizzando il cateterismo del cuore destro nell'ampio spettro clinico della malattia. Inoltre i criteri usati per definire la IP nella BPCO variano fra i differenti studi. Mentre alcuni autori hanno usato il criterio convenzionale usato per definire l'Ipertensione Arteriosa Polmonare, che è, una pressione arteriosa media (PAP) > 25 mmHg (62), altri hanno usato un valore di PAP di 20 mmHg come valore cut off (63). Tre studi hanno fornito dei dati in grandi serie di pazienti (52-22).

Schartf et al. (52) hanno valutato 120 pazienti con enfisema severo (FEV1 27% del predetto), controllati per chirurgia di riduzione volumetrica del polmone (LVRS), l'incidenza di IP (PAP > 20 mmHg) era molto alta (91%), nonostante nella maggioranza dei pazienti (86%) era nell'intervallo lieve-moderato (20-35 mmHg). Solo il 5% dei pazienti ha mostrato una PAP > 35 mmHg.

Chaouat et al (23) hanno valutato retrospettivamente gli studi emodinamici di 998 pazienti con BPCO. Hanno identificato 27 pazienti con IP severa, definita da una PAP > 40 mmHg. Mentre 16 di essi avevano altre malattie capaci di causare IP, in

11 (1,1% dell'intero gruppo), la BPCO era l'unica causa. Quest'ultimo gruppo di pazienti aveva una moderata ostruzione delle vie aeree (FEV1 50% del predetto), ipossemia severa, ipocapnia, una capacità di diffusione del CO (DLCO) molto bassa e una sopravvivenza più breve.

Thabut et al (22) hanno valutato 215 pazienti con BPCO severa (FEV1 24% del predetto), candidati per LVRS o trapianto di polmone. La IP (PAP > 25 mmHg) era presente nel 50% dei pazienti, mentre nella maggioranza era lieve (26-35 mmHg). Nel 9,8% dei pazienti, era moderata (36-45 mmHg) e nel 3,7 % era severa (> 45 mmHg).

Nei pazienti con malattia meno severa, la prevalenza di IP si considera sia bassa.

Significato prognostico dell'Ipertensione Polmonare

I pazienti con BPCO e IP hanno una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti con PAP normale (64).

Burrow et al (65) hanno mostrato che la sopravvivenza era inversamente proporzionale alla resistenza vascolare polmonare (PVR).

In uno studio follow-up di 15 anni condotto in 200 pazienti, Traver et al. (66) hanno mostrato che, dopo aver normalizzato per l'età, la presenza o l'assenza di cuore polmonare era uno dei migliori predittori di mortalità. Questi studi sono stati condotti prima che fosse introdotta la ossigeno terapia a lungo termine (LTOT) come trattamento regolare per insufficienza respiratoria cronica nella BPCO. Tuttavia, in uno studio recente condotto in 84 pazienti che avevano ricevuto la

LTOT, è stato mostrato che la PAP è il miglior predittore singolo di mortalità (67). Inoltre è stato mostrato che la presenza di PAP > 18 mmHg è uno dei migliori predittori di aumentato rischio di ospedalizzazione per esacerbazione di BPCO, suggerendo che i pazienti con un letto vascolare polmonare anormale potrebbero avere una minore riserva funzionale per superare i cambiamenti che si verificano durante gli episodi di esacerbazione.

IP “Out of Proportion”

Un particolare gruppo di pazienti con BPCO e IP sono i cosiddetti pazienti “out of proportion”. In uno studio condotto da Chaouat et al. su un vasto gruppo di pazienti con BPCO, valutati durante un periodo di malattia stabile, 27 hanno evidenziato una PAP > 40 mmHg e fra questi, 16 avevano una malattia associata che poteva spiegare, in parte, la severità della IP (quattro con scompenso cardiaco sinistro, due avevano una IP tromboembolica e 6 una patologia restrittiva severa). Undici pazienti di questo gruppo avevano solo la BPCO come unica causa di IP severa. Questi pazienti mostrano un pattern distintivo con una limitazione del flusso aereo meno grave ma una più severa ipossiemia, ipocapnia e una DLCO diminuita. Resta da chiarire se si tratta di coesistenza casuale di COPD e malattia vascolare polmonare (simile alle forme appartenenti al gruppo 1) o di pazienti con iperreattività arteriosa ed arteriolare verso stimoli quali l’ipossia.

