

Caso clinico / Case report

# Quando il saggio indica la luna lo stolto guarda il dito

*When the sage points to the moon,  
the fool looks at the finger*

Mariaenrica Tinè<sup>1</sup>, Kim Lokar Oliani<sup>1</sup>, Martina Turrin<sup>1</sup>, Marina Saetta<sup>1</sup>,  
Manuel G. Cosio<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup> Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal

## Riassunto

Presentiamo il caso di un uomo affetto da dispnea ed ipossiemia persistenti, ma con esame obiettivo, volumi polmonari e radiografia del torace nella norma. Anamnesi patologica remota sostanzialmente muta. Questa presentazione deve far pensare all'ipertensione polmonare idiopatica, una patologia relativamente rara che deve essere sospettata nei pazienti che lamentano dispnea da sforzo, ipossiemia, dolore toracico oppressivo o tosse persistente, in presenza di un quadro funzionale e radiologico essenzialmente negativo.

**Parole chiave:** ipertensione polmonare, dispnea, dolore toracico oppressivo, ipossiemia

## Summary

*We present the case of a man, with unexplained persistent shortness of breath and hypoxemia despite a normal physical examination, lung function and chest x-ray and a negative past medical history. He was eventually diagnosed of idiopathic pulmonary arterial hypertension. This diagnosis should be suspected in patients presenting with exercise-induced dyspnoea, hypoxemia, oppressive chest pain and/or persistent cough, particularly when functional and radiological data are within normal limits.*

**Key words:** pulmonary hypertension, dyspnoea, oppressive chest pain, hypoxemia

## Caso clinico

Uomo di 57 anni, ex fumatore (dai 15 ai 56 anni, fino a 20 sigarette/die; 40 pack/year), necroforo di professione; una figlia affetta da cardiopatia congenita, corretta chirurgicamente in età adulta. In anamnesi patologica remota si segnalano solo ipercolesterolemia in dietoterapia e precedenti interventi di colecistectomia e tonsillectomia.

La storia clinica comincia nel settembre 2017 con la comparsa di piressia, emoftoe (strie ematiche nello sputo), dolore oppressivo all'emittoce sinistro esacerbato dall'inspirio profondo, dispnea da sforzo e tosse secca, con riscontro di addensamento polmonare sinistro alla radiografia del torace (esame eseguito in altra sede, documentazione non disponibile).

Posta diagnosi di pleuro-polmonite sinistra, assumeva terapia antibiotica con risoluzione radiologica dell'episodio infettivo. Persistevano tuttavia dispnea, tosse e toracoalgie diffuse, per cui il paziente accedeva presso il nosocomio locale, ove veniva sottoposto ad angio-TC toracica. L'esame fugava il sospetto di embolia polmonare, ma si menzionava la possibilità di una linfadenopatia mediastinica. Nel sospetto di una patologia linfoproliferativa, veniva eseguita una broncoscopia con agobiopsia transbronchiale linfonodale (TBNA), il cui esame citologico mostrava solo

Ricevuto il 31-1-2019  
Accettato il 2-9-2019

### Corrispondenza

Kim Lokar Oliani

Unità Operativa di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi di Padova  
via Giustiniani 2, 35128 Padova  
kim.lokaroliani@aopd.veneto.it

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Tinè M, Oliani KL, Turrin M, et al. Quando il saggio indica la luna lo stolto guarda il dito. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:46-49.  
<https://doi.org/10.36166/2531-4920-A008>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

la presenza di un'infezione aspecifica (referto: istiocitosi dei seni).

Le indagini microbiologiche sul broncoaspirato e sul sangue non evidenziavano la presenza di patogeni infettivi; veniva comunque somministrata terapia antibiotica imprecisata e steroide orale (prednisone 25 mg/die), con beneficio sui sintomi respiratori. Il paziente eseguiva poi a completamento delle indagini una PET-TC con 18-FDG negativa per ipermetabolismo localizzato. Rientrato a domicilio, riprendeva le attività quotidiane e accusava dispnea per sforzi di moderata intensità, lentamente inaggravante fino a richiedere ossigenoterapia.

