

Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 3, Luglio - Settembre 2024

Simposio: Il tromboembolismo venoso

19 marzo 2024

Embolia polmonare

G. Minardi, P. Mattacola

Per embolia polmonare (EP) si intende un quadro clinico complesso, espressione di una ostruzione acuta, ricorrente o cronica, di 1 o più vasi arteriosi polmonari, determinata da:

1. un tromboembolo periferico (trombi formati nel sistema venoso profondo e poi migrati);
2. da un tromboembolo locale (trombi autoctoni formati nelle camere cardiache di dx o in arteria polmonare);
3. emboli estranei alla normale composizione del sangue (c.d. tromboembolie non trombotiche).

Un primo cenno a questa sindrome si deve a Galeno (II sec. d.C.), che ipotizzò la possibilità di un infarto polmonare da embolia in pazienti asmatici. Un riferimento diretto all'EP si deve a Laennec (1781-1826) che parlò di apoplezia polmonare. Ma il primo caso descritto in letteratura va attribuito al Dr. Hèlie (1837), che nel referto autoptico, parlò di *“un cuore ingrandito..coaguli scuri ben organizzati nel ventricolo dx e nell'arteria polmonare..”*.

L'EP è la terza più frequente malattia cardiovascolare dopo l'IMA e l'ictus cerebri, con una incidenza annuale di 39-115 casi/100.000 adulti. L'incidenza annuale aumenta in funzione dell'età. La mortalità rilevata in 6 paesi europei (con 454.4milioni di abitanti) è di 370.000 casi/anno e nel 34% dei casi è immediata o entro poche ore. L'EP viene diagnosticata nel 59% dei casi post-mortem e solo nel 7% dei casi prima del decesso. In Europa, USA e Asia l'analisi dei trend di mortalità dimostra una tendenza alla diminuzione, come effetto di terapie e interventi più efficaci e di una maggiore aderenza alle L.G. C'è tuttavia una tendenza alla sovradiagnosi (EP subsegmentaria o inesistente) che potrebbe portare ad una falsa diminuzione della mortalità. In Italia si registra una mortalità del 26% ad 1 anno, con recidive di trombosi venosa profonda (TVP)/EP ad 1 anno del 13% e a 10 anni del 30% con un ulteriore incremento della mortalità del 10%. Fattori primitivi e secondari predispongono alla tromboembolia polmonare con valenze diverse. Tra i fattori primitivi vanno ricordati: la resistenza alla proteina C attivata (dovuta ad una mutazione puntiforme del gene che codifica per il fattore V di Leyden), il deficit di proteina C, il deficit di proteina S, il deficit di antitrombina III, il deficit di attivazione tissutale del plasminogeno, l'iperomocisteinemia. I fattori secondari sono elencati in Tab. 1.

<i>Fattori di rischio importanti</i>	<i>Fattori di rischio moderati</i>	<i>Fattori di rischio deboli</i>
<i>Fratture arti inferiori</i>	<i>Chirurgia artroscopica ginocchia</i>	<i>Decubito a letto >3gg</i>
<i>Ricovero per SC o FA/FIA</i>	<i>Malattie autoimmuni</i>	<i>Diabete mellito</i>
<i>Protesi d'anca o ginocchia</i>	<i>Emotrasfusioni</i>	<i>Iperensione arteriosa</i>
<i>Traumi maggiori</i>	<i>Cateteri venosi centrali</i>	<i>Posizione prolungata seduta (aereo/auto)</i>
<i>IMA (entro 3 mesi)</i>	<i>Chemioterapia</i>	<i>Età avanzata</i>
<i>Pregressa TVP</i>	<i>Scompenso cardiaco o respiratorio</i>	<i>Chirurgia laparoscopica</i>
<i>Lesioni midollo spinale</i>	<i>Farmaci stimolanti l'eritropoiesi</i>	<i>Obesità</i>
	<i>Terapia ormonale sostitutiva</i>	<i>Gravidanza</i>
	<i>Fecondazione in vitro</i>	<i>Varici</i>
	<i>Contraccettivi orali</i>	
	<i>Periodo post-partum</i>	
	<i>Infezioni respiratorie, urinarie, HIV</i>	
	<i>Malattie infiammatorie intestinali</i>	
	<i>Neoplasie</i>	
	<i>Stroke con plegia</i>	
	<i>Trombosi venosa superficiale</i>	
	<i>Trombofilia</i>	