Ipertensione polmonare e Interstiziopatia

Le Patologie Interstiziali Polmonari: Definizione e basi anatomo-patologiche

Le Patologie Interstiziali Polmonari (ILD) sono un gruppo eterogeneo di malattie classificate in base all'eziologia e istologia. L'ILD può essere causata da farmaci come amiodarone, nitrofurantoina e bleomicina, da esposizione a polveri inorganiche o organiche, oppure può essere associata a malattie del tessuto connettivo come l'artrite reumatoide e la sclerodermia [69]. In un gran numero di casi, l'eziologia è sconosciuta e la ILD è definita come idiopatica. La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è la più comune delle ILD idiopatiche [70]. L'incidenza di IPF è stata stimata essere tra 6,8 e 16,3 per 100.000 persone negli Stati Uniti, ma la prevalenza e l'incidenza di tutta la gamma di ILD rimane sconosciuta [71].

Nella ILD, le modificazioni anatomopatologiche variano nelle diverse aree dei polmoni a seconda che si tratti di aree fibrotiche o non fibrotiche. Nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF), le aree fibrotiche mostrano una riduzione del numero di vasi, mentre il numero risulta aumentato in tessuti adiacenti non fibrotici. Le modificazioni vascolari sono diverse, passando dall'ispessimento dello strato muscolare a vasi completamente occlusi da tessuto fibroso e lesioni plessiformi [72], consistenti in una proliferazione abnorme delle cellule endoteliali. La vasocostrizione polmonare ipossica è considerata un fattore importante nello sviluppo di IP sia nella BPCO che nell'ILD [73]. Inoltre, la disfunzione endoteliale è stata documentata nelle arterie di entrambi i gruppi di pazienti, BPCO [74,75] e ILD [76]. Nella IPF, i livelli di ET-1 nel liquido di lavaggio broncoalveolare

risultano aumentati [77], e in topi con fibrosi polmonare indotta da bleomicina; il trattamento con sildenafil, un potente inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), utilizzato nel trattamento dell'ipertensione polmonare; ha attenuato sia lo sviluppo di fibrosi polmonare che l'ipertensione polmonare [78]. Inoltre anche l'infiltrazione infiammatoria dei vasi [79], un'angiogenesi anormale [72] e la compressione meccanica da fibrosi o iperinflazione potrebbe rivestire un ruolo importante [73].

Prevalenza e Valore prognostico dell'Ipertensione Polmonare nelle ILD

Nelle ILD, gli studi che hanno valutato la presenza di IP sono concentrati su pazienti con IPF candidati al trapianto polmonare [80,81], pazienti con ILD correlata a sarcoidosi [82,83] o sclerodermia [83]. Questi studi hanno suggerito una prevalenza di IP che va dal 21% in pazienti con ILD associata a malattie del tessuto connettivo al 48% in pazienti con IPF candidati al trapianto [81] e il 74% in pazienti con sarcoidosi polmonare candidati al trapianto [83]. Precedenti studi hanno anche dimostrato che la presenza di IP peggiora la prognosi in gruppi selezionati di pazienti con IPF o ILD associata a sclerodermia [80,85,86]. In uno studio attraverso varie diagnosi di ILD, il tasso di rischio di morte in pazienti con ILD e IP è risultato circa 8 volte superiore quello dei pazienti che non avevano la IP [87].

Scopo della studio

La presenza di IP non sempre viene diagnosticata nei pazienti con malattie respiratorie, soprattutto in situazioni di stabilità clinica. Tuttavia, in seguito ad esercizio fisico o durante le fasi di riacutizzazione, è possibile che tale condizione patologica si manifesti clinicamente aggravando ulteriormente la sintomatologia respiratoria dei pazienti. D'altra parte è ampiamente riconosciuto il ruolo prognostico sfavorevole, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazione, che la IP riveste in patologie polmonari di diverso tipo. Sulla base di queste considerazioni, assume particolare importanza la possibilità di individuare la presenza di IP nei pazienti respiratori e possibilmente effettuare la diagnosi quanto più precocemente è possibile.