Nei mesi successivi si associavano inoltre senso di costrizione toracica e cardiopalmo per cui in luglio 2018 il paziente si rivolgeva al nostro centro. Giunto alla nostra attenzione, appariva in buone condizioni generali, eupnoico a riposo e lievemente tachipnoico all'eloquio prolungato e sotto sforzo. Presentava un *piercing* al lobo auricolare e 2 tatuaggi (al braccio e al dorso). L'obiettività toracica era nella norma con murmure vescicolare conservato su tutto l'ambito polmonare, in assenza di rantoli e *wheezing*, mentre l'obiettività cardiaca evidenziava un'accentuazione del 2° tono in assenza di soffi cardiaci e *click*. La spirometria globale attestava volumi e flussi polmonari nella norma, tuttavia la diffusione alveolo capillare del CO ( $D_{L_{CO}}$ ) appariva ridotta (47%). L'emogasanalisi arteriosa mostrava insufficienza respiratoria (pH 7,48,  $PaCO_2$  31 mmHg,  $PaO_2$  59 mmHg) con gradiente alveolo arterioso dell'ossigeno aumentato (delta = 52 mmHg). Al test del cammino in sei minuti si riscontravano tachicardia ed ulteriore desaturazione sotto sforzo (percorsi 431 m, nadir  $SpO_2$  88% con necessità di supplementazione di  $O_2$  fino a 4 L/min).

La radiografia del torace mostrava una sfumata oligoemia periferica con lieve accentuazione dell'arco dell'arteria polmonare all'ilo sinistro (Fig. 1A) e, nella proiezione latero-laterale, una riduzione dello spazio retrosternale per aumento delle dimensioni del cuore destro (Fig. 1B). La TC toracica ad alta risoluzione confermava una diffusa oligoemia ed evidenziava aumento del diametro dell'arteria polmonare e dei suoi rami principali destro e sinistro (Fig. 1C).

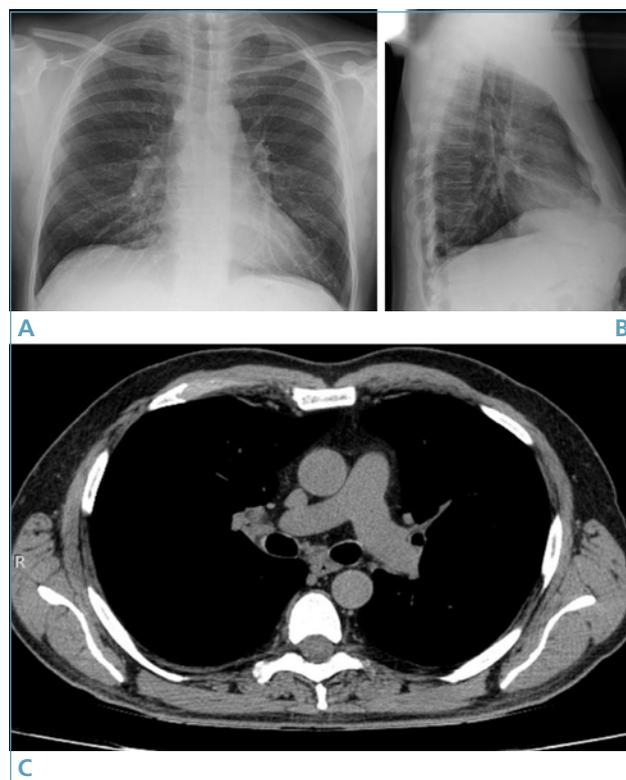
Dato il riscontro di un deficit dello scambio gassoso – spirometria nella norma, ma alterata  $D_{L_{CO}}$  – in assenza di lesioni parenchimali e in presenza di alterazioni vascolari alla TC toracica, sospettavamo una patologia vascolare polmonare e proponevamo al paziente un breve ricovero per i dovuti accertamenti.