Tab. 1. *Fattori secondari predisponenti ad EP.*

Circa l'origine dei trombi va ricordata la distinzione basata sulla loro sede di formazione. Il 70-90% degli emboli trombotici deriva dal distretto della vena cava inferiore (VCI), specie dalle vene femorali ed iliache e dalle vene pelviche (plessi periprostatici e periuterini), il 10-20% deriva dal distretto della vena cava superiore (VCS); questi trombi vengono classificati come trombi di tipo A. Le cavità cardiache destre possono essere la sede di origine in casi di FA, Scompenso Cardiaco, Cuore polmonare cronico, corpi estranei etc.: trombi di tipo B. Di incerta origine sono i trombi di tipo C, che hanno caratteristiche intermedie tra il tipo A e B. Va ricordata inoltre la molteplice composizione degli emboli: trombi, bolle d'aria, liquido amniotico, grasso, talco nei tossicodipendenti, cellule neoplastiche, frammenti di cateteri, formazioni settiche, etc.

La fisiopatologia e le manifestazioni cliniche dell'EP dipendono dalla grandezza del trombo e dal sito dell'albero vascolare polmonare dove il trombo si va a localizzare. Emboli di grandi dimensioni possono occludere completamente l'arteria polmonare o i suoi rami principali; tuttavia i polmoni non vanno incontro ad infarto perché ricevono sangue da circoli collaterali che connettono le arterie bronchiali (che originano dall'aorta) con le arterie polmonari. Si determina di conseguenza una ipertensione precapillare (per riduzione del letto capillare, vasocostrizione e broncocostrizione), lo sviluppo di circoli collaterali (anastomosi arteriose e shunt polmonari artero-venosi), modificazioni del flusso sanguigno (redistribuzione e ripresa del flusso), una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione. La cianosi e la dispnea sono le conseguenze dirette della inadeguata ossigenazione del sangue. Le sezioni cardiache di destra si dilatano, così come le arterie polmonari, la pressione venosa centrale e nell'arteria polmonare aumenta, il ventricolo sinistro diventa insufficiente ad irrorare adeguatamente il cervello, il miocardio ed altri organi vitali, aumenta la FC, la PA può scendere a valori molto bassi e il paziente andare incontro a shock. Emboli più piccoli possono oltrepassare i rami principali dell'arteria polmonare, andando ad occludere i rami più piccoli che irrorano i lobi inferiori dei polmoni. La pressione polmonare aumenta, i circoli collaterali diventano inadeguati e i segmenti polmonari interessati possono andare incontro a necrosi infartuale. Si manifesta dispnea, dolore toracico di tipo pleurico, tosse, espettorato ematico (Fig. 1).