Con tali premesse, si è deciso di effettuare l'ecostress in pazienti affetti da patologie polmonari diverse con livelli di gravità non elevati al fine di individuare precocemente la eventuale presenza di IP. Lo studio viene condotto presso la U.O. di Pneumologia della A.O.U San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona in collaborazione con la U.O. di Cardiologia del P.O. di Cava dei Tirreni.

Materiali e Metodi

Pazienti

Allo studio partecipano pazienti afferenti all'ambulatorio esterno di pneumologia. Vengono selezionati soggetti di entrambi i sessi con patologie respiratorie diverse. L'attenzione principale è rivolta ai pazienti affetti da BPCO di grado lieve-moderato ed ai pazienti affetti da pneumopatie interstiziali diffuse di prima diagnosi.

In tutti i soggetti vengono effettuate le seguenti indagini:

esame clinico; esami ematochimici (con biomarkers); prove di funzionalità respiratoria comprendenti la spirometria globale e il test di diffusione alveolo-capillare (DLCO); la emogasanalisi arteriosa; il test del cammino dei sei minuti (6MWT); ecocardiografia doppler a riposo; ecocardiografia doppler sotto sforzo (ecostress). Venivano effettuati, laddove non presenti, esami radiologici del torace quali Rx standard e TC ad alta risoluzione.

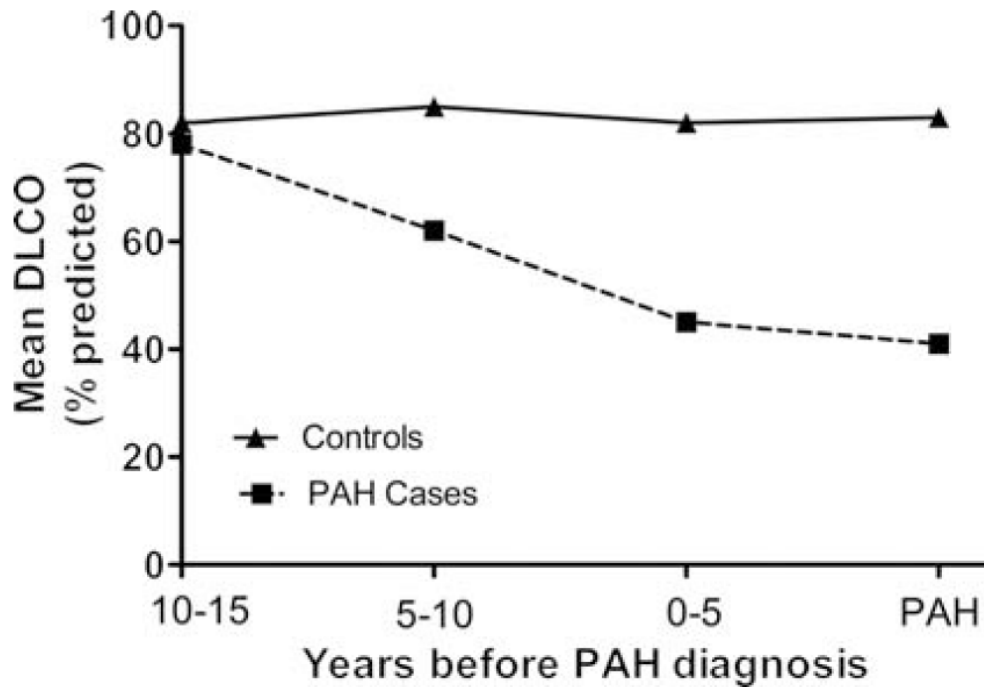


Figura 5: La relazione tra la DLCO e lo sviluppo di PAh associata a SSc. Diminuzioni seriali della DLCO sono predittivi di uno sviluppo di una futura PAH, suggerendo che il monitoraggio della DLCO potrebbe formare una parte della strategia di screening per la PAH nella SSc. Ridisegnato da Steen et al. (51)

Ecocardiografia Doppler a riposo.

