



## special report

# Embolia polmonare: cosa abbiamo imparato dai tempi di Virchow?\*

## Storia naturale, fisiopatologia e diagnosi

James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:41-57)

**Parole chiave:** cuore polmonare acuto; embolia polmonare; infarto polmonare; tromboembolismo venoso; trombosi venosa

**Abbreviazioni:** TVP=trombosi venosa profonda; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; PDF=prodotti di degradazione della fibrina; P(A-a)O<sub>2</sub>=gradiente alveolo-arterioso di pressione d'ossigeno; PIOPED=Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis; TCSV=TC spirale volumetrica; ECT=ecocardiografia transesofagea;  $\dot{V}/\dot{Q}$ =ventilazione/perfusione; TEV=tromboembolismo venoso

Rudolf Virchow, il brillante anatomopatologo del XIX secolo, fu il primo a riconoscere che coaguli di sangue presenti in arteria polmonare originavano da trombi venosi. Egli affermò: "Frammenti più o meno grandi si originano distaccandosi dalle estremità di trombi rammolliti, sono trasportati dalla corrente sanguigna e condotti in vasi a distanza. Ciò determina l'insorgenza di un processo molto frequente al quale ho dato il nome di Embolia".<sup>1</sup>

Tutte le discussioni sulla patogenesi della trombosi venosa profonda (TVP) iniziano con la triade di Virchow: ipercoagulabilità, stasi e danno della parete del vaso.<sup>2</sup> Chiunque esaminasse i fattori di rischio comunemente accettati per il tromboembolismo venoso (TEV),<sup>3,4</sup> ricadrebbe in una o più di queste condizioni, come mostrato in Tabella 1.

Il fattore di rischio più importante per il TEV è l'ipercoagulabilità congenita o acquisita. Le prime tre coagulopatie congenite ad esser state scoperte (deficit di antitrombina III,<sup>5</sup> deficit di proteina C<sup>6</sup> e defi-

cit di proteina S<sup>5</sup>) sono poco comuni nella popolazione generale e poco frequenti in pazienti con TEV (dal 2 al 5%).

Tuttavia (Tabella 2) i cinque stati di ipercoagulabilità scoperti più recentemente sono di gran lunga più frequenti nella popolazione generale. Uno stato di ipercoagulabilità si ritrova in più del 25% dei pazienti con TEV.<sup>7</sup> L'incidenza di stati di ipercoagulabilità è anzi maggiore in pazienti con TEV idiopatica e in pazienti con TEV ricorrente.<sup>8</sup>

Col passare del tempo scopriremo altri difetti genetici responsabili dello stato di ipercoagulabilità e si arriverà al punto che potrà essere riconosciuta nella maggior parte dei pazienti con TEV. I fattori di rischio comunemente accettati per il TEV (Tabella 1) agiscono come precipitanti in pazienti con ipercoagulabilità di base. Per esempio uno studio<sup>9</sup> del 1995 ha dimostrato che donne con difetti congeniti della coagulazione presentano un incremento da 9 a 19 volte del TEV qualora facciano uso di contraccettivi orali.

Se queste speculazioni fossero corrette, il riconoscere uno stato di ipercoagulabilità<sup>10-15</sup> potrebbe condurre ad un approccio più focalizzato per la prevenzione del TEV. La prevenzione sarebbe diretta a quei pazienti con ipercoagulabilità quando esposti ad uno dei fattori di rischio precipitanti del TEV, come interventi chirurgici, traumi, tumori e gravidanza.

Ancor meglio sarebbe possibile utilizzare la terapia genica o altre tecniche per eliminare definitivamente questa condizione. Se tutto ciò fosse possibile, l'incidenza del TEV diminuirebbe significativamente, salvando migliaia di vite e risparmiando milioni di dollari, attualmente spesi per la diagnosi e il trattamento del TEV. Non servirebbero neanche altre review sull'embolia polmonare.

### STORIA NATURALE DELLA TVP

In un importante articolo di riferimento del 1969, Kakkar e colleghi<sup>16</sup> delinearono la storia naturale del TEV in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico senza profilassi. È stato utilizzato il test di captazio-

\*Dall'Università dell'Arizona, Tucson, AZ

Presentato come College Medalist Lecture al Meeting annuale dell'American College of Chest Physicians, 23 ottobre 2000.

Manoscritto ricevuto l'8 agosto 2001; revisione accettata il 4 aprile 2002.