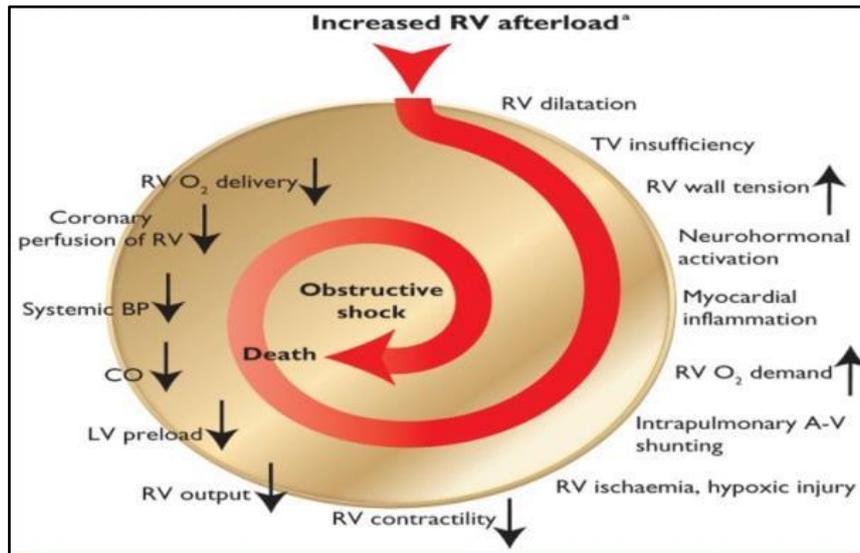


Fig. 1. Fisiopatologia della EP (da: ESC, 2019).

I sintomi si possono presentare con frequenze diverse e con molteplici accoppiamenti, potendo essere espressione di quadri clinici di diversa rilevanza. La dispnea, acuta e severa, a volte transitoria, si riscontra nel 84% circa dei casi, la tachipnea nel 92%, la sincope nel 17%, l'ipotensione nel 42% (la loro concomitanza è spesso espressione di EP massiva); il dolore toracico, spesso da irritazione pleurica, nel 88%, la tosse secca nel 53%, l'emottisi nel 30% (la loro concomitanza è spesso espressione di EP non massiva). L'esame obiettivo è spesso negativo. Si può riscontrare tachipnea, tachicardia, febbricola, cianosi. L'obiettività cardiaca rileva un ritmo di galoppo, con rinforzo del secondo tono polmonare, distensione delle vene giugulari. L'obiettività toracica rileva sibili, rantoli e rumori da sfregamenti pleurici. Si utilizzano vari *score* per supportare il sospetto diagnostico. Uno di questi è sicuramente lo *Score di Wells*, che si basa su 7 elementi a cui sono attribuiti punteggi diversi; la somma dei vari punteggi indica lo *score* totale: uno *score* tra 2 e 6 indica una probabilità intermedia, uno *score* >6 indica una alta probabilità di EP (Tab. 2).

<i>Elementi</i>	<i>Punteggio</i>
Segni clinici e sintomi	3.0
Diagnosi alternativa meno probabile dell'EP	3.0
FC > 100 bpm	1.5
Immobilizzazione/Chirurgia	1.5
Precedente TVP/EP	1.5
Emottisi	1.0
Cancro	1.0

Tab. 2. *Score di Wells.*

Un altro *score* attualmente usato e validato è lo *score* di Ginevra nella sua versione originale o semplificata, basato sulla valutazione di 8 *items*, ciascuno dei quali con diverso valore di punteggio, e con una probabilità clinica a 2 o 3 livelli, anch'esso di grande utilità per supportare o escludere la diagnosi di EP (Fig. 2).

Punteggio di Ginevra riveduto		
Punteggio di Ginevra riveduto	Vers. originale	Vers. semplificata
Precedente EP o TVP	3	1
FC		
75-94/m'	3	1
≥95/m'	5	2
Chirurgia o frattura entro il mese precedente	2	1
Emottisi	2	1
Cancro attivo	2	1
Dolore monolaterale arto inferiore	3	1
Dolore alla palpazione di una vena profonda e edema unilaterale	4	1
Età > 65 anni	1	1
Probabilità Clinica		
<i>Punteggio a tre livelli</i>		
basso	0-3	0-1
intermedio	4-10	2-4
alto	≥11	≥5
<i>Punteggio a due livelli</i>		
EP improbabile	0-5	0-2
EP probabile	≥6	≥3

Fig. 2. Score di Ginevra.

La diagnosi differenziale dell'EP va fatta nei confronti di alcune patologie che possono presentarsi con manifestazioni cliniche apparentemente simili: polmonite, asma bronchiale, BPCO riacutizzata, IMA, EPA, crisi d'ansia, dissecazione aortica, frattura costale, PNX, dolore muscolo-scheletrico.