L'Ecocardiografia Doppler a riposo (DE) è il metodo di screening più usato per la rilevazione della IP. Esso fornisce una valutazione ragionevolmente affidabile e completa del cuore destro e della circolazione polmonare e spesso può indicare la causa di IP. L'ecocardiografia Doppler può anche fornire una stima della pressione di riempimento del lato sinistro per sostenere il sospetto di IP post capillare che è una forma comune.

Il parametro principale DE di interesse per l'individuazione della IP è la velocità di rigurgito tricuspide (TRV) . La pressione sistolica ventricolare destra (RVSP) è stimata utilizzando l'equazione di Bernoulli modificata ($RVSP = 4 \times TRV^2 +$ pressione atriale destra) . La Pressione atriale destra (RAP) può essere valutata grazie al diametro e alla variazione respiratoria della vena cava. (97) La resistenza vascolare polmonare (PVR) può essere stimata indirettamente, tenendo conto del flusso sanguigno polmonare usando l'integrale velocità-tempo del tratto di efflusso ventricolare destro (TVI_{RVOT}). L'equazione relativa ($PVR = 10 \times TRV / TVI_{RVOT}$) ha dimostrato di correlare con le PVR misurate con metodiche invasive. (98,99). Altri indici complementari, come tempo di accelerazione polmonare e tempo di rilassamento isovolumetrico del ventricolo destro, possono essere utilizzati per sostenere la presenza di IP (100,101) (Tabella 3) .

Tabella 3: Riepilogo degli indici ecocardiografici chiave usati nella stima dell'emodinamica polmonare

Indice	Formula	Commenti
TRV	$sPAP = 4 \times TRV^2 + RAP^a$	IP improbabile se TRV $\leq 2,8$ m/s, sPAP ≤ 36 mmHg e non ci sono variabili ecocardiografiche aggiuntive suggestive di IP IP possibile se TRV $\leq 2,8$ m/s, sPAP ≤ 36 mmHg con variabili ecocardiografiche aggiuntive suggestive di IP TRV 2,9 – 3,4 m/s, sPAP 37-50 mmHg IP probabile se TRV $> 3,4$ m/s, sPAP > 50 mmHg
Tempo di accelerazione del flusso polmonare		< 93 m/s suggerisce la presenza di IP
Tel index	$(IVRT + IVCT) / RVET$	$> 0,36$ suggerisce la presenza di IP
IVRT del ventricolo destro da doppler tissutale		> 65 m/s suggerisce una sPAP > 40 mmHg
Rapporto del TRV e integrale velocità-tempo del tratto di efflusso ventricolare destro	TRV / TVI_{RVOT}	$> 0,2$ suggerisce PVR > 2 woods unit
Dimensioni e collassabilità di IVC		Sono disponibili vari algoritmi per stimare RAP basati su dimensioni e collassabilità

sPAP, pressione arteriosa sistolica polmonare; TRV, velocità di rigurgito tricuspide; RAP, pressione atriale destra; IVRT, tempo di rilassamento isovolumetrico; IVCT, tempo di contrazione isovolumetrica; RVET, tempo di eiezione ventricolare destra; RVOT, integrale velocità-tempo del tratto di efflusso ventricolare destro; PVR, resistenza vascolare polmonare; IVC, vena cava inferiore; a: assumendo una RAP di 5 mmHg

Tuttavia, la maggior parte di questi indici complementari sono basati su studi di piccole dimensioni senza validazione prospettica e la loro sensibilità nel rilevamento precoce elevazione della PAP risulta discutibile . Tutti questi parametri devono essere integrati con le variabili ecocardiografiche che potrebbero aumentare o rafforzare il sospetto di IP. Questi includono un aumento di dimensioni e un'anormalità delle camere cardiache destre, la forma e la funzione anormale del setto interventricolare e la dilatazione dell'arteria polmonare.

