

Iperensione portopolmonare: dalla diagnosi alla terapia

The portopulmonary hypertension: an overview from diagnosis to treatment

Andrea Salzano^{1*}, Domenico Sirico^{1*}, Luisa Golia¹, Valentina Faga¹,
Martina Flora¹, Eduardo Bossone², Antonio Cittadini¹

ABSTRACT: *The portopulmonary hypertension: an overview from diagnosis to treatment. A. Salzano, D. Sirico, L. Golia, V. Faga, M. Flora, E. Bossone, A. Cittadini.*

Portopulmonary hypertension (POPH) refers to the condition of pulmonary arterial hypertension (PAH) in association with portal hypertension. Among patients with portal hypertension, reported incidence rates of POPH range from 2 to 10% and long-term prognosis in cases of POPH is poor. Fundamental issues of management of POPH include identification of patients likely to benefit from liver

transplantation (LTx) and treatment with specific pulmonary vasodilators before and after LTx. This review presents as an overview of the current knowledge on the epidemiology, diagnosis, treatment and prognosis of patients with portopulmonary hypertension.

Keywords: *portopulmonary hypertension, pulmonary hypertension, portal hypertension, echocardiographic screening, vasodilator treatment.*

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 66-68.

¹ Department of Translational Medical Sciences, University "Federico II", Naples, Italy.

² Department of Cardiology and Cardiac Surgery, University Hospital "Scuola Medica Salernitana", Salerno, Italy.

* These authors contributed equally to the work.

Corresponding author: Antonio Cittadini, MD; Department of Translational Medical Sciences; Via Sergio Pansini, 5; I-80131 Naples, Italy; Telephone & Fax +39-081-7464375; E-mail address: antonio.cittadini@unina.it

Definizione e fisiopatologia

L'iperensione portopolmonare (IPP) è definita come l'iperensione arteriosa polmonare (IP) che insorge a causa dell'iperensione portale [1]. Descritta per la prima volta da Mantz e Craige nel 1951, vive oggi una fase di riscoperto interesse in quanto è stato dimostrato essere predittore indipendente di una maggiore mortalità nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato [2]. L'iperensione portale, inoltre, è stata riconosciuta nel 2008 come causa di IP nella classificazione di Dana Point [3].

Tra i vari cambiamenti emodinamici che avvengono nel piccolo circolo in soggetti affetti da iperensione portale, si può parlare di IPP quando si manifesta vasoproliferazione ed ostruzione vascolare dei vasi della circolazione arteriosa polmonare.

In base alla pressione arteriosa polmonare media a riposo (mPAP), è possibile classificare la patologia in lieve, moderata e severa (mPAP = 25-35 mmHg, 35-50 mmHg e >50 mmHg rispettivamente). Mentre l'IPP lieve può non richiedere terapia medica, dalla classe moderata vi è sempre necessità di terapia e vi è un progressivo aumento del rischio operatorio, che si accompagna ad un'elevata mortalità intraoperatoria in caso di IPP severa [4].

Epidemiologia

Rispettando i criteri diagnostici riportati in tabella (Tabella 1), la prevalenza della IPP nella popo-

lazione generale è di circa il 2%, oscillando dal 5% dei pazienti affetti da IP [5] al 2-10% dei pazienti cirrotici [6], riscontrandosi in circa il 7% dei pazienti destinati a trapianto epatico. La patologia, maggiormente prevalente nella quinta decade e più frequente nelle donne, sembra associarsi ad epatopatie autoimmuni. Sono stati inoltre riportati casi di IPP in età pediatrica, caratterizzati da una maggiore severità al momento della diagnosi.

Clinica

Molti pazienti affetti da IPP risultano silenti dal punto di vista clinico. Il sintomo più comune è la dispnea da sforzo, associata tuttavia anche ad altre condizioni legate all'epatopatia. Possibile il riscontro di astenia, sincope e cefalea lieve. All'esame obiettivo si evidenziano elevata pressione venosa giugulare, aumento della componente polmonare del secondo tono, soffio da rigurgito tricuspide e/o polmonare, toni aggiunti, fegato pulsatile alla palpazione ed edema delle estremità inferiori. Infine, possono essere presenti, ovviamente, le stigmati fisiche dell'iperensione portale e della cirrosi (es. splenomegalia, ascite, ittero, ginecomastia, alterazioni cutanee e neurologiche).

