

La complessa relazione tra genere femminile e ipertensione arteriosa polmonare

The complex relationship between female gender and pulmonary arterial hypertension

Riassunto

L'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) è una forma rara di ipertensione polmonare e comprende un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche: può essere "associata" a malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, *shunt* congeniti sistemico-polmonari e schistosomiasi oppure può manifestarsi come processo patologico "isolato" in assenza di patologie predisponenti (IAP idiopatica, ereditaria e da farmaci/tossine). In tutte queste condizioni, l'aumento della pressione polmonare è dovuto a un marcato rimodellamento proliferativo/ostruttivo intrinseco della parete dei vasi di resistenza polmonari.

I dati epidemiologici dimostrano una chiara prevalenza del genere femminile; ciò è particolarmente evidente nelle forme di IAP "isolata", mentre nelle forme "associate" il rapporto femmine/maschi risulta influenzato dalle caratteristiche epidemiologiche della patologia di base. Le principali ipotesi per giustificare l'aumento dell'incidenza di IAP nel genere femminile attribuiscono un ruolo patogenetico agli ormoni sessuali, ai meccanismi autoimmunitari e a determinanti genetici legati al cromosoma X.

La presentazione clinica ha caratteristiche simili nei due sessi, anche se l'età di esordio tende a essere più precoce nelle femmine, mentre la prognosi risulta peggiore nei maschi: queste peculiarità di genere potrebbero essere giustificate dall'influenza degli ormoni sessuali femminili che, pur favorendo lo sviluppo della malattia, potrebbero anche influenzarne favorevolmente il decorso e la risposta ai trattamenti ("estrogen paradox"). Il legame patogenetico tra gravidanza e IAP è poco chiaro; peraltro, è indiscusso che le alterazioni emodinamiche che accompagnano la gravidanza siano scarsamente tollerate in presenza di IAP giustificando la significativa incidenza di deterioramento clinico e l'elevata mortalità materna che caratterizzano le fasi più avanzate della gestazione quando si realizza il massimo aumento della volemia e della portata cardiaca.

Il ruolo dei farmaci contraccettivi orali, così come il ruolo della terapia sostitutiva ormonale post-menopausale, è tuttora controverso in quanto, anche se sussiste il sospetto di un legame patogenetico con la IAP, un'associazione formale non è mai stata documentata.

Summary

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a rare form of pulmonary hypertension and includes an heterogeneous group of clinical conditions: PAH can be associated to connective tissue disease, HIV infection, portal hypertension, congenital heart disease, schistosomiasis or, in the absence of predisposing diseases, it can be "isolated" (idiopathic, heritable and drug and toxin-induced PAH). In PAH the increase of pulmonary pressure is due to an intrinsic disease of the pulmonary resistance vessels, characterized by vascular proliferation and remodeling.

Epidemiological data show a clear preponderance of females; this is particularly evident in the "isolated" PAH forms, while in PAH associated to other diseases the gender ratio is influenced by the epidemiological features of the predisposing condition. The main hypotheses explaining the greater female incidence involve the role of sexual hormones (estrogen), autoimmunity, or an X-linked locus in disease predisposition.

Female gender is not associated with a different clinical presentation. However, the age of onset tends to be earlier in females while male patients are at greater risk of mortality despite similar therapeutic management: this could be linked to the influence of sexual hormones which could favor the development of the disease but could also have favorable effects on outcome, especially on treatment response (the "estrogen paradox"). The link between pregnancy and PAH is uncertain. However, the haemodynamic changes that occur during gestation are poorly tolerated by PAH patients: this is reflected in the timing of clinical deterioration and the increased mortality in the late stages of pregnancy when the maximum increase in blood volume and cardiac output occurs. The use of female hormones for birth control and postmenopausal replacements in PAH patients still remains controversial; in fact, even if they have been suspected to be trigger factors for PAH development, a formal association has not been documented.



Alessandra Manes (foto)

Fabio Dardi

Enrico Gotti

Massimiliano Palazzini

Nazzareno Galiè

U.O. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

Parole chiave

Iipertensione arteriosa polmonare • Genere femminile • Estrogeni • Gravidanza • Prognosi

Key words

Pulmonary arterial hypertension • Female gender • Estrogens • Pregnancy • Prognosis

Ricevuto il 5-9-2018.

Accettato il 14-9-2018.



Alessandra Manes
U.O. Cardiologia, Dipartimento
Cardio-Toraco-Vascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
S. Orsola-Malpighi
via Massarenti, 9
40138 Bologna
alessandra.manes@unibo.it

Introduzione

L'ipertensione Polmonare (IP) è una condizione fisiopatologica caratterizzata da valori di Pressione Arteriosa Polmonare media (PAPm) ≥ 25 mmHg a riposo ¹.

L'ipertensione polmonare è una condizione fisiopatologica caratterizzata da valori di pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg a riposo.

Nella realtà clinica, la presenza di IP può essere riscontrata in numerose patologie classificate in 5 gruppi principali (Tabella I): in ciascuno di questi gruppi l'IP presenta aspetti istopatologici, meccanismi patogenetici, valori di prevalenza, risvolti terapeutici e prognostici assolutamente peculiari.

In questo articolo abbiamo analizzato la correlazione tra genere femminile e Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) che rappresenta il Gruppo 1 della classificazione clinica della IP (Tabella I) e, dal punto di vista epidemiologico, costituisce la forma più rara di IP ². Solo nella IAP (Gruppo 1) l'aumento dei valori di PAPm è dovuto a un rimodellamento proliferativo che origina primitivamente nella circolazione polmonare; in tutti gli altri gruppi clinici (Gruppi 2, 3, 4, 5), l'IP rappresenta una complicanza di condizioni patologiche che originano fuori dalla circolazione polmonare (e.g. scompenso cardiaco, valvulopatie, patologie del parenchima polmonare, ostruzioni vascolari meccaniche, ecc.); pertanto, le caratteristiche epidemiologiche di queste forme di IP sono condizionate dall'epidemiologia della specifica patologia di base e l'analisi della correlazione tra genere e malattia vascolare polmonare non risulterebbe utile in questo contesto.

