

# L'ipertensione polmonare

**Silvia Linari, Giovanni Longo, Massimo Morfini.**

**Centro Emofilia, Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze.**

Il polmone è un organo ricco di macrofagi, le cellule che accumulano al loro interno il glucocerebroside non metabolizzato per mancanza dell'enzima specifico (b-glucocerebrosidasi) nella malattia di Gaucher (1).

Le manifestazioni polmonari nella malattia di Gaucher sono considerate rare, anche se alterazioni subcliniche istopatologiche e/o della funzionalità respiratoria non lo sono altrettanto. Infatti, uno studio autoptico condotto in 127 casi di Gaucher ha rivelato alterazioni polmonari in circa un terzo di questi (2), mentre la valutazione dei test di funzionalità respiratoria eseguiti in 81 pazienti ha mostrato anomalie in 2/3 di loro (3).

Sono stati descritti tre diversi quadri anatomo-patologici di coinvolgimento polmonare da parte delle cellule di Gaucher:

- infiltrazione interstiziale con invasione degli spazi peribronchiali, perivascolari, settali e conseguente fibrosi;
- invasione degli alveoli con riduzione degli spazi aerei;
- intasamento dei capillari polmonari con sviluppo di ipertensione polmonare. Quest'ultimo rappresenta il tipo più comune di interessamento polmonare nella malattia di Gaucher.

L'ipertensione polmonare è definita come quella condizione in cui si ha un aumento delle resistenze a livello del circolo polmonare, con una dilatazione delle sezioni (atrio e ventricolo) destre del cuore nelle fasi più avanzate (4). In condizioni fisiologiche, il sangue che arriva al cuore passa dall'atrio al ventricolo destro e quindi nel circolo polmonare per essere ossigenato. Il passaggio inverso, da ventricolo ad atrio destro, è impedito dalla valvola tricuspide.

Nell'ipertensione polmonare, però, con la dilatazione delle camere cardiache destre, la tricuspide diventa incontinente e quindi si può avere un rigurgito di sangue.

Per definizione, nell'ipertensione polmonare si ha un gradiente transtricuspidale  $> 30$  mmHg, misurabile con l'ecocardiogramma.

L'ipertensione polmonare nella malattia di Gaucher (5) è un problema ancora molto dibattuto, sia per i pochi casi descritti, sia per i rapporti non troppo chiari con la terapia enzimatica sostitutiva (Ceredase/Cerezyme, Genzyme Corporation, MA, U.S.A.), che secondo i singoli casi può migliorare, stabilizzare o peggiorare il quadro (6, 7, 8, 9).

Due recenti studi (10, 11, 12) condotti in ampie casistiche (rispettivamente 263 e 122 pazienti Gaucher) hanno indagato con l'ecocardiogramma la presenza,

la severità e l'andamento dell'ipertensione polmonare. In entrambi i lavori una parte dei pazienti si sottoponeva a regolare terapia enzimatica sostitutiva, mentre l'altra non era in trattamento.

Un gradiente transtricuspidale  $> 30$  mmHg è stato ritrovato circa nel 10% dei pazienti trattati e nel 15% degli altri. Il dato più importante emerso, però, è che esistono due diverse forme di ipertensione polmonare nella malattia di Gaucher:

- una forma secondaria alla presenza delle cellule di Gaucher nel polmone. E' l'ipertensione che migliora con la terapia enzimatica sostitutiva.
- una forma primitiva, in cui non si ha infiltrazione di cellule di Gaucher nel polmone. Questa

è l'ipertensione che viene scatenata o aggravata dalla terapia enzimatica sostitutiva.

La riduzione dell'organomegalia conseguente alla terapia provoca un miglioramento della circolazione sanguigna con chiusura di alcuni shunts artero-venosi ed incremento del flusso ematico a livello polmonare (9).

I fattori di rischio finora identificati, per l'aggravamento dell'ipertensione polmonare, sono la pregressa splenectomia, il precedente trattamento con Ceredase, la severità della malattia di Gaucher.

