

Ipertensione polmonare associata a interstiziopatie polmonari: quali novità?

**Nicolò Foti¹, Antonella Caminati²,
Roberto Cassandro², Francesca Luisi²,
Davide Elia²**

Le patologie interstiziali polmonari (ILD), in particolar modo la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e le interstiziopatie associate a connettivopatie, possono essere complicate da ipertensione polmonare (PH-ILD), di gravità generalmente compresa tra lieve e moderata, e riscontrabile, secondo alcune stime, nell'86% dei pazienti affetti da ILD. Secondo la classificazione del *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH), sono incluse nel gruppo 3, insieme alle altre forme di PH secondaria a patologie croniche del polmone e/o iposia (Figura 1)¹.

Lo spettro delle ILD è ampio, inclusivo di forme idiopatiche, immunologiche e da inalazione. Le prime sono le più frequenti, e tra queste l'IPF rappresenta il sottotipo più comune, le *nonspecific interstitial pneumonitis* (NSIP), le *desquamative interstitial pneumonitis* e le *usual interstitial pneumonitis*. Tra le forme immunologiche si riconoscono patologie multisistemiche, come la

sarcoidosi e le connettivopatie, mentre tra le forme da inalazione si annoverano patologie ambientali e occupazionali, come le polmoniti croniche da ipersensibilità. Forme atipiche di ILD, infine, sono l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH) e la linfoangiomielomatosi (LAM).

Emodinamicamente, l'ipertensione polmonare secondaria a patologie respiratorie croniche è definita da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) > 20 mmHg, una pressione arteriosa polmonare di incuneamento (PAWP) ≤ 15 mmHg e una resistenza vascolare polmonare (PVR) > 2 Wood units.

Il valore di mPAP indicativo di ipertensione polmonare è di recente stato oggetto modifica: nel febbraio 2018, gli esperti riuniti per il sesto WSPH hanno suggerito un abbassamento del *cutoff* dai 25 mmHg agli attuali 20. Tale cambiamento nasce dalla considerazione che la precedente soglia non fosse rappresentativa del limite superiore di norma della mPAP nella popolazione sana. Diversi studi condotti negli ultimi anni dimostrano, infatti, come gli individui con valori di mPAP compresi tra 21 e 24 mmHg abbiano una prognosi peg-

¹ Dipartimento di scienze cliniche e sanità pubblica, Università degli Studi di Milano, Milano

² Unità di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, MultiMedica IRCCS, Milano
davide.elia@multimedica.it

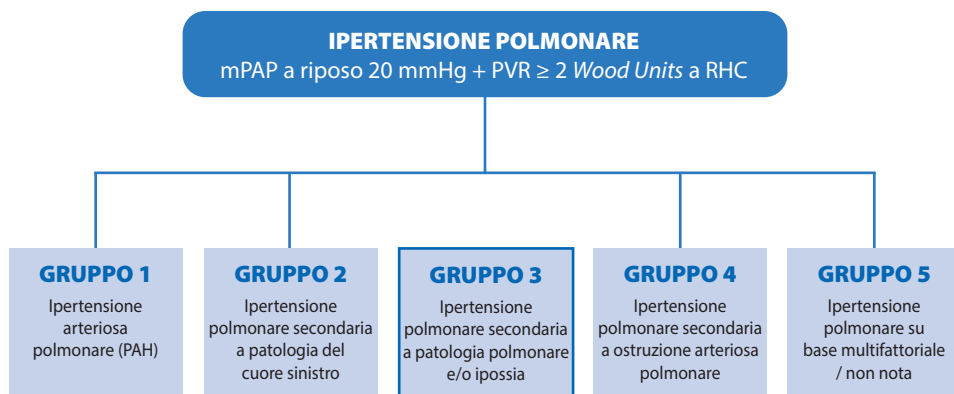


Figura 1. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare. mPAP= *mean pulmonary artery pressure*; PVR= *pulmonary vascular resistance*; RHC= cateterismo cardiaco destro.

giore, oltre che un rischio di progressione a franca ipertensione polmonare significativamente maggiore rispetto ai soggetti con una mPAP di 20 mmHg o inferiore. Ancorché parziali, inoltre, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che il trattamento di pazienti con mPAP compresa tra 15 e 25 mmHg possa migliorarne sensibilmente l'*outcome*².