Il tracciato elettrocardiografico mostrava onde P prominenti da ingrandimento atriale destro, mentre all'ecocardiogramma si documentava un'adeguata funzione sistolica sinistra (frazione d'eiezione 63%) e cinetica nella norma, ma era evidente un ingrandimento delle camere cardiache destre ed un rigurgito tricuspидale che permetteva di stimare una

Pressione Arteriosa Polmonare (PAP) sistolica di 48 mmHg (intermedia probabilità di ipertensione polmonare) con velocità di rigurgito tricuspидale (TRV) di 346 cm/sec e una *Tricuspid Annular Plane Excursion* (TAPSE) di 2,57 cm. Il sospetto veniva confermato dal cateterismo cardiaco con riscontro di una PAP media di 30 mmHg ed una *wedge pressure* nella norma (5 mmHg), valori diagnostici per una ipertensione polmonare precapillare di grado lieve (indice cardiaco nella norma = 3,09 L/min/mq, pressione media atrio destro = 5 mmHg). La coronarografia non mostrava alterazioni del flusso coronarico. Non veniva effettuato il test di vasoreattività. Confermato il sospetto diagnostico di ipertensione polmonare ed escluse le forme secondarie da cause polmonari e tromboemboliche (grazie alla TC del torace e all'angioTC precedentemente eseguite), venivano indagate le altre possibili eziologie.

Tramite *screening* ematochimico escludevamo l'associazione con: infezione da HIV o schistosoma, epatopatie croniche, connettivopatie, vasculiti, patologie tiroidee ed anemie emolitiche croniche. Lo studio polisonnografico non mostrava la presenza di apnee del sonno.

Concludevamo quindi per ipertensione arteriosa polmonare idiopatica affidando il paziente alle cure dei



**Figura 1.** A) Radiografia del torace proiezione postero-anteriore, che evidenzia una brusca riduzione del calibro dei vasi ilo-perilari e lieve accentuazione del II arco di sinistra; B) radiografia del torace proiezione latero-laterale, che evidenzia ingrandimento delle cavità destre e riduzione dello spazio retrosternale; C) TC del torace che mostra un aumento del calibro dell'arteria polmonare (2,9 cm) e dei suoi rami principali.

collegi cardiologi, che consigliavano terapia farmacologica con un antagonista del recettore dell'endotelina di nuova generazione (macitentan).

## Discussione

L'ipertensione polmonare è una condizione emodinamica e fisiopatologica definita dall'aumento dei valori della PAP media  $\geq 25$  mmHg a riposo, documentato mediante il cateterismo cardiaco destro<sup>1</sup>. Tale criterio, adottato dal 1973 a quest'anno, è stato recentemente messo in discussione. Infatti, i valori di PAP media normale si aggirano attorno ai 14 mmHg e, discostandosi di 2 deviazioni standard al di sopra di tale valore, si individua come limite superiore di norma il valore di 20 mmHg; pertanto è stato di recente proposto di considerare patologici anche valori di PAP media compresi tra 21 e 24 perché superiori al 97,5° percentile<sup>2</sup>. Qualsiasi sia il *cut-off* utilizzato per la diagnosi, la classificazione di ipertensione polmonare richiede l'integrazione di ulteriori parametri emodinamici. Lo studio emodinamico tramite cateterismo cardiaco destro consente di distinguere l'ipertensione polmonare post-capillare, secondaria a malattie del cuore sinistro (gruppo 2), dalle altre forme pre-capillari (gruppi 1, 3, 4, 5). Infatti, nell'ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro, la *wedge pressure* è  $> 15$  mmHg con resistenze vascolari polmonari  $\geq 3$  WU, mentre nelle forme di ipertensione polmonare pre-capillare è  $\leq 15$  mmHg con resistenze vascolari polmonari  $< 3$  WU<sup>2</sup>.