La IAP comprende un gruppo di condizioni patologiche clinicamente eterogenee ¹: la forma Idiopatica (IAP), la forma Ereditaria (IAPE), la IAP indotta dall'assunzione di farmaci o tossine, e la IAP Associata ad alcune condizioni cliniche predisponenti (IAPA) come le Malattie del Tessuto Connettivo (MTC), l'infezione da HIV, l'ipertensione portale, le Cardiopatie Congenite con *shunt* sistemico-polmonare (CC) e la schistosomiasi (Tabella I). Tutte queste condizioni sono caratterizzate da un identico substrato istopatologico: un processo proliferativo ed ostruttivo che coinvolge prevalentemente le arterie polmonari distali (arteriole polmonari di calibro inferiore a 500 μ m di diametro). Le lesioni proliferative interessano tutte le tonache della parete vasale e determinano una progressiva riduzione di calibro (fino all'ostruzione) del lume ³. Tale fenomeno è alla base del progressivo incremento delle Resistenze Arteriose Polmonari (RAP) e della PAP: dal punto di vista emodinamico, la IAP è caratterizzata da IP precapillare (valori di PAPm ≥ 25 mmHg e valori normali di pressione di incuneamento capillare) con RAP $> 3,0$ UR.

I dati dei principali registri nazionali europei ^{4,5} indicano che la prevalenza stimata nella popolazione generale in Europa di tutte le forme di IAP è variabile da 15 a 50

Tabella I. Classificazione clinica aggiornata della ipertensione polmonare ¹.

| |
|---|
| I - Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) |
| 1.1 Idiopatica |
| 1.2 Ereditaria |
| 1.2.1 Mutazione del gene <i>BMPR2</i> |
| 1.2.2 Altre mutazioni |
| 1.3 Indotta da farmaci e tossine |
| 1.4 Associata a (IAPA) |
| 1.4.1 Malattie del tessuto connettivo |
| 1.4.2 Infezione da HIV |
| 1.4.3 Ipertensione portale |
| 1.4.4 Cardiopatie congenite |
| 1.4.5 Schistosomiasi |
| I' - Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare |
| 1'.1 Idiopatica |
| 1'.2 Ereditaria |
| 1'.2.1 Mutazione del gene <i>EIF2AK4</i> |
| 1'.2.2 Altre mutazioni |
| 1'.3 Indotta da farmaci, tossine e radiazioni |
| 1'.4 Associata a: |
| 1'.4.1 Malattie del tessuto connettivo |
| 1'.4.2 Infezione da HIV |
| I'' - Ipertensione polmonare persistente del neonato |
| II - Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro |
| 2.1 Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro |
| 2.2 Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro |
| 2.3 Patologie delle valvole |
| 2.4 Ostruzioni congenite/acquisite del tratto di efflusso/afflusso del cuore sinistro e cardiomiopatie congenite |
| 2.5 Stenosi congenite/acquisite delle vene polmonari |
| III - Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia |
| 3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva |
| 3.2 Malattie interstiziali polmonari |
| 3.3 Patologie polmonari con <i>pattern</i> misto ostruttivo e restrittivo |
| 3.4 Disturbi della ventilazione durante il sonno |
| 3.5 Ipoventilazione alveolare |
| 3.6 Esposizione cronica ad elevate altitudini |
| 3.7 Anomalie dello sviluppo |
| IV - Cuore polmonare cronico tromboembolico e altre patologie ostruttive delle arterie polmonari |
| 4.1 Cuore polmonare cronico tromboembolico |
| 4.2 Altre patologie ostruttive delle arterie polmonari |
| 4.2.1 Angiosarcoma |
| 4.2.2 Altri tumori intravascolari |
| 4.2.3 Arteriti |
| 4.2.4 Stenosi congenite delle arterie polmonari |
| 4.2.5 Parassiti (idatidosi) |
| V - Ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali |
| 5.1 Patologie ematologiche: anemia emolitica cronica, disturbi mieloproliferativi, splenectomia |
| 5.2 Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi |
| 5.3 Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee |
| 5.4 Altro: microangiopatia polmonare trombotica a patogenesi neoplastica, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica (con/senza dialisi), ipertensione polmonare segmentaria |

BMPR2: recettore di tipo II della *Bone Morphogenetic Protein*; *EIF2AK4*: *Eukaryotic translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 4*; HIV: virus dell'immunodeficienza acquisita umana; IAP: Ipertensione Arteriosa Polmonare

Tabella II. Caratteristiche demografiche dei pazienti affetti da IAP secondo i principali Registri Nazionali/Internazionali.

| Registro | | Francese ^{4*} | Scozzese ^{5*} | NIH ^{7*} | Reveal adulti ^{8*} | Reveal pediatrico ^{9*} | Compera ^{6*} | UniBO ^{**} |
|----------------|------------|------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------|
| • Pazienti (n) | | 674 | 374 | 187 | 2.525 | 216 | 1.283 | 1.212 |
| • Età (anni) | Media ± ds | 50 ± 15 | 52 ± 12 | 36 ± 15 | 53 ± 14 | 7 (mediana) | 68 (mediana) | 46 ± 21 |
| | Range | 18-85° | 16-65 [§] | 1-81 | 19-75 [#] | 3 mesi-18 anni | / | 1-85 |
| • Femmine (%) | | 65 | 70 | 64 | 80 | 64 | 64 | 64 |

* Registro multicentrico; ** Registro monocentrico (UniBO: centro per lo studio e trattamento dell'ipertensione polmonare dell'Università di Bologna analizzato al 31 Dicembre 2017); ° criterio di inclusione nel Registro: età ≥ 18 anni; § criterio di inclusione nel Registro: età compresa tra 16 e 65 anni.

età > 75 anni nel 4,1% dei pazienti.

casi per milione di abitanti. La malattia può presentarsi in tutte le decadi con un'età media al momento della diagnosi di circa 50 anni. Il genere femminile sembrerebbe rappresentare il fattore di rischio epidemiologico più importante per lo sviluppo della malattia: in effetti, l'analisi dei dati dei principali registri internazionali multicentrici sia europei (Compera ⁶, Francese ⁴ e Scozzese⁵) sia statunitensi (*National Institutes of Health Registry*, NIH ⁷ e *Reveal* ^{8,9}) e l'esperienza del Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna confermano una netta prevalenza dei pazienti di genere femminile evidente in tutti i tipi di IAP con un rapporto femmine:maschi complessivo superiore a 3:1 (Tabella II).

Esiste una netta prevalenza dei pazienti di genere femminile evidente in tutti i tipi di IAP con un rapporto femmine:maschi complessivo superiore a 3:1.