La "performance" dell'ecocardiografia a riposo come strumento di screening in popolazioni a rischio per ipertensione arteriosa polmonare si basa interamente sulla prescelta soglia di TRV. Se è bassa, il tasso di falsi positivi aumenta drammaticamente, mentre una soglia troppo alta aumenta il numero di falsi negativi. L'affidabilità di diversi valori di cut-off di TRV, con cateterismo cardiaco destro come riferimento, è stata riportata in grandi studi di screening in popolazioni ad alto rischio. Attualmente una TRV > 2.8 m/s è considerata elevata, tranne negli anziani e obesi in cui la normale soglia di PAP sistolica è più alta. (102) Recenti linee guida europee suggeriscono che una TRV > 3.4 m/s è indicativa di "probabile IP " e si parla di "possibile IP " quando TRV è compresa tra 2,8 e 3,4 m/s. (103) Anche la precisione delle stime ecocardiografiche di PAP sistolica è discutibile. Negli studi che hanno confrontato DE valori con i valori cardiaci determinati con cateterismo, la differenza media variava tra i 3 e i 38 mmHg e la PAP sistolica risultava sottostimata più di 20 mmHg nel 31 % di tutti i pazienti studiati. (104) Pertanto, la conferma con metodiche invasive della PAH risulta essenziale quando si considera un eventuale trattamento.

Ecocardiografia Doppler da sforzo.

L'Ecocardiografia Doppler da sforzo (stress DE) impiega l'esercizio o l'ipossia come " stressor " della circolazione polmonare. La stress DE è di solito eseguita su un cicloergometro in posizione semi-sdraiata in posizione con inclinazione a sinistra per ottimizzare le finestre ecocardiografiche, con PAP e flussi cardiaci stimati in ogni fase del carico di lavoro incrementale. Per lo stress ipossico viene somministrata una concentrazione di ossigeno inspirata di 12 - 13 % per 90-120 min. Questo periodo di tempo è necessario per produrre la massima risposta pressoria ipossica (105). Nonostante i valori normali PAP sistolica sono stati riportati rimanere < 45 mmHg , (106) gli atleti ben allenati sono in grado di raggiungere valori di PAP sistolica > 60 mmHg al culmine dello sforzo fisico. (107) Questo è spiegato principalmente dalla loro capacità di generare ampi aumenti della portata cardiaca (e quindi del flusso polmonare) durante l'esercizio. Questo evidenzia l'importanza di prendere in considerazione la gittata cardiaca nella valutazione della PAP sistolica. Valori simili di PAP sistolica possono essere raggiunti al picco dell'esercizio da un atleta ben allenato ma anche da un soggetto con PVD precoce; tuttavia, se la gittata cardiaca viene presa in considerazione, è chiaro che la PVR stimata sarà sostanzialmente diversa .

Pertanto, l'analisi del rapporto pressione- flusso in più punti durante l'esercizio con carico progressivo rappresenta il metodo ideale per valutare lo stato della circolazione polmonare, (108) e una circolazione polmonare compromessa

dovrebbe visualizzare una pendenza superiore al normale nella curva pressione-flusso (109) (Figura 6).

