

Ipertensione Arteriosa Polmonare.

Dalla novità delle Linee Guida ESC alla realtà clinica.

Le informazioni dell'ecocardiografia, TC e RM nell'ipertensione polmonare

Stefano Ghio

Division of Cardiology

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Pavia, Italy



Gli obiettivi *clinici* sono diversi in fase di:

- screening,
 - diagnosi differenziale,
 - follow-up
- dell'ipertensione polmonare.



Gli obiettivi *clinici* sono diversi in fase di:

- screening,
 - diagnosi differenziale,
 - follow-up
- dell'ipertensione polmonare.

... per cui anche gli obiettivi dell'imaging devono essere diversi. Le metodiche non devono quindi essere considerate "in competizione" perché sono complementari e sinergiche.



L'imaging:

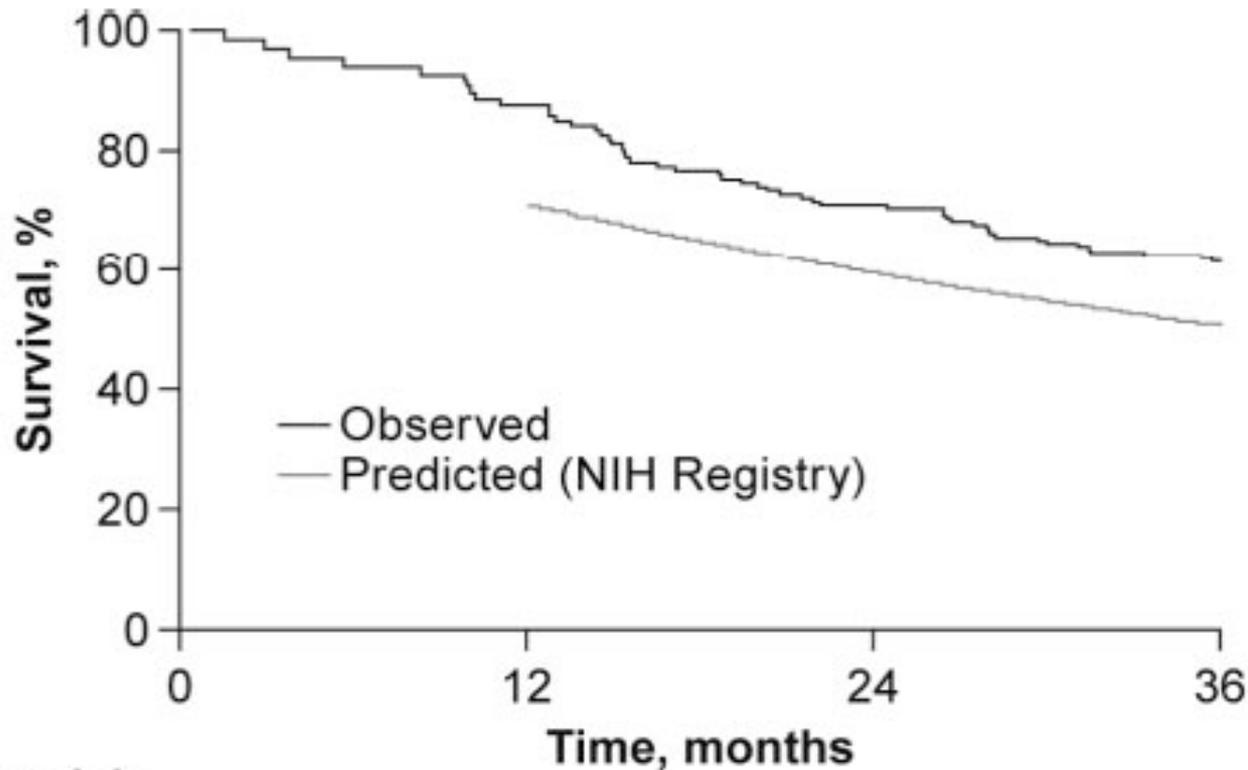
- **nello screening**
 - diagnosi differenziale
 - follow-up
- dell'ipertensione polmonare**

**Why is screening
for Pulmonary Arterial Hypertension so important?**

*This is the only way to make an EARLY diagnosis, and
therefore an EARLY treatment.*

Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era

Marc Humbert, (*Circulation*. 2010;122:156-163.)



survival: 1 yr: 82.9; 2yrs: 67.1; 3 yrs: 58.2%

Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial

N Galiè, L J Rubin, M M Hoeper, P Jansa, H Al-Hiti, G M B Meyer, E Chiossi, A Kusic-Pajic, G Simonneau

Lancet 2008; 371: 2093-100

185 IPAH or APAH pts in WHO class II;
- Randomized to bosentan or placebo.
Follow-up 6 months. End-points: TTCW

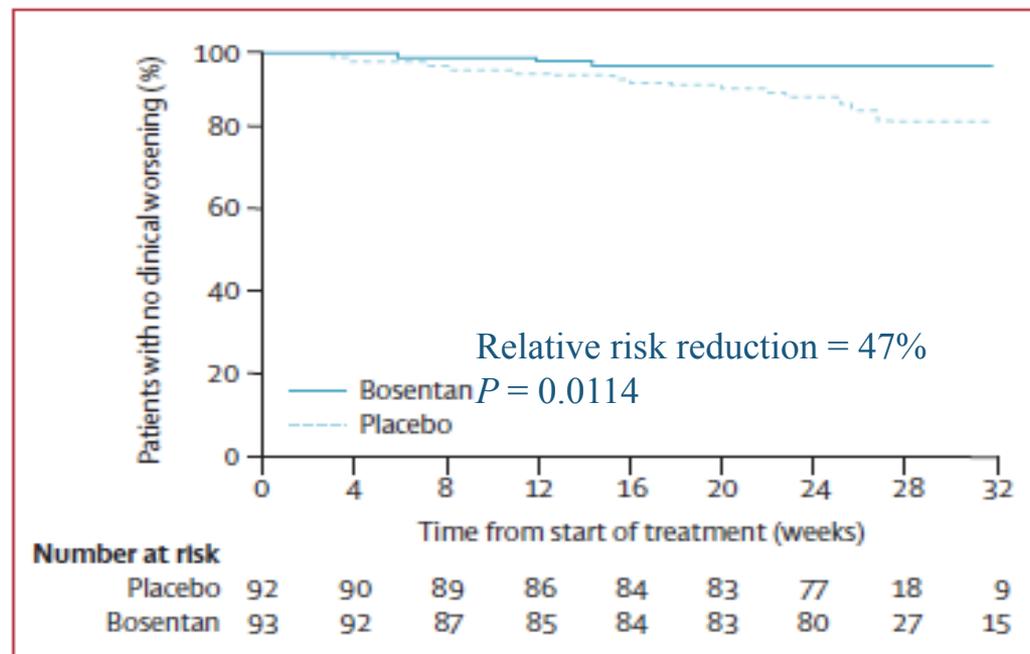


Figure 4: Time to clinical worsening

Quali sono le popolazioni a rischio di IP in cui fare screening?