Corrispondenza: James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP, 1840 East River Rd, Suite 207, Tucson, AZ; e-mail: jamesdalen@yahoo.com

(CHEST 2002; 122:1440-1456)

**Tabella 1—Fattori di Rischio per la TEV**

Fattori di rischio*	Ipercoagulabilità	Stasi	Traumi
Pregressa TEV	✓		
Interventi chirurgici importanti		✓	✓
Tumore	✓	✓	
Obesità		✓	
Traumi			✓
Frattura (anca o gamba)		✓	✓
Gravidanza	✓	✓	
Infarto del miocardio		✓	
Insufficienza cardiaca congestizia		✓	
Ictus		✓	
Terapia estrogenica	✓		
Immobilizzazione prolungata		✓	
Ustioni		✓	

\*Da Anderson e coll.<sup>3</sup>

ne del fibrinogeno per riconoscere la TVP postoperatoria in 132 pazienti. La TVP si è presentata in 40 pazienti (30%), come confermato dalla venografia. Nella maggior parte dei pazienti ha avuto insorgenza nel polpaccio e i trombi si sono lisati spontaneamente in 14 casi su 40. Dei rimanenti 26 pazienti, in 17 i trombi sono rimasti confinati al polpaccio e non si sono estesi alla vena poplitea e femorale. In 9, i trombi si sono estesi alla vena poplitea e femorale e l'embolia polmonare si è verificata in 4 di questi 9. Queste scoperte furono in seguito confermate da ulteriori studi. Attualmente riconosciamo che il rischio di un'embolia polmonare mortale dipende dal rischio di trombosi delle vene del polpaccio. Senza terapia, approssimativamente il 20-25% dei trombi delle vene del polpaccio si estende alla vena poplitea e femorale causando una TVP prossimale. Senza terapia, la metà circa dei pazienti con TVP prossimale sviluppa embolia polmonare come mostrato in Tabella 3.<sup>17</sup>

**Tabella 2—Stati di ipercoagulabilità congeniti o acquisiti\***

Variabile	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza in pazienti con TEV
Deficit di Proteina C	0.1-0.3	2-5†
Deficit di Proteina S	0.3†	2‡
Deficit di Antitrombina III	0.5	1‡
Fattore V Leiden	4-6	20-25
Variante del gene G-A <sup>20210</sup> della Protrombina	2§	8§
↑ Fattore XI (> 90° percentile)	10	19
↑ Fattore VIII (> 1500 UI/L)	11	25
Iperomocisteinemia	5	12

\*I valori sono presentati come %.

†Da Dahlback.<sup>10</sup>

‡Da Thomas e Roberts.<sup>5</sup>

§Da Margaglione e coll.<sup>12</sup>

**Tabella 3—Probabilità di TEV senza profilassi-terapia\***

Variabile	IM Acuto	Frattura dell'anca
TVP della vena del polpaccio†	25	60
TVP prossimale‡	5	12
EP	2-3	6

\*I valori sono presentati come n. di casi per 100 pazienti.

IM = infarto del miocardio; EP = embolia polmonare.

†Di questi pazienti il 20% evolve in TVP prossimale.

‡Di questi pazienti il 50% sviluppa EP.

#### STORIA NATURALE DELL'EMBOLIA POLMONARE

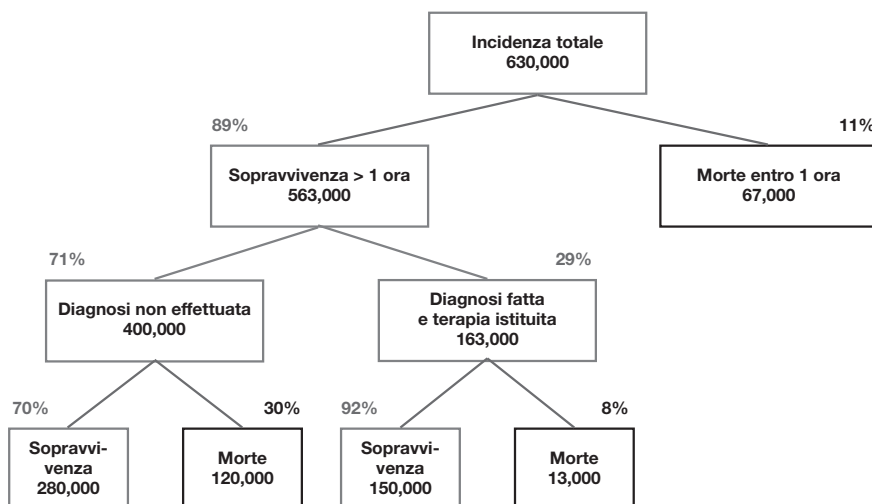
In uno studio del Dexter Laboratory del 1975,<sup>18</sup> l'incidenza annuale di embolia polmonare negli Stati Uniti era calcolata in 630000 casi per anno. Si stimava che l'embolia polmonare fosse la principale causa di morte di 100000 pazienti e contribuisse ad altre 100000 morti di pazienti con gravi patologie concomitanti come affezioni cardiache e cancro.<sup>18</sup>

Come mostrato in Figura 1, stimavamo che l'11% dei pazienti con embolia polmonare acuta morisse entro un'ora e di conseguenza non riceveva terapia. Dei 563000 pazienti che sopravvivono almeno un'ora, la diagnosi è stabilita e la terapia è iniziata solo nel 29% dei casi. La maggior parte dei pazienti (92%) sopravvive. La maggioranza delle morti avviene fra i 400000 pazienti in cui l'embolia polmonare non è diagnosticata o trattata. Dei 200000 che muoiono di embolia polmonare, solo 13000 muoiono a causa di una scarsa risposta al trattamento. La stragrande maggioranza (187000) muore per un errore di diagnosi.