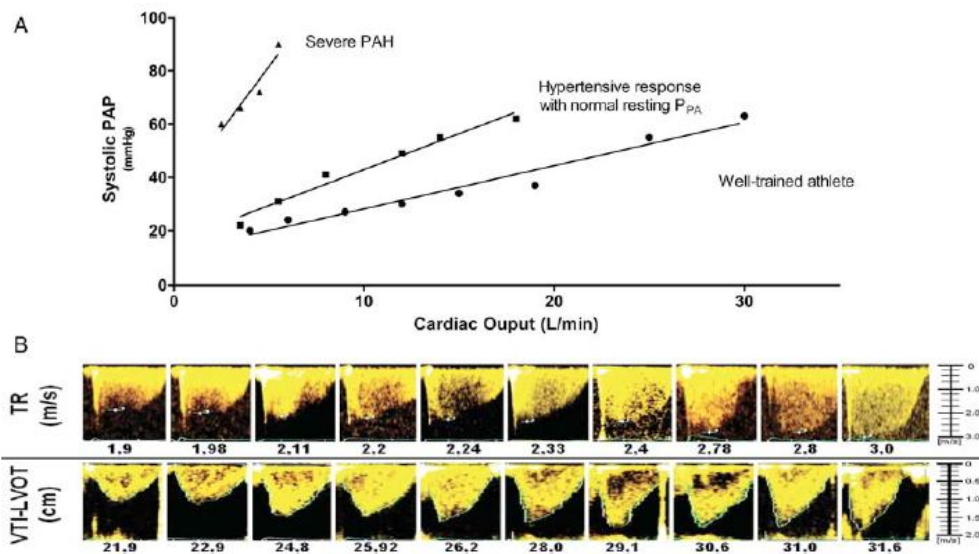


Figura 6 (A) Risultati dell'ecocardiografia da sforzo rappresentati come un rapporto multipoint pressione-flusso delle circolazione polmonare. (B) La PAP sistolica è stimata mediante TRV, e CO mediante VTI del LVOT. È importante inserire la portata cardiaca nella considerazione quando si interpretano i risultati dell'ecocardiografia da sforzo, poiché un'atleta ben allenato può raggiungere il "range ipertensivo" della PAP sistolica grazie a un elevato incremento del CO. Riprodotto da Argiento et al. con il permesso della Società Respiratoria Europea. PAP, pressione arteriosa polmonare; TRV, velocità di rigurgito tricuspide; CO: gittata cardiaca; VTI, integrale velocità-tempo; LVOT, tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Risultati

Sono stati esaminati finora 5 pazienti, di età compresa tra i 53 e i 75 anni, tre uomini e due donne, di questi cinque pazienti, due erano affetti da ILD, due da BPCO. Sono di seguito riportate le tabelle con i parametri di ciascun paziente.

Tabella 4: parametri generali				
Paziente	Età	Sesso	Altezza (cm)	Peso kg
A	76	M	172	74
B	53	M	169	55
C	65	F	155	80
D	60	F	155	78
E	64	M	167	80

Tabella 5: Valori esami ematochimici				
Valore	A	B	C	D
Glu mg/dl	112	79	/	119
Trop I ng/ml	0,01	0	/	/
BNP pg/ml	19	17	28	20
TSH	2,73	1,7	0,97	1,18
Colesterolo tot mg/dl	150	273	/	260
Col LDL mg/dl	70	149	119	184
Col HDL mg/dl	49	85	/	52
Trigliceridi mg/dl	89	210	/	/
PCR mg/dl	< 2,97	< 2,97	8,8	6,5
Hb g/dl	14,9	17,2	/	/
Creatinina mg/dl	0,81	0,72	/	2,61
Azoto mg/dl	28	33	/	95

Tabella 6: Valori spirometria, DLCO, 6MWT						
Paziente	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC%	DLCO*	IR	6MWT
A	57	81	61	62	NO	Significativo
B	46	85	43	88	NO	Non Signif.
C	55	71	66	90	NO	Significativo
D	47	82	48	69	NO	Non Signif
E	58	85	60	56	NO	Significativo

* (ml/mmHg/min)

Tabella 6: parametri ecocardiografici		
	A	B
IVSTd (cm)	1,1	0,9
LVDd (cm)	4,6	4
LVPWd (cm)	1,1	0,8
LVEVd (cm ³)	97,3	70
Lvmass (g)	181,2	101,4
LVmlnd	97,4	/
LVm/h (g/m)	41,9	/
AoDd (cm)	3,3	3,4
LAD (cm)	3,8	/
MaxV (Tcs) m/s	2,4	2,2
RGr (mmHg)	23	19,3
RVPs (mmHg)	28	/

Tabella 7: parametri ecostress				
	A	B	C	D
wall motion s. index basale	1	1	1	1
Basso Dosaggio	1	1	1	1
Alto dosaggio	1	1	1	1
Recupero	1	1	1	1
PA max basale (mmHg)	160	140	140	140
Basso Dosaggio	160	160	160	150
Alto dosaggio	200	220	180	200
Recupero	160	160	140	150
FC basale (bpm)	70	98	74	58
Basso Dosaggio	90	115	93	70
Alto dosaggio	118	133	115	85
Recupero	70	100	81	64
FE basale (%)	60	65	60	60
Basso Dosaggio	60	65	60	60
Alto dosaggio	65	65	65	65
Recupero	60	65	60	60
ECG basale	nei limiti	nei limiti	nei limiti	nei limiti
Basso Dosaggio	invariato	invariato	invariato	Invariato
Alto dosaggio	invariato	Sot.sl. ST inf-lat	Invariato	Invariato
Recupero	invariato	normalizzazione	Invariato	Invariato
PAPS basale	28	24	30	28
PAPs (75 W)	37	30	43	38
PAPs (100 W)	54	/	/	54

