



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

Scuola di Specializzazione in
Malattie dell'Apparato Respiratorio

Direttore: Prof. Antonio Palla

Tesi di Specializzazione

VALORE PREDITTIVO DELLA RADIOGRAFIA DEL TORACE NELLA DIAGNOSI DI IPERTENSIONE POLMONARE

Candidato

Dott. Edoardo Airò

Relatori

Chiar.mo Prof. Carlo Marini

Chiar.mo Prof. Massimo Miniati

Anno Accademico 2011-2012

Riassunto	4
Legenda	6
1. Ipertensione polmonare	7
1.1 Definizione	7
1.2 Classificazione	9
1.3 Inquadramento diagnostico	13
1.4 Cenni sulla prognosi ed importanza di una diagnosi precoce	22
2. Materiali e metodi	23
2.1 Statistica	30
3. Risultati	31
3.1 Campione	31
3.2 Emodinamica	32
3.3 Sensibilità e specificità della radiografia del torace nella diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare	33
3.4 Eco color-doppler cardiaco	35
Discussione	36
Bibliografia	40

Riassunto

L'obiettivo della tesi è definire sensibilità e specificità della radiografia standard del torace nella diagnosi di ipertensione polmonare (PH), usando il cateterismo cardiaco destro come test diagnostico di riferimento. I criteri emodinamici indicativi di PH includono una pressione media in arteria polmonare >25 mmHg ed una pressione media di occlusione <15 mmHg. Il campione comprende 144 soggetti di cui 70 pazienti consecutivi con PH confermata emodinamicamente e 74 controlli di cui 24 con cateterismo cardiaco destro normale e 50 con reperti ecocardiografici normali. Le radiografie del torace (in due proiezioni) sono state esaminate da 4 lettori indipendenti che non avevano accesso ai dati clinici ed emodinamici. I criteri radiologici indicativi di PH includono: dilatazione del tronco comune dell'arteria polmonare (segno di Fleischner) in presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: dilatazione delle sezioni destre del cuore (atrio, ventricolo), dilatazione dell'arteria ilare (diametro >16 mm), oligoemia polmonare (sproporzione di calibro tra arteria ilare e arterie polmonari intraparenchimali). I valori di sensibilità per PH ottenuti dai 4 lettori sono: 94, 96, 96, e 97% (sensibilità ponderata, 97%); i valori di specificità 95, 96, 100 e 100% (specificità ponderata, 98%). I risultati dello studio indicano che la radiografia del torace è uno strumento semplice, non invasivo e poco costoso che può essere utilmente impiegato nella pratica clinica per selezionare i pazienti con sospetto di PH ai fini dell'indagine emodinamica polmonare.

Si esprime un doveroso ringraziamento alla Dott.ssa Simonetta Monti, alla Dott.ssa Roberta Pancani, al Dott. Bruno Formichi ed alla Dott.ssa Carolina Bauleo del Reparto Polmonare dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa per la estrema disponibilità nella raccolta e nella valutazione dei dati clinico-strumentali, ed alla Sig.ra Canapini Cristina per la raccolta del materiale radiografico.

Legenda

PH: ipertensione polmonare

RHC: cateterismo cardiaco destro

PPH: ipertensione polmonare primitiva

PAH: ipertensione arteriosa polmonare

PCPm: pressione media nei capillari polmonari

PVR: resistenze vascolari polmonari

CO: gittata cardiaca

PVH: ipertensione venosa polmonare

TPG: gradiente transpolmonare

PVOD: malattia veno-occlusiva polmonare

BPCO: bronco pneumopatia cronica ostruttiva

CTEPH: ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo venoso cronico

TTE: ecocardio trans toracico

PAPs: pressione sistolica stimata in arteria polmonare

PA: posteroanteriore

LL: laterolaterale

VP: veri positivi

VN: veri negativi

FP: falsi positivi

FN: falsi negativi

CI: intervallo di confidenza

1. Ipertensione polmonare

1.1 Definizione

Si definisce ipertensione polmonare (PH) la condizione caratterizzata da un aumento della pressione media in arteria polmonare (mPAP) oltre il valore di 25 mmHg rilevato mediante cateterismo cardiaco destro a riposo (RHC) (1).

Questa condizione emodinamica, che consegue all'aumento delle resistenze vascolari polmonari, è comune a quadri clinici diversi ed esita spesso nello scompenso cardiaco destro (2). Le manifestazioni cliniche, la storia naturale e la reversibilità dell'ipertensione polmonare dipendono molto dalla natura delle lesioni vascolari polmonari, dall'eziologia e dalla gravità del disturbo emodinamico.

Il circolo polmonare non è predisposto all'ipertensione grazie all'elevata capacitanza, alla grande estensibilità, alla bassa resistenza al flusso ematico e alla fine muscolatura liscia presente nelle piccole arterie e nelle arteriole. Quando l'area trasversale totale del circolo polmonare si riduce, come accade in caso di distruzione ed obliterazione del tessuto polmonare o nel caso di lesioni occlusive nei vasi di resistenza, la pressione arteriosa polmonare e di conseguenza le resistenze vascolari nel circolo polmonare aumentano. Se la condizione che ha causato l'incremento delle resistenze nel circolo polmonare persiste, una prima risposta adattativa consiste nella ipertrofia del miocardio (3) seguita da una progressiva disfunzione contrattile. La successiva dilatazione delle sezioni destre consente di mantenere una gittata cardiaca adeguata a fronte di una ridotta frazione di eiezione. Al progredire della disfunzione contrattile si manifesta lo scompenso cardiaco destro, caratterizzato da incremento delle pressioni di riempimento, disfunzione diastolica e diminuzione della portata cardiaca, che si

accompagna ad insufficienza tricuspidalica conseguente alla dilatazione dell'anulus e ad una non perfetta chiusura dei lembi valvolari. L'incremento di volume e di pressione nel cuore destro determinano poi disfunzione diastolica nel cuore sinistro a motivo dello spostamento del setto verso la camera ventricolare sinistra riducendone il volume. L'ipertensione polmonare lieve o moderata può sussistere per tutta la vita, senza manifestazioni cliniche evidenti; quando l'ipertensione polmonare si manifesta clinicamente, i sintomi sono di solito aspecifici.

1.2 Classificazione

L'Ipertensione polmonare era precedentemente classificata in due categorie: Ipertensione Polmonare Primitiva (PPH) e Ipertensione Polmonare Secondaria a seconda della presenza o meno di cause identificabili o di fattori di rischio. La diagnosi di PPH si poneva quindi per esclusione (4).

Nel 1998 è stata però proposta una prima classificazione “clinica”, la classificazione di EVIAN (5).

Lo scopo di questa classificazione era di riconoscere differenti categorie omogenee dal punto di vista della presentazione clinica, dei meccanismi patofisiologici e delle possibilità terapeutiche.

Sono state riconosciute cinque classi:

1. Ipertensione arteriosa polmonare
2. Ipertensione venosa polmonare
3. Ipertensione polmonare associata a disturbi dell'apparato respiratorio e a ipossiemia
4. Ipertensione polmonare dovuta a malattie trombotiche e/o emboliche croniche
5. Ipertensione polmonare dovuta a patologie che interessino direttamente i vasi polmonari

L'*ipertensione arteriosa polmonare* (PAH) è una categoria di ipertensione polmonare caratterizzata da incremento della mPAP a valori superiori a 25 mmHg, da valori di pressione media misurata nei capillari polmonari a catetere incuneato (PCPm) < 15 mmHg, da un incremento delle resistenze vascolari polmonari (PVR) a valori superiori a 3 Wood units con gittata cardiaca (CO) nella norma. In questo primo gruppo di ipertensione polmonare rientrano quelle forme caratterizzate da un incremento della pressione polmonare dovute a modificazioni strutturali del letto vascolare polmonare. Ne viene riconosciuta una forma

primitiva in cui rientrano le forme idiopatiche e quelle familiari ed una forma *secondaria* a malattie del tessuto connettivo, a shunt sistemico-polmonare, ad ipertensione portale, ad HIV, ad assunzione di farmaci o tossine, ad ipertensione polmonare persistente del neonato, tutte caratterizzate dalla formazione di caratteristiche lesioni nell'ambito della parete delle arteriole polmonari. Solo ai pazienti rientranti in questo primo gruppo sono indirizzate, al momento attuale le terapie con i nuovi farmaci vasodilatatori (1).