La severità della prognosi della PH-ILD rende conto del fatto che la diagnosi debba essere il più possibile puntuale e posta in fase precoce.

Diversi elementi devono far sospettare la presenza di ipertensione polmonare, tra questi: un peggioramento della sintomatologia dispnoica e/o dei valori di DL_{CO} di entità incongrua rispetto ai reperti radiologici, l'insorgenza di segni e sintomi riferibili a uno scompenso cardiaco destro e/o una riduzione della tolleranza all'esercizio fisico. Naturalmente, occorre valutare ed escludere cause più comuni di peggioramento clinico/funzionale, quali infezioni respiratorie, esacerbazioni della ILD sottostante, tromboembolismo e patologie del cuore sinistro.

Al sospetto clinico segue l'indagine ecocardiografica, la quale, al netto della variabilità operatore-dipendente, fornisce diversi utili indicatori di ipertensione polmonare e, più in generale, della funzione cardiaca. È stata dimostrata una solida correlazione tra i valori di *regurgitant peak flow velocity* (TRV) e i parametri ottenibili con il cateterismo cardiaco destro; un incremento significativo delle sPAP, inoltre, è relativamente sensibile e specifico per la presenza di ipertensione polmonare. I valori di TRV raccomandati da ESC/ERS come soglia per stabilire la probabilità di ipertensione polmonare, tuttavia, hanno, anche a fronte di un elevato valore predittivo positivo, una scarsa capacità di escludere l'ipertensione polmonare; la correlazione tra sPAP e mPAP (misurate rispettivamente con ecocardiografia e cateterismo destro), inoltre, è solo modesta, con una generale sovrastima della misura ecocardiografica. Un ulteriore limite è costituito dal fatto che tanto la sPAP quanto il TRV possano essere misurati solo in presenza di un individuabile rigurgito tricuspido; se quest'ultimo è di facile osserva-

zione nei casi di ipertensione polmonare severa, ciò non è altrettanto vero nelle forme lievi o moderate. È possibile però migliorare sensibilità e specificità dell'esame utilizzando in combinazione con altri reperti (quali pressione sistolica e diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro, TAPSE e appiattimento sistolico del setto interventricolare) i precedenti valori.

Benché l'ecocardiogramma sia un'importante metodica di *screening* per la PH-ILD, ai fini della diagnosi resta necessaria la conferma con il cateterismo cardiaco, che, a oggi, rappresenta il *gold standard* diagnostico, permettendo la misurazione

diretta di mPAP, PVR e PAWP. Secondo le raccomandazioni del WSPH, andrebbe effettuato in tutti i casi in cui il riscontro di ipertensione polmonare può influenzare la gestione clinica (determinando, per esempio, l'inclusione in *trial*/registri clinici, ponendo indicazione al trapianto o permettendo il trattamento di una disfunzione cardiaca sinistra misconosciuta)³. La Figura 2 riassume l'algoritmo diagnostico per la diagnosi della PH-ILD.

Altre indagini possono svolgere un ruolo di supporto nell'iter diagnostico. Una TC del torace può essere utile nel porre il sospetto di PH-ILD, mostrando