Anche se la IAP è una patologia che origina primitivamente nelle strutture vascolari polmonari, i sintomi, il profilo emodinamico e la prognosi sono strettamente legati alla complessa interazione fisiopatologica tra la progressione delle ostruzioni vascolari e la capacità del ventricolo destro di compensare all'aumento del postcarico ¹⁰. In assenza di trattamento la prognosi della malattia è estremamente severa: nella metà degli anni '80, ossia prima della disponibilità dei farmaci specifici, la sopravvivenza media dei pazienti con IAPI era di 2,8 anni dal momento della diagnosi ¹¹. I nuovi trattamenti specifici per la IAP hanno determinato un significativo miglioramento dei sintomi e della capacità funzionale ¹² e i risultati di una metanalisi che ha incluso tutti gli studi clinici controllati condotti dal 1990 al 2008 nei pazienti affetti da IAP suggeriscono che la terapia specifica è in grado di determinare anche un significativo miglioramento della prognosi a breve termine (riduzione della mortalità del 43% nei primi tre mesi di trattamento) ^{13,14}. Inoltre, nei più recenti *trial* clinici controllati è stato documentato che l'attuale strategia terapeutica è in grado di determinare una significativa riduzione della morbi-mortalità a lungo termine ¹⁵⁻¹⁸. Tuttavia, nonostante i riconosciuti progressi in ambito terapeutico, non esiste ancora una cura per questa severa patologia.

Genere e incidenza di ipertensione arteriosa polmonare

Iipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ipertensione arteriosa polmonare ereditaria, ipertensione arteriosa polmonare indotta dall'assunzione di farmaci e/o tossine

La IAPI, la IAPE e la IAP indotta dall'assunzione di farmaci e tossine sono caratterizzate dalla presenza di IAP in assenza di altre patologie predisponenti ("IAP clinicamente isolata"). In queste condizioni è tipicamente presente una netta prevalenza del genere femminile che, nonostante fosse da sempre riconosciuta, è stata per la prima volta documentata nel 1987 in un ampio registro statunitense (*NIH Registry*) che riportava un rapporto femmine/maschi pari a 1,7:1 ⁷. Attualmente, i dati dei principali registri confermano la prevalenza del genere femminile (Tabella III e Tabella IV), ma l'esatto rapporto tra i generi non è noto né sono state completamente chiarite le motivazioni patogenetiche.

Iipertensione arteriosa polmonare idiopatica

Per le sue caratteristiche epidemiologiche la IAPI viene comunemente considerata una malattia delle giovani donne. In effetti, nei soggetti in età pediatrica affetti da IAPI il rapporto femmine/maschi è circa 1:1 ¹⁹, mentre la predisposizione femminile si manifesta con maggior evidenza dopo lo sviluppo sessuale e, nell'età adulta, il rapporto femmine/maschi varia da 1,3:1 a 1,6:1 (Tabella III e Tabella IV).

Le principali ipotesi per giustificare la prevalenza del genere femminile sono le seguenti:

- effetto deleterio degli estrogeni sulla circolazione polmonare che favorisce lo sviluppo della IAP; in particolare, gli estrogeni possiedono attività genotossica ²², sono in grado di promuovere la proliferazione cellulare e possiedono una capacità di vasodilatazione polmonare dipendente dalla nitrossido-sintetasi endoteliale la cui funzione è ridotta nella IAP ²³;

Tabella III. Prevalenza del genere femminile nei pazienti adulti con IAPI, IAPE e IAP da anoressizzanti documentata nei principali Registri e nelle maggiori casistiche.

| Fonte | Rapporto F/M (% femmine) | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|
| | IAPI | IAPE | IAP da anoressizzanti |
| • Registro Francese ⁴ | 1,6:1 (62,1%) | 2,2:1 (69,2%) | 14,8:1 (93,7%) |
| • Registro Scozzese ⁵ | 1,7:1 (62,3%) | | - |
| • Registro Compera ⁶ | 1,8:1 | | |
| • Registro NIH ^{7*} | 1,7:1 (63,0%) | | |
| • Registro <i>Reveal</i> ⁸ | 4,1:1 (80,3%) | | 5,3:1 (84,3%) |
| • Casistica Loyd ²⁰ | - | 2,7:1 (76%) | - |
| • Studio IPPHS ²¹ | - | - | 2,3:1 (69,5%) |

F/M: Femmine/Maschi; IAPI: Iperensione Arteriosa Polmonare Idiopatica; IAPE: Iperensione Arteriosa Polmonare Ereditaria; IAP: Iperensione Arteriosa Polmonare; NIH: *National Institute of Health*; IPPHS: *International Primary Hypertension Study Group*. * IAPI: 89%; IAPE: 6%; 5%: IAP da anoressizzanti

Tabella IV. Prevalenza del genere e rapporto tra i generi in una casistica di 529 pazienti affetti da IAPI, IAPE e IAP da anoressizzanti seguiti presso il Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna.

| Casistica UniBO | IAPI | IAPE | IAP da anoressizzanti | Totale |
|------------------|-----------|----------|-----------------------|-----------|
| • Totale (n) | 429 | 85 | 15 | 529 |
| • Femmine: n (%) | 244 (57%) | 60 (71%) | 12 (80%) | 316 (60%) |
| • Maschi: n (%) | 185 (43%) | 25 (29%) | 3 (20%) | 213 (40%) |
| • Rapporto F/M | 1,3:1 | 2,5:1 | 4:1 | 1,8:1 |

IAPI: ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; IAPE: ipertensione arteriosa polmonare ereditaria; IAP: ipertensione arteriosa polmonare

- presenza di determinanti genetici in grado di favorire l'espressione fenotipica della malattia (geni modificatori legati al cromosoma X o geni coinvolti nel metabolismo degli ormoni sessuali);
- contributo dei meccanismi autoimmunitari che caratterizzano prevalentemente la popolazione femminile e che hanno un ruolo ben riconosciuto nella patogenesi della IAP^{10,24}.

Le principali ipotesi per giustificare la prevalenza del genere femminile sono: effetto deleterio degli estrogeni sulla circolazione polmonare, presenza di determinanti genetici e meccanismi autoimmunitari.