L'*ipertensione venosa polmonare* (PVH) è caratterizzata invece da un incremento della mPAP a valori superiori a 25 mmHg associata ad elevazione delle PCPm a valori > a 15 mmHg senza elevazione delle PVR e con CO nella norma; quest'ultima può essere passiva se il gradiente transpolmonare (TPG) si mantiene a valori \leq a 12 mmHg, o sproporzionata se il TPG è \geq a 12 mmHg. In questa categoria rientrano le forme secondarie a valvulopatie o cardiopatie sinistre, a compressione estrinseca delle vene polmonari centrali, alla malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD). In questi pazienti la terapia deve essere volta a trattare il disturbo che ha causato l'ipertensione polmonare, non esiste al momento attuale indicazione al trattamento con i nuovi farmaci specifici (1).

L'*Ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio o ad ipossia* è una forma di ipertensione polmonare pre-capillare determinata dalla vasocostrizione ipossica (6). In questa categoria rientrano le forme associate a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), a malattie interstiziali polmonari, alle apnee ostruttive durante il sonno, ai disturbi da ipoventilazione alveolare, alla esposizione cronica ad elevate altitudini, ai disturbi respiratori congeniti, alla displasia alveolo-capillare. In questo gruppo l'intento terapeutico deve essere quello di trattare il disturbo che ha causato l'ipertensione polmonare, non esiste al momento attuale indicazione al trattamento con i nuovi farmaci vasodilatatori (1).

L'ipertensione polmonare causata da tromboembolismo polmonare cronico (CTEPH) è una ipertensione polmonare pre-capillare causata dalla residenza di emboli che occludono parzialmente il circolo polmonare determinando un incremento delle resistenze polmonari. Gli emboli polmonari possono occludere arterie centrali, ed in questo caso è indicata una correzione chirurgica (tromboendarterectomia); se gli emboli si situano nel letto vascolare periferico, le lesioni osservate nei vasi periferici ed in particolare la microembolizzazione disegnano una condizione simile a quella osservata nelle forme primitive. Sia in questo secondo caso che nei casi del primo gruppo inoperabili l'indicazione è al trattamento anticoagulante a vita (1) anche se sembrerebbero poter beneficiare di trattamento con i nuovi farmaci vasodilatatori (7).

L'ipertensione polmonare associata a malattie che interessano direttamente il letto vascolare polmonare è una forma di ipertensione polmonare dovuta a processi infiammatori (sarcoidosi) o ad occlusione meccanica. Erano inizialmente incluse in questa categoria anche le forme secondarie ad emangiomatosi dei capillari polmonari.

In seguito questa classificazione è stata modificata e aggiornata, prendendo in considerazione importanti elementi emersi dalla ricerca clinica quali l'individuazione di alcuni meccanismi genetici alla base della forma primitiva, fattori di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione polmonare (anfetamine, L-triptofano, fenfluramina) e patologie associate (HIV, collagenopatie, ipertensione portale, emoglobinopatie) (8)

A seguito di tali acquisizioni fu adottata nel 2003 una nuova classificazione, la classificazione di Venezia (9), rivista e modificata successivamente, la cui ultima stesura è quella di Dana Point del 2008 (10), riportata nelle più recenti linee guida ESC/ERS del 2009. Vengono riconosciute le seguenti classi:

1. Ipertensione arteriosa polmonare
 - 1'. Malattia polmonare veno-occlusiva o emangiomatosi capillare polmonare.
2. Ipertensione polmonare secondaria a disturbi del cuore sinistro
3. Ipertensione secondaria ad ipossiemia o a disturbi respiratori
4. Ipertensione polmonare secondaria a trombo embolia polmonare cronica
5. Ipertensione polmonare a genesi incerta o multifattoriale.

L'applicazione di quest'ultima classificazione nella pratica non solo ha consentito di uniformare il lavoro svolto dai vari centri di trattamento della malattia, ma ha palesemente evidenziato il fatto che, da un punto di vista clinico, il quadro sintomatologico ed obiettivo dell'ipertensione polmonare può essere estremamente variabile, in virtù di tutte le condizioni associate che possono presentarsi.

1.3 Inquadramento diagnostico

Il riconoscimento dell'ipertensione polmonare può avvenire a seguito della comparsa di sintomatologia sospetta, per screening di pazienti a rischio o per rilievo casuale (11).

Generalmente i paziente con ipertensione polmonare presentano uno spettro di sintomi attribuibili alla ridotta portata cardiaca ed alla compromissione del trasporto di ossigeno. Anche se l'ipertensione polmonare può restare asintomatica nelle fasi precoci di malattia, la dispnea da sforzo è presente nel 60% dei pazienti (12). Al progredire della malattia la dispnea diventa ingravescente ed è invariabilmente presente in tutti i pazienti nelle fasi avanzate anche a riposo. Spesso è associata a più generici sintomi di intolleranza allo sforzo come astenia o malessere generale. Episodi di dolore toracico di tipo anginoso e sincope occorrono nel 40% dei pazienti durante il decorso clinico (13).

L'indicazione ad eseguire valutazioni periodiche in pazienti asintomatici sussiste solo nel caso in cui vi siano fattori predisponenti (Gruppo 1 della classificazione), al fine di introdurre terapie specifiche nelle fasi precoci di malattia. Al momento attuale *pazienti potenzialmente a rischio* vengono considerati:

- Pazienti con una nota mutazione genetica associata a PAH,
- Parenti di primo grado di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.
- Pazienti sclerodermici,

- Pazienti affetti da difetti cardiaci congeniti o con shunt sistemico-polmonare.
- Pazienti affetti da ipertensione portale in valutazione per trapianto di fegato

Altri casi in cui avrebbe senso sottoporre a screening pazienti asintomatici sono: il rilievo anamnestico di uso di anoressizzanti, la coesistenza di infezione da HIV, la concomitante diagnosi di disturbi del tessuto connettivo anche se diversi dalla sclerodermia, la presenza di bronco pneumopatia cronica ostruttiva o di altre cause di ipossiemia, la permanenza ad alte altitudini (11). Al di fuori dei casi precedentemente elencati la diagnosi di ipertensione polmonare in pazienti asintomatici è un reperto occasionale e la storia clinica della ipertensione polmonare lieve o asintomatica è al momento attuale non chiara per cui non ci sono in questi pazienti particolari indicazioni sulla necessità di ulteriori accertamenti o di particolari trattamenti. In linea di massima in questi pazienti ogni sforzo deve essere indirizzato ad escludere o definire le possibili cause della alterazione emodinamica evidenziata poiché potrebbe essere la prima evidenza di una patologia sottostante.

Una completa valutazione nel sospetto di ipertensione polmonare non può prescindere da un accurato *esame obiettivo* anche perché i segni da ricercare sono spesso sfumati ed è richiesta pertanto una particolare meticolosità nel ricercarli. I principali segni da ricercare sono un' aumentata pressione venosa giugulare, una riduzione del polso carotideo, e sollevamento del ventricolo destro che diviene facilmente palpabile sulla linea parasternale sinistra. La maggior parte dei pazienti presenta un'accentuazione della componente polmonare del II° tono. L'insufficienza tricuspidalica è una caratteristica clinica dell' insufficienza ventricolare destra. Nelle fasi avanzate della malattia tendono a manifestarsi edema e cianosi periferica (13). In circa il 40% dei pazienti è riscontrabile un

ritmo di galoppo con tono presistolico (S₄) ed è visibile un'onda "a" venosa giugulare prominente, entrambi segni di un aumento della pressione di riempimento del ventricolo di destra (13). L'esame obiettivo può essere utile anche per suggerire un possibile inquadramento eziologico dell'affezione: per esempio il riscontro di una cute con elasticità ridotta può far propendere l'indagine diagnostica verso una collagenopatia sottostante, così come la presenza di cianosi può indicare l'esistenza di un shunt cardiaco. Allo stesso modo, il riscontro di discromie cutanee a livello degli arti inferiori associate ad edema indirizzano verso la presenza di un'insufficienza venosa e di una malattia tromboembolica cronica. Infine, la presenza, all'esame obiettivo del torace, di segni quali una riduzione del rumore respiratorio, associato a rumori respiratori aggiunti e ad un'espiazione prolungata, possono suggerire l'esistenza di una patologia broncopolmonare cronica.

Passando invece agli esami strumentali utili nel sospetto di ipertensione polmonare un appropriato iter diagnostico è quello riportato nelle linee guida ESC/ERS del 2009 in cui viene proposta una flow chart diagnostica da utilizzare nel sospetto di ipertensione polmonare. Una prima fase considera le prime valutazioni necessariamente non invasive utili per confermare o negare il sospetto di ipertensione polmonare. Le successive valutazioni sono invece volte a riconoscere patologie associate o sottostanti la ipertensione polmonare e vengono quindi suggerite indagini volte a classificare correttamente la patologie all'interno delle 5 classi proposte.