Diagnosi

Data l'elevata mortalità post-trapianto in pazienti con IPP di grado moderato-severo, è indicato

Tabella 1. - Criteri diagnostici dell'ipertensione portopolmonare (IPP)

- 1) Diagnosi clinica di ipertensione portale
- 2) Rilevazione dei seguenti parametri al cateterismo del cuore destro:
 - a. pressione arteriosa polmonare media (mPAP) a riposo > 25 mmHg
 - b. pressione di incuneamento capillare (PCWP) < 15 mmHg
 - c. resistenze vascolari polmonari (RVP)

uno screening tutti i pazienti destinati a trapianto di fegato (Figura 1).

Il test di screening raccomandato è rappresentato dall'ecocardiografia transtoracica [7], utile per valutare la funzione del cuore destro, stimare la mPAP ed il tempo di accelerazione all'efflusso polmonare (se > 100 msec suggestivo di ipertensione polmonare) ed escludere malattie valvolari.

Non essendo possibile tuttavia calcolare direttamente ecocardiograficamente le RVP, è da considerarsi, come *gold standard* per la diagnosi di IP, il cateterismo di cuore destro. Questo esame è raccomandato in tutti i pazienti con una pressione ventricolare destra stimata all'ecocardiografia superiore a 50 mmHg [8].

È possibile realizzare durante il cateterismo un test di vasoreattività mediante inalazione di NO o iniezione intravenosa di Epoprostenolo: un decremento superiore al 20% della mPAP e delle RVP indica una vasocostrizione reversibile.

Terapia

In assenza di trattamento farmacologico la sopravvivenza dei pazienti con IPP varia dal 4 al 14% a 5 anni [9].

È importante puntualizzare che l'approccio terapeutico al paziente con IPP è profondamente diverso rispetto a quello normalmente impiegato negli individui con IP di altra origine. I calcio antagonisti, per esempio, utilizzati nelle sottocategorie di IP positive al test di vasoreattività durante cateterismo destro, sono controindicati nella IPP a causa della vasodilatazione splanchnica che peggiora l'ipertensione portale; i beta-bloccanti, fondamentali nella profilassi del sanguinamento delle varici esofagee, a causa dei loro effetti inotropo e cronotropo negativo deteriorano la capacità di esercizio fisico e l'emodinamica polmonare; non sono raccomandati gli anticoagulanti orali, a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale [1, 2]; sebbene i diuretici possano offrire un sollievo sintomatologico ai pazienti con scompenso destro, essi vanno attentamente gestiti in quanto possono determinare una riduzione del precarico e, quindi, della gittata cardiaca. Poiché la frequente condizione di ipossiemia può promuovere la vasocostrizione polmonare, è inoltre indicato un supplemento di O₂ quando la PaO₂ scende al di sotto di 60 mmHg [1, 2].

Il trattamento con Bosentan, un inibitore dei recettori ETA ed ETB dell'endotelina-1, migliora la capacità di esercizio fisico e l'emodinamica polmonare. L'Ambrisentan, un inibitore selettivo del recettore ETA, migliora l'emodinamica polmonare e sembra poter ridurre anche le resistenze vascolari polmonari. Sebbene presenti, rispetto al Bosentan, il vantaggio di una singola somministrazione giornaliera, il suo uso è

