

IPERTENSIONE POLMONARE: UNA PATOLOGIA ORFANA DI DIAGNOSI

L'ipertensione polmonare può essere considerata la patologia dei paradossi. I sintomi sono troppo generici per essere identificati, i pazienti sono troppo pochi – tremila in Italia – per venire intercettati da medici non esperti, le terapie ci sono ma non iniziano tempestivamente perché la diagnosi arriva sempre troppo tardi. È una malattia rara, ma non trascurata perché il Sistema Sanitario Nazionale se ne fa carico avendola anche inserita nei LEA, e nemmeno orfana di terapia perché la ricerca ha messo a punto farmaci sempre più efficaci. È invece 'orfana di diagnosi': pochi la conoscono, è difficile individuare i sintomi, spesso i pazienti non vengono ascoltati quando li riferiscono. E così ancora troppo spesso chi soffre di questa patologia viene indirizzato tardi ai centri di riferimento, gli unici in grado di gestire la complessità dell'ipertensione polmonare con un approccio multidisciplinare. In questo dossier presentiamo il punto di vista dei clinici impegnati in prima linea a fianco di questi malati e delle associazioni dei pazienti che svolgono un ruolo fondamentale di divulgazione informativa e sostegno anche psicologico rivolto a chi direttamente o indirettamente convive con questa patologia.

Ipertensione polmonare: cos'è e come si cura

A colloquio con Carmine Dario Vizza

Responsabile del Centro ipertensione polmonare primitiva e Forme Associate, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

Cos'è l'ipertensione polmonare e da che cosa è provocata?

Se parliamo di ipertensione polmonare in generale, non possiamo definirla 'una malattia' quanto piuttosto una condizione emodinamica, fortemente invalidante che può portare ad una grave forma di insufficienza cardiaca e al decesso. Esistono 5 forme di ipertensione polmonare: ipertensione arteriosa polmonare; ipertensione

polmonare da malattie del cuore sinistro; ipertensione polmonare secondaria a malattie polmonari; ipertensione polmonare tromboembolica cronica e ipertensione polmonare con meccanismi multifattoriali. Uno scenario, dunque, piuttosto complesso. L'ipotesi più accreditata per spiegare in modo molto semplice e schematico cosa provochi l'ipertensione arteriosa polmonare è quella secondo la quale le piccole arteriole polmonari vanno incontro a fenomeni di vasocostrizione e successivamente alla loro ostruzione per proliferazione delle cellule che ne costituiscono la parete. La riduzione del numero dei vasi 'aperti' causa un aumento delle resistenze al flusso ematico all'interno dei polmoni, che si ripercuote a livello del ventricolo destro, il quale deve pompare a pressioni più elevate per poter permettere lo scorrimento del sangue nel circolo polmonare. Per le sue caratteristiche anatomiche (pareti sottili) il ventricolo destro non si adatta a questa situazione e va incontro ad una progressiva dilatazione con perdita della capacità di pompare adeguati flussi di sangue, nella fase iniziale della patologia solo durante lo sforzo e nelle fasi terminali anche a riposo.

Stiamo parlando di una patologia rara. Qual è la sua prevalenza e incidenza nella popolazione?

Nelle forme idiopatiche, cioè senza una causa nota, prevalenza e incidenza sono talmente basse che è come cercare un ago nel pagliaio. Nelle forme associate a malattie del tessuto connettivo, la prevalenza (circa il 10% nella sclerodermia) è tale da giustificare programmi di screening con l'uso di ecocardiografia color-Doppler. Nelle forme associate a cardiopatie congenite è molto frequente (10-20%) e qualche volta si può sviluppare anche dopo la correzione chirurgica del difetto. Nelle altre forme, la prevalenza è intorno allo 0,5-1%, per cui va eseguito un ecocardiogramma solo nel caso in cui vi siano segni suggestivi di ipertensione polmonare (affanno, stanchezza eccessiva, comparsa di gonfiore alle gambe). In assenza di terapie specifiche, la mortalità è tra il 15-20% annuo con una sopravvivenza mediana di 2,5 anni.

Diagnosi precoce e accurata identificazione del tipo di ipertensione polmonare sono importanti per il decorso della malattia. E per quanto riguarda le opzioni terapeutiche?

Fino agli anni Novanta l'unica opzione terapeutica per questi pazienti era il trapianto di cuore-polmone o di polmone. Una via proponibile solo in alcuni casi e praticabile in un numero esiguo di pazienti (in Italia si eseguono 120-150 trapianti di polmone all'anno per tutte le patologie che interessano quest'organo). Poi sono apparsi diversi trattamenti farmacologici e lo scenario è andato

CHE COSA E' L'IPERTENSIONE POLMONARE?