Cosa cambierebbe riesaminando queste stime 25 anni dopo? Il tasso di mortalità dei pazienti trattati per embolia polmonare si è ridotto dall'8%<sup>19</sup> a meno del 5%.<sup>20,21</sup> Il numero di pazienti in cui l'embolia polmonare è diagnosticata e trattata è un'importante variabile in queste valutazioni. La nostra stima del 1975 di 163000 casi<sup>18</sup> è coerente con quella del 1975 di Gillum di 197000 dimessi dall'ospedale con diagnosi di embolia polmonare.<sup>22</sup> Egli riportava una significativa riduzione (40%), nel 1985, a 120000 casi. È poco probabile che sia cambiata la percentuale di pazienti che muoiono di embolia polmonare massiva entro la prima ora e non ci sono studi che indicano un cambiamento del numero di pazienti che ricevono una diagnosi e vengono sottoposti ad una terapia.

L'argomento principale del rapporto<sup>18</sup> era che la maggioranza delle morti dovute ad embolia polmonare (cioè più del 90%) avvengono in pazienti che non sono trattati, perché non è stata effettuata una diagnosi. In pazienti in cui sia stato intrapreso un trattamento, si verifica meno del 10% del totale delle morti. Il miglioramento della terapia avrà un impatto minimo sulla mortalità. Il miglioramento della diagnosi, e cosa più importante, una più efficace prevenzione della TVP, rappresenteranno le più grandi opportunità per prevenire un'embolia polmonare mortale.

## Incidenza annua di Embolia Polmonare negli Stati Uniti



*Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. XVII, No. 4 (January/February), 1975*

FIGURA 1. Di 200000 morti stimate per anno negli Stati Uniti, solo 13000 (6%) si verificano in pazienti che siano stati sottoposti a terapia. La maggior parte dei pazienti (94%) che muore di embolia polmonare non riceve trattamento perché non viene fatta diagnosi. Riprodotta con il permesso di Dalen e Alpert.<sup>18</sup>

### DIAGNOSI DI TVP

La diagnosi clinica di TVP non è affidabile perché la maggior parte dei pazienti con TVP è asintomatica e non ha manifestazioni cliniche. Nello studio Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)<sup>23</sup> su 251 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, solo nell'11% dei casi si aveva avuta prova di TVP all'esame obiettivo. I due segni più comuni, l'edema e la sensibilità al polpaccio, non sono specifici per la TVP. Il segno più comune, l'edema monolaterale alla gamba, si manifesta in meno del 10% dei pazienti.<sup>24</sup> Per un diagnosi accurata di TVP vi è necessità di test obiettivi.

In un articolo di riferimento di Rabinov e Paulin<sup>25</sup> del 1972 si è descritta una tecnica per la venografia che visualizzava in maniera affidabile il sistema venoso degli arti inferiori. La TVP può essere riconosciuta dalla presenza di difetti costanti di riempimento, interruzioni improvvise, non riempimento dell'intero sistema profondo o di sua parte e/o dimostrazione di flusso collaterale.

La venografia divenne il "gold standard" per la diagnosi di TVP, così come l'angiografia polmonare selettiva divenne il "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare. Come nel caso dell'angiografia polmonare, la venografia è una tecnica invasiva che non è sempre prontamente disponibile in tutti gli ospedali. D'altro canto, sono stati elaborati tutta una serie di test non invasivi validati in confronto alla venografia, il "gold standard".

Hull et al<sup>26</sup> hanno paragonato su 219 pazienti con TVP sospetta i risultati della scintigrafia con fibrinogeno marcato con <sup>125</sup>I e della pletismografia induttiva con la venografia. I risultati di uno soltanto o di entrambi i test (cioè scintigrafia con fibrinogeno <sup>125</sup>I e pletismografia induttiva) erano positivi nel 94% dei pazienti positivi alla venografia. I risultati di entrambi i test erano negativi nel 91% dei pazienti con venogramma negativo.

L'ecografia compressiva si è dimostrata un metodo accurato con cui rilevare una TVP prossimale. In una revisione di cinque studi che paragonavano i risultati dell'ecografia compressiva alla venografia in 475 pazienti, Polak<sup>27</sup> ha riportato una sensibilità del 95.2% e una specificità del 98.6%. L'ecografia compressiva è meno sensibile nel rilevare TVP al di sotto del ginocchio e la sua sensibilità è solo del 62% in pazienti con TVP silente.<sup>28</sup>

La possibilità di diagnosticare in maniera affidabile una TVP asintomatica con la venografia o con un'altra procedura non invasiva ha portato ai seguenti vantaggi:

1. La dimostrazione che la maggior parte dei pazienti con embolia polmonare ha una TVP associata ha aiutato a chiarire che la TVP e l'embolia polmonare sono manifestazioni della stessa malattia (TEV).
2. È stato stabilito quali pazienti con TVP sospetta richiedono terapia e quali no.
3. Studi di follow-up hanno permesso una migliore comprensione della storia naturale della TVP.