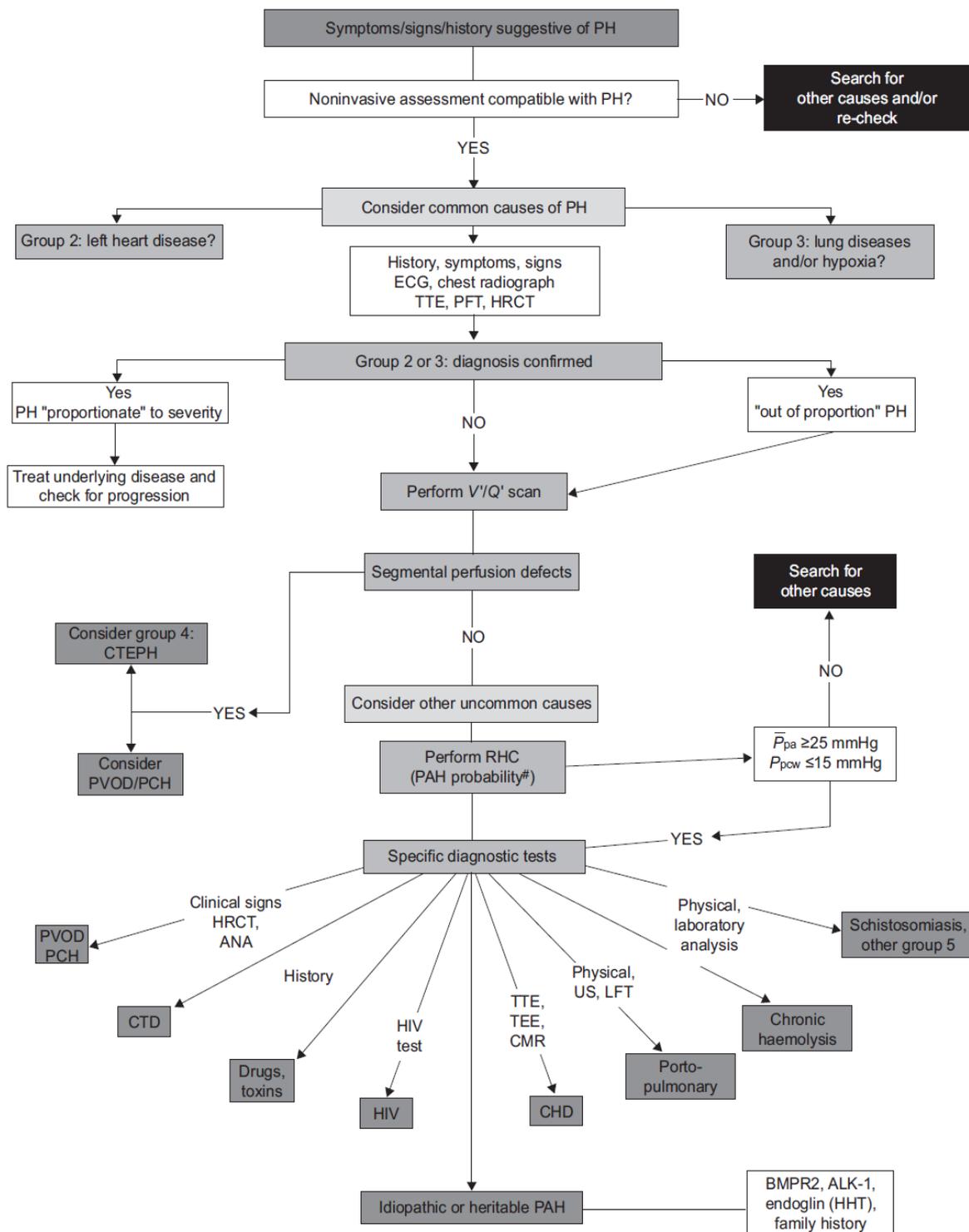


Figura 1. Algoritmo diagnostico linee guida ESC/ERS 2009. ALK-1 = attivin-receptor-like kinase; ANA = anticorpi anti-nucleo; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2; CHD = malattia cardiaca congenita; CMR = risonanza magnetica cardiaca; CTD = malattia del tessuto connettivo; Group = gruppo clinico; HHT = teleangectasia emorragica ereditaria; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; LFT = test di funzione epatica; mPAP = pressione media in arteria polmonare; PAH = ipertensione arteriosa polmonare; PCH = emangiomasiosi capillare polmonare; PFT = test di funzionalità respiratoria; PH = ipertensione polmonare; PVOD = malattia veno-occlusiva polmonare; PWP = pressione capillare a catetere incuneato; RHC = cateterismo cardiaco destro; TEE = ecocardiografia transesofagea; TTE = ecocardiografia trans toracica; US = ecografia; V/Q scan = scintigrafia ventilo-perfusoria. (1)

L'*elettrocardiogramma* può fornire reperti suggestivi di ipertensione polmonare attraverso segni di ipertrofia ventricolare destra o dilatazione atriale destra. L'ipertrofia ventricolare destra è rilevabile elettrocardiograficamente nell'87% dei pazienti mentre la deviazione assiale destra è presente nel 79% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (12). L'ECG ha però una sensibilità (55%) ed una specificità (70%) inadeguate per essere considerato uno strumento di screening per la diagnosi di ipertensione polmonare (14).

La radiografia del torace in 2 proiezioni è uno strumento semplice ed ampiamente disponibile; se correttamente interpretata ed inserita in un corretto contesto clinico può mostrare segni che possono far sospettare una diagnosi di ipertensione polmonare o aiutare a riconoscere patologie sottostanti. Anche se molti pazienti asintomatici con PAH hanno radiografie del torace normali, l'accuratezza della radiografia del torace nel riconoscere l'ipertensione arteriosa polmonare è attualmente sconosciuta. Classicamente i segni radiografici suggestivi di ipertensione polmonare sono un ingrandimento dell'ombra del tronco comune della arteria polmonare (15), un ingrandimento delle arterie ilari, con concomitante impoverimento del disegno vascolare periferico ("pruning"). Queste caratteristiche sono presenti nella maggior parte dei pazienti con PAH (12), anche se l'assenza di questi segni non può escludere una diagnosi di PAH, così come è possibile reperire soprattutto in giovani donne, una prominente del tronco comune dell'arteria polmonare che non assume un significato patologico. La radiografia del torace può anche dare suggerimenti su condizioni coesistenti o sottostanti la PAH come la presenza di edema polmonare interstiziale, che potrebbe suggerire una genesi post-capillare della ipertensione polmonare, la presenza di segni di insufflazione come avviene nell'enfisema o di cifosi. Reperti comuni nella ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo polmonare

cronico (CTEPH) sono una cardiomegalia (86%), slargamento delle sezioni destre (68%), oligoemia a mosaico (68%), slargamento del ramo destro discendente dell'arteria polmonare (55%), riduzione volumetrica (27%), atelectasia o versamento pleurico (23%) ed ispessimento pleurico (14%) (17). Altri studi riportano una elevata prevalenza nei pazienti con diagnosi di CTEPH di uno slargamento del tronco comune della polmonare rilevabili alla radiografia del torace (17). Con l'eccezione della oligoemia regionale sono reperti che non sono pertinenti esclusivamente di CTEPH ma che possono essere riscontrati nella maggior parte dei pazienti con PH. Non ci sono evidenze peraltro di un correlazione fra l'entità delle anomalie radiografiche e la progressione della PH.