- malattie del connettivo (IP in sclerosi sistemica: 2 - 30%; IP in variante CREST fino al 30%)
- *infezione HIV*
- *ipertensione portale*
- *familiari di pz con IAPI*
- *alterazioni ematologiche*

Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis

Clinical Characteristics at Diagnosis and Long-Term Survival

Marc Humbert,¹ Anoukine Yanci,¹ Pascal de Groote,² David Montani,¹
Olivier Sitbon,¹ David Lauary,² Virginie Gressin,⁴ Lotte Guillemin,²
Pierre Clerson,² Gérald Simonneau,¹ and Eric Hachulla³

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 63, No. 11, November 2011, pp 3522–3530

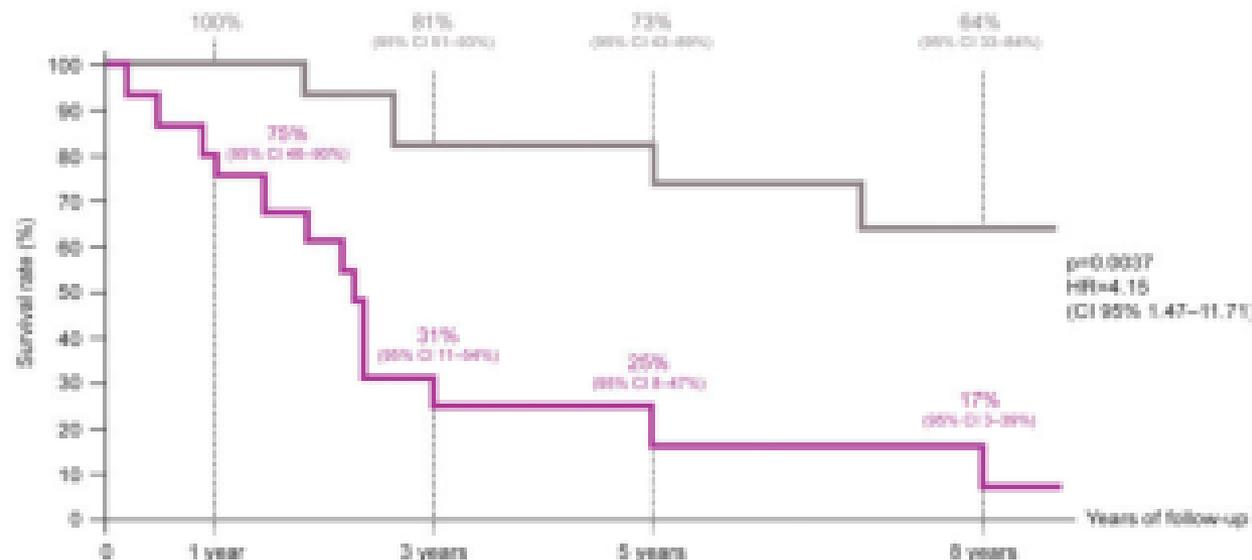


Figure 2. Eight-year survival from diagnosis of systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) among patients who were diagnosed either during routine clinical practice (n = 16) (purple bar) or using a systematic detection program (n = 16) (gray bar). Values at each time point are the survival rate with 95% confidence interval (95% CI). HR = hazard ratio.

In fase di screening l'obiettivo dell'imaging è la stima delle pressioni polmonari

Quindi è l'eco Doppler la metodica di scelta.

Tuttavia l'eco ha una scarsa sensibilità e specificità.

Table 8A Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Quale il motivo principale di questa discrepanza?

L'eco stima la PAP sistolica, la diagnosi di IP si basa sulla PAP media.

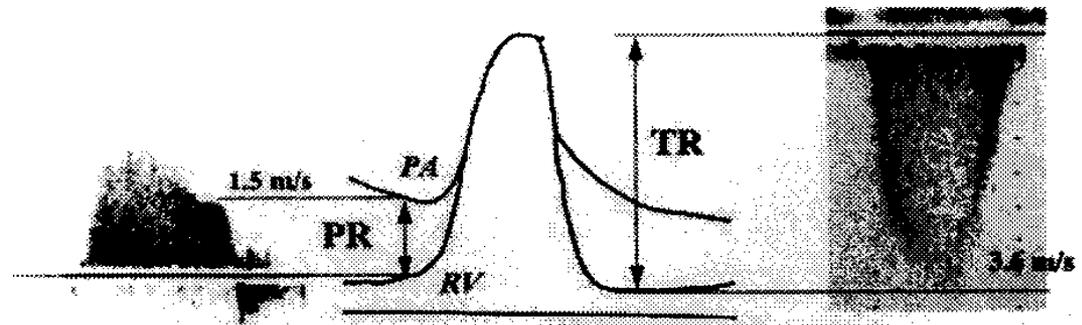
Definition of Pulmonary Hypertension.

Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

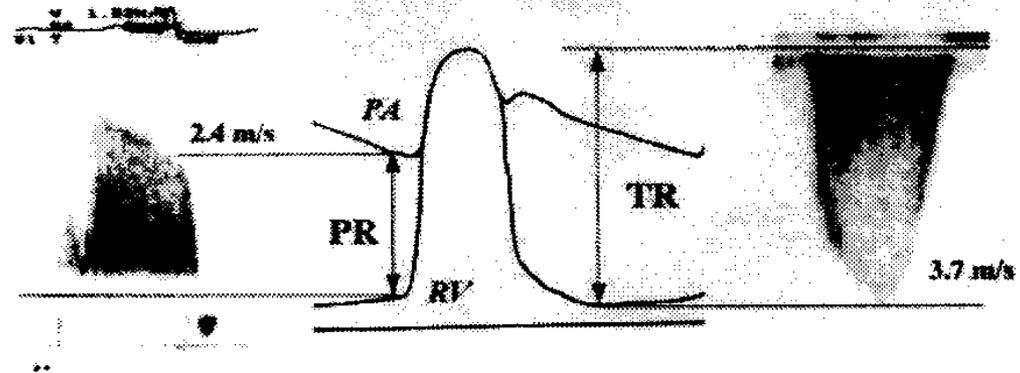
Definition	Characteristics	Clinical group(s) ^b
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP ≥ 25 mmHg	All

Cercare di derivare la PAP media dalla PAP sistolica è un errore fisiopatologico (nonostante quanto scritto in letteratura).

Non c'è una relazione *diretta* tra PAPs e PAPm ($y = ax + b$).



La relazione è mediata dalla compliance dell'arteria polmonare (è un'equazione a più incognite)



L'eco in fase di screening

Per migliorare sensibilità e specificità, l'Eco deve essere eseguito da ecocardiografisti che siano interessati allo screening dell'IP.

Take home message:

Pneumologi, reumatologi, cardiologi devono identificare dei colleghi ecografisti con cui collaborare per raggiungere l'obiettivo di fare un efficace screening nelle popolazioni a rischio di IP.

Qualche altro modo di fare screening in aggiunta alla stima basale delle PAPs?

L'eco da sforzo

L'ipotesi è che una “inappropriato” aumento della PAPs durante sforzo indichi una riduzione della “riserva” del circolo polmonare che potrebbe essere un segno decisamente più precoce e più sensibile di malattia vascolare polmonare che non l'aumento della PAPs a riposo.