L'IPERTENSIONE POLMONARE

è una condizione clinica che colpisce cuore e polmoni.¹ E' caratterizzata da un aumento della pressione sanguigna nelle arterie polmonari.¹

Nei pazienti possono essere presenti diverse cause alla base dell'ipertensione polmonare che possono portare a insufficienza cardiaca e decesso.²

- ipertensione arteriosa polmonare
- ipertensione polmonare da malattie del cuore sinistro
- ipertensione polmonare secondaria a malattie polmonari
- ipertensione polmonare tromboembolica cronica
- ipertensione polmonare con meccanismi multifattoriali

CHI NE SOFFRE?

L'età media alla diagnosi è di 50 anni.^{3,4}



- La prevalenza della PAH in Europa è intorno a **15-60 persone/milione** e l'incidenza di 5-10 casi per milione per anno. (rif linee guida ESC/ERS 2015, Galie et al., Eur Heart J)

QUALI SONO I SINTOMI?

I sintomi più comuni dell'ipertensione polmonare sono:^{5,6}



- I sintomi dell'ipertensione polmonare variano da individuo a individuo.
 - I primi sintomi si osservano generalmente con lo sforzo fisico.^{5,6}
- E' importante educare le persone a riconoscere i sintomi.**

IMPATTO DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

- Un'indagine internazionale ha mostrato che l'ipertensione polmonare ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, molti dei quali devono smettere di lavorare, hanno problemi a relazionarsi con gli altri e manifestano depressione.^{2,7}

L'ipertensione polmonare influisce in modo importante sulle normali attività di vita quotidiana:⁷



Si hanno difficoltà a

- salire le scale
- percorrere brevi distanze a piedi
- vestirsi

IL FATTORE TEMPO E' IMPORTANTE PER LE PERSONE AFFETTE DA IPERTENSIONE POLMONARE



- Inizialmente l'ipertensione polmonare è spesso asintomatica e quando i sintomi compaiono, la malattia è solitamente già progredita.^{8,9}

- Dato che i sintomi dell'ipertensione polmonare sono descritti come "non specifici", è spesso scambiata con altre malattie ritardando in tal modo la diagnosi **per anni**⁸

DIAGNOSI PRECOCE

- Una diagnosi precoce e accurata dell'ipertensione polmonare, accompagnata da un monitoraggio continuo del trattamento, possono avere un impatto positivo sul decorso clinico del paziente.^{2,9}

Si raccomanda generalmente di indirizzare i pazienti ad un centro specializzato nel trattamento dell'ipertensione polmonare.²

Bibliografia

1. Rosenzweig, S. Clin Res Cardiol 2007;96(5):27-34
2. Galie N et al. Eur Heart J 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv397
3. Barata RL, Miller CP, Bardi RJ, et al. An evaluation of long term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension: from the REVEAL Registry. Chest 2012;142(4):940-9
4. Gossain PE. Emerging drugs for pulmonary hypertension. Expert Opin Emerg Drugs 2010;15(1):71-86
5. McGivern S et al. Qual Life Res 2006;15(10):1-15
6. PHA UK website. Available from: http://www.phaassociation.uk.com/what_is_pah/!lmo/!access/marco/2016
7. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. PHA Europe 2011. http://www.phaassociationuk.org/Portals/0/PAH_Survey_PHA_Europe.pdf. URL: http://www.phaassociationuk.org/Portals/0/PAH_Survey_PHA_Europe.pdf. URL: http://www.phaassociationuk.org/Portals/0/PAH_Survey_PHA_Europe.pdf
8. Powocki AJ, BMJ 2002; 326:830-832
9. Vachway, J.L. et al. Eur Respir Rev 2012; 21:40-47