L'ecocolor Doppler cardiaco trans toracico (TTE) fornisce una stima della pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs) e può aggiungere informazioni sulle cause o sulle complicanze dell'ipertensione polmonare. Il TTE è indicato nelle linee guida ERS/ESC come il primo test di screening da utilizzare in pazienti che in base alla storia clinica, ai reperti obiettivi, ai reperti radiografici o elettrocardiografici sono considerati come potenzialmente affetti da ipertensione arteriosa polmonare (1, 2). Il TTE fornisce numerose variabili che riflettono l'emodinamica cardiaca destra, inclusa la stima della PAPs; può aggiungere informazioni relative alla funzione sistolo-diastolica cardiaca e all'eventuale presenza di valvulopatie. Tuttavia, è da considerare che il rilievo di un aumento significativo della pressione arteriosa polmonare può essere reso problematico da alcuni aspetti tecnici, primo tra i quali l'ampia variabilità che si osserva nella capacità di analizzare il jet di rigurgito tricuspide, requisito essenziale per la misura della PAPs. Si è infatti osservato che il jet da rigurgito è analizzabile in percentuali variabili dal 39% (18) all'86% (19), che la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva può ridurre drasticamente la percentuale di

casi in cui la PAPS risulti ottenibile (20) e che la differenza tra stima ecocardiografica e misura invasiva della pressione arteriosa polmonare può essere significativa, con differenze medie tra 3 e 38 mmHg (12). Pertanto, non è stato possibile identificare un valore cut-off di PAPS, con conseguenti limiti nell'utilizzazione dell'ecocardiogramma nelle categorie di pazienti a rischio per ipertensione arteriosa polmonare, ma ancora asintomatici (1). Altri indici ecocardiografici, oltre alla PAPS, devono essere considerati: questi includono un'incrementata velocità di rigurgito valvolare polmonare e un ridotto tempo di accelerazione dell'eiezione del ventricolo destro; inoltre possono essere evidenziate dimensioni delle camere cardiache destre aumentate, anormale morfologia e funzione del setto interventricolare, ispessimento della parete del ventricolo destro e dilatazione dell'arteria polmonare (1). Le recenti linee guida ESC/ERS forniscono criteri arbitrari per cercare di definire la possibilità di ipertensione polmonare (1); tuttavia, continua ad essere necessaria ed indispensabile una misura emodinamica diretta tramite cateterismo cardiaco destro per eseguire una corretta diagnosi.

Il *cateterismo cardiaco destro* è una procedura imprescindibile nella diagnosi e nel monitoraggio della ipertensione arteriosa polmonare. Per poter diagnosticare l'ipertensione polmonare è necessario dimostrare un incremento della mPAP oltre valori di 25 mmHg. Ottenere una misura diretta delle pressioni media a catetere incuneato (PCPm) è invece necessario per poter classificare correttamente la patologia. Questa classificazione (Fig.2) illustra il ruolo cruciale del cateterismo cardiaco destro nella diagnosi di ipertensione polmonare (21).

Tabella 1. Definizione emodinamica di ipertensione polmonare

Definizione	Caratteristiche	Gruppo
PH	mPAP \geq 25 mmHg	Ipertensione polmonare (PH)
PH pre-capillare	mPAP \geq 25 mmHg PCPm \leq 15 CO normale o ridotta	1.(PAH) 3.PH secondaria ad ipossiemia 4.CTEPH 5.PH ad eziologia multifattoriale
PH post-capillare	mPAP \geq 25 mmHg PCPm \geq 15 mmHg CO normale o ridotto	2.PH secondaria a LHD
Passiva	TPG \leq 12 mmHg	
Reattiva	TPG $>$ 12 mmHg	

Tabella 1: Definizione emodinamica di ipertensione polmonare Linee guida ESC/ERS 2009.PH:ipertensione polmonare; mPAP: pressione media in arteria polmonare; PAH: ipertensione arteriosa polmonare; PCPm: pressione media a catetere incuneato; CO: portata cardiaca; CTEPH: ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo cronico; LHD: disturbi del cuore sinistro; TPG:gradiente transpolmonare.

Una misurazione diretta e precisa delle pressioni in arteria polmonare e più in generale nelle sezioni cardiache destre è necessaria anche per stadiare il grado di ipertensione polmonare e, al momento attuale non è possibile stimare le resistenze vascolari polmonari se non tramite misurazione diretta. L'utilizzo del cateterismo cardiaco destro è peraltro necessario prima di instaurare qualsiasi terapia specifica per la necessità di eseguire un test di vasodilatazione e così riconoscere i pazienti che potrebbero beneficiare di terapia con calcio antagonisti (1).

Periodicamente i pazienti in terapia specifica a lungo termine vanno rivalutati tramite misurazione invasiva delle pressioni nelle sezioni destre così come raccomandato nelle più recenti linee guida, al fine di valutare l'efficacia degli schemi terapeutici impostati al momento della diagnosi o nei successivi follow-up.

Essendo una procedura invasiva presenta delle complicanze insite nella modalità di esecuzione. Complicanze nel sito di inserzione del catetere possono essere l'incannulazione di una arteria, sanguinamenti nei siti di inserzione, lo pneumotorace se viene utilizzato l'accesso giugulare. Data la permanenza del catetere nel letto venoso possono sussistere complicanze di tipo infettivo. Le complicanze principali della procedura sono però le complicanze di tipo aritmico anche se spesso sono clinicamente irrilevanti (22). Le complicanze più gravi includono la rottura delle arterie polmonari, le tromboflebiti, formazione di trombi intracardiaci o intravenosi, l'infarto polmonare e le endocarditi. Aritmie sostenute incorrono soprattutto in pazienti con ischemia miocardica o preesistenti aritmie cardiache (22).

Test considerati come complementari nella diagnosi di PH sono: l'esecuzione di scintigrafia polmonare da perfusione e da ventilazione nel sospetto di una genesi post embolica; l'esecuzione di prove di funzione respiratoria per diagnosticare e stadiare eventuali pneumopatie; l'esecuzione di test da sforzo submassimali come il test del cammino dei sei minuti, utile soprattutto nel follow up dei pazienti in terapia, o test massimali come il test da sforzo cardio-polmonare (2).

1.4 Cenni sulla prognosi ed importanza di una diagnosi precoce

La storia naturale della ipertensione polmonare è stata ben descritta. Nell'ambito del "NIH Registry" sono stati seguiti 194 pazienti con ipertensione polmonare primitiva negli anni tra il 1981 ed il 1985 (23), la sopravvivenza mediana stimata era di 2.8 anni, con percentuali di sopravvivenza a 1-, 3- e 5- anni del 68%, 48% e 34% rispettivamente. La prognosi di questi pazienti è stata recentemente sottoposta ad una revisione (24). I pazienti con ipertensione polmonare associata a malattie del tessuto connettivo hanno infatti dimostrato di avere una prognosi peggiore rispetto agli idiopatici anche se trattati (25). I pazienti con ipertensione polmonare secondaria a difetti cardiaci congeniti hanno invece una prognosi migliore rispetto agli idiopatici (26). Le attuali possibilità terapeutiche hanno dimostrato in alcuni casi una efficacia anche nel migliorare le aspettative di vita di questi pazienti (27). Spesso si arriva ad una diagnosi corretta in media dopo più di 2 anni dalla comparsa di sintomatologia clinica. Il ritardo diagnostico appare più rilevante nei pazienti di giovane età. (28). L'ipertensione polmonare è una malattia rara (29), a prognosi infausta; pertanto è di prioritaria importanza avere a disposizione strumenti di screening affidabili.

Scopo della tesi è stato quello di verificare l'effettivo valore predittivo nella diagnosi di ipertensione polmonare di quelli che sono considerati i segni radiologici di ipertensione polmonare ed in particolare del segno di Fleischner, classicamente descritto nell'embolia polmonare, al fine di valutarne la sua applicabilità anche in altre classi di ipertensione polmonare precapillare e con lo scopo di fornire al medico uno strumento semplice, economico ed ampiamente disponibile per porre il sospetto di ipertensione polmonare.

2 Materiali e metodi

Sono state esaminate le radiografie del torace di settanta pazienti afferenti all'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa tra il 2002 ed il 2011, affetti da ipertensione polmonare pre-capillare (gruppo 1, 3 e 4 della classificazione di DanaPoint) confermata al cateterismo cardiaco destro.

Tutte le radiografie del torace sono eseguite secondo la tecnica standard, in due proiezioni, entro sette giorni dalla esecuzione dello studio emodinamico e comunque prima dell'inizio di una terapia specifica.

Le radiografie sono state esaminate da quattro lettori indipendenti: due specialisti pneumologi esperti nella lettura della radiografie del torace e due lettori con limitata esperienza (uno specialista pneumologo ed uno specializzando in malattie dell'apparato respiratorio). I lettori non avevano accesso ai dati clinici ed emodinamici dei pazienti.