Due to the lack of reliable data that define which levels of exercise-induced changes in PAPm or PVR have prognostic implications, a disease entity 'PH on exercise' cannot be defined and should not be used.¹ A recent retrospective study has proposed a definition of PH on exercise with the combination of PAPm and total PVR data, but no outcome prospective validation has been provided.³

Pulmonary Embolism

One-Year Follow-Up With Echocardiography Doppler and Five-Year Survival Analysis (Circulation. 1999;99:1325-1330.)

Ary Ribeiro, MD; Per Lindmarker, MD; Hans Johnsson, MD, PhD;
Anders Juhlin-Dannfelt, MD, PhD; Lennart Jorfeldt, MD, PhD

78 pts who underwent acute PE;
Repeated echo during 1^o year; clinical f-up up to 5 years

PAPs > 50 mm Hg at echo in acute phase

Age > 70 yrs



High Risk
of developing CTEPH at 1 year

CTEPH incidence: 5%

5 yr prognosis:
Cancer, age,
PAPs >30 mmHg
at 30 days

L'imaging:

- nello screening
 - **nella diagnosi differenziale**
 - follow-up
- dell'ipertensione polmonare**



Classificazione dell'IP

Table 4 Comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension (updated from Simonneau et al.⁵)

I. Pulmonary arterial hypertension
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis
I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
<ul style="list-style-type: none"> I'.1 Idiopathic I'.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> I'.2.1 EIF2AK4 mutation I'.2.2 Other mutations I'.3 Drugs, toxins and radiation induced I'.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> I'.4.1 Connective tissue disease I'.4.2 HIV infection
I''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

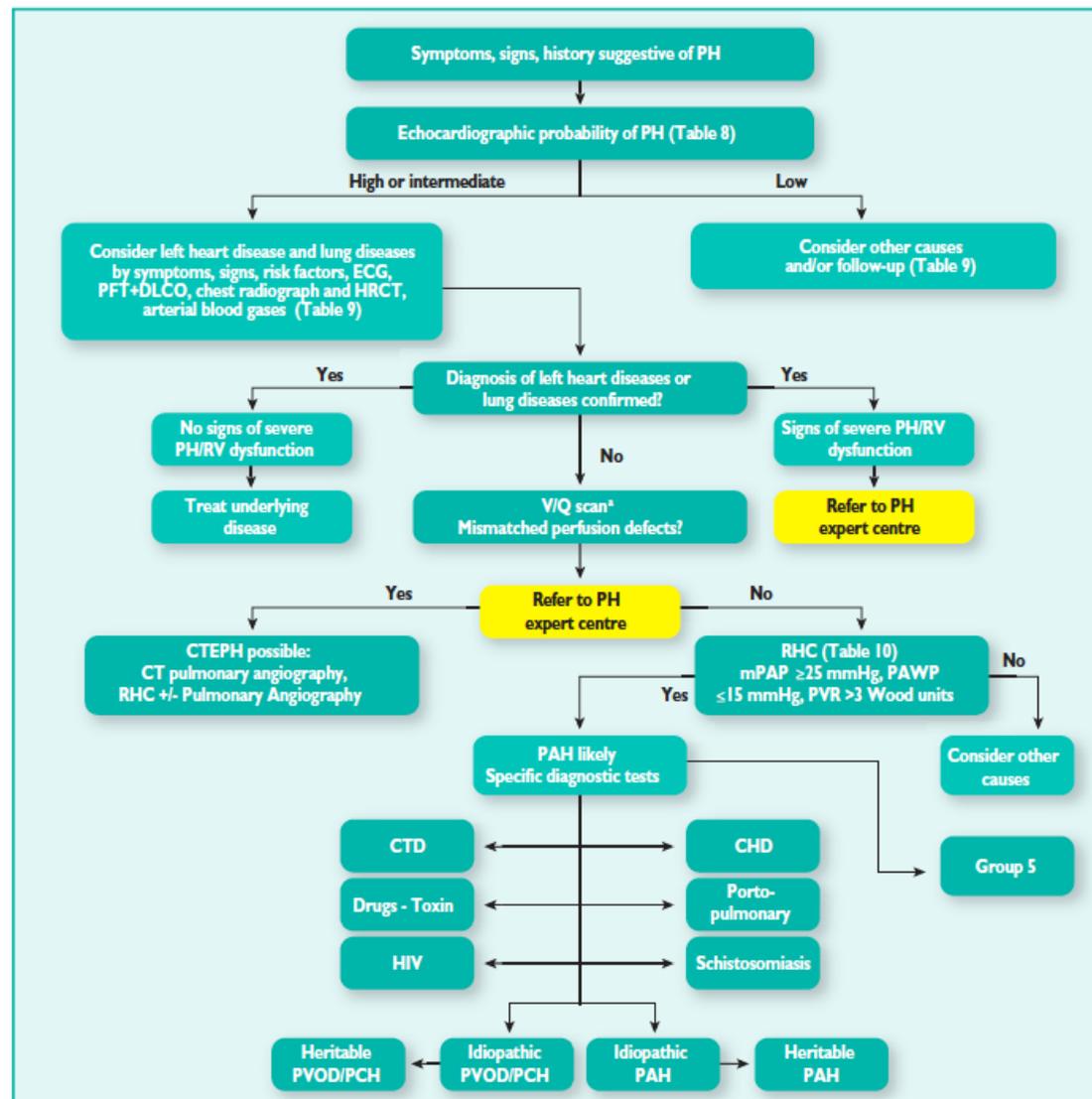
- 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Other intravascular tumors
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
 - 4.2.5 Parasites (hydatidosis)

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

2015 ESC/ERS GUIDELINES

-La diagnosi differenziale è un processo multidisciplinare che richiede l'esecuzione di molti esami da parte di specialisti diversi (cardiologo, pneumologo, radiologo, m.nucleare, reumatologo, internista,



L'imaging (l'eco innanzitutto) ha un ruolo cruciale nella diagnosi differenziale dell'IP