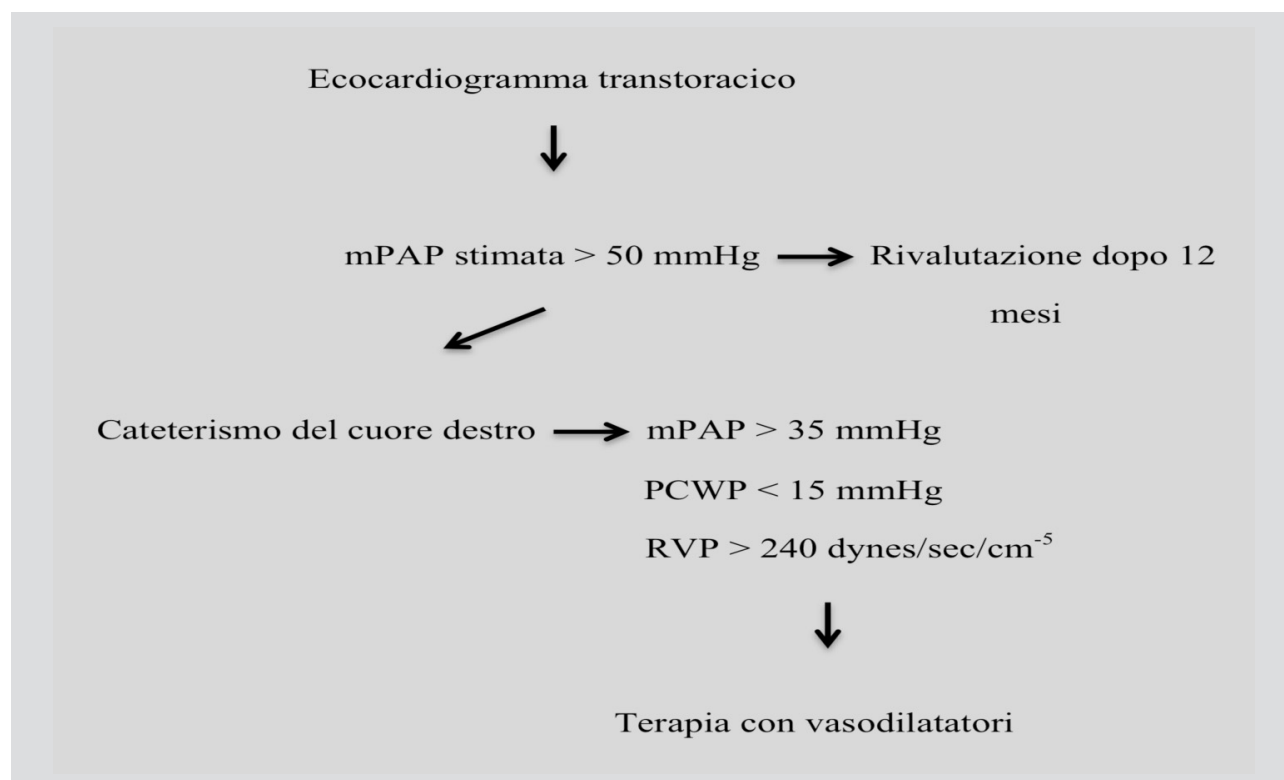


Figura 1. - Algoritmo della Mayo Clinic per lo screening preoperatorio dell'ipertensione portopolmonare (riadattato da Krowka, *Semin Respir Crit Care Med* 2012). mPAP = pressione arteriosa polmonare media a riposo. PCWP = pressione di incuneamento capillare. RVP = resistenze vascolari polmonari.

limitato da una possibile tossicità epatica. I vasodilatatori inibitori delle fosfodiesterasi-5 (Sildenafil, Tadalafil) possono peggiorare l'ipertensione portale. Sebbene l'epoprostenolo, un analogo della prostaciclina, sia l'unico farmaco ad aver dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con IP, a causa della sua brevissima emivita (3-5 minuti) e della sua scarsissima maneggevolezza, richiedendo infatti un'infusione intravenosa continua nonché una manutenzione continua della pompa infusiva, è utilizzato unicamente nei casi di IPP severa (mPAP>50 mmHg) e nei centri di trapianto per migliorare le condizioni emodinamiche dei pazienti prima e durante il trapianto epatico. Analoghi più stabili come l'Iloprost e il Treprostinil sono attualmente oggetto di studio.

Il trapianto epatico non dovrebbe essere intrapreso prima di un miglioramento delle condizioni emodinamiche polmonari e della funzione del cuore destro. In caso di diagnosi di IPP da moderata a severa, verrà somministrata prima e durante l'intervento chirurgico una terapia intravenosa con analoghi della prostaciclina. Sebbene la casistica sia abbastanza limitata, il 40-50% dei pazienti può sospendere tutti i farmaci vasodilatatori nel giro di alcuni mesi [10], mentre il restante 50% dovrà continuare ad assumerli per via orale.

Conclusioni

La storia naturale della patologia non è ancora stata del tutto chiarita: non esiste correlazione tra la severità dell'IPP e l'eziologia o la severità della disfunzione epatica; non sono stati riscontrati casi di risoluzione spontanea: l'*exitus* sopraggiunge per complicanze legate all'ipertensione polmonare o alla malattia epatica di base in eguale proporzione.

Nell'era pre-trapianto la sopravvivenza media era di 6 mesi circa. Attualmente la sopravvivenza globale dai 3 ai 5 anni dalla diagnosi oscilla tra il 30 e il 50% [9].

Acknowledgment: Gli autori desiderano ringraziare il dott. Daniele Luiso per la collaborazione nella stesura della bozza iniziale dell'articolo.

Bibliografia

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24(5): 861-880.
2. Stauber RE, Olschewski H. Portopulmonary hypertension: short review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(4): 385-390.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J AM Coll Cardiol* 2009; 54(1, Suppl): S43-S54.
4. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363(9419): 1461-1468.
5. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141(4): 906-915.
6. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100(2): 520-528.
7. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* Jan 2013; 26(1): 1-14.
8. Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: state of the art. *Annals of hepatology*. Oct-Dec 2008; 7(4): 321-330.
9. Swanson KL, Wiesner RH, M. Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11.
10. Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007; 13(6): 875-885.