Come indicato in Fig. 3, i criteri radiologici suggestivi di Ipertensione Polmonare includono: la prominente del secondo arco di sinistra (*Segno di Fleischner*) associata ad almeno una delle seguenti alterazioni:

- dilatazione delle sezioni destre (atrio o ventricolo)
- dilatazione dell'arteria polmonare discendente (>16 mm)
- oligoemia periferica (pruning) o localizzata (*segno di Westermark*)

La dilatazione delle sezioni destre può interessare l'atrio, il ventricolo o entrambi. La dilatazione atriale è evidenziabile sulla radiografia del torace in proiezione posteroanteriore come prominente del secondo arco di destra che aumenta la sua convessità e dall'aumento della angolazione fra vena cava superiore e l'atrio destro. In caso di dilatazioni marcate del ventricolo destro l'intero cuore ruota lungo il suo asse longitudinale dislocando posteriormente il ventricolo sinistro. Tale dislocazione provoca un innalzamento dell'apice cardiaco

che conferisce alla silhouette cardiaca in proiezione posteroanteriore il tipico aspetto “a punta sollevata”. Normalmente in proiezione laterolaterale il margine anteriore dell’ombra cardiaca non occupa più di un terzo dello spazio retro sternale. (30). In caso di dilatazione del ventricolo destro, il margine anteriore dell’ombra cardiaca impegna l’intero lo spazio retrosternale.

La dilatazione delle arterie ilari è facilmente misurabile in proiezione anteroposteriore (particolarmente a destra), poiché i margini mediale e laterale dell’arteria polmonare di destra, prima che si suddivida nei suoi rami lobari, sono ben delimitati rispetto al parenchima polmonare circostante. Un diametro trasverso di ampiezza superiore a 1.6 cm è considerato patologico (31,32).

Con il termine “*pruning*” si intende una sproporzione fra le arterie polmonari ilari e le arterie parenchimali distali. Nel soggetto normale è possibile osservare un graduale riduzione di calibro dei vasi parenchimali che non sono più distintamente riconoscibili a circa 1.5 cm dal margine costale in proiezione anteroposteriore. La trama vascolare polmonare nel normale è meno evidente nelle porzioni apicali del polmone a causa della fisiologica distribuzione del flusso in posizione eretta. Nei pazienti affetti da ipertensione polmonare, ed in particolare nelle forme precapillari, si osserva una sproporzione fra le dimensioni dell’arteria ilare, tipicamente dilatata, e i vasi arteriosi polmonari la cui trama si attenua precocemente. Nei casi di ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo venoso cronico è possibile osservare aree di oligoemia limitate a porzioni di parenchima polmonare (segno di Westermark) associate solitamente ad aree in cui invece la trama vascolare appare particolarmente evidente per la redistribuzione del flusso di sangue polmonare dalle aree non perfuse alle regioni adiacenti. I segni di interessamento delle sezioni sinistre, del parenchima polmonare e della pleura sono segnalate a scopo descrittivo.

Tabella 2. Tabella di lettura*

Ombra cardiaca

Dilatazione del ventricolo o dell'atrio destro

Si

No

Prominenza del tronco principale dell'arteria polmonare (Segno di Fleischner)

Si

No

Dilatazione dell'atrio o del ventricolo sinistro

Si

No

Vasi polmonari

Dilatazione dell'arteria polmonare discendente (diametro trasverso >16 mm)

Si

No

“Pruning”

Si

No

Parenchima polmonare e pleura

Edema interstiziale

Si

No

Enfisema

Si

No

Fibrosi

Si

No

Versamento pleurico

Si

No

Fibrotorace

Si

No

* L'ipertensione polmonare è diagnosticata se è presente il segno di Fleischner ed è associate con almeno uno dei seguenti segni: dilatazione delle sezioni detre, dilatazione dell'arteria polmonare discendente, “pruning” dei vasi parenchimali periferici.

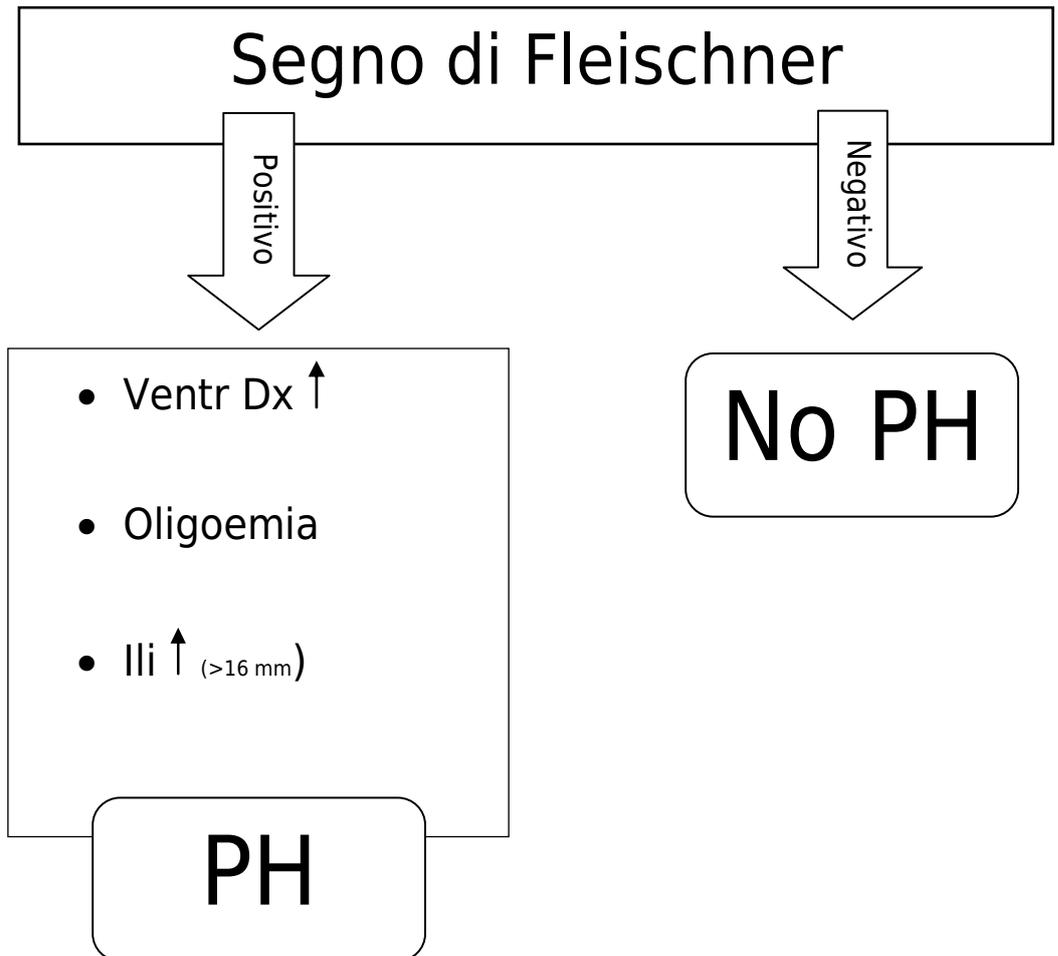


Figura 2. Flow chart diagnostica seguita nella interpretazione delle radiografie del torace in studio.

Al fine di valutare la specificità della radiografia del torace nella diagnosi di ipertensione polmonare è stato selezionato un gruppo di radiografie di controllo di cui una parte relativa a pazienti che avevano eseguito, nel sospetto di ipertensione polmonare, cateterismo cardiaco destro con riscontro di normali pressioni nelle sezioni destre, e una parte relativa a pazienti con reperti ecocardiografici nella norma.

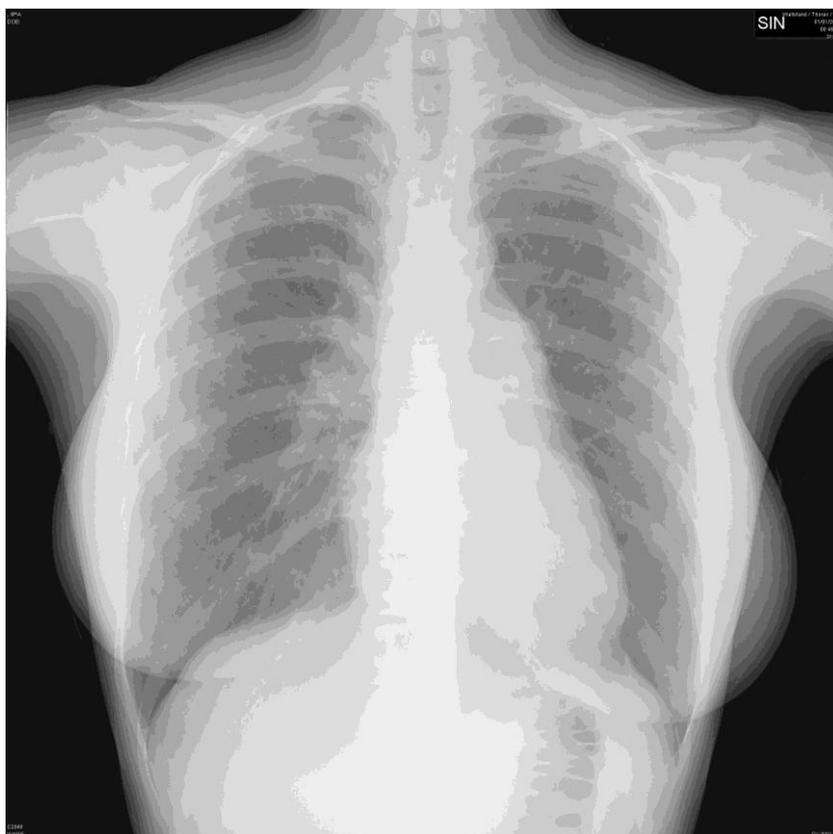


Figura 3: radiografia del torace di una paziente affetta da ipertensione polmonare precapillare, in proiezione PA sono apprezzabili la prominente del 2° arco di sinistra, la dilatazione delle sezioni destre (atrio e ventricolo), la dilatazione delle arterie ilari in particolare a destra ed il “pruning” dei vasi parenchimali polmonari. In proiezione LL Si apprezza la dilatazione del ventricolo destro e l’ingrandimento delle arterie ilari.