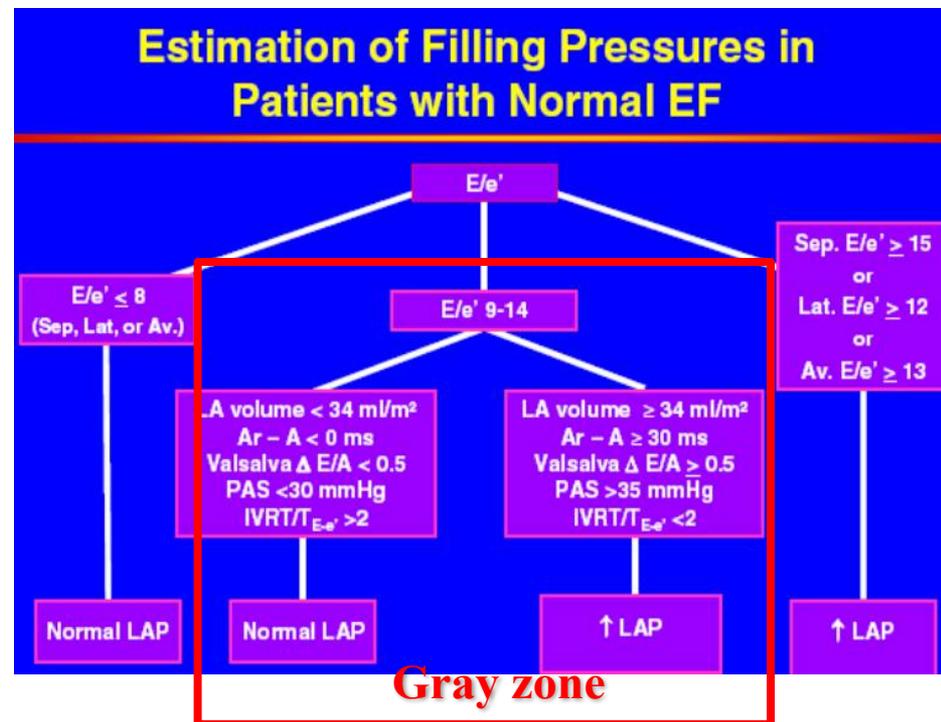
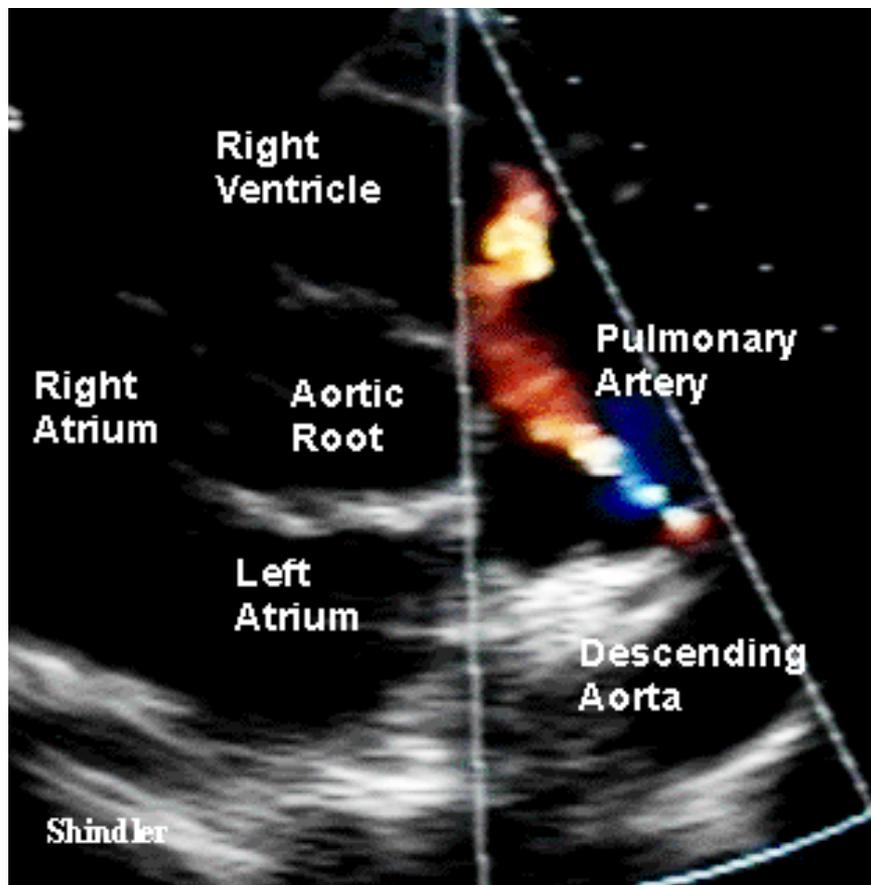
L'eco è il primo step per identificare:

- cardiopatie congenite
- valvulopatie
- disfunzione sistolica del ventricolo sx
- disfunzione diastolica del ventricolo sx

Ma ancora, per raggiungere questo obiettivo, c'è bisogno di ecografisti dedicati all'IP.

L'identificazione di uno shunt (extracardiaco) è possibile solo se ci si pensa e lo si va a cercare.

La diagnosi di disfunzione diastolica richiede impegno e utilizzo di molteplici parametri



Nagueh S et al. JASE 2009;22:107

Il mancato riconoscimento della disfunzione *diastolica* del V sx è la causa più frequente di diagnosi errate di IP di Gruppo 1

Table 4 Comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension (updated from Simonneau et al.⁵)

1. Pulmonary arterial hypertension
1.1 <u>Idiopathic</u>
1.2 Heritable
1.2.1 BMPR2 mutation
1.2.2 Other mutations
1.3 Drugs and toxins induced
1.4 Associated with:
1.4.1 Connective tissue disease
1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
1.4.5 Schistosomiasis

1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
1'.1 Idiopathic
1'.2 Heritable
1'.2.1 EIF2AK4 mutation
1'.2.2 Other mutations
1'.3 Drugs, toxins and radiation induced
1'.4 Associated with:
1'.4.1 Connective tissue disease
1'.4.2 HIV infection

1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
2.1 Left ventricular systolic dysfunction
2.2 <u>Left ventricular diastolic dysfunction</u>
2.3 Valvular disease
2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis

ESC/ERS GUIDELINES

E l'emodinamica non è sempre la soluzione del problema!

Non possiamo basarci solo su una singola misura emodinamica di PAWP per definire l'eziologia pre o post capillare. La PAWP può essere “normalizzata” in molti pz con disfunzione v sx (grazie alla terapia diuretica e vasodilatatrice).

Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a
PH	PAPm \geq 25 mmHg
<u>Pre-capillary PH</u>	PAPm $>$ 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg
<u>Post-capillary PH</u>	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU ^c

ESC/ERS GUIDELINES

Come fare a differenziare emodinamicamente una PAWP normale da una PAWP normalizzata?

Effettuare un test (infusione di liquidi / esercizio fisico) in sala emodinamica per svelare un “abnorme” aumento della PWP normale in basale?

NULLA DI CIO' E' STANDARDIZZATO in Linee Guida.

BISOGNA VERIFICARE (accuratamente, prima di fare il cath dx) LA CLINICA E L'ECOCARDIOGRAFIA.

In LHDs, and more specifically in left heart failure, PH can easily be suspected by a stepwise approach, combining clinical presentation, specific echocardiographic features and other modalities such as ECG and other imaging techniques. Although no single variable can differentiate PH-LHD from pre-capillary PH, the presence of multiple risk factors and findings should raise suspicion for PH-LHD

Il cateterismo destro deve essere “guidato” dall’eco.

Se la diagnosi *a priori* con l’eco è di IP pre-capillare e la wedge è alta, bisogna verificare se sono stati fatti errori durante il cateterismo destro (posizione dello zero di riferimento, errori di incuneamento...)

Se la diagnosi *a priori* con l’eco è di IP post-capillare e la wedge è <15 , consideriamo la possibilità di fare una infusione di liquidi e rimisurare la pressione dopo.