4. In pazienti con sospetta embolia polmonare, in cui la scintigrafia polmonare non è decisiva, il determinare la presenza o meno di TVP aiuta a stabilire quali pazienti necessitano di terapia.

#### RICONOSCIMENTO CLINICO DELL'EMBOLIA POLMONARE

L'unica menzione di Virchow<sup>1</sup> sui segni clinici dell'embolia polmonare era: "nel caso di frammenti molto grandi anche i tronchi principali dell'arteria polmonare sono ostruiti e si verifica un'asfissia immediata".

È ben noto che i segni e i sintomi dell'embolia polmonare non sono specifici e che, di conseguenza, il riconoscimento clinico dell'embolia polmonare è notoriamente inaccurato. La mancanza di sensibilità della diagnosi clinica di embolia polmonare è evidente dagli esami postmortem<sup>29</sup> che dimostrano che la maggior parte dei casi di embolia polmonare non è diagnosticata (o trattata). La sensibilità del riconoscimento clinico dell'embolia polmonare può essere meno del 25%, come mostrato in Figura 1. Su una stima di 630000 pazienti per anno che hanno embolia polmonare, la diagnosi è stata fatta e il trattamento iniziato in soli 163000 casi (25%).

La mancanza di specificità della diagnosi clinica si è resa evidente da quando l'angiografia polmonare è divenuta disponibile come "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare in vita. Un primo rapporto<sup>30</sup> del Dexter Laboratory del 1971 ha evidenziato che la diagnosi di embolia polmonare acuta viene confermata solo nel 45% su 247 pazienti sottoposti ad angiografia polmonare per sospetto di embolia polmonare. Un rapporto successivo, tratto dallo studio PIOPED,<sup>23</sup> notò che la diagnosi clinica di embolia polmonare veniva confermata in solo il 33% su 755 pazienti sottoposti ad angiografia polmonare.

Nel rapporto PIOPED<sup>23</sup> è stato chiesto ai clinici di stimare la probabilità di embolia polmonare sul piano clinico prima di effettuare una scintigrafia ventilo-perfusiva (V/Q) o un'angiografia polmonare. Ne è risultato che la probabilità di embolia polmonare potesse essere rispettivamente 80-100%, 20-79% o 0-19%. Come mostrato in Tabella 4, quando il sospetto clinico era molto alto (cioè probabilità dall'80 al 100%), la maggior parte dei pazienti (68%) aveva embolia polmonare. Quando il sospetto clinico era molto basso (cioè probabilità < 20%), pochi pazienti (9%) avevano embolia polmonare. Comunque sia, vi era un forte sospetto di embolia polmonare solo nel 10% dei casi ed era molto basso soltanto nel 26%. Nella maggior parte dei casi (64%), la probabilità clinica era giudicata incerta (20-79%). L'incidenza di embolia polmonare era del 30% in pazienti con diagnosi clinica incerta. Dei 251 pa-

**Tabella 4—Diagnosi clinica di embolia polmonare contro diagnosi angiografica\***

Probabilità clinica di EP prima della scintigrafia ventilo-perfusiva o dell'angiografia polmonare	Documentazione di EP	
	Diagnosi clinica	Angiografia polmonare
80-100	10	68
20-79	64	30
0-19	26	9

\*I valori sono presentati come %. Vedi Tabella 3 per le abbreviazioni.

zienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, il sospetto clinico di embolia polmonare era alto (cioè 80-100%) soltanto in 61 pazienti (24%).<sup>23</sup> Due algoritmi elaborati per la diagnosi clinica di EP<sup>30,31</sup> considerando un maggior numero di pazienti, presentano una probabilità più bassa prima di eseguire le indagini strumentali (49%<sup>31</sup> e 57%<sup>32</sup>) rispetto al rapporto PIOPED,<sup>23</sup> in cui solo il 26% dei pazienti aveva una bassa probabilità clinica di EP. Tuttavia la percentuale di pazienti con EP non era migliore (6%<sup>31</sup> e 7%<sup>32</sup>) rispetto al 10% dello studio PIOPED.<sup>23</sup>

La percentuale di pazienti con EP confermata, nei due studi<sup>31,32</sup> che presentavano una più alta probabilità di EP prima delle indagini strumentali, era del 17% nel lavoro di Wells e colleghi<sup>32</sup> e del 28% nell'articolo di Wicki e colleghi,<sup>31</sup> rispetto al 24% del rapporto PIOPED.<sup>23</sup> Questi due algoritmi aiutano ad escludere la diagnosi di EP, ma non ad identificare prima delle indagini strumentali i pazienti con EP.

Una ragione per l'inaccuratezza della diagnosi clinica di embolia polmonare è che l'embolia polmonare può presentarsi sotto forma di tre sindromi differenti (infarto polmonare, cuore polmonare acuto o dispnea acuta inspiegabile).<sup>31</sup> Queste tre sindromi sono del tutto differenti nella loro presentazione clinica e ciascuna ha segni clinici e di laboratorio differenti.