Analizzando i dati dei registri Nazionali/Internazionali (Tabella III) è possibile notare marcate differenze nei valori di prevalenza del genere femminile (rapporto femmine maschi variabile da 1,6:1 a 4,1:1); in particolare, nel registro *Reveal* la prevalenza del genere femminile appare significativamente più elevata (80,3%) rispetto a quella documentata nelle altre casistiche. Le ragioni di una differenza così eclatante non sono chiare, ma sono verosimilmente da attribuire a molteplici elementi: diversità dei criteri di inclusione nei registri, differenze tra i generi su base culturale e razziale che possono influenzare la presentazione della malattia e la strategia terapeutica, fattori legati allo stile di vita e/o esposizione a farmaci correlati con lo sviluppo della malattia; inoltre, i valori di prevalenza riportati in tabella riguardanti il registro *Reveal* includono anche le forme di IAPE che sono caratterizzate da un rapporto femmine/maschi più elevato rispetto alla IAPI. Un'altra pecu-

liarità epidemiologica emerge analizzando i dati relativi all'esperienza del Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna (Tabella IV e Tabella V) che documentano una percentuale di femmine significativamente più elevata tra i pazienti "Responder" al test acuto di vasoreattività polmonare rispetto ai "non-Responder". Complessivamente i "Responder" rappresentano una esigua percentuale dei pazienti affetti da IAPI (circa 5-10%) e, se adeguatamente trattati, sono caratterizzati da una prognosi estremamente favorevole²⁵.

Iperensione arteriosa polmonare ereditaria

La prevalenza del genere femminile è più evidente nella IAPE rispetto alla IAPI: i dati disponibili indicano che nella forma ereditaria il rapporto femmine/maschi varia da 2,2:1⁴ a 2,7:1²⁰ e nella esperienza personale del Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna è pari a 2,5:1 (Tabella III e Tabella IV).

Tabella V. Prevalenza del genere e rapporto tra i generi in una casistica di 429 pazienti affetti da IAPI seguiti presso il Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna in base alla presenza di vasoreattività polmonare (vedi testo).

| Casistica UniBO | IAPI-nR | IAPI-R |
|------------------|-----------|----------|
| • Totale (n) | 368 | 61 |
| • Femmine: n (%) | 192 (52%) | 52 (85%) |
| • Maschi: n (%) | 176 (48%) | 9 (15%) |
| • Rapporto F/M | 1,1:1 | 5,8:1 |

IAPI: Iperensione Arteriosa Polmonare Idiopatica; -nR: *non Responder* al test acuto di vasoreattività polmonare; -R: *Responder* al test acuto di vasoreattività polmonare

La possibilità di trasmissione genetica della IAP è dovuta prevalentemente alla presenza di mutazioni a carico del gene *BMPR2* (localizzato sul cromosoma 2, 2q33) ^{26 27}.

La possibilità di trasmissione genetica della IAP è dovuta prevalentemente alla presenza di mutazioni a carico del gene *BMPR2*.

La malattia è trasmessa con modalità autosomica dominante ed è caratterizzata da penetranza incompleta (complessivamente, circa 30% dei portatori del gene mutato svilupperanno la malattia); la trasmissione padre-figlio osservata in numerose famiglie ²⁸ ha permesso di escludere che si tratti di un disordine dominante legato al cromosoma X.

La prevalenza più elevata di soggetti di genere femminile nella IAP rispetto alla IAPI sembrerebbe legata a diversi fattori:

- percentuale di femmine significativamente più elevata alla nascita (57%) tra i figli di soggetti portatori del gene *BMPR2*; tale fenomeno potrebbe essere legato alla influenza del gene *BMPR2* sulla efficienza dei gameti maschili Y e/o alla perdita spontanea selettiva di feti maschi portatori del gene mutato ²⁰.
- Maggior penetranza delle mutazioni del gene *BMPR2* nel genere femminile: dati recenti stimano che, tra i soggetti portatori del gene mutato, la malattia si manifesta approssimativamente nel 14% dei maschi e nel 42% delle femmine ^{29 30}. Ciò suggerisce la possibilità che determinanti epigenetici (*trigger* esogeni o fattori costituzionali) o determinanti genetici addizionali (geni modificatori e/o polimorfismi di geni coinvolti nel metabolismo degli ormoni sessuali), siano implicati nel determinare lo sviluppo e le modalità di presentazione clinica della IAP nei portatori di mutazioni del gene *BMPR2*. Un ruolo rilevante sembrerebbe essere svolto dagli ormoni sessuali ²²: modelli sperimentali di IP e casistiche nell'uomo indicano che gli estrogeni possono modulare il rischio di sviluppare la malattia in soggetti suscettibili; in particolare, in letteratura sono descritti casi di portatori sani della mutazione del gene *BMPR2* che hanno sviluppato la malattia dopo esposizione alla terapia sostitutiva ormonale ³¹. È stato documentato che l'attività del gene *CYP1B1* (codificante per il principale enzima coinvolto nel metabolismo degli estrogeni) è in grado di influenzare l'espressione fenotipica della IAP ³²: nei soggetti di sesso femminile portatori della mutazione, il genotipo N/N del gene *CYP1B1* determina una penetranza della malattia quattro volte più elevata rispetto al genotipo N/S o S/S ($p < 0,005$); ciò concorda con l'evidenza che il polimorfismo N/N è associato ad una maggior concentrazione relativa di 16 α -idrossiestrone, un metabolita estrogenico con una più elevata attività mitogenica e genotossica ^{33 34}. Gli estrogeni sono in grado di interferire

direttamente con il *pathway* BMP inibendo la cascata di segnale del recettore *BMPR2* ³⁵ verosimilmente attraverso il legame diretto con il promoter del gene ³⁶; la ridotta espressione del gene *BMPR2* favorisce la proliferazione delle cellule in coltura e potrebbe contribuire all'aumento della prevalenza della IAP nel genere femminile.

Iperensione arteriosa polmonare indotta dall'assunzione di farmaci e/o tossine

Nell'ambito dei vari sottotipi di IAP la percentuale in assoluto più elevata di soggetti di genere femminile è stata documentata nella IAP indotta da anoressizzanti orali e ciò è verosimilmente correlato all'utilizzo di questi farmaci significativamente più elevato nella popolazione femminile.

Nell'ambito dei vari sottotipi di IAP la percentuale in assoluto più elevata di soggetti di genere femminile è stata documentata nella IAP indotta da anoressizzanti orali.