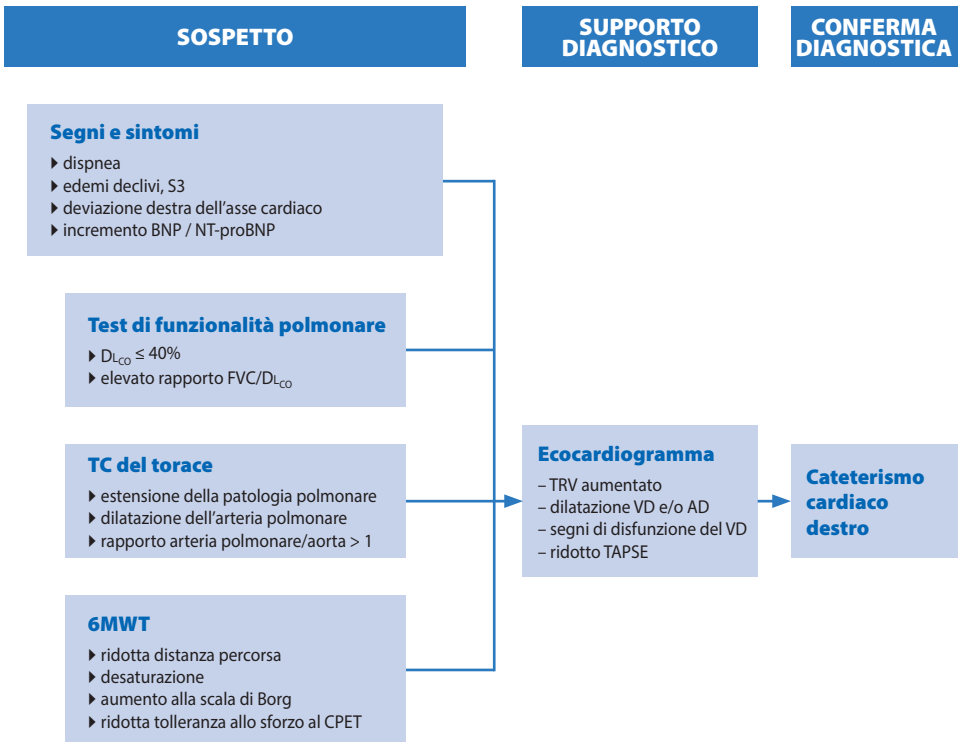


Figura 2. Algoritmo diagnostico dell'ipertensione polmonare. BNP= *brain natriuretic peptide*; NT-proBNP= *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; DL_{CO} = *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*; FVC= *forced vital capacity*; 6MWT= *six minutes walking test*; CPET= *cardiopulmonary exercise testing*; TRV= *tricuspid regurgitant velocity*; VD= *ventricolo destro*; AD= *atrio destro*; TAPSE= *tricuspid annular plane systolic excursion*.

segni diretti e/o indiretti di dilatazione del ventricolo destro e dell'arteria polmonare. Sottoporre i pazienti nel tempo a prove di funzionalità seriate è utile per valutare la severità della patologia e determinarne la progressione; trovare dei valori funzionali di riferimento per l'ipertensione polmonare è tuttavia complesso, e allo stato attuale sono necessari studi ulteriori per comprendere la rilevanza dei parametri spirometrici nella valutazione routinaria dei suddetti pazienti; la FVC, per esempio, utilizzata per valutare la severità delle ILD, è di utilità limitata nelle patologie polmonari vascolari, e una riduzione della DL_{CO} si osserva tanto nelle patologie vascolari quanto nelle patologie fibrotiche. Anche il 6-minutes walk test (6MWT) può essere utile, viste le caratteristiche di facile esecuzione, riproducibilità e correlazione con le attività della vita quotidiana, nel definire i cambiamenti in termini di tolleranza allo sforzo. Benché di uso comune nello studio di nuovi trattamenti per la PAH, i risultati del 6MWT riflettono, oltre alla componente vascolare, anche il coinvolgimento parenchimale: quale delle due sia maggiormente responsabile non è estrapolabile dai dati ottenibili con il test, che quindi non è sempre di semplice interpretazione. Il test da sforzo cardio-polmonare (CPET), infine, può essere utile nell'identificare i pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare ipertensione polmonare, ma spesso la presenza di insufficienza respiratoria da sforzo in questo gruppo di pazienti ne rende difficoltosa l'esecuzione routinaria.

Al momento in Europa non esistono trattamenti specifici approvati. Le linee guida consigliano di ottimizzare la terapia specifica (per esempio, antifibrotica o immunosoppressiva) della patologia polmonare sottostante. Nei pazienti che presentano

un'insufficienza respiratoria parziale, come intuitivo, l'ossigenoterapia a lungo termine è utile, anche se la capacità di rallentare il progressivo incremento della mPAP è stata studiata nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e da qui solo inferita per le ILD; studi disegnati specificamente per esaminare dell'impatto in termini di tolleranza allo sforzo, qualità di vita e sopravvivenza dell'ossigeno nelle ILD sono risultati, fino ad ora, inconcludenti.