#### SINDROMI DELL'EMBOLIA POLMONARE ACUTA

##### *Infarto polmonare/Emorragia*

Virchow<sup>34</sup> fu il primo a notare che l'ostruzione embolica polmonare può portare all'infarto polmonare, definito come la necrosi del tessuto polmonare distale al sito dell'ostruzione embolica. Egli fu anche il primo a notare che l'embolia polmonare può non evolvere in infarto polmonare.<sup>34</sup> Cohnheim e Litten<sup>35</sup> nel 1875 furono i primi a dimostrare sperimentalmente che l'embolia può causare infarto polmonare.

## *Quali pazienti con embolia polmonare sviluppano infarto polmonare?*

Studi anatomopatologici condotti alla fine del XIX e nel corso del XX secolo affermarono che l'infarto polmonare era una rara complicanza dell'embolia polmonare in assenza di congestione passiva dei polmoni. Studi sperimentali di Karsner e Ash nel 1912<sup>36</sup> dimostrarono che l'embolia di un polmone sano non causa un "vero" infarto. Vale a dire, non avviene la necrosi delle pareti alveolari qualora la pressione venosa polmonare non sia aumentata per la legatura della vena polmonare del lobo embolizzato. Comunque gli AA. notarono che gli emboli in un polmone sano portano ad emorragia intra-alveolare senza necrosi.

Chapman e colleghi nel 1949<sup>37</sup> utilizzarono coaguli autologhi per indurre embolie polmonari nei cani. Come Karsner e Ash,<sup>36</sup> trovarono che l'embolia polmonare non conduce a necrosi dei tessuti polmonari dei cani con polmoni sani. D'altra parte, sui cani precedentemente trattati con  $\alpha$ -naftiltiourea, una sostanza che causa congestione polmonare ed edema, si verificava un vero infarto con necrosi alveolare.

Hampton e Castleman,<sup>38</sup> nei loro studi pionieristici del 1940, che mettevano in correlazione radiogrammi del torace eseguiti post-mortem con i risultati delle autopsie in 400 pazienti, furono i primi a descrivere un "infarto polmonare incompleto", vale a dire emorragia intra-alveolare senza necrosi delle pareti alveolari. Essi notarono come questa fosse l'evenienza più frequente nei primi 2 giorni dopo l'infarto. Dopo 2 giorni inizia la necrosi delle pareti alveolari e ciò porta ad infarto polmonare vero, che esita in una cicatrice organizzata.

Hampton e Castleman<sup>38</sup> notarono che l'infarto incompleto può causare un'ombra radiologica che scompare completamente in 2-4 giorni, corrispondente alla risoluzione dell'emorragia intra-alveolare piuttosto che all'organizzazione della lesione. Conclusero che l'infarto polmonare incomincia come un infarto incompleto, cioè un'emorragia senza necrosi. In pazienti con polmoni sani, l'infarto rimane incompleto e si risolve con scomparsa dell'infiltrato polmonare. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia l'infarto procede fino alla necrosi, quindi infarto polmonare vero con cicatrice e rilievi radiografici persistenti. Gli autori notarono, inoltre, che i pazienti con infarto incompleto, senza malattie cardiache concomitanti, difficilmente morivano e di conseguenza venivano più difficilmente esaminati dopo la morte.

Le scoperte e le osservazioni di Hampton e Castleman<sup>38</sup> aiutano a spiegare la discordanza di opinione fra gli anatomopatologi e i clinici se l'infarto polmonare possa verificarsi in pazienti senza una malattia cardiaca di base.

Uno studio del Dexter Laboratory<sup>39</sup> ha valutato i segni e i sintomi dell'infarto polmonare in pazienti con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare. L'infarto polmonare viene definito dalla presenza di un infiltrato (stabilito radiograficamente) in un'area di polmone con un'embolia polmonare angiograficamente documentata e da dolore pleurico. Rientravano in questa definizione clinica di infarto polmonare 41 pazienti (con embolia polmonare accertata) su 124 (33%). Solo 18 di questi 41 pazienti avevano una malattia cardiaca associata. La maggioranza dei pazienti con infarto polmonare aveva un'embolia polmonare submassiva con ostruzione dei rami distali della circolazione polmonare.

Radiografie del torace, effettuate in seguito su questi pazienti, erano del tutto differenti in coloro i quali avevano una malattia cardiaca associata o meno. Su 14 pazienti con malattia cardiaca di base, in un solo paziente l'infiltrato è scomparso entro 7 giorni, ed è persistito per più di 2 settimane in 9 pazienti. Su 23 pazienti senza malattia cardiaca concomitante, in 10 pazienti l'infiltrato è scomparso entro una settimana e rimasto per più di 2 settimane in solo tre pazienti. Questi risultati concordano con le osservazioni di Hampton e Castleman<sup>38</sup> riguardo l'infarto incompleto. Il dolore pleurico, l'emottisi e l'infiltrato polmonare sono dovuti all'emorragia polmonare (emorragia intra-alveolare). In pazienti senza cardiopatie, con pressione venosa polmonare normale, l'emorragia si risolve e non si verifica un vero infarto con necrosi del tessuto polmonare. I pazienti con embolia polmonare submassiva muoiono raramente e di conseguenza non giungono all'osservazione degli anatomopatologi. In pazienti cardiopatici, specialmente con insufficienza cardiaca congestizia, l'emorragia polmonare progredisce fino all'infarto con necrosi del tessuto polmonare. L'infiltrato polmonare persiste finché l'infarto non va incontro ad organizzazione. I pazienti con cardiopatie muoiono più facilmente di embolia polmonare submassiva e di conseguenza vengono più facilmente esaminati post mortem.

