Regione Lombardia

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA

Codice di esenzione RG0120

Definizione

L'Ipertensione Polmonare (IP) è una condizione emodinamica e fisiopatologica definita da valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media >= 25 mmHg a riposo misurati con il cateterismo cardiaco destro. In base ai valori di pressione di incuneamento capillare polmonare (PCP), resistenze arteriose polmonari (PVR) e portata cardiaca, è possibile classificare l'IP dal punto di vista strettamente emodinamico (vedi Appendice I) (*Galiè N et al, Eur Heart J 2015*).

La classificazione clinica più aggiornata è finalizzata a raggruppare condizioni caratterizzate da aspetti istopatologici e fisiopatologici comuni, oltre che da marcate similitudini in termini di presentazione clinica, strategia terapeutica ed evoluzione prognostica. In particolare, lo scopo di tale classificazione è quello di distinguere le forme di:

- Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP o PAH), in cui l'aumento di PAP è dovuto ad una patologia intrinseca prevalente a carico delle arteriole polmonari (gruppo 1),
- condizioni in cui l'aumento di PAP rappresenta una conseguenza di altre patologie come la disfunzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra e/o le malattie valvolari (gruppo 2),
- malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia (gruppo 3),
- Cuore Polmonare Cronico Trombo Embolico – CPCTE (gruppo 4),
- condizioni cliniche in cui la IP è relata a meccanismi multifattoriali o non ancora completamente chiariti (gruppo 5).

L'IP può essere causata da più di 30 condizioni patologiche, che possono richiedere un trattamento specifico completamente diverso. Una corretta diagnosi eziologica richiede l'esecuzione di una serie di esami, al termine dei quali è fondamentale effettuare un cateterismo cardiaco destro. In assenza di una precisa diagnosi eziologica è possibile che si verifichi un utilizzo inappropriato di farmaci ad alto costo e potenzialmente nocivi. La classificazione secondo le Linee Guida dell'European Society of Cardiology e dell'European Respiratory Society (ESC/ERS) del 2015 è riportata nell'Appendice II.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP), gruppo 1 della classificazione diagnostica, è una condizione clinica rara e rappresenta solo il 3.5% circa di tutte le forme di Ipertensione Polmonare riscontrabili nella pratica clinica. La prevalenza nella popolazione è di 15-25 casi per milione di abitanti mentre l'incidenza annuale è di circa 2-4

casi/milione (*vedi paragrafo "Bibliografia essenziale", references 7 e 8*). Può interessare entrambi i sessi anche se le casistiche riportano una predominanza nelle donne. Include condizioni apparentemente eterogenee, ma caratterizzate da un quadro clinico e da un profilo emodinamico comuni e da lesioni istopatologiche ostruttive nel microcircolo polmonare sostanzialmente identiche. La popolazione colpita coinvolge tutte le fasce di età, da quella neonatale, come nel caso delle cardiopatie congenite, sino all'età adulta. La prognosi della malattia è strettamente dipendente dalla severità dei sintomi e dalla compromissione emodinamico-funzionale al momento della diagnosi: una diagnosi precoce permette di iniziare quanto prima la terapia specifica appropriata, condizionando una prognosi a lungo termine migliore. Ancora oggi, la diagnosi viene fatta, nella maggioranza dei casi, solo in fase tardiva (classe funzionale World Health Organization WHO III-IV) per la presenza di segni e sintomi aspecifici, legati all'aumento delle pressioni nel circolo polmonare, condizionanti scompenso cardiaco destro. Bisogna quindi diffondere nella comunità medica la cultura di questa malattia, perché possa essere fatto un corretto screening nelle popolazioni "a rischio" e per poter iniziare rapidamente il percorso diagnostico nei pazienti che presentano dispnea o astenia altrimenti non spiegata. Il codice di esenzione RG0120 è stato attribuito dal Ministero della Salute all'Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica e Regione Lombardia ha identificato sul territorio regionale i Presidi di riferimento con periodiche delibere.

Criteri clinici:

- astenia,
- dolore toracico,
- sincope da sforzo o lipotimie,
- edemi declivi,
- distensione addominale ed epatomegalia,
- tachipnea e tachicardia,
- pallore o cianosi,
- secondo tono accentuato sul focolaio della polmonare,
- murmure sistolico (insufficienza tricuspidalica) e diastolico (insufficienza polmonare) ed un terzo tono,
- mancato accrescimento staturo-ponderale nei pazienti pediatrici,
- una dispnea da sforzo non altrimenti spiegata (tale sintomo si riscontra nel 90% dei pazienti, la dispnea a riposo è un sintomo tardivo).

Criteri strumentali

La probabilità che il paziente abbia una forma di Ipertensione Polmonare viene definita attraverso l'ecocardiogramma color-doppler. La presenza di segni ecocardiografici indiretti di Ipertensione Polmonare (vedi Appendice III) e la velocità del jet di rigurgito tricuspidalico (vedi Appendice IV) ne definiscono il grado e la necessità di proseguire con ulteriori indagini diagnostiche.

Nei pazienti con probabilità ecocardiografica alta di avere Ipertensione Polmonare è sicuramente indicato proseguire con ulteriori indagini diagnostiche, anche invasive, per confermare o escludere la diagnosi, mentre nei pazienti con probabilità intermedia ma che presentano fattori di rischio per patologie che possono causare Ipertensione Polmonare, l'approfondimento diagnostico viene raccomandato. Negli altri pazienti è necessario

indagare ulteriori cause o proseguire con solo follow up ecocardiografico.

L'approfondimento diagnostico prevede l'esecuzione di esami strumentali standard quali un ElettroCardioGramma 12 derivazioni (ECG), una radiografia del torace (Rx torace), prove di funzionalità respiratoria per valutare la diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (Diffusion Lung CO – DLCO) e, se alterate, Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) toracica ad alta risoluzione con lo scopo di individuare la presenza di condizioni appartenenti al gruppo 2 e 3.

Se non viene documentata la presenza di tali condizioni oppure se la IP sembra "sproporzionata" rispetto alla loro severità dovranno essere cercate cause meno comuni di IP. Sarà necessario eseguire la scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria per validare/escludere una diagnosi di gruppo 4, Cuore Polmonare Cronico Trombo-Embolico. Se la scintigrafia polmonare risulta normale oppure documenta soltanto difetti di perfusione sub-segmentari si dovrà fare una diagnosi presuntiva di una condizione appartenente al gruppo 1(IAP) o una delle patologie rare appartenenti al gruppo 5.

Specifici test diagnostici aggiuntivi (ematologia, profilo biochimico plasmatico, profilo immunologico, sierologia e studi ecografici) consentiranno di definire con precisione la diagnosi finale (vedi algoritmo diagnostico in Appendice V).

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Si ricorda che il codice di esenzione RG0120 può essere attribuito solo ai pazienti affetti da IAP idiopatica, sia sporadica che familiare.

ELEMENTI CLINICI

Ricordando che la diagnosi di Ipertensione Arteriosa Polmonare può coinvolgere diverse classi d'età e associarsi a diverse patologie, si rimanda a quanto descritto nella sezione "Criteri clinici" del paragrafo precedente.

DATI LABORATORISTICI

Non vi sono indici di laboratorio necessari per fare diagnosi di Ipertensione Arteriosa Polmonare, tuttavia le linee guida raccomandano di valutare durante la fase di screening gli indici di laboratorio riportati di seguito:

- assetto autoanticorpale (Anticorpi Anti Nucleo - ANA, Antigeni Nucleari Estraibili - ENA, Anticorpi Anti Citoplasma dei Neutrofili - ANCA, anti DNA, fattore reumatoide);
- metabolismo del ferro (ferro, ferritina, transferrina);
- funzione tiroidea (ormone tireostimolante - TSH, se alterato triiodotironina libera - FT3 ed tiroxina - FT4);
- funzione renale (creatinina, urea);
- valutazione sierologica per HIV, HBV, HCV;
- emocromo con formula;
- elettroliti;
- funzione epatica (transaminasi AST e ALT, bilirubina totale, gamma GT, fosfatasi alcalina);
- tempo di tromboplastina (PTT) e di tromboplastina parziale attivata (APTT);
- acido urico;

- frammento amminoterminale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT pro BNP), peptide natriuretico di tipo B (BNP).