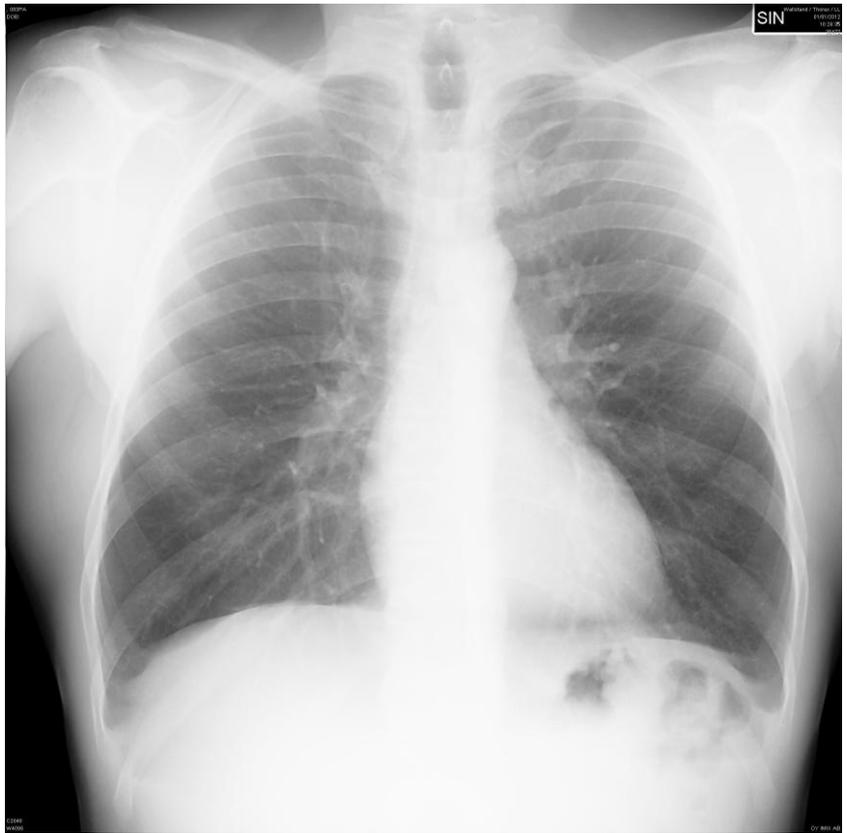


Figura 4: Radiografia del torace di un paziente del gruppo di controllo.

Il cateterismo cardiaco destro è stato eseguito a riposo, senza sedazione, in respiro spontaneo, sotto guida fluoroscopia, tramite accesso brachiale o inguinale.

La misura delle pressioni è avvenuta in continuo e registrata in atrio destro, in ventricolo destro, nel tronco comune dell'arteria polmonare. Sono state quindi misurate e registrate le pressioni a catetere incuneato calcolando la media su un minimo di tre atti respiratori. La portata cardiaca (CO) è stata ottenuta con il metodo della termodiluizione, mediando i valori di almeno 5 misurazioni consecutive. Sono stati raccolti dati riguardanti la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistemica. Sono stati ottenuti i valori emogasanalitici tanto da sangue arterioso periferico quanto da sangue venoso misto prelevato in arteria polmonare. In caso di sospetto shunt è stata valutata l'ossimetria eseguendo prelievi venosi seriati in arteria polmonare, in ventricolo destro, in atrio destro, in vena cava superiore.

2.1 Statistica

Le differenze fra i due gruppi, per quanto attiene alle variabili categoriche, sono state valutate con il test esatto di Fisher mentre, per le variabili continue, è stato impiegato il test della mediana di Mood. Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati indicativi di significatività statistica.

La concordanza fra i lettori nel diagnosticare o escludere ipertensione polmonare sulla radiografia del torace è stata valutata mediante la statistica Kappa secondo Fleiss (33). La distribuzione normale standard è stata utilizzata per stabilire se la concordanza fra i lettori fosse migliore del caso. Gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati secondo la distribuzione binomiale.

3 Risultati

3.1 Campione

I pazienti affetti da ipertensione polmonare pre-capillare sono 70, hanno un'età media di 69 anni (intervallo interquartile: 58-75 anni) e sono prevalentemente di sesso femminile (45/70 o 64%).

La popolazione comprende 18 pazienti affetti da ipertensione polmonare primitiva (gruppo 1 della classificazione di Dana Point), 16 da ipertensione polmonare associata a malattie del tessuto connettivo (gruppo 1), 9 con ipertensione polmonare associata a malattie respiratorie croniche (gruppo 3), 26 con ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo polmonare cronico (gruppo 4), ed uno con ipertensione polmonare associata a cardiopatia congenita.

Il gruppo di controllo è costituito da 74 pazienti con età media di 66 anni (intervallo interquartile: 59-72 anni) prevalentemente maschi (48/74 o 65%). La differenza in età fra i due gruppi non è statisticamente significativa, mentre lo è la differenza nella distribuzione dei due sessi ($p=0.0008$).

3.2 Emodinamica

I pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro sono in totale 94 di cui 70 con ipertensione polmonare precapillare e 24 con pressioni normali nelle sezioni destre (gruppo di controllo).

I dati emodinamici sono riportati in tabella 3. I pazienti affetti da PH hanno una ipertensione polmonare da lieve a severa con indice cardiaco conservato o ridotto e presentano elevate resistenze vascolari polmonari indicizzate. Le pressioni a catetere incuneato sono normali

Non sono state osservate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda l'indice cardiaco e le pressioni a catetere incuneato.

Tabella 3. Dati emodinamici in 94 pazienti con sospetta PH

Variabile	PH (n=70)		No-PH (n=24)		P-value
mPAP, mmHg	40	(33-49)	17	(13-21)	<0.001
PCPm, mmHg	6	(4-9)	6	(5-8)	0.812
CI, L/min/m ²	3.0	(2.5-3.5)	2.7	(2.3-3.2)	0.347
PVR, mmHg/L/min/m ²	12.2	(9.4-16.1)	3.0	(2.5-4.3)	<0.001

I dati sono mediane (intervallo interquartile).

PH=ipertensione polmonare

mPAP=pressione media in arteria polmonare

PCPm=pressione media a catetere incuneato

CI=indice cardiaco

PVR= resistenze vascolari polmonari (mPAP-PCPm/CI).

3.3 Sensibilità e specificità della radiografia del torace nella diagnosi di Ipertensione Polmonare

I risultati delle letture effettuate adottando i criteri radiografici descritti precedentemente sono riportati in tabella 4.

Tabella 4. Radiografia del torace nella diagnosi di ipertensione polmonare

Lettore	PH (n=70)		No-PH (n=74)	
	VP, n	Sensibilità, %	VN, n	Specificità, %
1	68	97	74	100
2	67	96	74	100
3	67	96	71	96
4	66	94	70	95

Tabella 4. Sensibilità e specificità della radiografia del torace per ogni lettore. Lettore 1 e 2 lettori esperti, Lettore 3 e 4 lettori con limitata esperienza. VP: veri positivi; VN veri negativi; PH=ipertensione polmonare. No-PH: gruppo di controllo.

Ne risulta una sensibilità ponderata del 95.7 % (95 % CI, 92.4-97.7 %) ed una specificità ponderata del 97.6% (95 % CI, 95.0-98.9 %). L'accuratezza diagnostica per i 4 lettori indipendenti è pari a: 99, 98, 96, e 94% rispettivamente.