migliorando. Piccoli passi che hanno visto migliorare la mortalità del 5-10% netto l'anno, con una sopravvivenza mediana che si è portata intorno ai 5-6 anni. Negli ultimi 15 anni con l'arrivo di nuovi farmaci l'approccio all'ipertensione arteriosa polmonare ha visto l'associazione di una terapia convenzionale (diuretici, anticoagulanti, ossigeno, etc) con una terapia specifica in grado di agire su un alterato funzionamento delle cellule che costituiscono la parete del vaso polmonare (cellule endoteliali). Fino all'avvento della nuova classe di farmaci chiamati 'stimolatori della guanilato ciclastasi solubile', di cui riociguat è il capostipite, abbiamo avuto a disposizione, come farmaci specifici, i prostanoidei, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi-5. I prostanoidei agiscono con un'azione vasodilatante e antiaggregante piastrinica simile a quella della prostaciclina, che viene naturalmente prodotta dalle cellule che rivestono le pareti interne dei vasi; gli antagonisti recettoriali dell'endotelina, invece, tendono a bloccare l'azione di questo potente vasocostrittore, prodotto in maniera eccessiva nei vasi colpiti dalla malattia; e, infine, gli inibitori della fosfodiesterasi-5 aumentano gli effetti dell'ossido nitrico, una sostanza prodotta dall'endotelio dei vasi con una notevole azione vasodilatatrice. Questi farmaci agiscono riducendo la distruzione del guanosin-monofosfato ciclico (cGMP), che viene prodotto dall'enzima guanilato solubile quando interagisce con l'ossido nitrico. Recentemente è stato approvato il riociguat, che stimola direttamente la guanilato solubile a produrre cGMP indipendentemente dalla presenza di ossido nitrico. Questo aspetto è di particolare importanza perché nell'ipertensione polmonare la produzione di ossido nitrico è ridotta.

Quale cammino deve intraprendere il paziente dopo la diagnosi?

Nel caso dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare è un percorso a piccoli passi e molti tentativi. Si tratta di un approccio terapeutico di combinazione sequenziale, in cui la cura viene modificata nel corso del tempo a seconda delle risposte terapeutiche che si ottengono. Si inizia con una terapia di qualche mese, poi si effettua una rivalutazione e si aggiusta il dosaggio associando più molecole fra loro se il paziente non ha presentato miglioramenti significativi. Ultimamente si sta cambiando strategia di approccio, utilizzando una combinazione di farmaci subito dopo la diagnosi. In ogni caso il paziente va rivalutato per monitorare la risposta terapeutica e decidere se ottimizzare la terapia o aggiungere il terzo farmaco. Questo è un aspetto molto importante, che deve essere preso in considerazione per una gestione corretta della patologia anche dal punto di vista organizzativo. Per questo è fondamentale che i pazienti siano seguiti da centri specializzati, che garantiscono un approccio multidisciplinare e dove tutte le strategie terapeutiche possono essere messe in atto. Perché non tutti i medici, non tutte le strutture più piccole e con meno esperienza sanno gestire le terapie più complesse. ■ ML

Ipertensione polmonare e ritardo diagnostico: un problema ancora aperto

A colloquio con Michele D'Alto

Responsabile del Centro per la diagnosi e la cura dell'ipertensione polmonare presso la Cardiologia SUN, AO Monaldi di Napoli

Perché ci sono ancora tanti ritardi nella diagnosi di ipertensione polmonare?

Il ritardo diagnostico è un problema enorme per i pazienti con ipertensione polmonare. Si calcola che tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi definitiva passino in media più di 2 anni, periodo che potrebbe essere utilizzato per somministrare terapie adeguate e cambiare la storia clinica dei pazienti. Prendiamo il caso specifico dell'ipertensione arteriosa polmonare: nonostante il livello di attenzione dei clinici rispetto a questa patologia sia per fortuna aumentato negli ultimi anni, quello che ancora manca e che può spiegare questo ritardo è un coordinamento tra i centri. Una rete, grazie alla quale i centri meno esperti, ma che intercettano il paziente nelle fasi iniziali della malattia, siano collegati rapidamente ai centri più esperti.

Come cambia la gestione della patologia in una struttura specializzata?

Il paziente seguito da un centro specializzato ha davanti a sé un percorso lineare e a tappe ben definite. Questo percorso prevede l'esecuzione di numerosi esami come l'ecocardiogramma, le prove spirometriche, la TAC del torace con e senza contrasto, la scintigrafia polmonare, il cateterismo cardiaco. Esami strumentali importanti, che vanno letti da occhi esperti che sanno cosa cercare. Così si arriva alla diagnosi.

A questo punto il paziente intraprende una terapia specifica ed è sottoposto a periodici controlli clinici, che consentono di valutare se la risposta al trattamento è soddisfacente o se sia necessario eseguire terapie più aggressive.

Tutto questo è possibile perché un centro specializzato si avvale di molti specialisti, che collaborano e sanno gestire adeguatamente tutti gli aspetti della malattia. E la gestione collegiale è un momento chiave anche per valutare l'efficacia della terapia, per affrontare le criticità e le fasi di peggioramento, e per rispondere a tutte le esigenze dei pazienti. Nel nostro gruppo di lavoro, per esempio, al nucleo 'storico' costituito da cardiologi, pneumologi, chirurghi, radiologi, reumatologi, infermieri specializzati, si sono recentemente aggiunte due psicologhe, che hanno contribuito in maniera importante al benessere dei pazienti. ■ ML