ELEMENTI STRUMENTALI

L'esame che permette la diagnosi definitiva di Ipertensione Arteriosa Polmonare è il cateterismo cardiaco destro. La misurazione diretta attraverso catetere di Swan-Ganz della pressione sistolica/diastolica e media polmonare e della pressione di incuneamento capillare (PCP) o Wedge Pressure (WP) permette di confermare o escludere la diagnosi di Ipertensione Arteriosa Polmonare e di dirimere tra la forma precapillare e post capillare.
Rimandiamo alla sezione "Criteri strumentali" nel paragrafo “Popolazione a cui rivolgersi” per gli ulteriori esami necessari per la diagnosi dei gruppi 3-4-5. Durante l'esame, solo per i pazienti classificati come Ipertensione Polmonare del gruppo 1 (in particolare la forma idiopatica, familiare e legata all'assunzione di farmaci e tossine) è raccomandata l'esecuzione di test di vasoreattività con Ossido Nitrico (NO) inalatorio il cui risultato ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Nelle forme familiari è possibile riscontrare mutazione del gene BMPR2 con trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. La presenza di tale mutazione non è necessaria per la diagnosi. Viceversa la presenza di tale mutazione si associa sempre a Ipertensione Polmonare.
Le Linee Guida ESC/ERS 2015 sulla diagnosi e terapia dell'IP raccomandano che i pazienti con IAP idiopatica (sia sporadica che familiare) ed i pazienti con IAP associata ad assunzione di farmaci (in particolare a farmaci anoressizzanti orali) vengano sottoposti a counselling genetico alla ricerca delle principali mutazioni a carico del gene BMPR2. La positività di mutazioni a carico del gene BMPR2 è infatti presente nel circa 75% delle forme familiari e più del 25% dei casi di IAP sporadica. Qualora la ricerca di mutazione specifica per BMPR2 fosse negativa, la tipizzazione genetica si deve rivolgere a ricercare mutazioni a carico di altri geni coinvolti nella malattia quali ALK1 ed endoglina, peraltro determinati di malattia nella Teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT) o Sindrome di Rendu-Osler-Weber (codice di esenzione RG0100), e infine ai nuovi geni SMAD9, CAV1, KCNK3. La valutazione genetica è raccomandata anche nei pazienti con quadro clinico e radiologico sospetto per malattia veno-occlusiva polmonare in cui recentemente siano state individuate forme ereditare associate alla trasmissione autosomica recessiva di mutazioni a carico del gene EIF2AK4. La positività per queste mutazioni conferma la diagnosi di malattia e può avere importanti ripercussioni sulle scelte sia cliniche che terapeutiche (ad es. in caso di diagnosi pre-clinica di malattia oppure in caso di counselling ai pazienti affetti da IAP che intendono avere o che hanno già avuto figli).

Iter diagnostico della IAP

L'iter diagnostico prevede l'esecuzione di una serie di indagini finalizzate a:

Formulare la diagnosi

Il sospetto clinico di IP dovrebbe insorgere in ogni paziente che presenta sintomi suggestivi in assenza di una specifica patologia cardiaca o polmonare potenzialmente responsabile, oppure in pazienti affetti da una

patologia cardiaca o polmonare qualora l'entità dei sintomi non possa essere giustificata dalla patologia stessa. Al sospetto clinico deve seguire l'esecuzione di un'ecocardiografia che permetta di formulare la probabilità ecocardiografica di Ipertensione Polmonare, oltre a permettere un iniziale percorso diagnostico differenziale.

Identificare il gruppo clinico di IP

L'ecocardiografia permette in genere di identificare le patologie miocardiche e valvolari del cuore sinistro responsabili di ipertensione post-capillare (gruppo 2) e le cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare (gruppo 1). Per escludere e caratterizzare i gruppi diagnostici 3 e 4 devono essere eseguite alcune indagini indispensabili, come le prove di funzionalità respiratoria con misurazione della DLCO e la scintigrafia polmonare ventilo/perfusoria. La TAC torace ad alta risoluzione è fondamentale non solo per valutare la gravità delle patologie polmonari ma anche per formulare il sospetto di una Malattia Veno-Occlusiva Polmonare (MVOP). L'angio TAC torace è necessaria per confermare la presenza di trombi nel circolo polmonare.

Qualora vi sia il fondato sospetto di una Ipertensione Arteriosa Polmonare di gruppo 1 è fondamentale completare l'iter diagnostico con tutti quegli esami (connettivopatie, ipertensione portale, infezione da HIV) e con una raccolta anamnestica accurata e mirata che permettano di identificare condizioni cliniche ad essa associate. In particolare, tra gli esami potenzialmente utili si annoverano: capillaroscopia e esami ematici che servono ad uno screening immunologico laboratoristico delle malattie del tessuto connettivo (MTC), test sierologico per escludere un'infezione da HIV e da epatite B e C ed ecografia addominale. Al termine dell'iter diagnostico va eseguito il cateterismo cardiaco destro. Fondamentale eseguire durante il cateterismo cardiaco un test di vasoreattività mediante ossido nitrico (nelle forme idiopatica, familiare e legate a farmaci e tossine), così come una localizzazione e quantificazione dello shunt (qualora presente o sospettato), ed eventualmente un carico idrosalino o uno stress fisico in pazienti con valori di PCP borderline (12-15 mmHg), che presentino fattori di rischio per patologia del cuore sinistro.

Valutare la gravità della malattia

La definizione di gravità della malattia e della prognosi del singolo paziente riveste un ruolo determinante sia nella scelta della terapia di prima linea sia nella valutazione dell'opportunità di potenziare la strategia terapeutica nel corso del follow up. La stratificazione del rischio proposta dalle Linee Guida ESC/ERS 2015 sono riportate in Appendice VI.

NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "**L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara**"*

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Nel paziente con diagnosi accertata di Ipertensione Polmonare, oltre alle indagini già eseguite per la diagnosi è raccomandato eseguire ulteriori test necessari per inquadramento del rischio:

- prove di funzionalità (test del cammino - 6MWT o test cardiopolmonare - PSVO2);
- dati anatomici e di funzione del ventricolo destro (è possibile integrare i dati ecocardiografici con ulteriori dati di imaging eseguendo Risonanza Magnetica -RM- cardiaca con mezzo di contrasto).

La stratificazione del rischio viene eseguita come rappresentato in Appendice VI. Una corretta stratificazione prognostica è fondamentale per una adeguata strategia terapeutica e di follow up.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Ipertensione Arteriosa Polmonare secondaria ad altre patologie:

- malattie del tessuto connettivo,
- ipertensione portale,
- infezione da HIV,
- cardiopatie congenite,
- schistosomiasi.

Criteri Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: " ***Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici*** *".*
Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;
2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

La IAP è una condizione patologica evolutiva per la quale non esiste attualmente una cura risolutiva. Negli ultimi anni, tuttavia, grazie alla realizzazione di un considerevole numero di studi clinici controllati, si è verificata una significativa evoluzione nella strategia terapeutica dell'IAP che prevede l'utilizzo di diverse classi di farmaci con molteplici modalità di somministrazione. In considerazione della severità della prognosi e dell'eterogeneità clinica ed evoluzione della IAP, è bene che i pazienti siano seguiti in Presidi di Rete con comprovata esperienza nell'ambito della IAP, in quanto la cura richiede una complessa e articolata strategia caratterizzata dall'associazione di diverse classi di farmaci o dal ricorso a procedure interventistiche.

Terapie specifiche per la IAP

Il razionale che ha portato allo sviluppo dei farmaci di nuova generazione per il trattamento della IAP è rappresentato dalla correzione della disfunzione endoteliale. Nei pazienti affetti da IAP la disfunzione endoteliale è caratterizzata dall'alterazione di tre importanti vie metaboliche intracellulari coinvolte nel controllo della proliferazione cellulare e nel mantenimento del tono vascolare: la via della prostaciclina, la via dell'ossido nitrico (NO) e la via dell'endotelina (ET); in particolare, è stata documentata una ridotta sintesi endoteliale di mediatori vasodilatatori (prostaciclina e NO) e un'aumentata produzione di sostanze con effetto di vasocostrizione e mitogeno (ET-1 e trombossano A2) con conseguente sbilanciamento a favore dei fenomeni di vasocostrizione e proliferazione cellulare alla base del rimodellamento ostruttivo vascolare.
L'obiettivo terapeutico è ripristinare l'omeostasi vascolare interferendo con i tre diversi aspetti della disfunzione endoteliale; infatti, ciascuna delle tre vie metaboliche rappresenta attualmente un importante target terapeutico e sono disponibili quattro specifiche classi di farmaci per il trattamento della IAP.