La dexfenfluramina, il principale principio coinvolto, veniva diffusamente utilizzato per il trattamento dell'obesità negli anni '90; uno studio epidemiologico internazionale (IPPHS) documentò un'incidenza di IAP 30 volte superiore nei soggetti che avevano assunto derivati della fenfluramina rispetto alla popolazione generale ²¹ e il 69,5% dei pazienti che sviluppavano la malattia era di sesso femminile. I dati del registro francese ⁴ hanno confermato l'elevata prevalenza di femmine (93,7%) in questa forma di IAP (Tabella III), dato osservato anche nella nostra esperienza (Tabella IV).

Forme associate di ipertensione arteriosa polmonare (IAPA)

I dati dei principali registri nazionali (Tabella VI) documentano che, tra le principali forme di IAPA, la prevalenza del genere femminile è presente nelle CC ed è particolarmente evidente nelle MTC, mentre nei pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare (IAP-Po) e infezione da HIV vi è una lieve prevalenza del genere maschile. È possibile fare alcune considerazioni epidemiologiche in merito alle principali forme di IAPA.

- La popolazione di pazienti affetti da IAP-MTC è caratterizzata da una percentuale di soggetti di genere femminile nettamente più elevata rispetto alle altre forme di IAPA e alla IAPI (Tabella VII): ciò è presumibilmente legato alle peculiarità epidemiologiche delle malattie a patogenesi autoimmune che sono tipicamente più frequenti nella popolazione femminile ³⁷. I dati della casistica del Centro di Bologna documentano che la sclerodermia è la principale condizione clinica associata a IAP tra le MTC (83%) e confermano una marcata prevalenza del genere femminile (> 80%) in tutti i principali tipi di MTC (Tabella VIII).

Tabella VI. Prevalenza del genere femminile nei pazienti adulti con IAPA documentata nei principali Registri.

| Fonte | Femmine (%) | | | |
|---------------------------------------|-------------|--------|--------|----------|
| | IAP-MTC | IAP-CC | IAP-Po | IAP- HIV |
| • Registro Francese ⁴ | 79,6 | 67,1 | 40,0 | 45,3 |
| • Registro Scozzese ⁵ | 82,9 | 68,0 | - | - |
| • Registro <i>Reveal</i> ⁸ | 90,1 | 73,6 | 50,0 | - |

IAP-MTC: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a Malattie del Tessuto Connettivo; IAP-CC: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a Cardiopatie Congenite; IAP-Po: Iperensione Porto-polmonare; IAP-HIV: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a infezione da virus HIV.

Tabella VII. Analisi del genere e rapporto tra i generi in una casistica di 683 pazienti affetti da IAPA (gruppo complessivo e principali sottogruppi) seguiti presso il centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna.

| Casistica UniBO | IAPA (tot) | IAP-MTC | IAP-CC | IAP-Po | IAP-HIV |
|------------------|------------|----------|----------|---------|---------|
| • Totale (n) | 683 | 246 | 241 | 134 | 62 |
| • Femmine: n (%) | 457 (67) | 218 (89) | 151 (63) | 58 (43) | 30 (48) |
| • Maschi: n (%) | 226 (33) | 28 (11) | 90 (37) | 76 (57) | 32 (52) |
| • Rapporto F/M | 2,0:1 | 7,8:1 | 1,7:1 | 0,8:1 | 0,9:1 |

IAPA: Iperensione Arteriosa Polmonare Associata; IAP-MTC: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a Malattie del Tessuto Connettivo; IAP-CC: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a Cardiopatie Congenite; IAP-Po: Iperensione Porto-polmonare; IAP-HIV: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a infezione da virus HIV.

- A differenza delle altre forme di IAP, la IAP-Po e la IAP-HIV sono caratterizzate da una lieve prevalenza del genere maschile (Tabella VI e Tabella VII). Tuttavia, è necessario tenere in considerazione che sia l'infezione da HIV sia le principali patologie epatiche complicate da ipertensione portale sono significativamente più frequenti nei maschi rispetto alle femmine ^{38,39}. Pertanto, data la netta prevalenza maschile nella popolazione generale affetta da infezione da HIV e cirrosi epatica e la lieve prevalenza che invece si osserva nella IAP associata a queste due condizioni, è lecito ipotizzare che il genere femminile possa rappresentare comunque un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IAP anche nei pazienti affetti da HIV e da ipertensione portale. Uno studio caso-controllo multicentrico condotto in pazienti affetti da ipertensione portale (con o senza patologia epatica intrinseca) ha documentato che il sesso femminile e la presenza di epatite autoimmune sono associati a un aumentato rischio di sviluppare IAP-Po ³⁹; tali risultati suggeriscono che fattori ormonali e immunologici (autoimmuni) potrebbero contribuire alla patogenesi della IAP nel contesto dell'ipertensione portale (come documentato nella IAPI).

Aspetti clinici e prognostici in base al genere

La presentazione clinica della malattia ha caratteristiche simili nei maschi e nelle femmine: la sintomatologia è generalmente severa al momento della diagnosi (classe funzionale NYHA III e IV nel 75% dei casi) e il sintomo principale all'esordio è rappresentato dalla dispnea da sforzo ⁴.

La presentazione clinica della malattia ha caratteristiche simili nei maschi e nelle femmine: la sintomatologia è generalmente severa al momento della diagnosi e il sintomo principale all'esordio è rappresentato dalla dispnea da sforzo.

Dall'analisi dei principali registri ^{4,7-9} emerge che l'età di esordio della malattia tende a essere più precoce nel genere femminile e ciò è maggiormente evidente nella IAPI; inoltre, il rapporto femmine/maschi aumenta significativamente dopo lo sviluppo sessuale e frequentemente nella popolazione femminile la prima

Tabella VIII. Prevalenza del genere e rapporto tra i generi nei principali tipi di MTC in una casistica di 246 pazienti affetti da IAP-MTC seguiti presso il Centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna.

| IAP-MTC | Sclerodermia | LES | Connettivite indifferenziata | Altro* |
|------------------|--------------|---------|------------------------------|---------|
| | (83%) | (5%) | (5%) | (7%) |
| • Totale (n) | 204 | 13 | 13 | 16 |
| • Femmine: n (%) | 183 (90) | 11 (84) | 10 (77) | 14 (88) |
| • Maschi: n (%) | 21 (10) | 2 (16%) | 3 (23) | 2 (12%) |
| • Rapporto F/M | 8,7:1 | 5,5:1 | 3,3:1 | 7:1 |