Gli esami strumentali da eseguire (non necessariamente tutti) nell'iter diagnostico/valutativo dell'EP sono molteplici: ECG, Ecocardiogramma, esami ematochimici (in particolare: D-Dimero, Troponina, BNP, EGA), Rx torace, Scintigrafia polmonare perfusionale, TC spirale, Angiografia polmonare, EcoDoppler arti inferiori.

L'ECG presenta Tachicardia sinusale nel 40% dei casi, talora FA, una deviazione assiale destra, P di tipo polmonare, T negativa V1-V4, segni di sovraccarico destro acuto: S1Q3T3, BBDX di nuova insorgenza. Nel 80-90% dei pazienti si hanno anomalie ECG non specifiche né diagnostiche. Un ECG normale non esclude la diagnosi di EP. Comunque l'ECG risulta utile per escludere altre cause di dolore toracico.

L'Ecocardiogramma è, come è noto, una tecnica non invasiva e rapida, che non espone a radiazioni; può portare ad una diretta visualizzazione dell'embolo in arteria polmonare (7%) e, in alcuni casi, all'interno dell'ADx e del VDx, un tromboembolo che dallo sbocco della VCI si muove e va verso l'arteria polmonare. L'Eco inoltre può evidenziare segni indiretti di impegno acuto del cuore destro: dilatazione ed ipocinesia parietale del VDx, sbandieramento e movimento paradossale del SIV, disfunzione diastolica del VSx, ipertensione polmonare, insufficienza tricuspidale (Fig. 3).

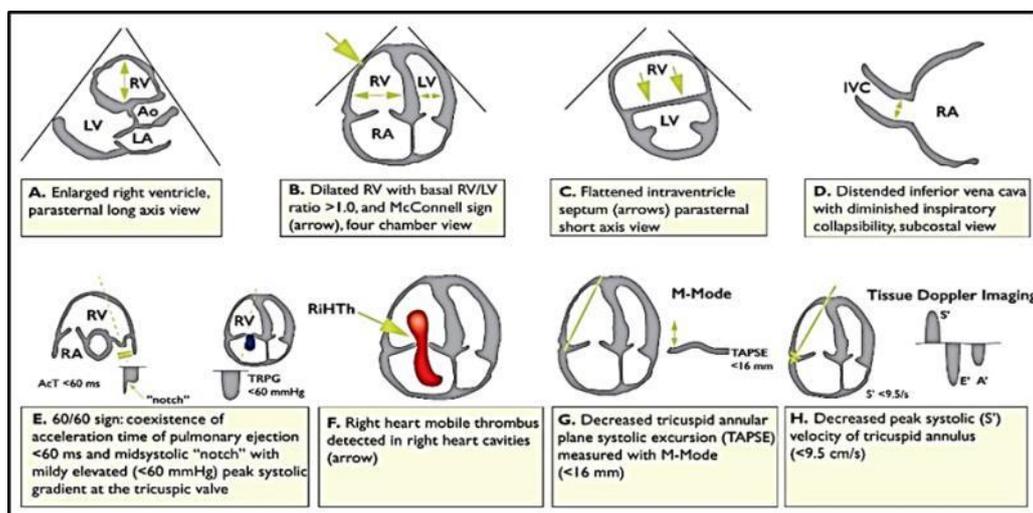


Fig. 3. Rilievi ecocardiografici nella EP (ESC 2019).

Esami ematochimici

D-Dimero. È un prodotto di degradazione della fibrina. La sua misurazione con metodica ELISA ha una alta sensibilità (>95%) nei confronti di TEP e TVP; tuttavia ha una bassa specificità (43%), risultando elevato nei processi infiammatori, infettivi, neoplastici, necrotici, nei pazienti anziani e in gravidanza. Il suo valore predittivo negativo è quasi del 100%. Il precedente valore standard di 500 ng/mL va corretto in funzione dell'età (età x 10ng/L) e può escludere fino al 30% di sospetta EP.

Troponina. È elevata in diverse patologie: IMA, scompenso cardiaco, miocardite, insufficienza renale, patologie polmonari, EP etc. I livelli di troponina correlano con la dilatazione e la disfunzione del VD; alti livelli di troponina sono associati a EP complicata e a maggiore mortalità.