L'ipertensione polmonare si suddivide in cinque gruppi con diversa eziopatogenesi:

1. ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica, ereditaria, indotta da tossine, farmaci e radiazioni e forme associate);
2. ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro;
3. ipertensione polmonare da malattie polmonari;
4. ipertensione polmonare con cuore polmonare cronico tromboembolico;
5. ipertensione polmonare secondaria a meccanismi non chiari e/o multifattoriali.

Le forme più comuni sono quelle del gruppo 2 e quelle secondarie a patologie polmonari caratterizzate da ipossiemia con una prevalenza di 97 casi per milione di abitanti nel Regno Unito (gruppo 3). L'ipertensione polmonare idiopatica è invece più rara con una prevalenza di 6 casi per milione di abitanti<sup>3</sup>.

L'ipertensione polmonare idiopatica è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di un'aumentata pressione polmonare pre-capillare in assenza di patologie polmonari, cuore polmonare cronico tromboembolico o altre patologie. I sintomi sono aspecifici: dispnea da sforzo, dolore toracico oppressivo, tosse persistente, sincope, angina

e/o progressiva compromissione della *performance* fisica. L'ipertensione polmonare idiopatica deve quindi sempre essere considerata in un paziente dispnoico, tachipnoico e ipossimico, in assenza di anomalie all'auscultazione polmonare, alterazioni parenchimali alla radiografia e alla TC torace e/o dei flussi e volumi polmonari.

L'obiettività toracica di solito è negativa, mentre all'auscultazione cardiaca si possono apprezzare un aumento d'intensità del 2° tono a livello del focolaio polmonare o uno sdoppiamento dello stesso al culmine di un'inspirazione profonda. Inoltre possono essere presenti un soffio pansistolico da rigurgito tricuspide, un soffio diastolico da insufficienza polmonare e un terzo tono di origine ventricolare destra. Polso epatico e venoso patologici, epatomegalia, edemi periferici, ascite e ipoperfusione periferica, sono segni che si possono manifestare nelle fasi più avanzate. Le prove di funzionalità respiratoria di solito documentano solo una riduzione della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio ( $D_{L_{CO}}$ ) causata dalla riduzione della perfusione del letto capillare polmonare<sup>4</sup>. L'emogasanalisi può mostrare una pressione arteriosa parziale di ossigeno ( $PaO_2$ ) normale a riposo oppure solo lievemente ridotta, mentre la pressione parziale dell'anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) tende ad essere bassa per effetto dell'iperventilazione alveolare<sup>5</sup>.

Segni elettrocardiografici d'ipertensione polmonare, secondari all'ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico e alla dilatazione atriale destra sono: onda P prominente e deviazione assiale destra.

La radiografia standard del torace è quasi sempre anormale al momento della diagnosi. Infatti alla proiezione postero-anteriore è presente una dilatazione delle arterie polmonari centrali che contrasta con la povertà vascolare dei campi periferici, dando un aspetto tipico "ad albero potato". Nei casi più avanzati si può osservare dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro con accentuazione del 2° arco ilare destro. Tali alterazioni possono indurre al sospetto di linfadenomegalia mediastinica, pertanto è utile la TC toracica che conferma i segni di ipovascolarizzazione periferica polmonare e l'aumento del calibro dell'arteria polmonare. Tali strumenti consentono allo pneumologo di formulare un'ipotesi diagnostica che verrà supportata dall'ecocardiogramma e confermata dal cateterismo cardiaco destro. Una volta confermata l'ipertensione polmonare bisogna indagare le possibili cause secondarie prima di porre diagnosi di ipertensione polmonare idiopatica (Tab. I).