IAP-MTC: Iperensione Arteriosa Polmonare associata a Malattie del Tessuto Connettivo; LES: Lupus Eritematoso Sistemico; *Altro: sindrome di Sjogren: 5 pazienti; artrite reumatoide: 2 pazienti.

manifestazione clinica della malattia si verifica nel contesto di una gravidanza⁴⁰⁻⁴⁴. Tutte queste osservazioni contribuiscono a sottolineare il potenziale ruolo dei fattori sessuali (ormonali o genetici) nel favorire l'espressione fenotipica della malattia. La prognosi della IAP risulta significativamente legata alla sua etiologia e a numerose variabili cliniche ed emodinamiche^{1 45}, ma risulta anche condizionata dal sesso del paziente: dati desunti da studi prospettici e dai registri documentano che i soggetti di sesso maschile sono caratterizzati da un rischio di mortalità a lungo termine significativamente più elevato rispetto ai soggetti di sesso femminile^{4 6 9 46}. Le ragioni alla base di questa differenza non sono note, ma è possibile avanzare alcune ipotesi speculative:

- presenza di eterogeneità tra i due sessi nella risposta alla terapia; i *trial* clinici controllati che hanno documentato l'efficacia dei nuovi trattamenti per la IAP hanno coinvolto prevalentemente soggetti di genere femminile (77% di femmine su un totale di 3.199 pazienti arruolati in 23 studi)¹³; pertanto, si potrebbe arguire che l'effetto favorevole dei trattamenti documentato in questi studi potrebbe non essere rilevante nel genere maschile. Tale ipotesi risulterebbe avvalorata dall'analisi complessiva di 7 *trial* clinici controllati condotti con antagonisti recettoriali dell'endotelina che documenta una risposta clinica più soddisfacente nel genere femminile⁴⁷. Nonostante ciò, va sottolineato che nei singoli *trial* clinici controllati non è mai stata documentata un'interazione statisticamente significativa tra genere ed *end point* principale per la valutazione di efficacia.
- Impatto favorevole degli estrogeni sul decorso a lungo termine della malattia: gli ormoni sessuali femminili, che sembrerebbero influire negativamente sulla circolazione polmonare favorendo lo sviluppo della IAP, esercitano anche potenziali effetti favorevoli sulla *performance* del ventricolo destro⁴⁸⁻⁵⁰ che rappresenta il principale determinante prognostico nei pazienti affetti da IAP⁵¹ (fenomeno noto come "estrogen paradox")⁵².

Influenze ormonali

Le influenze ormonali sembrerebbero svolgere un ruolo chiave sullo sviluppo e sull'espressione fenotipica della IAP⁵²; i dati epidemiologici indicano un aumento di incidenza di malattia nel genere femminile dopo la pubertà e nel contesto della gravidanza⁴⁰⁻⁴² e anche l'esposizione farmacologica agli estrogeni è stata correlata allo sviluppo di IAP^{30 53 54}. Nonostante ciò, gli esatti meccanismi patogenetici responsabili dell'aumento dell'incidenza di IAP nelle donne non sono noti e, anche se i dati sperimentali indicano che le influenze ormonali sulla circolazione polmonare sembrerebbero rilevanti, mancano prove chiare e conclusive che dimostrino la correlazione certa tra ormoni femminili e IAP²⁰.

Gravidanza

Numerosi report in letteratura descrivono l'esordio della IAP durante la gravidanza o subito dopo il parto^{40 42 43}; inoltre, in presenza di IAP riconosciuta, la gravidanza è associata ad una significativa incidenza di deterioramento clinico e ad una mortalità materna e fetale estremamente elevata^{41 44}. Per tale ragione, le attuali linee guida internazionali raccomandano che le pazienti affette da IAP evitino la gravidanza e, qualora si verifichi tale evenienza, suggeriscono di considerarne seriamente l'interruzione precoce¹. Nei casi in cui venga deciso di portare a termine la gravidanza, o qualora l'IAP venga diagnosticata nelle fasi avanzate, è necessario un *follow-up* molto stretto finalizzato a identificare precocemente segni di deterioramento e a definire il *timing* ottimale e la tipologia del parto (taglio cesareo vs parto vaginale). Per tali ragioni, la gestione adeguata di una donna gravida affetta da IAP richiede un'intensa collaborazione multidisciplinare che deve coinvolgere ginecologi e ostetrici, anestesisti e specialisti dedicati alla IP e dovrebbe essere preferibilmente coordinata da un centro di riferimento per la IP.

È difficile definire con chiarezza se realmente la gravidanza e le alterazioni ormonali ad essa correlate debbano essere considerate fattori causali oppure se le modificazioni emodinamiche siano responsabili di slatentizzare una malattia già presente.

Nonostante le casistiche e i numerosi *case report* suggeriscano una correlazione tra gravidanza e sviluppo di IAP, il nesso tra queste due condizioni non è chiaro. In considerazione della presentazione clinica frequentemente ambigua e insidiosa della IAP, è difficile definire con chiarezza se realmente la gravidanza e le alterazioni ormonali ad essa correlate debbano essere considerate fattori causali oppure se le modificazioni emodinamiche siano responsabili di slatentizzare una malattia già presente, ma in fase pre-clinica. Infatti, la gravidanza e il parto determinano un significativo aumento del lavoro dei sistemi cardiocircolatorio e respiratorio che risulta scarsamente tollerato in presenza di IAP^{41 44}. È importante sottolineare come nelle pazienti affette da IAP il deterioramento delle condizioni emodinamiche (e l'aumento di mortalità) si verificano tipicamente a partire dalla 24^a settimana (oltre che al momento del parto) quando si realizza il massimo incremento del volume ematico: infatti, mentre in condizioni normali l'aumento della volemia è associato ad una progressiva vasodilatazione sistemica e polmonare, in presenza di IAP le RAP sono fisse e permangono elevate e anche la capacità di reclutamento vascolare polmonare è compromessa; pertanto, l'aumento del volume ematico totale determina un significativo sovraccarico di volume del ventricolo destro che si associa al sovraccarico di pressione preesistente con conseguen-