Echocardiographic Prediction of Pre- versus Postcapillary Pulmonary Hypertension

Michele D'Alto, MD, PhD, Emanuele Romeo, MD, PhD, Paola Argiento, MD, PhD, Adriana Pavelescu, MD, PhD, Christian Mélot, MD, PhD, Antonello D'Andrea, MD, PhD, Anna Correra, MD, Eduardo Bossone, MD, PhD, Raffaele Calabrò, MD, Maria G. Russo, MD, and Robert Naeije, MD, PhD, *Naples, and Salerno, Italy; Brussels, Belgium*

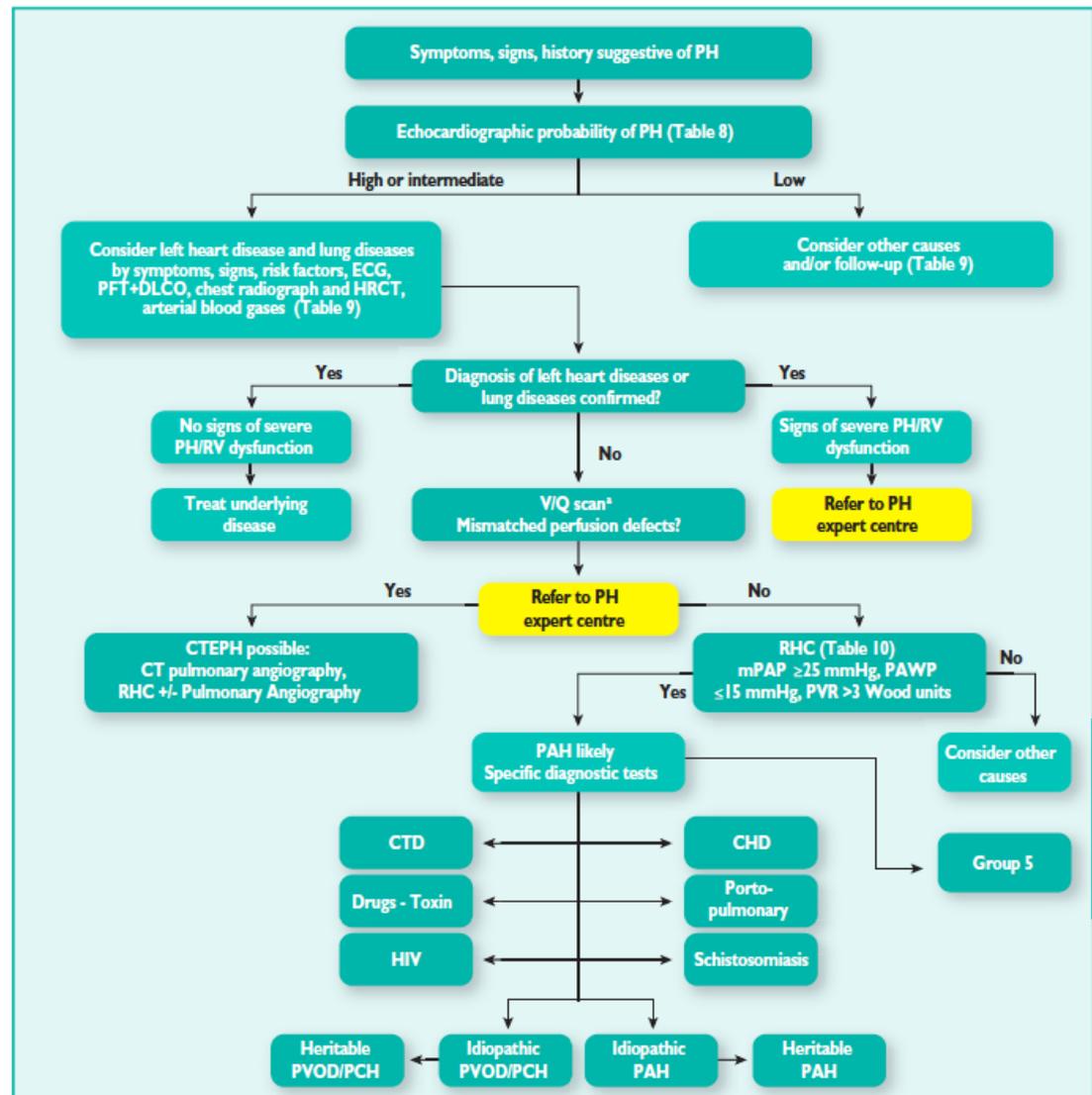
Table 4 Selected echocardiographic variables of potential predictive value entered as variables in the univariate and multivariate logistic regression

Variable	Cutoff value	Univariate logistic regression		Multiple logistic regression			Echocardiographic score
		P	SE	β coefficient	SE	P	
Right > left heart chamber	1	.0018	0.34	0.30	0.48	.5158	3
EI	≥ 1.2	.0039	0.33	0.38	0.45	.4052	4
IVC	>20 mm, no collapse	.0076	0.39	0.96	0.48	.0464	10
E/E' ratio	≤ 10	.00001	0.38	1.58	0.42	.0002	16
RV forming apex	Present	.0144	0.35	0.14	0.58	.8085	1
PA notch	Present	.2085	0.34				
Pericardial effusion	Present	.7805	0.52				
Moderate to severe left valve disease	Present	.1784	0.44				
Total score							34

2015 ESC/ERS GUIDELINES

In fase di diagnosi differenziale la TAC e l'angioTAC torace sono esami obbligatori. Per identificare IP di Gruppo 3 e IP di Gruppo 4

Ma prima dell'angio TAC c'è la scintigrafia ventilo-perfusoria.



L'imaging:

- screening
- diagnosi differenziale
- **nel follow-up
dell'ipertensione polmonare**



Table 14 Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Le LG ESC 2015 suggeriscono molti esami del f-up.
Ma non spiegano bene come e perchè.

Quale imaging e perchè nel *follow-up di un paziente con IAP nota?*

La risposta non è in LG.

➤ *L'imaging va effettuato per gli stessi motivi per cui si consiglia di ripetere 6MWD, BNP, RHC: per valutare e ri-valutare la severità della malattia e quindi guidare la terapia in funzione del rischio del paziente.*

Se questo è l'obiettivo clinico, l'imaging deve essere focalizzato sul ventricolo destro.