La diagnosi di ipertensione polmonare è spesso complessa e raramente tempestiva<sup>6,7</sup>. Il ritardo diagnostico è frequente e può essere ridotto tenendo sempre conto di questa insidiosa condizione nella diagnosi differenziale della dispnea. La corretta diagnosi del tipo di ipertensione polmonare è cruciale per definire l'adeguato trattamento farmacologico. Il test di vasoreattività polmonare consente di identificare

**Tabella I.** Condizioni cliniche associate a ipertensione polmonare e relativi accertamenti diagnostici.

Condizioni cliniche associate a ipertensione polmonare	Accertamenti
• Cause parenchimali polmonari	TC torace ad alta risoluzione
• Apnee notturne	Polisonnografia
• Cause emboliche	AngioTC torace
• Cardiopatie congenite	Ecocardiogramma
• Connettivopatie	ANA, AMA, ANCA, anti dsDNA, Reuma Test, anti scl-70
• Ipertensione portale	ECO addome
• Microbiologiche	HCV RNA, sierologia HBV, HIV test, ricerca parassiti fecali
• Altre cause	Funzionalità tiroidea, assunzione di farmaci o tossine, emocromo

TC: Tomografia Computerizzata; ANA: anticorpi anti-nucleo; ENA: anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili; AMA: anticorpi anti-mitocondrio; ANCA: anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; anti dsDNA: anticorpi anti-double stranded DNA; anti scl-70: anticorpi anti-scl70.

i pazienti candidati a terapia con calcio antagonisti. Durante il test viene somministrato ossido nitrico per valutare quali pazienti presentino una residua capacità vasodilatatoria polmonare (circa il 10% degli affetti da ipertensione polmonare). Tali pazienti sono candidati alla terapia in cronico con nifedipina, diltiazem o amlodipina<sup>8</sup>. In alternativa, nel caso in cui il paziente non presenti residua capacità vasodilatatoria, il trattamento prevede l'utilizzo di:

- antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 (quali macitentan, ambrisentan, bosentan). Nei pazienti affetti da ipertensione polmonare vi è una sovrapproduzione di tale fattore, che si comporta come vasocostrittore e mitogeno;
- inibitori della fosfodiesterasi-5 (quali sildenafil, tadalafil, vardenafil) e stimolatori della guanilato ciclasi solubile (riociguat). Tali farmaci hanno effetto anti mitogeno e aumentano la concentrazione di GMP ciclico favorendo la vasodilatazione;
- analoghi delle prostaciline (beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil) e agonisti del recettore della prostaciclina (selexipag), considerata un potente vasodilatatore polidistrettuale ed antiaggregante piastrinico naturale.

I pazienti con ipertensione polmonare idiopatica, inoltre, possono giovare dell'utilizzo di: anticoagulanti orali (sono state evidenziate alterazioni della coagulazione), diuretici (migliorano l'*outcome* in pazienti con segni di congestione cardiaca) ed ovviamente ossigenoterapia a lungo termine. Si consiglia l'associazione della digitale nei pazienti che presentano tachiaritmie di origine atriale<sup>1</sup>.

È infine auspicabile un approccio globale e precoce al paziente con ipertensione polmonare. L'associazione del farmaco specifico e del *management* opportuno infatti consente di ottenere un buon *outcome* a lungo termine e una migliore qualità di vita.

## Conclusioni

L'ipertensione polmonare idiopatica può manifestarsi con un quadro prevalentemente respiratorio – dispnea

e ipossiemia – con spirometria nella norma. La presentazione con sintomi e segni aspecifici rende la diagnosi spesso complessa e richiede l'integrazione di competenze specialistiche cardiologiche e pneumologiche. Come il saggio indica la luna, la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione polmonare indica allo pneumologo l'iter verso la corretta diagnosi. Tale condizione deve essere indagata ogniqualvolta le alterazioni riscontrate agli esami funzionali e radiologici non siano sufficienti a dirimere o giustificare la presenza di dispnea ed ipossiemia.

## Bibliografia

- 1 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903-75. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- 2 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- 3 Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>
- 4 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02964-9)
- 5 Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:944-50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134506>
- 6 Schmieler E, St Clair J, Kotora J. An uncommon cause of dyspnea in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2018;36:2130.e3-2130.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.07.029>
- 7 Hoeper M, Bogaard H, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.07.029>
- 8 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>