te disfunzione ventricolare destra progressiva e spesso refrattaria ai trattamenti. Nelle pazienti affette da CC, la riduzione delle resistenze arteriose sistemiche indotta dalla gravidanza può aumentare lo *shunt* destro-sinistro, ridurre il flusso polmonare e peggiorare l'ipossimemia e ciò può accentuare la vasocostrizione polmonare e determinare un progressivo deterioramento emodinamico⁵⁵. Un altro momento caratterizzato da un rischio di mortalità elevato è rappresentato dal travaglio⁵⁶ in quanto la risposta simpatica al dolore e allo stress determina un incremento della frequenza cardiaca e la portata cardiaca aumenta ulteriormente (fino al 50%), soprattutto durante le contrazioni uterine che contribuiscono ad aumentare la volemia di circa 300-500 mL; nell'immediato postpartum, a causa della decompressione aorto-cavale e delle ulteriori contrazioni dell'utero, fino a 1 litro di sangue placentare può raggiungere la circolazione materna (autotrasfusione placentare): il volume ematico intratoracico aumenta acutamente e la portata cardiaca può aumentare dell'80% rispetto ai valori pre-termine. Il rischio di deterioramento emodinamico si mantiene elevato anche successivamente e, infatti, la maggior parte dei decessi materni si verifica tra il secondo e il trentesimo giorno dopo il parto⁴³, prevalentemente a causa di scompenso ventricolare destro intrattabile. Gli elementi che contribuiscono allo scompenso destro includono l'autotrasfusione placentare (che determina un sovraccarico acuto di volume), effetti emodinamici sfavorevoli dell'ossitocina, aumento acuto delle resistenze arteriose polmonari, nuovi eventi tromboembolici. Le attuali raccomandazioni sottolineano l'importanza di mantenere un accurato monitoraggio materno, preferibilmente in una terapia intensiva, per le prime 72 ore dopo il parto⁵⁷.

Contraccettivi orali e terapia sostitutiva ormonale

Numerosi *case report* e piccole casistiche hanno descritto lo sviluppo di IAP in donne con una storia di assunzione di farmaci contraccettivi o di terapia sostitutiva ormonale^{30 53 54}. Tuttavia, dato il diffuso utilizzo di tali farmaci nella popolazione generale è difficile escludere con certezza che l'associazione con la IAP non sia meramente occasionale e, nelle attuali linee guida, tali terapie non sono state annoverate tra i fattori di rischio rilevanti per lo sviluppo di IAP¹.

Nonostante ciò, non è possibile escludere che la somministrazione esogena di ormoni sessuali femminili possa rappresentare un fattore *trigger* in alcune specifiche forme di IAP: vi sono segnalazioni in letteratura che suggeriscono che la terapia ormonale sostitutiva possa favorire lo sviluppo della malattia in donne sane portatrici di mutazione del gene *BMPPR2*³⁰.

Le mutazioni del gene *BMPPR2* attualmente individuate inducono alterazioni strutturali e/o comportano una riduzione nella attività funzionale della proteina recettoriale matura, meccanismo noto come aploinsufficienza⁵⁸; inoltre, dati nell'uomo e studi animali documentano che gli estrogeni determinano una ridotta trascrizione del gene *BMPPR2*³⁵: è pertanto possibile che nei soggetti

portatori del gene mutato, caratterizzato per sé da ridotta funzione ("first hit"), l'ulteriore effetto inibitorio degli estrogeni possa rappresentare un "second hit" e determinare l'espressione clinica della malattia.

Non è possibile escludere che la somministrazione esogena di ormoni sessuali femminili possa rappresentare un fattore *trigger* in alcune specifiche forme di IAP.

Un'altra possibile spiegazione per giustificare il potenziale ruolo degli estrogeni nel favorire lo sviluppo della IAP nei portatori del gene mutato è rappresentata dal loro effetto procoagulante: i fenomeni di trombosi intravascolare potrebbero rappresentare il meccanismo alla base della progressione del rimodellamento ostruttivo a livello del microcircolo polmonare in queste pazienti.

Queste considerazioni suggeriscono l'opportunità di riconsiderare la terapia ormonale estrogenica (o estro-progestinica) come un potenziale fattore di rischio almeno nelle pazienti con una riconosciuta predisposizione genetica per lo sviluppo di IAP. Nel centro dedicato allo studio e trattamento dell'IP dell'Università di Bologna l'utilizzo di questi trattamenti viene sconsigliato, a scopo prudenziale, anche nelle altre forme di IAP. In casi selezionati, a scopo di contraccezione, vengono prescritti preparati contenenti esclusivamente progesterone (e.g. desogestrel) che, non determinando un aumento del rischio di trombosi⁵⁹, sono considerati più sicuri degli estrogeni in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, non tutti gli esperti condividono il giudizio negativo sulla contraccezione estro-progestinica e, dato che non è stato provato un chiaro legame etiopatogenetico tra IAP e terapia ormonale (sia a scopo di contraccezione sia di tipo sostitutivo postmenopausale), le formulazioni a ridotto contenuto di estrogeni vengono considerate "accettabili" in alcuni centri, soprattutto nei soggetti che ricevono una concomitante terapia anticoagulante orale. Va comunque segnalato che il trattamento con bosentan, un antagonista dei recettori dell'endotelina-1, può diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali a causa di un effetto di induzione del citocromo p450 implicato nel metabolismo di tali farmaci.

Conclusioni

L'IAP è una condizione clinica rara, con una prognosi severa, caratterizzata da una netta prevalenza del genere femminile. Gli esatti meccanismi patogenetici responsabili della maggior prevalenza del genere femminile nella IAP non sono noti: le principali ipotesi patogenetiche attribuiscono un ruolo agli ormoni sessuali (estrogeni), ai meccanismi autoimmunitari e alla presenza di addizionali determinanti genetici che possono favorire l'espressione fenotipica della malattia.

Nonostante venga attribuito agli ormoni sessuali femminili un potenziale ruolo nella patogenesi della

IAP, il rischio di mortalità risulta significativamente più elevato nel genere maschile lasciando presupporre un effetto "protettivo" degli estrogeni sull'evoluzione della malattia (fenomeno noto come "estrogen paradox").

I progressi in campo terapeutico hanno determinato un significativo miglioramento della prognosi e della qualità di vita dei pazienti affetti da IAP con conseguente aumento del numero di donne in grado di considerare la possibilità di una gravidanza.