Prostanoidi

La prostaciclina è sintetizzata dall'endotelio vascolare e possiede una potente azione di vasodilatazione

polmonare con effetti antipiastrinici e antimitotici. Recentemente, grazie alla sintesi di analoghi stabili della prostaciclina, con caratteristiche farmacocinetiche differenti ma effetti farmacodinamici sostanzialmente simili, abbiamo assistito a una significativa espansione nell'utilizzo dei prostanoidi per il trattamento della IAP*(vedi paragrafo "Bibliografia essenziale", reference 4,5,9,10,12,13).*

Antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA)

Nei pazienti con IAP sono stati documentati elevati livelli plasmatici di endotelina 1 (ET-1), prodotta prevalentemente dalle cellule endoteliali, dotata di potente effetto vasocostrittore, in grado di indurre proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e fibrosi. La sua azione biologica è mediata dai recettori ETA e ETB. Il trattamento più efficace per antagonizzare il sistema dell'endotelina è l'utilizzo di antagonisti dei recettori ET-1 (*vedi paragrafo "Bibliografia essenziale", references 2,6,11*).

Farmaci che agiscono sulla via metabolica dell'ossido nitrico (NO)

Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5i)

L'inibizione della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione del GMP ciclico, determina un effetto di vasodilatazione mediato dall'aumento dei livelli di GMP ciclico che è il secondo messaggero intracellulare dell'NO. Il razionale per l'utilizzo di tali farmaci nella IAP è rappresentato dalla distribuzione della PDE5 che è prevalentemente a livello della circolazione polmonare e dagli effetti antiproliferativi indotti dall'inibizione persistente della PDE5.

Stimolatori della guanilatociclasi solubile (sGCS)

A differenza dei PDE5i, questa categoria di farmaci determina un incremento della produzione di GMP ciclico. Tale effetto avviene anche in condizioni di ridotta disponibilità di NO endogeno.Studi animali hanno mostrato che la stimolazione della guanilatociclasi hanno anche effetti antiproliferativi e anti-remodeling*(Ghofrani HA et al, N Eng J Med 2013).*

Terapia	***Dosaggio da utilizzare***	***Criteri per iniziare la terapia***	***Criteri per terminare la terapia***
PROSTANOIDI	- epoprostenolo: da 2 ng/Kg/min ev; - treprostinil: da 1,5 ng/Kg/min ev/sc/inal; - iloprost: 0,5-2 ng/Kg/min ev, 2,5-5 mcg x6/die inal.	IAP, utilizzo in triplice terapia con ERA e PDE5.	Intolleranze o effetti collaterali.
ANTAGONISTI RECETTORE IP	- selexipag: 200-1600 mg/x 2/die per os.	IAP, utilizzo in mono o triplice terapia con ERA e PDE5.	Intolleranze o effetti collaterali. Peggioramento classe funzionale e utilizzo di prostainoidi.

Terapia	*Dosaggio da utilizzare*	*Criteri per iniziare la terapia*	*Criteri per terminare la terapia*
ERA	- bosentan: 125 mg/x 2/die per os; - ambrisentan: 5-10 mg/die per os; - macitentan: 10 mg/die per os.	IAP, utilizzo in mono, duplice con PDE5-i o triplice terapia.	Intolleranze o effetti collaterali.
INIBITORE PDE5	- sildenafil: 20 mg/x 3/die per os; - tadalafil: 40 mg/die per os.	IAP, utilizzo in mono, duplice con ERA o triplice terapia.	Intolleranze o effetti collaterali.
sGCS	- riociguat: da 0,5-2,5 mg/x 3/die per os.	IAP, monoterapia. Unico farmaco indicato nel gruppo 4.	Intolleranze o effetti collaterali. Utilizzo di PDE5-i.

Legenda: ERA = antagonisti recettoriali dell'endotelina; PDE5-i = inibitori della fosfodiesterasi 5; sGCS = stimolatori della guanilatociclasi solubile.

In accordo con le Linee Guida ESC/ERS 2015, si ribadisce il concetto che il paziente deve essere trattato quanto più precocemente possibile rispetto al momento della diagnosi e possibilmente nelle fasi iniziali della malattia (II classe New York Heart Association - NYHA) secondo il proprio individuale rischio di malattia che prevede l'utilizzo di un approccio multiparametrico che differenzi i pazienti in basso, intermedio ed alto "rischio" (vedi Appendice VI).

In base al profilo di rischio rilevato il paziente deve essere quindi indirizzato a terapia specifica (monoterapia o combinazione) (vedi Appendice VII). Se si utilizza un approccio monoterapeutico iniziale, la scelta del farmaco deve tener conto delle esigenze specifiche del paziente, la presenza di concomitanti terapie e le controindicazioni del farmaco stesso, la presenza di comorbilità (ad es. insufficienza epatica e renale).

Quando inoltre il paziente presenta una risposta clinica inadeguata al trattamento iniziale, valutata sempre secondo un approccio multiparametrico, deve eseguire in maniera preferenziale una terapia di associazione di uno o più farmaci anche in assenza di un chiaro deterioramento clinico.

Questo approccio terapeutico (terapia basata su obiettivi precisi), che prevede spesso l'associazione di più farmaci, è imprescindibile da un rigoroso ed attento follow-up della malattia che deve essere eseguito ad intervalli di controllo seriati personalizzati secondo il quadro clinico e la gravità (almeno ogni 3-6 mesi).

Misure di profilassi:

- vaccino antinfluenzale stagionale,
- vaccino antipneumococcico,

- sconsigliare la gravidanza.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

INTERVENTI CHIRURGICI

Nonostante il dimostrato impatto clinico e prognostico dei farmaci summenzionati, gli effetti a lungo termine di tali terapie rimangono incerti. In tale contesto le procedure chirurgiche possono costituire una valida opzione terapeutica.

Tipo di Intervento	***Indicazioni***
Settostomia atriale.	Palliativo, classe NYHA IV, bridge a trapianto.
Trapianto bipolmonare o cuore-polmone.	Classe NYHA IV/WHO IV con terapia medica ottimizzata.

Settostomia atriale

La creazione di una comunicazione interatriale condiziona uno shunt destro-sinistro con riduzione delle pressioni di riempimento destre, dei segni e sintomi di scompenso e aumento del precarico del ventricolo sinistro e della portata cardiaca sistemica, con conseguente aumento del trasporto sistemico di O2 nonostante la desaturazione del sangue arterioso. Il ruolo della settostomia atriale nel trattamento della IAP è incerto poiché la sua efficacia è stata documentata solo in casi clinici e iccole casistiche. E' considerata una procedura palliativa o di ponte al trapianto polmonare che è da considerare nei pazienti in classe funzionale NYHA IV con sincopi ricorrenti e/o scompenso cardiaco destro refrattario alla terapia medica massimale.

Trapianto bipolmonare e cuore-polmone

Nonostante l'efficacia dei nuovi trattamenti nel migliorare i sintomi e nel rallentare la progressione della malattia, la IAP rimane una patologia cronica, grave ed evolutiva. Per tale ragione, il trapianto di polmone (o cuore-polmone) rimane un'importante opzione terapeutica nella gestione dei pazienti affetti da IAP. L'imprevedibilità del tempo di attesa in lista e la carenza di donazioni di organo rendono difficile la scelta del momento più appropriato per candidare il paziente a trapianto. Secondo le Linee Guida dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), tutti i pazienti in classe funzionale avanzata nonostante la terapia farmacologica massimale, dovrebbero essere valutati nell'ipotesi di trapianto. Nel definire il "timing" a trapianto, la prognosi della malattia gioca un ruolo rilevante, essendo variabile in relazione al tipo di IAP. La prognosi peggiore appartiene ai pazienti affetti con malattia veno-occlusiva polmonare ed emangiomatosi capillare polmonare per le quali non sono disponibili terapie mediche efficaci; per tale ragione questi pazienti dovrebbero essere candidati a trapianto polmonare nel momento della diagnosi. Nei pazienti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite complesse va presa in considerazione l'opzione del trapianto cuore-polmone.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitavo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Numerosi studi, di cui alcuni trial randomizzati, hanno dimostrato l'efficacia di un programma di training fisico nei pazienti affetti da IAP di Gruppo 1 sulla capacità funzionale (in termini sia di metri percorsi al 6MWT sia di VO2 al test da sforzo massimale) e sulla qualità di vita.