BNP. È prodotto dai miociti atriali e ventricolari in risposta allo stiramento del miocita. I suoi valori aumentano nell'EP a causa della disfunzione ventricolare destra; alti livelli di BNP correlano con la gravità dell'EP.

EGA. Questo esame evidenzia ipossiemia (assente fino al 40% dei casi a causa del buon compenso funzionale); ipocapnia (spesso presente); alcalosi respiratoria; gradiente alveolo-arterioso (D[A-a]O₂) aumentato nel 80-85% dei casi. La gravità dell'ipossia sembra correlata con la gravità e l'estensione dell'EP.

Esami radiologici

Rx Torace. È negativo nel 12% dei casi. Nella maggior parte dei casi può evidenziare un'amputazione dei rami polmonari principali, una oligoemia distrettuale (segno di Westermark), una dilatazione della APdx all'ilo con un restringimento a valle (segno di Palla), il segno di Hampton (opacità piramidale a base pleurica), un versamento pleurico o un sollevamento dell'emidiaframma.

Scintigrafia perfusionale. Si somministra al paziente un radiofarmaco (99mTc-MAA), che si distribuisce all'interno del circolo polmonare, permettendo di rilevare possibili zone di alterata perfusione distrettuale.

Angiografia polmonare. Attraverso l'iniezione di un mezzo di contrasto, generalmente iodato, si opacizzano i vari distretti polmonari, permettendo di esaminare i vasi in modo selettivo.

TAC spirale. È la metodica di scelta nei pazienti con sospetta EP. Essa permette la visualizzazione diretta dell'embolo come area di minor riempimento all'interno del vaso, in parte o completamente circondato da sangue opacizzato dal mezzo di contrasto, la visualizzazione del parenchima polmonare, della pleura e delle strutture mediastiniche. Dà ottimi risultati per le localizzazioni di trombi nelle arterie principali, lobari e segmentarie. Ha ottimi valori diagnostici con SE 83%, SP 96%, VPN 89-96% (rischio basso/intermedio) e 60% (rischio alto), VPP 92-96 (rischio intermedio/alto) e 58% (rischio basso). I limiti di questa metodica sono rappresentati dal costo, dalla necessità di un mezzo di contrasto, dalla esposizione del paziente ad alte dosi di radiazioni, dalla non visualizzazione delle arterie subsegmentarie.

Tenendo conto che l'EP origina da TVP degli arti inferiori nel 90%, si possono fare ulteriori, varie indagini: la Pletismografia ad impedenza, la Venografia e l'ECO-Doppler degli arti inferiori. Quest'ultimo è l'esame più appropriato e semplice da effettuare. Risulta positivo nel 75% delle EP, con SE >90% e SP 95% per le vene prossimali, <50% per le vene distali. L'evidenza di TVP prossimale in casi di sospetta EP è criterio sufficiente per la diagnosi e la terapia.

Terapia

Varie sono le opzioni terapeutiche, che necessariamente devono tener conto dello stato clinico (pazienti a rischio di eventi elevato, intermedio e basso) e delle condizioni generali (pazienti con o senza cancro, stato di gravidanza).

Le opzioni terapeutiche comprendono: Eparina (UFH-LMWH-Fondaparinux); NOACs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban); VKA (Warfarin, Acenocumarolo); Trombolitici (SK, UK-r-TPA); Ricanalizzazione percutanea con catetere (frammentazione e aspirazione di trombo e trombolisi loco-regionale); Embolectomia chirurgica; Filtri venosi cavali.

Per il loro appropriato utilizzo è opportuno attenersi alle indicazioni fornite dalle Linee Guida (Fig. 4 e 5).