I considerevoli progressi in campo terapeutico ottenuti negli ultimi anni hanno determinato un significativo miglioramento della prognosi e della qualità di vita dei pazienti affetti da IAP con conseguente aumento del numero di donne in età fertile in grado di considerare la possibilità di una gravidanza. Tuttavia, la gravidanza nelle pazienti affette da IAP è associata con un elevato rischio di morbi-mortalità materna; inoltre, frequentemente l'esordio della IAP si verifica durante la gravidanza o subito dopo il parto. Non è chiaro se la gravidanza costituisca un fattore *trigger* per lo sviluppo/aggravamento della malattia o se rappresenti un evento indipendente che, per l'impegno emodinamico cardiopolmonare che determina, è in grado di slantizzare una malattia preesistente ma subclinica o determinare la progressione di una IAP già nota. È certo che attualmente la gravidanza viene fortemente sconsigliata nelle pazienti affette da IAP e va discussa la opportunità di un'eventuale interruzione precoce. Le pazienti che decidono di portare avanti la gravidanza dovrebbero essere trattate in centri esperti nella gestione della IAP; inoltre, dovrebbe essere pianificato un parto in elezione ed è indispensabile una stretta collaborazione tra il team ostetrico e gli specialisti dedicati alla IAP.

Il ruolo dei farmaci contraccettivi orali per la prevenzione delle gravidanze, così come il ruolo della terapia sostitutiva ormonale post-menopausale, è tuttora controverso in quanto, anche se sussiste il sospetto di un legame patogenetico con la IAP, un'associazione formale, basata su studi caso-controllo, non è mai stata documentata.

Bibliografia

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A713.
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12, Supplement 1):S25-32.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129:57-65.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-87.
- Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. *Chest* 2011;139:128-37.
- Palazzini M, Manes A, Negro L, et al. L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte I: Patobiologia, fisiopatologia, aspetti clinici e diagnostici. *G Ital Cardiol* 2009;10:271-300.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- Manes A, Marinelli A, Palazzini M, et al. L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte II: Terapia medica e chirurgica. *G Ital Cardiol* 2009;10:366-81.
- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
- Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080-6.
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:405.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-33.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2013;369:809-18.
- Galie N, Barbera JA, Frost A, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015;373:834-44.
- Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term PAH disease management. *Circulation* 2012;125:113-22.
- Lloyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:93-7.
- Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996;335:609-16.
- Austin ED, Lahm T, West J, et al. Gender, sex hormones and pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013;3:294-314.
- Smith AM, Jones AC, Channer KS. The influence of sex hormones on pulmonary vascular reactivity: possible vasodilator therapies for the treatment of pulmonary hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:9-15.
- Rich S, Kieras K, Groves B, et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307-11.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.

- per-tension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
- 26 Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. *Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium.* *Nat Genet* 2000;26:81-4.
- 27 Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. *Familial Primary Pulmonary Hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene.* *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.
- 28 Loyd JE, Primm RK, Newman JH. *Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns.* *Am Rev Respir Dis* 1984;129:194-7.
- 29 Best DH, Austin ED, Chung WK, Elliott CG. *Genetics of pulmonary hypertension.* *Curr Opin Cardiol* 2014;29:520-7.
- 30 Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. *Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension.* *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:892-6.
- 31 Morse JH, Horn EM, Barst RJ. *Hormone replacement therapy: a possible risk factor in carriers of familial primary pulmonary hypertension [letter].* *Chest* 1999;116:847.
- 32 Austin ED, Cogan JD, West JD, et al. *Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females.* *Eur Respir J* 2009;34:1093.
- 33 Chen X, Talati M, Fessel JP, et al. *The estrogen metabolite 16+alpha-OHE exacerbates BMPR2-associated PAH through miR-29-mediated modulation of cellular metabolism.* *Circulation* 2016;133:82-97.
- 34 White K, Johansen AK, Nilsen M, et al. *Activity of the estrogen-metabolizing enzyme cytochrome P450 1B1 influences the development of pulmonary arterial hypertension.* *Circulation* 2012;126:1087-98.
- 35 Mair KM, Yang XD, Long L, et al. *Sex affects bone morphogenetic protein type II receptor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells.* *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:693-703.
- 36 Austin ED, Hamid R, Hemnes AR, et al. *BMPR2 expression is suppressed by signaling through the estrogen receptor.* *Biol Sex Differ* 2012;3:6.
- 37 Davidson A, Diamond B. *Autoimmune diseases.* *New Engl J Med* 2001;345:340-50.
- 38 Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. *Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
- 39 Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. *Clinical risk factors for portopulmonary hypertension.* *Hepatology* 2008;48:196-203.
- 40 Dawkins KD, Burke CM, Billingham ME, Jamieson SW. *Primary pulmonary hypertension and pregnancy.* *Chest* 1986;89:383-8.
- 41 Roberts NV, Keast PJ. *Pulmonary hypertension and pregnancy - a lethal combination.* *Anaesth Intensive Care* 1990;18:366-74.
- 42 Feijen HW, Hein PR, Lakwijk-Vondrovicova EL, Nijhuis GM. *Primary pulmonary hypertension and pregnancy.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;15:159-64.
- 43 Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. *Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996.* *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
- 44 Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. *Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension?* *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
- 45 Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT. *End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension.* *Eur Respir J* 2004;23:947-53.
- 46 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. *Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era.* *Circulation* 2010;122:156-63.
- 47 Gabler NB, French B, Strom BL, et al. *Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension.* *Chest* 2012;141:20-6.
- 48 Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. *Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:659-67.
- 49 Ventetuolo CE, Mitra N, Wan F, et al. *Oestradiol metabolism and androgen receptor genotypes are associated with right ventricular function.* *Eur Respir J* 2016;47:553.
- 50 Jacobs W, van de Veerdonk MIC, Trip P, et al. *The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* *Chest* 2014;145:1230-6.
- 51 Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. *Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension.* *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:365-9.
- 52 Lahm T, Tuder RM, Petrache I. *Progress in solving the sex hormone paradox in pulmonary hypertension.* *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:L7-26.
- 53 Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, Harrison DC. *Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives.* *Chest* 1976;69:143-7.
- 54 Sweeney L, Voelkel NF. *Estrogen exposure, obesity and thyroid disease in women with severe pulmonary hypertension.* *Eur J Med Res* 2009;14:433-42.
- 55 Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, Gatzoulis MA. *Pregnancy and congenital heart disease.* *BMJ* 2006;332:401-6.
- 56 Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. *Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases.* *Anesthesiology* 2005;102:1133-7.
- 57 The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy.* *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
- 58 Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. *BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension.* *Am J Hum Genet* 2001;68:92-102.
- 59 Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. *Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone.* *Lancet* 1999;354:1610-1.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.