L'evidenza angiografica di embolia submassiva con ostruzione dei rami subsegmentali del circolo polmonare (al contrario dell'ostruzione della circolazione polmonare centrale in pazienti con infarto polmonare) coincide con l'osservazione di Virchow che la legatura dell'arteria polmonare principale destra non conduca ad infarto polmonare.<sup>33</sup> Osler notò nel 1899 che: "non è infrequente trovare un'ostruzione completa di un grosso ramo dell'arteria polmonare senza emorragia".<sup>40</sup> Nel 1909 affermò: "nel caso in cui i piccoli vasi polmonari sono ostruiti, si avrebbe infarto".<sup>41</sup>

### *Quali sono i segni clinici dell'infarto polmonare?*

I rilievi anatomopatologici in pazienti con infarto polmonare sono stati ben descritti da Osler nel 1899,<sup>40</sup> ma non altrettanto bene sono stati descritti i segni clinici corrispondenti. Osler affermò che: “I sintomi (dell'infarto polmonare) non sono affatto ben definiti, ma si può sospettare l'insufficienza cardiaca cronica quando si verifica emottisi, particolarmente nel caso di stenosi mitralica”. Affermò inoltre che nel caso di grossi infarti potevano esserci segni di consolidamento.<sup>40</sup>

Steell<sup>41</sup> nel 1906 descrisse in modo dettagliato i segni clinici dell'infarto polmonare. Parlò di emottisi, dolore toracico pleurogeno, sfregamento pleurico, segni di addensamento e piccoli versamenti pleurici. Differenziò questi segni clinici da quelli dell'embolia centrale massiva, in cui il paziente “è colto inaspettatamente da dispnea intensa e dolore intratoracico”.

### *Embolia polmonare massiva/cuore polmonare acuto*

Virchow<sup>1</sup> distinse chiaramente l'embolia polmonare massiva dall'embolia polmonare submassiva. Notò che: “Nell'arteria polmonare i frammenti di trombi introdotti penetrano sicuramente a livelli differenti in base alla loro dimensione... In caso di frammenti molto grandi, anche i rami principali dell'arteria polmonare sono bloccati e segue un'asfissia immediata”.

La disamina di Osler<sup>40</sup> sull'embolia polmonare nel 1899 ha considerato l'infarto polmonare in dettaglio, senza menzionare l'embolia polmonare massiva.

Steell<sup>41</sup> nel 1906 descrisse l'infarto polmonare e l'embolia polmonare caratterizzata da “una dispnea intensa improvvisa e dolore intratoracico dai caratteri non ben definiti”. Notava che “tale dispnea, se superata, è destinata a placarsi”.

MacKenzie<sup>42</sup> nel 1908 descrisse l'infarto polmonare ed affermò che, in altri pazienti, l'embolia polmonare causa “dispnea intensa con perdita graduale della coscienza”. Notò come questi pazienti potessero sopravvivere.

Il termine *cuore polmonare acuto* fu introdotto da McGinn e White<sup>43</sup> nel 1935. Essi descrissero nove casi di embolia polmonare massiva in cui la diagnosi fu confermata dopo la morte o con l'embolectomia polmonare. Essi parlarono di shock e collasso accompagnati dalla dilatazione dell'arteria polmonare e delle camere cardiache destre. In ciascun caso le vene del collo si presentavano congeste e ciò fu considerato come “evidenza diretta di aumento della pressione venosa dovuta all'insufficienza della parte destra del cuore”. Usarono il termine di *cuore polmonare acuto* per distinguerlo dal cuore polmonare cronico, dovuto all'ingrandimento progressivo del lato destro del cuore secondario a varie malattie pol-

monari. La loro osservazione che lo shock e il collasso cardiovascolare erano attribuibili ad un'embolia massiva centrale, concordava con lavori sperimentali precedenti di Haggart e Walker<sup>44</sup> che avevano studiato la fisiologia dell'embolia polmonare clampando le arterie polmonari dei gatti. Il clampaggio dell'arteria polmonare principale di sinistra causa un incremento della pressione dell'arteria polmonare, ma nessun cambiamento nella pressione arteriosa sistemica. La pressione sistemica rimase normale finché non provocarono l'occlusione dal 52 al 66% della circolazione polmonare.<sup>44</sup>

In 7 dei 9 casi riportati da McGinn e White<sup>43</sup> furono eseguiti ECG. Cinque pazienti furono sottoposti ad ECG entro 24 ore dall'attacco acuto. Gli autori riferirono come fossero “degni di nota a causa delle loro similitudini”. Descrissero il pattern che attualmente denominiamo S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>. Gli ECG ripetuti in due pazienti, dopo la guarigione, mostravano una completa scomparsa delle anomalie elettrocardiografiche.