2015 ESC/ERS GUIDELINES

RV FUNCTION is crucial in pulmonary arterial hypertension patients

- NIH registry: Ann Intern Med 1991; 115:343
- J Sandoval et al: Circulation 1994; 89:1733

$$P(t) = H(t)A$$

$$H(t) = 0.88 - 0.14t + 0.01t^2$$

$$A = e^{(0.007325x) + (0.0526y) - (0.3275z)}$$

$$(x = \text{PAPm}, y = \text{RAP}, z = \text{CI})$$

“Mortality in PAH is largely associated with hemodynamic variables that assess right ventricular function”

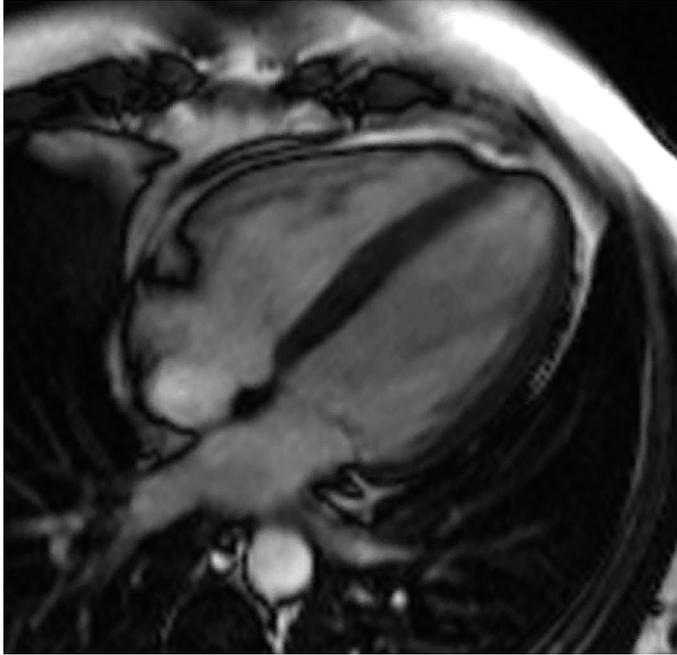
2015 ESC/ERS GUIDELINES

RV STRUCTURE is also crucial in pulmonary arterial hypertension patients

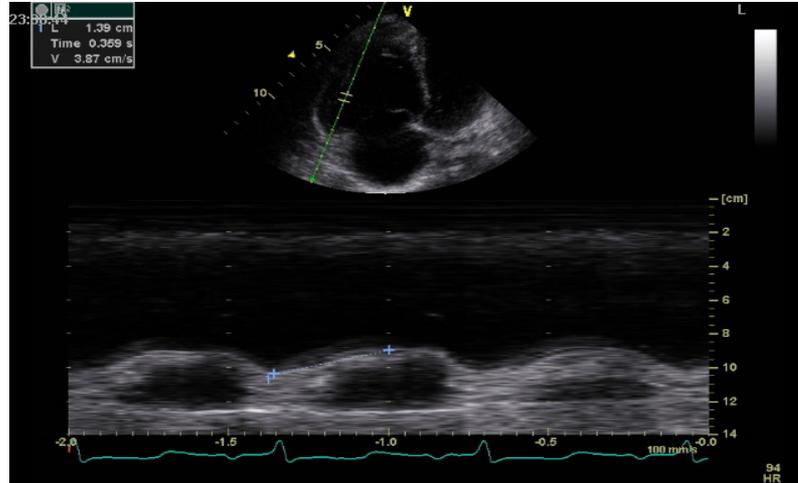
(RV volumes, mass, myocytes characteristics, interstitial fibrosis, are determinant of RV function)

<Improved survival in Eisenmenger patients may result possibly from preservation of RV function as the RV does not undergo remodelling at birth and remains hypertrophied>

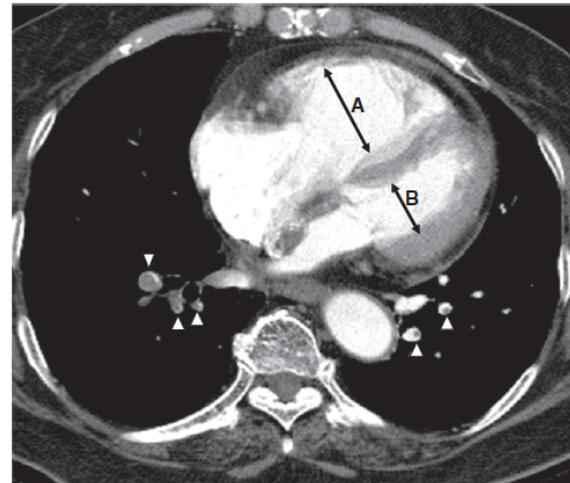
Quale tecnica è meglio per studiare il V dx?



CMR: “Il gold standard”

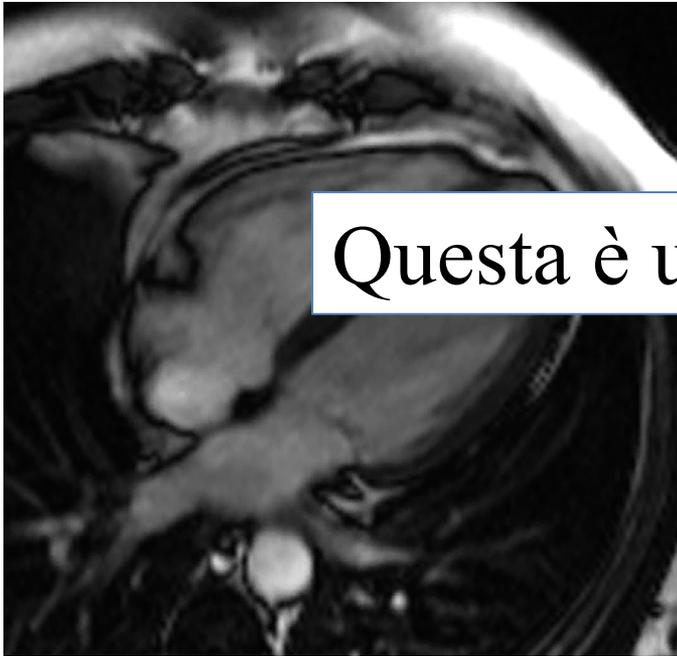


Eco: “la semplicità”



TC: “one stop shop”

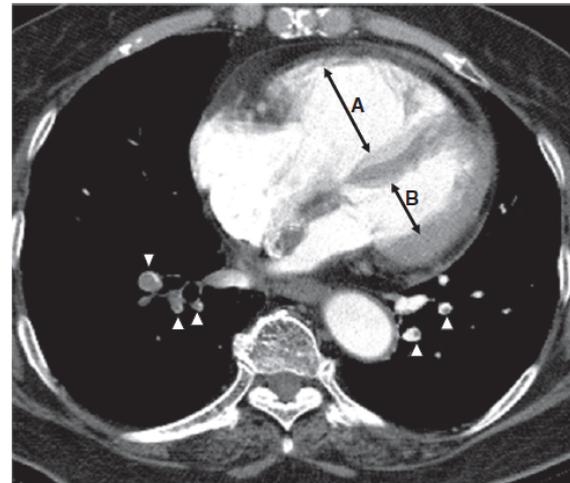
Quale tecnica è meglio per studiare il V dx?



CMR: “Il gold standard”



Eco: “la semplicità”



TC: “one stop shop”

Questa è una domanda sbagliata

Non ha senso la ricerca del *magic bullet*

Innanzitutto perchè solo un approccio multiparametrico permette di comprendere la fisiopatologia della malattia e quindi di stratificare la prognosi.