Sull'esempio di altri paesi europei, anche in Lombardia alcuni centri di riabilitazione si sono specializzati nel trattamento dei pazienti affetti da IAP.

Un Centro che si occupi di riabilitazione dei pazienti affetti da IAP deve avere i seguenti requisiti:

- personale medico ed infermieristico esperto nella gestione di tale patologia e di tutte le terapie ad essa connessa, comprese le terapie infusionali con prostanoidi,
- laboratorio di ecocardiografia per la valutazione di repentine modificazioni emodinamiche,
- laboratorio di ergospirometria per la valutazione funzionale del paziente e per l'impostazione corretta dei carichi di lavoro durante il programma riabilitativo,
- rapporto collaborativo con il Presidio di Rete inviante.

Tipo di Intervento	***Indicazioni***
Esercizi respiratori (utilizzando device che creano resistenza in inspirazione tipo Threshold).	Potenziamento muscoli respiratori (risultato atteso: potenziamento Massima Pressione Inspiratoria - MIP e Massima Pressione Espiratoria - MEP).
Esercizi di respiro lento controllato.	Riduzione dello spazio morto e miglioramento degli scambi gassosi (risultato atteso: incremento della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso - PaO2 e della saturazione in ossigeno dell'emoglobina - SpO2, riduzione dell'inefficienza ventilatoria).
Training aerobico submassimale al cicloergometro e/o treadmill (tapis roulant).	Miglioramento della qualità di vita e dell'autonomia nelle attività lavorative (risultato atteso: incremento del consumo di ossigeno di picco - VO2).
Passeggiate accompagnate su percorso misto.	Miglioramento della capacità di controllo dei propri limiti.
Sedute di rilassamento muscolare.	Riduzione dell'iperventilazione inappropriata.
Sedute di psicoterapia di gruppo e/o individuali.	Accettazione della malattia, sviluppo della resilienza.
Sedute di consulenza nutrizionale.	Contrasto dell'eccessivo catabolismo muscolare.

A tutti i pazienti affetti da IAP dovrebbe essere offerta la possibilità di accedere, già in una fase precoce della loro malattia, ad un programma riabilitativo in regime di ricovero o in regime di Macroattività Ambulatoriale Complessa (MAC) a seconda delle condizioni logistiche e di salute degli stessi.

Il paziente ideale candidabile ad un programma di training fisico è in classe funzionale II o III.

Nei pazienti in classe funzionale più avanzata ed allettati dove il training aerobico non è fattibile, il setting riabilitativo può adempiere ad ulteriori funzioni, come l'introduzione di nuove terapie in ambito protetto, la titolazione dei farmaci parenterali, l'ottimizzazione dell'ossigenoterapia, il supporto psicologico.

Ipertensione Polmonare in età pediatrica

Il percorso diagnostico e terapeutico dell'Ipertensione Polmonare delineato nella popolazione adulta è valido in linea generale anche per la popolazione pediatrica.
Tuttavia vanno fatte alcune precisazioni.

Definizione

In accordo le linee guida attuali si parla di Ipertensione Polmonare se la pressione polmonare media è >20 mmHg misurata a livello del mare in bambini di età superiore ai 3 mesi di vita.

Classificazione

Valgono gli stessi criteri classificativi utilizzati nella popolazione adulta ai quali devono essere aggiunti quelli utilizzati per identificare l'Ipertensione Polmonare nei soggetti sottoposti a correzione chirurgica secondo Fontan e sue varianti. In questi casi l'Ipertensione Polmonare è presente se l'indice di Resistenze Vascolari Polmonari (RVP) è > 3 WU e se il gradiente trans polmonare (pressione media polmonare/pressione d'incuneamento o pressione media atriale sinistra) è > 6 mmHg. L'Ipertensione Polmonare nelle cardiopatie congenite è considerata appartenente al gruppo 1 della classificazione ESC, se dipendente da una comunicazione tra circolo polmonare e circolo sistemico indipendentemente se operata o meno, al gruppo 2 se associata a patologie del cuore sinistro (per es. stenosi vene polmonari, stenosi mitralica, ecc), al gruppo 4 in presenza di stenosi dei rami polmonari. L'ipertensione persistente del neonato è inclusa nel gruppo 1.

Iter diagnostico

Nell'iter diagnostico particolare importanza va data ai dati ecocardiografici. In età pediatrica quelli che nelle più recenti linee guida sono considerati essenziali per porre diagnosi sono la pressione sistolica in ventricolo destro derivata dalla insufficienza tricuspidale in assenza di stenosi sull'efflusso ventricolare, il tempo di accelerazione in arteria polmonare e la funzione sistolica del ventricolo destro determinata con Tricuspid Annular Plane Excursion (TAPSE). Il test del cammino e il test da sforzo con consumo di O2 non fanno parte del percorso diagnostico routinario in quanto utilizzabili solo dai 10-12 anni in avanti. In presenza di sospetto d'Ipertensione Polmonare definita dai dati ecocardiografici deve essere sempre eseguito un esame emodinamico con prove farmacologiche. L'esame va eseguito una volta raggiunti i 5 Kg di peso, in aria ambiente e respiro spontaneo evitando se possibile la supplementazione di O2 durante il rilevamento dei dati basali. Deve essere previsto un cateterismo sia destro che sinistro basale completato con le prove farmacologiche. La gravità dell'Ipertensione Polmonare è data dalle RVP indicizzate e dal rapporto tra RVP/RVS (Resistenze Vascolari Polmonari/Resistenze Vascolari Sistemiche). Per le prove farmacologiche l'unico vasodilatatore da utilizzare è l'ossido nitrico (20-80 ppm) eventualmente potenziato dall'aggiunta di O2. Il test con ossido nitrico in assenza di shunt è considerato positivo se comporta una riduzione > 20% della pressione polmonare media e del rapporto RVP/RVS senza modificazioni della portata. In presenza di shunt il test va considerato positivo se vi è un calo

delle resistenze vascolari polmonari > 20%.

Stratificazione prognostica

In Appendice VIII, sono riportati i dati più utili ai fini della stratificazione prognostica. Diversamente che nella popolazione adulta dove vengono individuate tre classi a basso, medio e elevato rischio, nella popolazione pediatrica è possibile individuare solo i soggetti a basso e alto rischio in quanto la classe intermedia è difficile da definire per la sovrapposizione dei fattori di rischio. I principali determinanti la prognosi sono l'entità della dilatazione e della disfunzione ventricolare destra e il valore del proBNP.

Terapia

In presenza di una cardiopatia congenita comportante una comunicazione tra circolo sistemico e circolo polmonare vi è indicazione alla correzione della cardiopatia se in condizione basali oppure dopo prove farmacologiche l'indice di RVP è < 6 WU e il rapporto RVP/RVS è < 0.3. La correzione della cardiopatia è controindicata se l'indice di RVP è > 8 WU. Tra le 6 e le 8 WU potrebbe essere iniziata la terapia medica e ripetuta una valutazione emodinamica dopo 3-6 mesi, se osservata una riduzione delle RVP a 6 WU la correzione potrebbe essere ripresa in considerazione. In tutti gli altri casi di Ipertensione Polmonare del gruppo 1 esclusa l'Ipertensione Polmonare persistente del neonato che richiede un approccio terapeutico specifico, la scelta dei farmaci da impiegare è strettamente dipendente dalla risposta ai test di vasoreattività e alla stratificazione prognostica.