Conclusioni

L'ipertensione polmonare è una complicanza non infrequente delle patologie polmonari in fase avanzata. In ampi studi che prendono in considerazione pazienti candidati a trapianto di polmone (110) per patologie parenchimali o delle vie aeree, o candidati a chirurgia di riduzione di volume per enfisema polmonare (22) circa la metà dei soggetti avevano ipertensione polmonare ($PAPm > 25$ mmHg) ma solo il 7-8% presentavano una $PAPm > 35$ mmHg. Sulla base di questi dati, Naeije e Coll. (111) stimano l'incidenza di IP nei pazienti con BPCO stabile intorno a 1-3/10,000, ovvero 100 volte l'incidenza di casi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. Numerosi studi hanno documentato come l'IP sia un fattore prognostico indipendente in diverse patologie polmonari: BPCO (112), fibrosi cistica (113) e interstiziopatie (114, 115). Questo significa che a parità di compromissione respiratoria i pazienti con IP hanno una sopravvivenza inferiore.

Il sospetto di ipertensione polmonare in un paziente con problematiche polmonari dovrebbe emergere nei soggetti che presentano una dispnea sproporzionata al livello di compromissione ventilatoria o in presenza di segni di congestione sistemica.

Nonostante la casistica a cui facciamo riferimento sia numericamente limitata, l'esecuzione dell'ecostress sembra essere in grado di individuare, in pazienti pneumopatici con alterazioni della funzione polmonare non estremamente avanzate, una condizione significativa di IP. La possibilità di individuare precocemente un aumento pressorio del circolo polmonare e/o di farlo affiorare sul

piano clinico può rappresentare un valido strumento nella gestione dei pazienti con patologie polmonari. La presenza di IP peggiora significativamente la sintomatologia e la prognosi dei pazienti con patologie respiratorie. L'ecostress non è una metodica strumentale di routine nella diagnostica dell'ipertensione polmonare tuttavia essa potrebbe rappresentare una valida metodica di screening nell'individuare precocemente la presenza di Ipertensione Polmonare nei pazienti BPCO.

Considerando il valore prognostico dell'IP nelle singole pneumopatie, , il riconoscimento di questa condizione, nella maggior parte dei casi latente, può costituire un valido strumento nell'approccio gestionale della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
2. 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: 343–349.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
4. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S55–S56.
5. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233–241.
6. Simonneau G, Galie' N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5–S12.
7. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
8. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
10. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, et al. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 139–143.
11. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886–895.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
13. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571–576.
14. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: A713
15. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.

16. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGFbeta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121–132.
17. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S32–S42.
18. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377–1383.
19. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S43–S54.
20. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183–188.
21. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society
22. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
23. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194.
24. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
25. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593.
26. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
27. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020
28. Progetto Mondiale BPCO. Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Revisione 2011 pag-1-2
29. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, et al. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 249: 65-85
30. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992; 170 (2): 109-24
31. Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [1994; 149 (2 Pt 1): 423-9
32. Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274 (6 Pt 1): L908-13
33. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Pulmonary vascular Structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-9

34. Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 7 16-21
35. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5 Pt 1): 1605-11
36. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8⁺ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 71 1-7
37. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-40
38. Cremona G, Wood AM, Hall LW, et al. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man *J Physiol* 1994; 481: 185-95
39. Greenberg B, Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery. *Am J Physiol* [1993; 349: H 1712-20
40. Barberà JA, Roger N, Roca J, et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347 (8999), 436-40
41. Giaid A, Sa'ed O. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21
42. Melgosa M, Peinado VI, Santos S, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-I (ET-I) in pulmonary arteries of patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2003; 22: 20s
43. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (4) 709-13
44. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632-8
45. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (5); 892-905
46. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (9): 1250-6
47. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* 1991; 17: 997-1009
48. Yamato H, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1644-53
49. Wright JL, Tai H, Dai J, et al. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. *Lab Invest* 2002; 82 (10): 139 1-8