Le alterazioni emodinamiche ed angiografiche del cuore polmonare acuto furono studiate nel Dexter Laboratory per 10 anni. Quasi tutti i pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta furono sottoposti a cateterizzazione del cuore destro ed angiografia polmonare.<sup>45</sup> Nei pazienti senza malattie cardiache di base, fu notato che, nonostante l'embolia polmonare massiva, la loro pressione dell'arteria polmonare raramente superava i 50-60 mmHg. In pazienti con embolia polmonare massiva documentata dall'angiografia polmonare, la pressione atriale destra era aumentata dai 10 ai 22 mmHg. L'indice cardiaco era normale o sopra la norma, eccetto nei pazienti con cuore polmonare acuto (cioè quei pazienti avevano pressione atriale destra elevata) [Figura 2]. Nei pazienti con indice cardiaco ridotto e insufficienza cardiaca destra (quindi pressione media atriale destra elevata) si verificava ipotensione. Questi rilievi emodinamici e angiografici<sup>45</sup> concordano con le osservazioni cliniche di McGinn e White.<sup>43</sup> Quando si verifica embolia polmonare massiva in un paziente senza cardiopatie o pneumopatie di base, il ventricolo destro arriva a generare una pressione fino a 50-60 mmHg. A questo punto, si dilata e aumenta la pressione telediastolica ventricolare destra (e la pressione media atriale destra). Il volume sistolico ventricolare destro si riduce insieme alla gittata cardiaca e si verifica ipotensione, come mostrato in Tabella 5. Studi successivi in questi pazienti dimostrarono che quando il grado di ostruzione embolica si riduce, le pressioni cardiache destre ritornano a livelli quasi normali.<sup>45</sup>

### *Dispnea acuta inspiegabile*

La sindrome dell'infarto polmonare si verifica approssimativamente nel 50-60% dei pazienti con em-

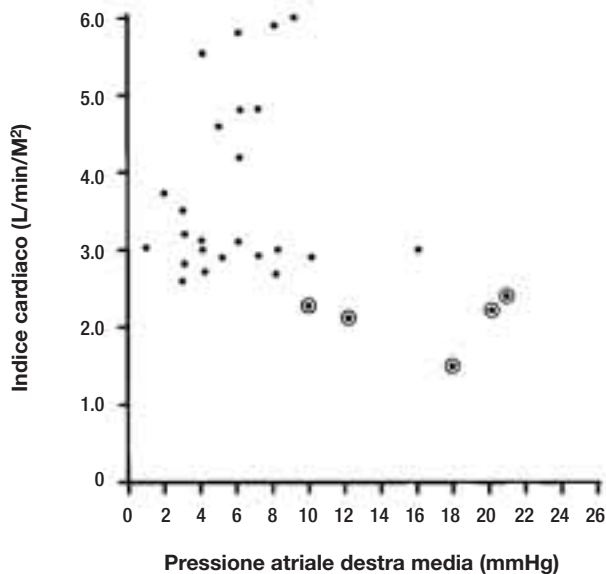


FIGURA 2. Rilievi emodinamici in 29 pazienti con embolia polmonare documentata angiograficamente senza pregresse malattie cardiache o polmonari. Nota che ciascuno dei 5 pazienti con ipotensione (punti cerchiati) aveva un indice cardiaco di  $< 2.0$  L/min/m<sup>2</sup> ed evidenza di insufficienza cardiaca destra (pressione atriale media  $\geq 10$  mmHg). Ristampata con il permesso di Dalen e coll.<sup>45</sup>

bolia polmonare accertata e la sindrome del cuore polmonare acuto è presente in un altro 10-15%.<sup>33</sup>

Riconoscere un'embolia polmonare in assenza di infarto polmonare o di cuore polmonare acuto rappresenta una sfida importante. Abbiamo utilizzato il termine *dispnea acuta inspiegabile*<sup>33</sup> perché questi pazienti di solito si presentano alla nostra osservazione con dispnea acuta, come segno più importante. L'angiografia polmonare dimostra embolia polmonare submassiva non sufficiente a determinare cuore polmonare acuto, ma sufficiente a causare dispnea.

L'esame obiettivo dimostra tachipnea e solitamente tachicardia. Gli unici altri rilievi obiettivi positivi possono essere segni di TVP, così come in altri pa-

zienti con embolia polmonare. La radiografia del torace e i segni elettrocardiografici sono negativi.