Recommendations	Class ^b	Level ^c
It is recommended that anticoagulation with UFH, including a weight-adjusted bolus injection, be initiated without delay in patients with high-risk PE.	I	C
Systemic thrombolytic therapy is recommended for high-risk PE. ²⁸²	I	B
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^{d 281}	I	C
Percutaneous catheter-directed treatment should be considered for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^d	IIa	C
Norepinephrine and/or dobutamine should be considered in patients with high-risk PE.	IIa	C
ECMO may be considered, in combination with surgical embolectomy or catheter-directed treatment, in patients with PE and refractory circulatory collapse or cardiac arrest. ^{d 252}	IIb	C

Fig. 4. Terapia fase acuta EP ad alto rischio (da LG ESC 2019).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initiation of anticoagulation		
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, ^e while diagnostic workup is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients. ^{262,309–311}	I	A
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A
When patients are treated with a VKA, overlapping with parenteral anticoagulation is recommended until an INR of 2.5 (range 2.0–3.0) is reached. ^{315,316}	I	A
NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment, ^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome. ^{260,261,312–314}	III	C
Reperfusion treatment		
Rescue thrombolytic therapy is recommended for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment. ²⁸²	I	B
As an alternative to rescue thrombolytic therapy, surgical embolectomy ^e or percutaneous catheter-directed treatment ^e should be considered for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment.	IIa	C
Routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended in patients with intermediate- or low-risk PE. ^{c,f 179}	III	B

Fig. 5. Terapia fase acuta EP ad medio/basso rischio (da LG ESC 2019).

Anche dopo la dimissione è opportuno attenersi alle indicazioni delle Linee Guida per una corretta gestione post-acuzie (Fig. 6).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Routine clinical evaluation ^c of patients 3–6 months after the acute PE episode is recommended. ^{288,352,353,437}	I	B
An integrated model of patient care after PE (involving hospital specialists, appropriately qualified nurses, and primary care physicians) is recommended to ensure optimal transition from hospital to community care.	I	C
In symptomatic patients with mismatched perfusion defects persisting on V/Q scan ^d beyond 3 months after acute PE, referral to a PH/CTEPH expert centre is recommended, after taking into account the results of echocardiography, natriuretic peptide levels, and/or CPET. ⁴⁷⁷	I	C
Further diagnostic evaluation ^e should be considered in patients with persistent or new-onset dyspnoea/exercise limitation after PE.	IIa	C
Further diagnostic evaluation ^e may be considered in asymptomatic patients with risk factors for CTEPH. ^{f 447–449,478}	IIb	C

Fig. 6. Follow-up dopo EP (da LG ESC 2019).

Conclusioni

L'EP è un quadro clinico a volte con caratteristiche di drammaticità e pericolosità *quoad vitam* che richiede un rapido riconoscimento e trattamento. Il quadro clinico si può presentare anche con caratteristiche più sfumate, che richiedono tuttavia una valutazione accurata clinico-strumentale, sia per un adeguato trattamento, sia per evitare l'evoluzione verso l'ipertensione polmonare severa e le sue possibili sequele. Spesso l'EP sfugge al corretto riconoscimento diagnostico e diventa diagnosi corretta al riscontro autoptico. L'EP va considerata sempre una ipotesi diagnostica possibile/probabile quando ci sono elementi anamnestici e segni e sintomi di sospetto. Per il suo corretto inquadramento e trattamento è opportuna una valutazione multiparametrica ad opera di un team multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-83.
- Goldhader SZ. Echocardiography in the management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-8.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k.
- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
- Minardi G et al. Tromboembolo in transito nelle cavità cardiache dx responsabile di EP massiva letale. *Annali San Camillo Forlanini* 2000; 2; n° 3, luglio-settembre.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-6.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4): e25-146.

The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.

White HB. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl 1): 14-8.

Prof. Giovanni Minardi, Già Dirigente Medico Cardiologo, A.O. San Camillo Forlanini, Roma; già Prof. Inc. Sapienza Università di Roma; Fellow ANMCO, ESC; UPMC/SMIH Roma; ECOMEDICA Valmontone

Dott.ssa Patrizia Mattacola, Infermiera A.O. San Camillo Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giovanniminardi1950@gmail.com