Quali sono i sintomi dell'ipertensione polmonare ?

- I sintomi precoci, piuttosto aspecifici, sono l'iperventilazione, l'affaticamento, l'ansia, l'astenia;
- I sintomi tardivi sono invece la dispnea ed il dolore precordiale da sforzo.

Questi sintomi da interessamento polmonare sono riferiti in circa il 5% dei pazienti Gaucher.

A quali visite ed esami strumentali è opportuno sottoporsi per valutare l'eventuale interessamento polmonare?

- Visita cardiologica con eventuale elettrocardiogramma;
- Ecocardiogramma;
- RX torace / TC torace;
- Test di funzionalità respiratoria.

Ulteriori indagini utili per valutare condizioni predisponenti all'insorgenza di ipertensione polmonare sono i seguenti esami di laboratorio:

- Dosaggio dell'ACE;
- Test di coagulazione standard ed indagine molecolare degli stati ipercoagulanti (FV Leyden, Protrombina G20210A, MTHFR C6771);
- Genotipo (13).

Il trattamento dell'ipertensione polmonare nella malattia di Gaucher prevede l'impiego di diversi farmaci:

- Trattamento enzimatico sostitutivo (Cerezyme) nelle forme secondarie;
- Cardiotonici/ Diuretici;
- Anticoagulanti (eparina, coumadin) previa valutazione dell'eventuale rischio emorragico;
- Epoprostenolo (PGI<sub>2</sub>) (15).

Vengono seguiti in totale 6 pazienti affetti da malattia di Gaucher tipo I, uno di loro presenta un quadro di ipertensione polmonare.

## CONCLUSIONI

Sulla base delle conoscenze attuali si può affermare che l'ipertensione polmonare nella malattia di Gaucher è una manifestazione rara, ma è consigliabile, in ogni caso, sottoporre periodicamente i pazienti a visita cardiologia ed ecocardiogramma.

Inoltre, in caso di diagnosi d'ipertensione polmonare sarà necessario instaurare una terapia "personalizzata", che tenga conto non solo della forma d'ipertensione, ma d'ogni altra complicazione presentata dal singolo paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides, II: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221.
2. Lee RE, Yousem SA. The frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher's disease. *Lab Invest* 1988; 58: 54A.

3. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher's disease. *Eur J Respir* 1996; 9: 340.
4. Hurst JW. *The Hearsh VI editions* (1986). McGraw-Hill, Inc.
5. Pastores GM, Miller A. Pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 352 (9127): 580.
6. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111.
7. Beutler E, Kay A, Saven A et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78: 1183.
8. Pelini M, Boice D, O'Neil K et al. Glucocerebrosidase treatment of type I Gaucher disease with severe pulmonary involvement. *Ann Intern Med* 1994; 121: 196.
9. Dawson A, Elias DJ, Rubenson D et al. Hepatopulmonary syndrome complicating type I Gaucher's disease: hypoxemia improves after alglucerase therapy but pulmonary hypertension may progress. *Clin Res* 1995; 43: 277.
10. Elstein D, Klustein MW, Lahad A et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351 (9115): 1544.
11. Elstein D, Klustein MW, Abrahamov A et al. Pulmonary hypertension in untreated and treated patients with Gaucher disease. The fourth meeting of the EWGGD, Abstract book (page 20).
12. Mistry PK, Chung H, Wallenstein S et al. Pulmonary hypertension (PHT) in type I Gaucher disease (GD)- The Mount Sinai Study. The fourth meeting of the EWGGD, Abstract book (page 39),
13. Santamaria F, Parenti G, Guidi G et al. Pulmonary manifestations in Gaucher disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 985.
14. Elstein D, Zimran A, Rubin Lj. IV Epoprostenol in Gaucher's disease. *Chest* 2000; 117: 1821.
15. Zimran A, Kay A, Gelbart T et al. Gaucher disease: clinical, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71: 337.