La concordanza grezza tra i 4 lettori è pari a 92.4% (133/144), ed il valore di kappa (secondo Fleiss) è 0.9095 (95% CI, 0.8429-0.9762). I dati indicano, quindi, un ottimo livello di concordanza tra lettori con vario grado di esperienza nella interpretazione della radiografia del torace.

I pazienti risultati falsi negativi adottando i criteri diagnostici del nostro studio sono affetti da ipertensione polmonare di grado lieve (pressione media in arteria polmonare compresa tra 26 e 35 mmHg) (Figura 5).

I pazienti del gruppo di controllo risultati falsamente positivi sono in tutto 5. Di questi, 4 avevano eseguito cateterismo cardiaco destro nel sospetto di

ipertensione polmonare e risultano avere valori medi di pressione in arteria polmonare ai limiti superiori della norma. (Figura 5).

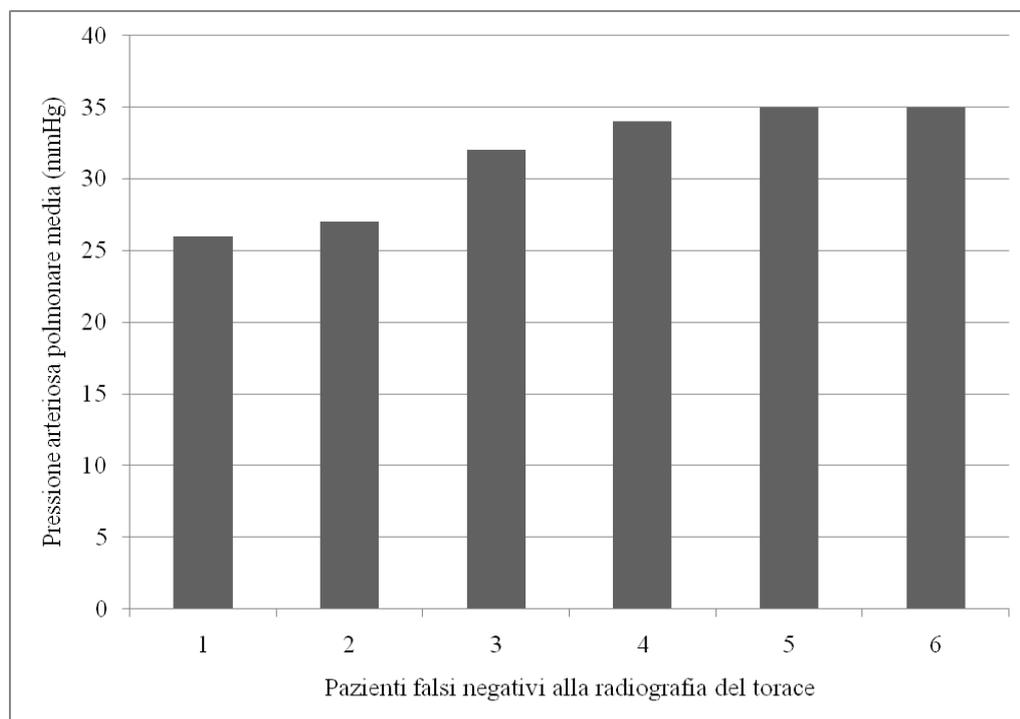


Figura 5: Tabelle relative ai valori di pressione media in arteria polmonare nei pazienti risultati falsi negativi alla lettura delle radiografie del torace e dei controlli risultati falsi positivi. Nei falsi negativi i pazienti avevano un grado di ipertensione polmonare lieve. I 4 falsi positivi che hanno eseguito il cateterismo cardiaco destro nel sospetto di ipertensione polmonare avevano valori di pressione media in arteria polmonare ai limiti superiori della norma.

3.4 Ecocolordoppler cardiaco

Nei 94 pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro, l'ecocardiogramma transtoracico ha consentito una stima della pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs) in 77 casi (82%). Assumendo un valore di PAPs ≥ 50 mmHg come fortemente suggestivo di ipertensione polmonare, i valori di sensibilità e specificità dell'ecocardiogramma erano rispettivamente pari a 88% e 76% (tabella 5).

Tabella 5. Sensibilità e specificità di ecocardiogramma transtoracico nei pazienti sottoposti a RHC (n=77)

	PH	No-PH
Eco + (PAPs ≥ 50 mmHg)	53	4
Eco - (PAPs < 50 mmHg)	7	13
Totale	60	17

4 Discussione

Con una prevalenza di 15 casi per milione di abitanti adulti ed una incidenza annua di 2,4 casi per milione di abitanti adulti, l'ipertensione arteriosa polmonare si può definire una malattia rara (29). Spesso il percorso che porta alla diagnosi è tortuoso e si arriva ad una diagnosi corretta in media dopo più di 2 anni dalla comparsa della sintomatologia. Appare che il ritardo diagnostico sia più rilevante nei pazienti più giovani. (28). Il sospetto diagnostico viene posto sovente sulla base di un esame ecocardiografico eseguito per altro motivo (1). L'ecocolordoppler cardiaco è sicuramente la metodica di screening più usata per lo studio della morfologia e della struttura del ventricolo destro; esso permette di escludere vizi valvolari, cardiomiopatie o difetti congeniti che potrebbero essere alla base di un'aumento delle pressioni nel cuore destro. Generalmente viene utilizzato il jet di regurgito tricuspидale per calcolare, tramite la formula di Bernoulli, il gradiente di pressione tra atrio e ventricolo destro. A tale gradiente viene poi addizionata la pressione atriale destra, basata sulla compressibilità della vena cava inferiore, per ottenere una stima della pressione sistolica in ventricolo destro, che, in assenza di stenosi significative della valvola polmonare o del tratto di efflusso del ventricolo destro, dovrebbe approssimare la pressione sistolica in arteria polmonare.

Studi iniziali di correlazione fra stima ecocardiografica e valutazione emodinamica hanno dimostrato una buona correlazione fra le due metodiche (34). Questi risultati sono stati messi in discussione da recenti studi in letteratura.

Degno di nota è uno studio di validazione dell'ecocolor-doppler cardiaco nei confronti dello studio emodinamico in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Lo studio non invasivo veniva eseguito entro un'ora dalla metodica di

riferimento al fine di minimizzare gli errori legati alla fisiologica variazione dei parametri emodinamici. I risultati dello studio dimostrano che la tecnica ecocardiografica è inaccurata nel 48% dei casi (differenza fra PAP stimata e PAP misurata > 10 mmHg) con una tendenza simile sia nel sovrastimare che nel sottostimare i valori pressori misurati (35). L'accuratezza dell'ecocolor-doppler cardiaco nella stima delle pressioni nel ventricolo destro è stata valutata anche in altri studi con risultati simili (36).

In un recente studio, la morfologia del segnale doppler, campionata nel tratto di efflusso del ventricolo destro, è predittiva di un aumento delle resistenze polmonari totali (37). Si tratta, tuttavia, di valutazioni non convenzionali e ancora poco in uso nella pratica clinica.

In uno studio di comparazione fra eco color doppler e cateterismo cardiaco destro in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia, in cui il tempo intercorso fra i due esami era in media di 1.8 mesi, è stata dimostrata una buona correlazione fra le due metodiche. anche se con ampia discrepanza nella pressione sistolica in arteria polmonare che era di 20 mmHg nel 25% dei pazienti e che aumentava nei pazienti con pressioni più elevate (38). Uno studio di validazione di tre tecniche doppler per la valutazione della pressione media in arteria polmonare dimostra buona correlazione fra stime ecocardiografiche e parametri emodinamici. L'accuratezza diagnostica delle metodiche è stata calcolata per variazioni rispetto ai valori misurati di 10 mmHg (39).

I dati ecocardiografici nella nostra casistica l'ecocardio ha dimostrato di avere una buona sensibilità (88%) e una specificità relativamente bassa (76%). Si deve tuttavia considerare che una stima ecocardiografia della PAPs è stata possibile soltanto nel 82% dei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro.

L'ecocardio pertanto non sembra quindi avere la potenzialità di sostituire lo studio emodinamico nella diagnosi di ipertensione polmonare; rimane un ottimo test di screening che come tale deve essere correttamente inserito nel contesto clinico e supportato dagli altre indagini diagnostiche.