- *Come nello scompenso cardiaco. Non si può stratificare la prognosi solo in base ad FE del ventricolo sx.*
- Anche l'equazione dell'NIH è multiparametrica!!! (CI, RAP, PAPm)

$$P(t) = H(t)A$$

$$H(t) = 0.88 - 0.14t + 0.01t^2$$

$$A = e^{(0.007325x) + (0.0526y) - (0.3275z)}$$

$$(x = \text{PAPm}, y = \text{RAP}, z = \text{CI})$$

Non ha senso la ricerca del *magic bullet*

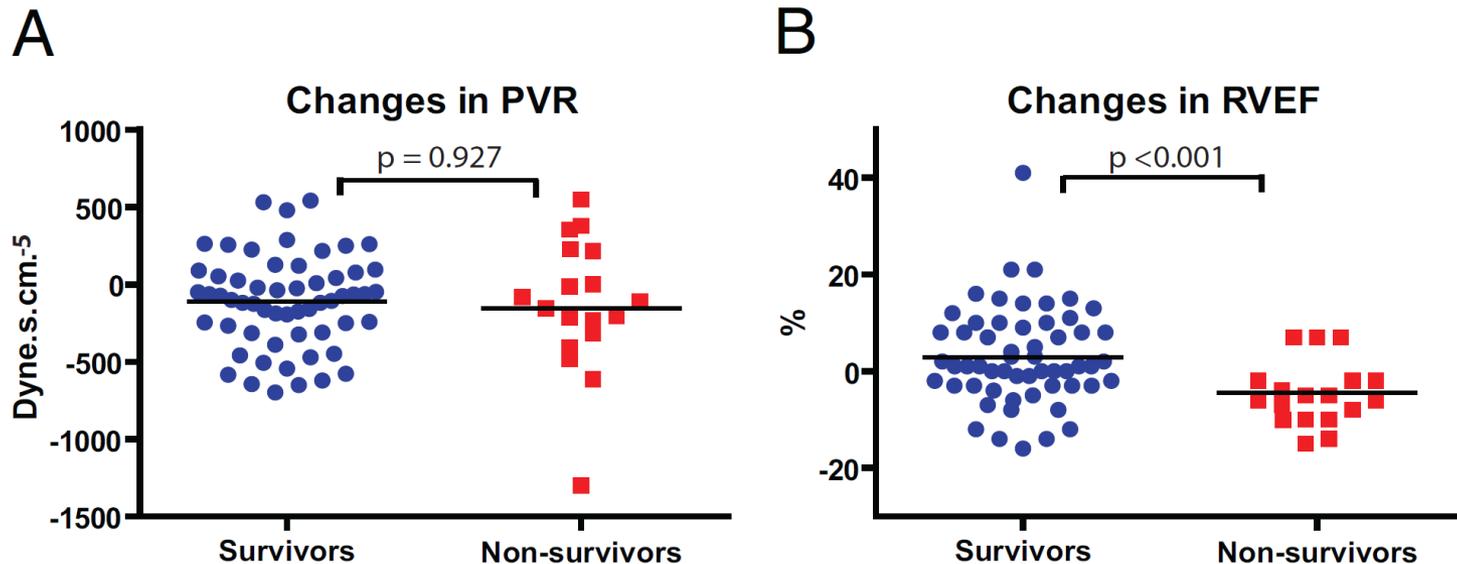
Secondo: perchè in una malattia cronica che non ha un andamento “lineare” nel tempo è la rivalutazione nel tempo (ad es. dopo ottimizzazione terapeutica) che permette di comprenderne la progressione.

- *Come nello scompenso cardiaco.*

Progressive Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Responding to Therapy

van de Veerdonk *et al.* J Am Coll Cardiol 2011;58:2511-9

110 pts with incident PAH, undergoing RHC and CMR at baseline; 76 with fup data after 12 months of therapy



Changes in PVR and RVEF After 12 Months of Follow-Up According to Survival

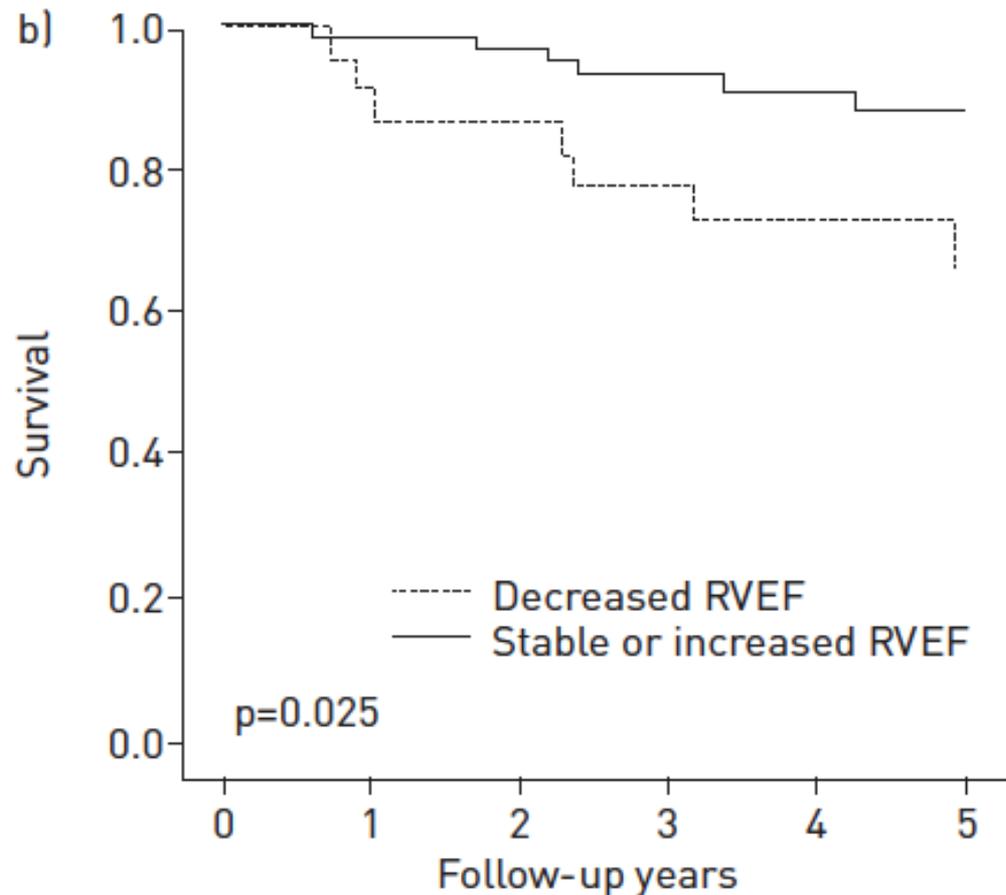
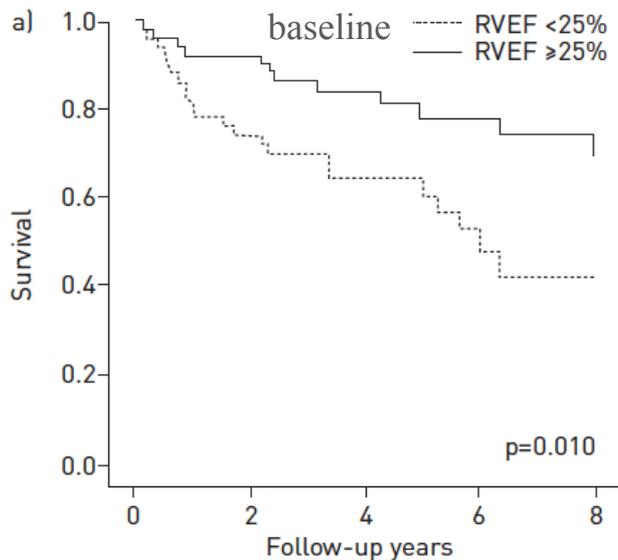
Prognostic value of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension

Pierre-Yves Courand

Eur Respir J 2015; 45: 139–149

112 eligible PAH pts

78 with follow-up RVEF at **CPERA**



Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy

Ghio S, Pica S, Klersy C, *et al.* *Open Heart* 2016;**3**:e000408.