Le linee di comportamento non differiscono da quelle riportate per il paziente adulto eccetto per il fatto che i calcio antagonisti non devono essere utilizzati nei pazienti con cardiopatia congenita con shunt e risposta positiva ai test di vasoreattività, per i quali vi è indicazione al trattamento della cardiopatia. Nella popolazione pediatrica sono utilizzabili per os solo il bosentan e il sildenafil per i quali sono definiti i dosaggi specifici, vi sono iniziali segnalazioni sull'impiego del selexipag, mentre tutti gli altri farmaci sono invece da considerare off-label. Per quanto riguarda le modalità di condotta della terapia con uno, due, o tre farmaci, le più recenti linee guida, sottolineano l'utilità come del resto nella popolazione adulta di iniziare sempre con la duplice terapia, tranne nei casi a bassissimo rischio nei quali può essere utilizzato un singolo farmaco purchè ne venga testata l'efficacia con esame emodinamico a distanza di 4-6 mesi. I pazienti ad alto rischio non responsivi alla terapia dovrebbero essere avviati alla settostomia atriale oppure allo shunt secondo Pott inverso prima di prendere in considerazione il trapianto. Un cenno a parte deve essere fatto a proposito del trattamento dell'Ipertensione Polmonare persistente del neonato. In questi pazienti cardine della terapia è la somministrazione di NO con supplementazione di ossigeno. In presenza di scompenso destro è poi importante mantenere la pervietà del dotto con infusione di prostaglandine.

Se l'Ipertensione Polmonare si accompagna a una alterata diffusione dei gas a livello della membrana alveolo capillare si dovrebbe procedere: alla somministrazione di surfactante, all'introduzione di nuove terapie in ambito protetto, alla titolazione dei farmaci parenterali, all'ottimizzazione dell'ossigeno.

Aspetti assistenziali

Invalidità civile e trattamenti previdenziali

Il riconoscimento di uno stato di invalidità civile, con i benefici (economici o di altra natura) a ciò conseguenti, è regolamentato nei seguenti termini normativi generali (L. 118/1971 e L. 509/1988): [...si considerano mutilati ed invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, compresi gli irregolari psichici per oligofrenie di carattere organico o dismetabolico, insufficienze mentali derivanti da difetti sensoriali e funzionali che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età. Ai soli fini dell'assistenza socio-sanitaria e della concessione dell'indennità di accompagnamento, si considerano mutilati ed invalidi i soggetti ultrasessantacinquenni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età...].

La presentazione della relativa domanda deve essere inoltrata dal paziente ad INPS (eventualmente avvalendosi dell'assistenza degli Enti di Patronato o delle associazioni di categoria a tutela degli invalidi), previo invio telematico allo stesso INPS da parte del medico di fiducia (in generale, il medico di medicina generale) di un certificato medico introduttivo.

L'accertamento sanitario dei requisiti, con relativa formulazione del giudizio medico legale sul grado di invalidità, è effettuato dalle Commissioni mediche operanti presso le ASST di competenza territoriale in base alla residenza (o domicilio) del paziente. L'esito finale deve essere validato da INPS. La valutazione dell'invalidità tiene conto del danno funzionale permanente e, per i soggetti in età lavorativa, conduce alla formulazione di una quantificazione percentuale dell'invalidità che, allo stato attuale, deve tenere conto dei parametri tabellari di cui al Decreto Ministero Sanità del 5/2/1992 ("Tabelle invalidità civile"). Una variazione in più, comunque non superiore a cinque punti percentuali, è possibile solo nel caso in cui l'infermità, tenuto conto della formazione tecnico-professionale del soggetto, incida significativamente sulla sua capacità lavorativa specifica o in occupazioni confacenti alle sue attitudini; analoga variazione ma di segno opposto, fino ad un massimo di cinque punti percentuali in meno, può essere effettuata nel caso in cui l'infermità risulti non avere incidenza sulla capacità lavorativa, specifica o attitudinale. É quindi necessario, per la Commissione medica, procedere sempre ad un'accurata anamnesi lavorativa ed attitudinale dei soggetti visitati. Ai fini della valutazione, la Commissione medica si avvale, inoltre, della documentazione clinico-specialistica che il soggetto deve produrre. Tale documentazione costituisce, unitamente ai dati relativi all'obiettività clinica rilevati durante la visita in Commissione, l'indispensabile presupposto per la formulazione del giudizio.

Le tabelle attualmente vigenti non prendono esplicitamente in considerazione l'Ipertensione Polmonare come patologia a sé stante (ma ciò vale per molte altre patologie); in generale, i parametri valutativi forniti fanno riferimento alla gravità della condizione di insufficienza cardiaca sviluppata dal paziente:

- miocardiopatie o valvulopatie con insufficienza cardiaca lieve (I cl. NYHA):21-30%,
- miocardiopatie o valvulopatie con insufficienza cardiaca moderata (II cl. NYHA): 41-50%,
- miocardiopatie o valvulopatie con insufficienza cardiaca grave (III cl. NYHA): 71-80%,
- miocardiopatie o valvulopatie con insufficienza cardiaca grave (IV cl. NYHA): 100%.

Nell'ottica di favorire l'uniformità valutativa da parte delle Commissioni mediche, è importante che le relazioni clinico-specialistiche forniscano una precisa diagnosi, diano indicazioni relativamente ai parametri funzionali del

paziente (funzione di pompa, riserva coronarica, funzione valvolare, ritmo cardiaco) e specifichino il livello di risposta alle terapie impostate.

In aggiunta alle prestazioni correlate all'invalidità civile, è anche importante sapere che i pazienti affetti da Ipertensione Polmonare possono fare richiesta per i trattamenti previdenziali di cui alla Legge 222/1984 (assegno ordinario di invalidità e pensione di inabilità). Per entrambe le tipologie di trattamenti previdenziali ("Invalidità pensionabile"), è previsto l'accertamento dei requisiti di natura sanitaria da parte delle competenti strutture medico legali INPS.

Ai fini dell'assegno ordinario di invalidità, si richiede che la capacità di lavoro, in occupazioni confacenti alle attitudini del soggetto, [...sia ridotta in modo permanente a causa di infermità o difetto fisico o mentale a meno di un terzo...]. Sussiste diritto ad assegno anche nei casi in cui la riduzione della capacità lavorativa, oltre i limiti di cui sopra, preesista al rapporto assicurativo, purché vi sia stato successivo aggravamento o siano sopraggiunte nuove infermità. L'assegno è riconosciuto per un periodo di tre anni ed è confermabile per periodi della stessa durata, su domanda del titolare dell'assegno, qualora permangano le condizioni che hanno dato luogo alla liquidazione della prestazione stessa, tenuto conto anche dell'eventuale attività lavorativa svolta. Dopo tre riconoscimenti consecutivi, l'assegno di invalidità è confermato automaticamente. Ai fini della pensione di inabilità, si richiede che il soggetto, "a causa di infermità o difetto fisico o mentale, si trovi nell'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa". Differentemente dall'assegno ordinario di invalidità, il riconoscimento della pensione di inabilità è incompatibile con la prosecuzione di qualunque attività lavorativa.

<u>Riconoscimento della condizione di handicap e tutele lavorative</u>

La normativa quadro in materia di handicap è costituita dalla Legge 104/1992. L'accertamento della condizione di handicap avviene a seguito di visita presso le Commissioni mediche integrate istituite presso le aziende sanitarie locali territorialmente competenti. Per un quadro completo dei benefici fiscali correlati al riconoscimento di tale condizione, è possibile fare riferimento alla "Guida alle agevolazioni fiscali per le persone con disabilità", pubblicata sul sito dell'Agenzia delle entrate e periodicamente aggiornata. Particolare importanza, per i pazienti o per i loro caregivers, può rivestire il diritto alla fruizione dei permessi lavorativi retribuiti o alla scelta della sede di lavoro più vicina. Tale possibilità è però legata al riconoscimento dello stato di handicap in condizione di gravità, nei termini definiti dall'art. 3 comma 3 della L. 104/1992 [...qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità...].

In relazione alle manifestazioni cliniche che, in pazienti affetti da Ipertensione Polmonare, possono determinare la sensibile riduzione della capacità di deambulazione, è possibile richiedere l'accertamento per il rilascio del "contrassegno speciale" di circolazione e sosta dei veicoli, come strumento per favorire il mantenimento di autonomia dei pazienti e permetterne l'accesso alle strutture sanitarie. Sotto il profilo della criteriologia valutativa per riconoscere il diritto al "pass", le indicazioni operative regionali individuano, in analogia a quanto già visto per l'invalidità civile, dei parametri di tipo "funzionale", che per l'apparato cardiocircolatorio vertono essenzialmente sulla classe funzionale NYHA, mentre per l'apparato respiratorio sull'entità della dispnea (come risultante dai test di funzionalità respiratoria) oppure sulla necessità (e secondo quali schemi) di O2 terapia.