Nell' algoritmo diagnostico proposto dalle attuali linee guida internazionali, il ruolo della radiografia del torace è marginale (1). Essa viene consigliata fra le valutazioni iniziali, aiuta ad escludere eventuali patologie a carico del parenchima polmonare, ma non viene presa in considerazione nel follow up dei pazienti affetti da ipertensione polmonare o fra le valutazioni preliminari prima di effettuare l'eventuale verifica emodinamica e la eventuale terapia specifica. (1)

La sensibilità della radiografia del torace nella diagnosi di ipertensione polmonare è stata valutata in un campione di 50 pazienti con diagnosi emodinamica di ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo venoso cronico potenzialmente candidati ad intervento di tromboendarterectomia polmonare (17). I criteri radiologici considerati suggestivi di ipertensione polmonare includono in proiezione posteroanteriore: (a) prominenza del tronco comune dell'arteria polmonare (distanza lineare dall'asse mediano ≥ 3.5 cm); (b) aumento delle dimensioni dell'ombra cardiaca definito come rapporto cardio-toracico > 0.5 ; (c) dilatazione del ramo discendente dell'arteria polmonare (diametro trasverso > 1.6 cm). In proiezione laterolaterale essi sono: (a) estensione cranio-caudale della superficie di contatto fra il margine cardiaco anteriore e lo sterno > 8 cm; (b) diametro dell'arteria polmonare discendente > 1.8 cm. In questo studio, l'alterazione radiologica con più elevata sensibilità è rappresentata dalla prominenza del tronco comune dell'arteria polmonare che è stata osservata nel 96% dei casi (17). Si deve tuttavia considerare che lo studio in oggetto includeva soltanto pazienti affetti da ipertensione polmonare post-

embolica e nessun soggetto di controllo per cui non è stato possibile valutare la specificità delle alterazioni radiologiche considerate. Inoltre, le radiografie del torace sono state esaminate da un singolo lettore.

Nel nostro studio sono stati ottenuti risultati sovrapponibili in termini di sensibilità. La nostra casistica è formata da un campione di pazienti affetti da ipertensione polmonare precapillare di varia eziologia; include inoltre un campione di controlli che ha permesso quindi di valutare la specificità della radiografia del torace. I 4 lettori nel nostro studio hanno differenti livelli di esperienza nella lettura delle radiografie del torace; nonostante ciò la concordanza fra loro è risultata essere molto soddisfacente. Questo verosimilmente perché la diagnosi di ipertensione polmonare è posta solo in caso di concomitante presenza alla radiografia del torace di almeno due dei criteri diagnostici, facilmente riconoscibili perché pertinenti alla conformazione dell'ombra cardiaca e ilare. Inoltre i lettori meno esperti sono stati istruiti sul riconoscimento dei segni radiografici utilizzando un set di radiografie esemplificative.

I risultati del nostro studio, supportati dalla letteratura, suggeriscono che la radiografia del torace:

- può dare indicazioni utili nel porre il sospetto di ipertensione polmonare,
- deve necessariamente essere presa in considerazione nel percorso diagnostico della ipertensione polmonare
- è in grado di discriminare i casi da inviare a cateterismo cardiaco destro in presenza di reperti ecocardiografici poco convincenti o discordanti con un quadro clinico suggestivo.

Bibliografia

1. **N. Galie` , M.M. Hoeper, M. Humbert, et al.** *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2009.Vol 34: 1219–1263.
2. **McLaughlin, “V.V., et al.** *ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension.* JACC, 2009; Vol. 53;1573-1619.
3. **Norbert F. Voelkel, et al.** *Right Ventricular Function and Failure : Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure.* Circulation, 2006; 114:1883-1891.
4. **Hatano S, Strasser T.** *Primary Pulmonary Hypertension.Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 1975, Vol.7.*
5. **S, Rubin LJ, Abenhail L, et al.** *Executive summary from the World Symposium on Pulmonary Hypertension (Evian, France September 6-10, 1998).* 1998, The World Health Organization publication via the Internet. Disponibile a <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
6. **Fishman AP.** *Chronic cor pulmonale.* Am Rev Respir Dis 1978;114:775-794
7. **Marini C. et al .** *Improved survival in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Intern Emerg Med 2011;
8. **Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al.** *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension.* JACC, 2004, 43: 13S-24S.
9. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al.** *Clinical Classification of Pulmonary Hypertension.* JACC, 2004.
10. **Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al.** *Updated clinical classification of pulmonary hypertension.* JACC, 2009, Vol.54:43S–5S.

11. **Mac Goon M, Gutterman D, Steen V, et al.** *Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest, 2004;Vol 126: S14-S34.
12. **Rich S, Dantzer DR, Ayres SM, et al.** *Primary pulmonary hypertension: a national prospective study.*, Ann Intern Med, Aug 1987, Vol. 107:216-23.
13. *Ipertensione polmonare primitiva.* **Rich S.** [aut. Libro] Braunwald E., Fauci S, et al *Harrison Principi di Medicina Interna.* XV Edizione.
14. **Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC.** *Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease.* Chest. 2002, Vol. 122: 524-7.
15. **Fleischner FG.** *Pulmonary embolism.* Clinical Radiology, July 1962.
16. **Woodruff WW III, Hoeck BE, Chitwood WR Jr, et al** *Radiographic findings in pulmonary hypertension from unresolved embolism* AJR 1985; 114:681-686
17. **Schmidt HC, Kauczor HU, Schild HH, et al.** *Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery.* Eur Radiol 1996; 6:817-825
18. **Murata I, Kihara H, Shinohara S, Ito K** *Echocardiographic evolution of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes.* Jpn Circ J 1992; 56: 983-91.
19. **Borgeson DD, Seward JB, Miller FA jr, Oh JK, Tajik AJ.** *Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures.* J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 823-7.
20. **Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP et al.** *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension*

in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 735-40.

21. **Chemla D., Castelain V., et al** *Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur Respir J* 2002, 20:1314-1331

22. **Muller et al.** *Bedside right heart catheterization JACC Sep 1998;Vol. 32:840-64.*

23. **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al** *Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a National prospective registry. Ann. Int. Med.* 1991; 115:343-9

24. **McLaughlin V., Presberg K.W., Doyle R.L., et al** *Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. CHEST* 2004; 126:78S-92S.

25. **Williams MH, Das C, et al** *Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension:improved survival in the current era. Heart,* 2006; 92:926-32.

26. **Hopkins WF, Ochoa LL, Richardson GW, et al.** *Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome J Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 100-5

27. **Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.** *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group N Engl J Med* 1996; 334:296-302.

28. **Lynette M. Brown, Hubert Chen, Scott Halpern, et al** *Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension Factors Identified From the REVEAL Registry Chest* July 2011; 140.

29. **Humbert M, Sitbon O, Ari Chaouat.** *Pulmonary hypertension in France. American journal of respiratory and critical care medicine* vol 173.

30. **Breen JF, Callahan MJ.** *Cardiac Radiography,*

31. **Chang CH**, *The normal roentgenographic measurement of the right descending pulmonary artery in 1 085 cases.* AJR 1962; 87:929-935
32. **Palla A., et al**; *Enlargement of the Right Descending Pulmonary Artery in Pulmonary Embolism* AJR 1987, Sept., Vol 141
33. **Fleiss JL.** *Measuring nominal scale agreement among many raters.* Psychol Bull 1971; 76: 378–382.
34. **Currie PJ**; *Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients..* J Am Coll Cardiol, 1985; 6:750-756.
35. **Micah R. Fisher1, Paul R. Forfia, Elzbieta Chamera, et al.** *Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension.* Am J Respir Crit Care Med Vol 179. Pp 615–621, 2009.
36. [Rich JD](#), [Sanjiv J. Shah](#), [Rajiv S. Swamy](#), [Anna Kamp](#), [Stuart Rich](#). *Inaccuracy of Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Artery Pressures in Patients With Pulmonary Hypertension. Implications for Clinical Practice.* CHEST May 2011 vol. 139 no. 5 988-99
37. **Arkles JS, Alexander R. Opotowsky1, Jason Ojeda1, et al.** *Shape of the Right Ventricular Doppler Envelope Predicts Hemodynamics and Right Heart Function in Pulmonary Hypertension.* Am J Respir Crit Care Med 2011, Vol 183. pp 268–276.
38. **Denton C.P., Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM**; *Comparison of doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis,* British Journal of Rheumatology 1997, Vol.36.
39. **Aduen JF; Castello R; Daniels JT, et al.** *Accuracy and Precision of Three Echocardiographic Methods for Estimating Mean Pulmonary Artery Pressure,* CHEST February 2011 vol. 139 no. 2 347-352.