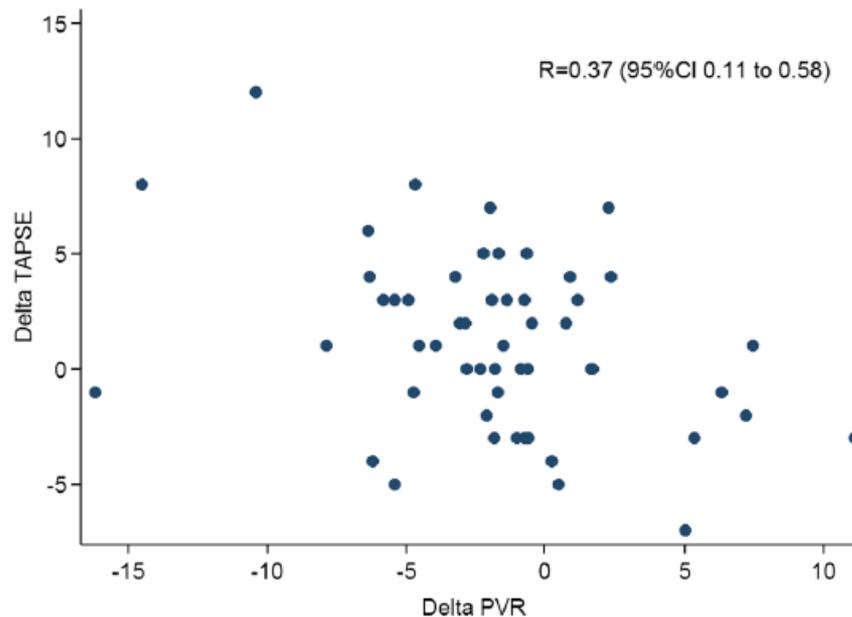


Figure 1 Changes in tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) versus changes in pulmonary vascular resistance (PVR). The figure shows a statistically significant but loose association between changes in TAPSE and changes in PVR after therapy.

Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy

Ghio S, Pica S, Klersy C, *et al.* *Open Heart* 2016;3:e000408.

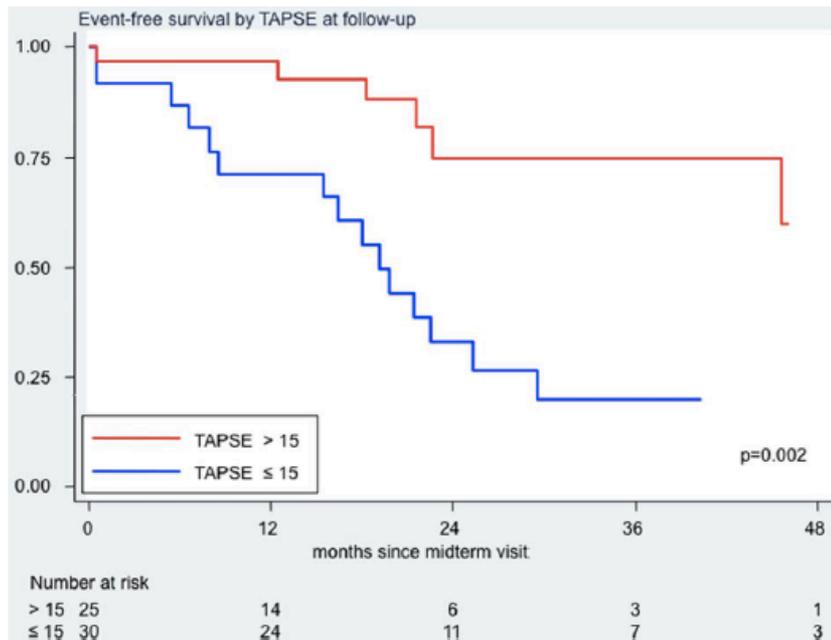


Figure 4 Event-free survival analysis by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) values at follow-up examination. In red, survival curve for patients with TAPSE values at follow-up >15 mm; in blue, survival curve for patients with TAPSE values at follow-up ≤15 mm.

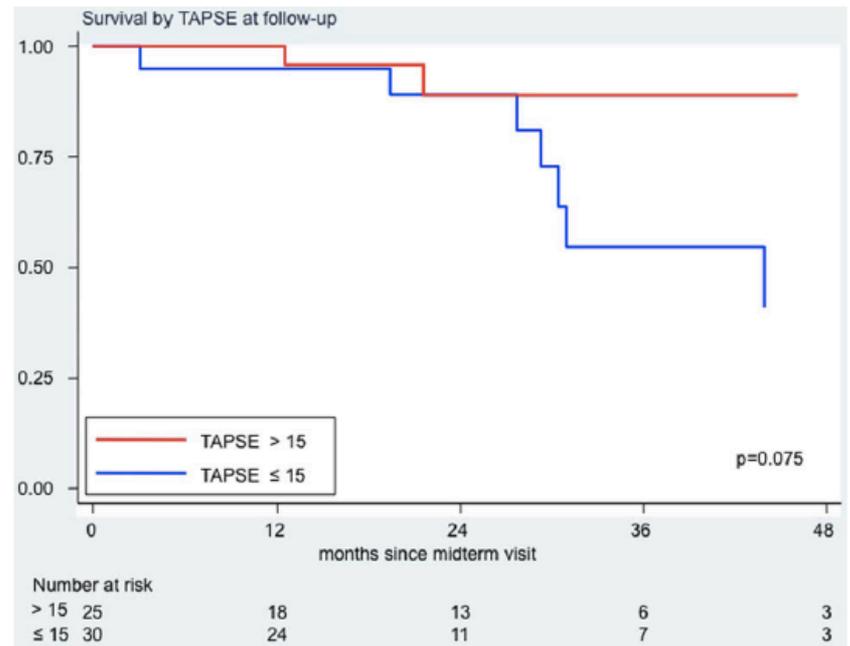


Figure 3 Survival analysis by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) values at follow-up examination. In red, survival curve for patients with TAPSE values at follow-up >15 mm; in blue, survival curve for patients with follow-up TAPSE values ≤15 mm.

Ipertensione Arteriosa Polmonare.

Dalla novità delle Linee Guida ESC alla realtà clinica.

Le informazioni dell'ecocardiografia, TC e RM nell'ipertensione polmonare

Informazioni complementari, che possono essere di estrema importanza per il clinico (e devono esserlo) se finalizzate a risolvere le necessità cliniche del paziente con Ipertensione Polmonare.