L’attuale sistema normativo si prefigge la finalità di promuovere l'inserimento e l’integrazione lavorativa dei soggetti affetti da disabilità (nel cui novero, in quanto pazienti affetti da una condizione patologica cronica, possono rientrare anche i pazienti affetti da Ipertensione Polmonare). La legge 68/1999 (art. 1 comma 1) consente, ai soggetti riconosciuti invalidi civili in misura superiore al 45%, di accedere al sistema per l’inserimento lavorativo dei disabili, attraverso specifici servizi di sostegno e di collocamento mirato. Per collocamento mirato dei disabili si intende [...quella serie di strumenti tecnici e di supporto che permettono di valutare adeguatamente le persone con disabilità nelle loro capacità lavorative e di inserirle nel posto adatto, attraverso analisi di posti di lavoro, forme di sostegno, azioni positive e soluzioni dei problemi connessi con gli ambienti, gli strumenti e le relazioni interpersonali sui luoghi quotidiani di lavoro e di relazione...]. I datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti, in base alla numerosità dei dipendenti, ad assumere quote definite di lavoratori con disabilità. Qualora un soggetto sviluppi la patologia in un momento successivo alla costituzione del rapporto di lavoro, è comunque possibile il suo “ricomputo” nelle quote protette (con le relative tutele a ciò connesse) in presenza di una accertata riduzione della capacità lavorativa pari o superiore al 60 per cento. Sempre la L. 68/1999, all’art. 10, prevede che [...nel caso di aggravamento delle condizioni di salute o di significative variazioni dell'organizzazione del lavoro, il disabile può chiedere che venga accertata la compatibilità delle mansioni a lui affidate con il proprio stato di salute. Nelle medesime ipotesi il datore di lavoro può chiedere che vengano accertate le condizioni di salute del disabile per verificare se, a causa delle sue minorazioni, possa continuare ad essere utilizzato presso l'azienda....].

Per i pazienti è anche utile sapere della possibilità di modificare il rapporto di lavoro, da tempo pieno a part-time, in forza delle vigenti disposizioni normative di cui all’art. 8 del Decreto Legislativo n. 81/2015. Tale normativa riconosce, sia ai lavoratori del settore pubblico che a quelli del settore privato, affetti da [...gravi patologie cronico-degenerative ingravescenti, per i quali residui una ridotta capacità lavorativa, eventualmente anche a causa degli effetti invalidanti di terapie salvavita...], il diritto alla trasformazione del rapporto di lavoro a tempo pieno in lavoro a tempo parziale. La sussistenza dei requisiti sanitari è accertata da una commissione medica istituita presso l’ASST territorialmente competente. A richiesta del lavoratore il rapporto di lavoro a tempo parziale è trasformato nuovamente in rapporto di lavoro a tempo pieno.

Idoneità alla guida di autoveicoli (patenti di guida)

Per i pazienti affetti da patologie cardiovascolari, è molto importante il tema delle modalità di accertamento dell’idoneità alla guida. Il mantenimento della patente di guida, per tali pazienti, costituisce un aspetto importante in ordine alla preservazione delle autonomie sociali e delle dinamiche relazionali, compatibilmente con la necessaria tutela della sicurezza personale e collettiva correlata ai possibili profili di rischio alla guida connessi alla condizione patologica in essere.

Il recente Decreto Ministeriale Infrastrutture e Trasporti del 26 gennaio 2018 (Recepimento della direttiva UE 2016/1106) ha introdotto modifiche relativamente ai requisiti di idoneità psicofisica per il conseguimento e la conferma di validità della patente di guida in soggetti affetti da patologie cardiovascolari. Per tutti i pazienti, è necessaria la certificazione di un medico specializzato in cardiologia, appartenente ad una struttura pubblica. In genere, la Commissione medica locale patenti riconosce periodi di validità della patente inferiori a quelli ordinari previsti per i soggetti di pari età privi di patologie. La normativa non fa riferimento a ogni singola condizione morbosa, ma richiama in termini più generali alcune classi di patologie (ad es.: cardiomiopatie, valvulopatie,

bradiaritmie, tachiaritmie) oppure alcune tipologie di trattamenti, in particolare trattamenti chirurgici o impianti di dispositivi cardiaci (ad es.: bypass aorto-coronarico, impianto di pacemaker o defibrillatore, chirurgia delle valvole cardiache). I casi in cui, per disposizione normativa, viene espressamente esclusa la possibilità di rilasciare o rinnovare la patente di guida sono limitati a situazioni clinicamente assai gravi (insufficienza cardiaca in classe IV NYHA, a prescindere dalla causa che l'ha provocata), oppure a condizioni in cui il rischio stimato per la guida (in termini di perdita improvvisa del controllo del veicolo) sia ritenuto particolarmente rilevante (ad es., aritmie ventricolari). In tutti i casi, particolare severità nel giudizio è riservata alle patenti cosiddette "professionali" (patenti che la legge qualifica "di gruppo 2", cioè delle categorie C-D-E-K), che abilitano alla conduzione di mezzi pesanti o destinati al trasporto professionale di persone. L'unico esplicito riferimento all'Ipertensione Polmonare è ricondotto proprio a tali ultime categorie di patenti, laddove la normativa esclude la possibilità di conseguire o confermare patenti professionali in caso di Ipertensione Polmonare severa.

É quindi importante, in termini generali, rassicurare i pazienti sulla possibilità, nella gran parte dei casi, di poter mantenere l'idoneità alla guida anche in presenza di una diagnosi di patologia cardiovascolare cronica, eventualmente, nei casi di soggetti portatori di comorbilità significative, in età avanzata, ecc., con alcune limitazioni che la legge consente alle Commissioni patenti di applicare, salvaguardando le esigenze di autonomia del paziente ed al contempo la necessaria sicurezza della collettività: ad es., la prescrizione di guida entro un limite chilometrico definito dalla residenza (limitando così la guida a percorsi brevi e ben conosciuti dal paziente), oppure escludendo la guida su percorsi autostradali e assimilati (così da ridurre il rischio legato ad una velocità di guida più elevata), oppure prevedendo l'obbligo di guida in presenza di accompagnatore dotato di patente, o altro.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- *Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle* ***Disabilità***
- *Guida "* ***Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari*** *" - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020*
- *Sito web Agenzia delle Entrate -* ***Agevolazioni per le persone con disabilità***

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.Nel paziente con IAP è previsto un follow-up clinico e strumentale ogni 3-6 mesi, dopo ogni modifica terapeutica e clinica, per rivalutare il rischio clinico ed eventualmente ottimizzata la terapia medica in corso.

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita medica specialistica con raccolta anamnestica mirata (classe NYHA/WHO, sincopi, aritmie, segni di congestione periferica).	Ogni 3-6 mesi, 3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.
Esami di laboratorio (emocromo, funzione renale, funzione epatica, elettroliti ematici, NT proBNP).	Ogni 3-6 mesi, 3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.
Elettrocardiogramma a 12 derivazioni.	Ogni 3-6 mesi, 3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.
Ecocardiocolordoppler transtoracico.	Ogni 6-12 mesi, 3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.
Prove funzionali (test del cammino/test cardiopolmonare).	Ogni 6-12 mesi, 3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.
Cateterismo cardiaco destro.	3-4 mesi dopo inizio o variazioni terapeutiche, se peggioramento clinico soggettivo.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

Età.
Patologia correlata con Ipertensione Polmonare/forma idiopatica.
Familiarità.
Presenza di mutazione genetica.
Stratificazione del rischio alla baseline.
Terapia impostata.

Dati legati al singolo controllo clinico

Terapia attiva.
Stratificazione del rischio.

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

- Classe funzionale (NYHA/WHO),
- stabilità clinica in terapia.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie

rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.
Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonchè di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.
Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della Legge 175/2021 *, il documento di* Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare *ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle* Reti di Riferimento Europee *.*
Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare.
Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle Norme di Riferimento.

E' in fase di valutazione la possibilità di introdurre, per l'ipertensione polmonare arteriosa idiopatica, una Rete di Presidi con un'attività su più livelli.