50. Su Y, Han W, Giraldo C, et al. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 8 19-25
51. Peinado VI, Ramirel J, Roca J, CI al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries or patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Moi Bi ol* 2006; 34 (3): 257-63
52. Scharf SM, Iqbal M. Keller C, et al. Hemodynamic characterization or patients with severe emphysema. *Am J Respir Cril Care Mcd* 2002; 166 (3): 3 14-22
53. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease, *Am Rev Respir Dis* 1984; 130, 993-8
54. Barberà JA. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, editors. *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. New York (NT): Marcel Dekker, 2000: 229-61
55. Brent BN, Bergcr HJ, Matthay RA, et al. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Am J Cardiol* 1982; 50 (2): 255-62
56. Weitzenblum E, Chaouat A. Right ventricular function in COPD: can it be assessed reliably by the measurement of right vcntricular ejection fraction? *Chest* 1998; 1 [J (3): 567-9
57. Crottogini AJ, Willshaw P. Calculating the end-systolic pressure-volume relation. *Circulation* [99 [; 83 (3): 1121-3
58. Biernaeki W, F[enley DC, Muir AL, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94 (6): [169-75
59. Barberà JA, Roea J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; [O (6):1285-91
60. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, el al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; [05 (5): 1377-82
61. Lee-Chiong TL, Mallhay RA. The heart in the stable COPD patient. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne JP, edilors. *Clinical management or chronic obstructive pulmonary disease*. New York (NY): Marcel Oekker.2002: 475-532 62
62. Galie N, Torbicki A, Barsl R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment or pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension or the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (24): 2243 -78
63. Kovacs G, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in normal controls. *Eur Respir J* 2008; 32: 261s
64. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 198 1; 36: 752-8
65. Burrows B, Kellel LJ , Niden AH, et al. Patterns or cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286 (17): 9 12-8
66. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 (6): 895-902

67. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8
68. *Eur Respir J*. 2008 Nov;32(5):1371-85. doi: 10.1183/09031936.00015608. Pulmonary hypertension in COPD. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E.
69. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
70. Ron du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:129-40.
71. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
72. Farkas L, Gauldie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1-15.
73. Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:458-70.
74. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-13.
75. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009;69:1153-71.
76. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993;341:1550-4.
77. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res* 2001;2:90-101.
78. Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC. PDE5A inhibition attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension through inhibition of ROS generation and RhoA/Rho kinase activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L24-33.
79. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
80. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
81. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30: 715-21.
82. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246-52.
83. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783-8.

84. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005–11.
85. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003;30: 2398–405.
86. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650–6.
87. Andersen CU, Mellekjaer S, Hilberg O, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012;106:875–82.
88. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1287)
89. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338)
90. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765–770.
91. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:764–770.
92. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum n-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321.
93. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
94. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, Morton JJ, Dargie HJ, Peacock AJ. Nt-probnp can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:737–744.
95. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of n-terminal brain natriuretic peptide (n-tprobnp) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27: 1485–1494.
96. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, Coghlan JG. Significance of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97:1230–1236.
97. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23: 225–239; quiz 332–224.
98. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1021–1027.

99. Vlahos AP, Feinstein JA, Schiller NB, Silverman NH. Extension of Doppler-derived echocardiographic measures of pulmonary vascular resistance to patients with moderate or severe pulmonary vascular disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:711–714.
100. Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:745–754.
41. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317–321.
101. Brechot N, Gambotti L, Lafitte S, Roudaut R. Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:547–554.
102. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–2802.
103. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34: 1219–1263.
104. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: Accp evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14S–34S.
105. Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kubler W, Kuecherer H, Bartsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:980–987.
106. Vachiery F, Pavalescu A. Exercise echocardiography in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2007;9:H48–H53.
107. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1662–1666.
108. Argiento P, Chesler N, Mule M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2009;35:1273–1278.
109. Huez S, Naeije R. Exercise stress tests for detection and evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2007;9:H17–H21.
110. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. The prevalence of right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113: 576-583.
111. Naeije R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 20- 22.

112. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
113. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Patterson GA, Trulock B. Outcome of Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 819-25.
114. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616S-7S.
115. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-63.
116. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735– 40.