La maggior parte dei *trial* clinici che hanno valutato l'utilizzo di farmaci vasodilatatori polmonari, attualmente approvati per l'ipertensione polmonare arteriosa, ha dato risultati deludenti. Gli studi che hanno valutato l'uso dell'ambrisentan in IPF e del riociguat in diverse forme di ILD fibrosanti sono stati interrotti per un incremento della mortalità nel braccio trattato rispetto al placebo.

Anche se è lecito supporre che, almeno in parte, questi possano essere dovuti più ai limiti del disegno sperimentale che non a un'effettiva scarsa efficacia dei farmaci. In molti degli studi, per esempio, i pazienti sono stati reclutati sulla base di soli criteri diagnostici non invasivi, con la possibilità che la popolazione selezionata per il trattamento non fosse quella corretta; in altri, il *focus* era esclusivamente su forme di PH-ILD severa.

In passato considerato promettente, l'impiego degli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) non è, oggi, raccomandato. Non del tutto conclusive, inoltre, sono le evidenze sull'effetto benefico del sildenafil, inibitore della 5 fosfodiesterasi.

Recentemente l'utilizzo di farmaci antipertensivi polmonari per via inalatoria rappresenta una strategia promettente. La somministrazione per via inalatoria, inoltre, riduce il rischio di un peggioramento

del *mismatch* tra ventilazione e perfusione, favorendo la distribuzione del farmaco nelle zone ventilate e indirizzando così verso di esse il flusso ematico con il suo effetto.

Il *trial* INCREASE ha valutato l'efficacia del treprostnil inalatorio in PH-ILD. Il farmaco ha dimostrato un miglioramento significativo della distanza percorsa al 6MWT rispetto al placebo (*end-point* primario), ma è stato anche osservato un miglioramento nella FVC, soprattutto nei pazienti affetti da IPF, e una significativa riduzione delle riasacerbazioni⁴.

Il fatto che l'incremento di FVC fosse maggiore nei pazienti con IPF che non con ILD e *Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema* (CPFE) fa supporre che il treprostnil possa avere un effetto di rallentamento sulla progressione della fibrosi. Il meccanismo sottostante non è del tutto compreso, e sarà necessario in futuro investigare se possa essere da correlare agli effetti antifibrotici e sulla *compliance* dei vasi polmonari già osservati *in vitro* e in modelli di studio murini. *Trial* attualmente in corso, inoltre, stanno valutando l'impiego del treprostnil in forme di ipertensione correlate a sarcoidosi e BPCO.

Vi sono evidenze crescenti che la presenza di ipertensione polmonare nelle ILD si associ a un peggioramento della qualità di vita e della prognosi. In pazienti affetti da ILD, peggioramenti funzionali di entità non giustificata o di carattere progressivo a valutazioni seriate, così come modifiche all'esame ecocardiografico, possono essere suggestivi dello sviluppo di ipertensione polmonare. Il *timing* e l'appropriatezza, nello *screening* e nella valutazione emodinamica, sono fondamentali, vista la prognosi severa. L'ecocardiogramma, ancorché rappresenti la metodica di uso più comune, manca di specificità e sensibilità,

e il cateterismo cardiaco destro rimane il *gold standard* diagnostico. Mentre l'uso di vasodilatatori del circolo polmonare è ancora oggetto di dibattito, i risultati promettenti del *trial* INCREASE suggeriscono un potenziale ruolo del treprostnil inalatorio nel trattamento di questi pazienti.

Bibliografia

- 1) WAXMAN AB, ELIA D, ADIR Y, ET AL. *Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease*. Eur Respir Rev 2022; 31:210220.
- 2) SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER DS, ET AL. *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2019;53:1801913.
- 3) HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER MM, ET AL. *2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2023; 61:2200879.
- 4) WAXMAN A, RESTREPO-JARAMILLO R, THENAPPAN T, ET AL. *Inhaled treprostnil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease*. N Engl J Med 2021;384:325-34.