Appendice I

CLASSIFICAZIONE EMODINAMICA

Definizione	***Parametri***
Ipertensione Polmonare (IP).	PAP media > o = 25 mmHg.
IP pre-capillare.	PAP media > o = 25 mmHg, PCP < o = 15 mmHg.
IP post-capillare.	PAP media > o = 25mmHg, PCP > o = 15mmHg.
IP isolata post-capillare.	DPG < 7mmHg e/o PVR < o = 3WU.
IP combinata post e pre-capillare.	DPG > o = 7mmHg e/o PVR > 3WU.

Legenda: PAP = pressione arteriosa polmonare; PCP = pressione di incuneamento capillare; DPG = gradiente pressorio diastolico (differenza tra pressione diastolica polmonare e pressione di incuneamento capillare); PVR = resistenze polmonari (rapporto tra gradiente transpolmonare e portata cardiaca); WU = wood units.

Appendice II

CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)

- idiopatica;
- ereditaria:
. BMPR2,
. altre mutazioni,
- legata all'assunzione di farmaci e tossine;
- associata a (IAPA):
. malattie del tessuto connettivo,
. infezione da HIV,
. ipertensione portale,
. cardiopatie congenite,
. schistosomiasi;
- malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare;
- ipertensione polmonare persistente del neonato.

Ipertensione Polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro

- disfunzione sistolica,
- disfunzione diastolica,
- patologie delle valvole,
- ostruzione del tratto di efflusso congenite/acquisite e cardiomiopatie congenite,
- stenosi delle vene polmonari congenite/acquisite.

Ipertensione Polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossia

- broncopneumopatia cronica ostruttiva,
- malattie interstiziali polmonari,
- patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo,
- disordini della ventilazione durante il sonno,
- esposizione cronica ad elevate altitudini,
- anomalie dello sviluppo.

Cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE) e altre ostruzioni dell'arteria polmonare

- ipertensione polmonare trombo embolica cronica;
- altre ostruzioni dell'arteria polmonare:
. angiosarcoma,
. altri tumori intravascolari,
. arteriti,
. stenosi congenita dell'arteria polmonare,

. parassiti.

Ipertensione Polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali

- patologie ematologiche (anemie emolitiche croniche, disturbi mieloproliferativi, splenectomia);
- patologie sistemiche (sarcoidosi - codice di esenzione RH0011, istiocitosi polmonare - codice di esenzione RCG150, linfoangioleiomiomatosi - codice di esenzione RB0060);
- patologie metaboliche (glicogenosi - codice di esenzione RCG060, malattia di Gaucher - codice di esenzione RCG080, patologie della tiroide);
- altro (microangiopatia trombotica tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica con/senza dialisi, ipertensione polmonare segmentale).

Appendice III

SEGNI ECOGRAFICI INDIRETTI DI IPERTENSIONE POLMONARE

Ventricoli	***Arteria polmonare***	***Vena cava inferiore e atrio destro***
RV/LV diametro basale > 1.	Tempo di accelerazione al doppler sul tratto d'efflusso ventricolo destro < 105 m/sec e/o presenza di "notching" mediosistolico.	Diametro della vena cava inferiore < 21 mm con ridotta escursione inspiratoria (< 50% con inspirazione profonda o < 20% con inspirazione lieve).
Rettilinizzazione del SIV (indice di eccentricità del ventricolo sinistro > 1,1 in sistole e/o in diastole).	Picco precoce della velocità diastolica misurata sul rigurgito tricuspidalico > 2,2 m/sec.	Area atrio destroy > 18 cm2.
	PA diametro > 25 mm.	

Legenda: RV = ventricolo destro; LV = ventricolo sinistro; SIV = setto interventricolare; PA = arteria polmonare.

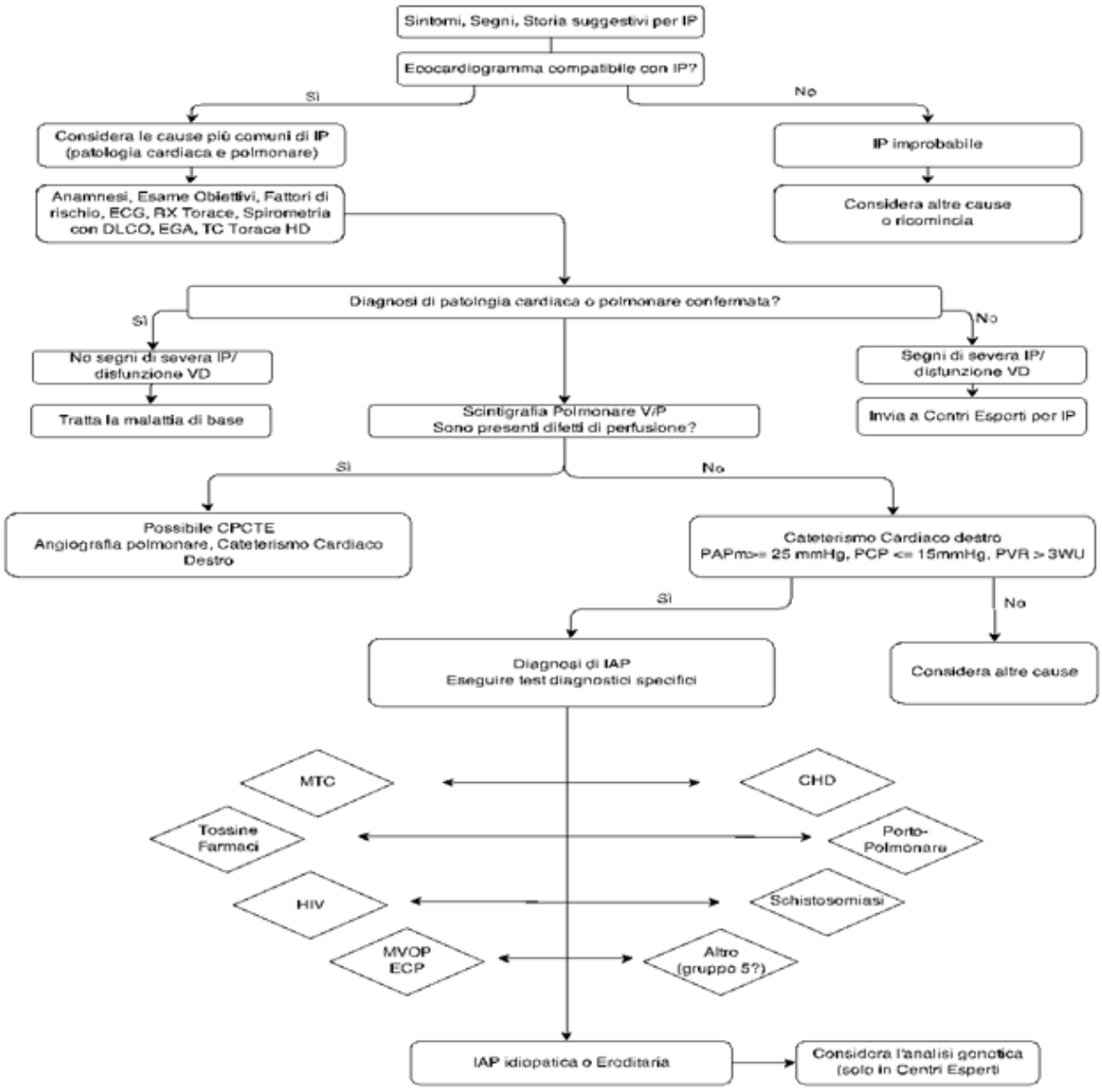
Appendice IV

VALUTAZIONE PROBABILITÀ PRESENZA DI IPERTENSIONE POLMONARE TRAMITE PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI

Picco velocità di rigurgito tricuspidalico (m/sec)	Presenza di altri segni ecocardiografici di ipertensione polmonare	Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare
≤2,8 o non misurabile	NO	BASSA
≤2,8 o non misurabile	SI	INTERMEDIA
2,9-3,4	NO	INTERMEDIA
2,9-3,4	SI	ALTA
>3,4	Non necessaria presenza	ALTA

Appendice V/a

ALGORITMO DIAGNOSTICO



Appendice V/b

ALGORITMO DIAGNOSTICO: *Legenda*

IP = ipertensione polmonare; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; EGA = emogas analisi; DLCO = capacità polmonare di diffusione del monossido di carbonio; VD = ventricolo destro; V/P = ventilatoria/perfusoria; PAP = pressione arteriosa polmonare; PCP = pressione di incuneamento capillare; PVR = resistenze vascolari polmonari; CPCTE = cuore polmonare cronico post-embolico; MCT = malattie del tessuto connettivo; MVOP = malattia veno-occlusiva polmonare; ECP = emangiomatosi capillare polmonare; CHD = malattie cardiache congenite.

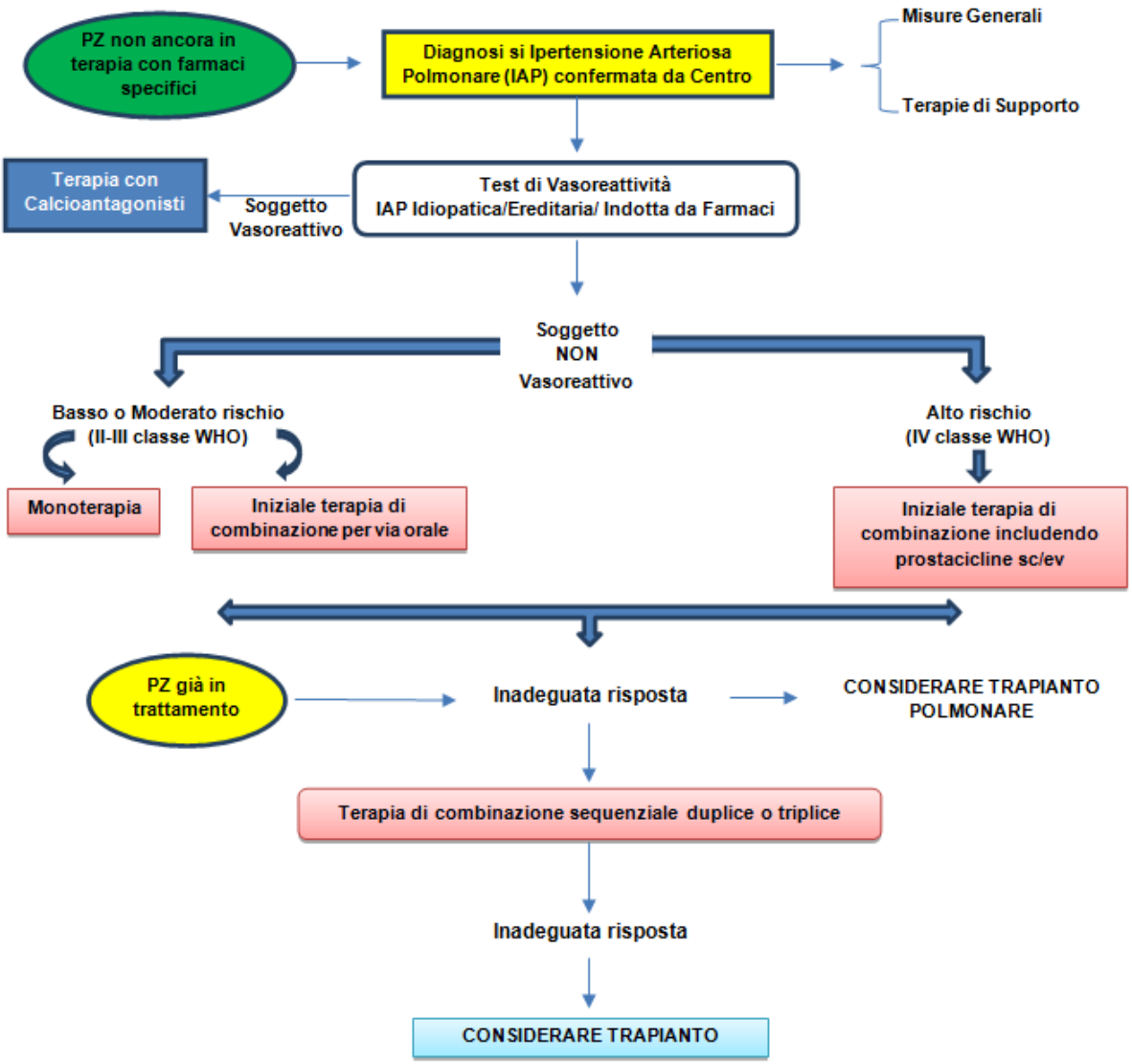
Appendice VI

PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELLA SEVERITA', DELLA STABILITA' CLINICA E DELLA PROGNOSI NEI PAZIENTI CON IAP

Variabili prognostiche (mortalità a 1 anno)	Basso Rischio (< 5%)	Rischio Intermedio (5-10%)	Rischio Elevato (> 10%)
Segni clinici di disfunzione ventricolare destra	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi	No	Lento	Veloce
Sincope	No	Occasionale	Sincopiripetute
Classe funzionale WHO	I,II	III	IV
Test del cammino	>440m	165-440m	< 165m
Test Cardiopolmonare	VO2 picco > 15ml/Kg/min VE/VCO2 < 36	VO2 picco 11-15 ml/Kg(min VE/VCO2 36-49	VO2 picco < 11ml/Kg/min VE/VCO2 ≥45
Livelli di BNP // NT proBNP	BNP < 50 ng/l NT pro BNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT pro BNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT pro BNP > 1400 ng/l
Rilievi Ecocardiografici	Area AD < 18 cm^2 Versamento pericardico assente	Area AD 18-26 cm^2 Versamento pericardico assente o minimo	Area AD > 26 cm^2 Versamento pericardico presente
Parametri Emodinamici	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m^2 SVO2 > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m^2 SVO2 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m^2 SVO2 < 60%

Appendice VII

ALGORITMO DECISIONALE TERAPEUTICO SECONDO LINEE GUIDA ESC/ERS 2015



Appendice VIII

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN PAZIENTE PEDIATRICO

BASSO RISCHIO	*DETERMINANTI DEL RISCHIO*	*ALTO RISCHIO*
NO.	Progressione di sintomi.	SI.
NO.	Sincope.	SI.
Normale.	Accrescimento.	Rallentato.
I-II.	Classe funzionale WHO.	III-IV.
Non elevato o lieve aumento.	Pro BNP.	> 1200 pg/ml (età > 1 anno).
AD e VD normali dimensioni. Funzione VD normale. Rapporto VD/VS < 1. TAPSE normale (z score > -2). Tempo accelerazione Po > 100 m/sec (età >1anno).	Dati ecocardiografici.	AD e VD aumentati. Depressione VD. Rapporto VD/VS > 1.5. TAPSE ridotto (z score < -3). Tempo accelerazione Po < 70 msec (età > 1anno). Versamento pericardico.
Indice cardiaco> 3l/min/m2. Pressione media AD < 10 mmHg. Pressione media AP/AO < 0.5. Test vasorettività positivo.	Dati emodinamici.	Indice cardiaco < 2.5 ml/min/m2. Pressione media AD > 15 mmHg. Pressione media AP/AO > 0.75. IRVP > 15 WU.

Bibliografia essenziale

Galiè N et al.
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertensione.
Eur. Heart J. 2015;317: 1-58.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al.
Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension.
N Eng J Med 2013;369:809-18.

Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al.
Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
N Eng J Med 2013;369:330-40.

Huremat J, Thanikachalam S, Parikh K et al.
Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial.
J Heart Lung Transplant 2010;29:137-49.

Mc Laughlin VV, Rubin LJ, Benza RL et al.
Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial.
J Am Coll Cardiol 2010;55:1915-22.

Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al.
Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2.
Circulation 2008;117:3010-9.

Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L and Stewart S.
An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension.
Eur Respir J 2007;30: 104-109.

Simonneau G et al.
Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension.
J Am Coll Cardiol 43, S5-S12. 2004.

Galiè N, Manes A, Branzi A.
Prostanoids for pulmonary arterial hypertension.

Am J Respir Med 2003;2:123-37.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al.
Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension.
N Eng J Med 2002;347:322-9.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al.
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.
N Eng J Med 2002;346:896-903.

Simonneau G, Barst RJ, Galiè N et al.
Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
Am J Tespir Crit Care Med 2002;165:800-4.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group.
A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.
N Engl J Med 1996;334:296-302.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Marzo 2022

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

*" **Composizione Gruppo di lavoro** "*

Per ulteriori informazioni:

Web: http://malattierare.marionegri.it - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA - RG0120
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Marzo 2022
https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede

Stampato il: 05/08/2024

Regione Lombardia

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279