La principale diagnosi differenziale riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia e la polmonite, che possono essere escluse da un'anamnesi accurata, dall'esame obiettivo e dai segni radiologici. In mancanza di altri sintomi, oltre la dispnea acuta e la tachipnea, si potrebbe sospettare l'iperventilazione. In questo caso l'esame di laboratorio dirimente potrebbe essere l'emogasanalisi. La presenza di ipossiemia e di ipocapnia permette di distinguere agevolmente tra embolia polmonare e sindrome da iperventilazione.

#### INDAGINI DIAGNOSTICHE PER L'EMBOLIA POLMONARE

Come è già stato osservato, l'accuratezza della diagnosi di embolia polmonare basata soltanto sull'anamnesi e l'esame obiettivo è notoriamente bassa. Tuttavia, alcuni segni e sintomi mettono in guardia il clinico sulla possibilità di embolia polmonare e, una volta sospettata, vi è un'ampia varietà di indagini diagnostiche disponibili per aiutare a chiarire la diagnosi, come mostrato in Tabella 6. La sensibilità e la specificità di questi test è di fatto variabile, come verrà discusso tra breve.

#### Radiografia del torace

Sebbene la maggioranza dei pazienti con embolia polmonare presentino anomalie alla radiografia del torace, le più frequenti di esse (cioè versamento pleurico, opacità con base alla pleura, sollevamento di un emidiaframma, atelettasia e addensamento) non sono specifiche.<sup>46</sup>

In un articolo storico sulla diagnosi radiologica dell'embolia polmonare, Westermark<sup>47</sup> affermò: "La diagnosi radiologica di embolia dell'arteria polmonare è molto difficile particolarmente in assenza di infarto". Westermark fu forse il primo a differenziare i segni radiologici in caso di infarto o meno. Descrisse i reperti radiologici di 26 pazienti con embolia polmonare accertata all'autopsia. L'infarto polmonare si era verificato in 10 casi su 26. Il segno radiologico predominante nei pazienti con infarto era la presenza di una "opacità a cuneo". Gli infarti erano già stati descritti in precedenza da Kohlman<sup>48</sup> come "opacità massiva triangolare o rotonda".

Westermark<sup>47</sup> puntualizzò che la maggior parte dei casi di embolia polmonare non si accompagnano ad infarto polmonare, specialmente nei casi di pazienti senza "stasi manifesta delle vene polmonari" o difetti della valvola mitrale.

Nei pazienti senza infarto, Westermark notò "anemia" (oligoemia) dell'area polmonare corrisponden-

Tabella 5—Cuore Polmonare Acuto\*

EP acuta massiva
↓
Insufficienza ventricolare destra acuta
↓
Riduzione del volume sistolico
↓
Riduzione della gittata cardiaca
↓
Ipotensione
↙                      ↓                      ↘
Sincope, arresto cardiaco o guarigione

\*↓ = Porta a. Vedi Tabella 3 per le abbreviazioni.

**Tabella 6—Test Diagnostici per l'EP**

Test	Prima descrizione	Studi di conferma*
Radiografia del torace	Kohlman, <sup>48</sup> 1924 Westermarck, <sup>47</sup> 1938	Hampton e Castleman, <sup>38</sup> 1940
ECG	McGinn e White, <sup>43</sup> 1935 Durant et al, <sup>50</sup> 1939	Szues et al, <sup>51</sup> 1971
Emogasanalisi	Robin et al, <sup>53</sup> 1960	Szues et al, <sup>51</sup> 1971
Angiografia polmonare	Robb e Steinberg, <sup>57</sup> 1939 Aitchison e McKay, <sup>60</sup> 1956	Williams et al, <sup>61</sup> 1963
Scintigrafia polmonare	Wagner et al, <sup>65</sup> 1964	Fred et al, <sup>67</sup> 1966
PDF/D-dimero	Wilson et al, <sup>69</sup> 1971	Rickman et al, <sup>70</sup> 1973
Ecocardiografia	Steckley et al, <sup>78</sup> 1978	Kasper et al, <sup>79</sup> 1980
TC del torace	Sinner, <sup>92</sup> 1978	Remy-Jardin et al, <sup>93</sup> 1992

\*Confermata dall'angiografia polmonare o autopsia.

te al ramo arterioso embolizzato. Affermò che: “nel caso di emboli più grandi, un intero lobo o l'intero polmone possono essere anemici”. Le aree di diminuita vascolarizzazione polmonare sono state denominate *segno di Westermarck*. Stein e colleghi<sup>46</sup> studiarono un gruppo di 383 pazienti con embolia polmonare angiograficamente accertata: solo il 6% presentava il segno di Westermarck. Il contributo di Westermarck fu la sua osservazione che l'opacità a cuneo si manifestava solo in pazienti affetti da embolia polmonare complicata da infarto.

Lo studio definitivo dei segni radiologici di infarto polmonare fu presentato nell'articolo di riferimento del 1940 di Hampton e Castleman.<sup>38</sup> Essi effettuarono radiografie post mortem e compararono i risultati con quelli ottenuti durante l'esame autoptico. Trovarono una corrispondenza circa 1:1 tra i rilievi anatomopatologici e radiologici. L'aspetto radiografico di un infarto è un'opacità o un addensamento corrispondente al segmento polmonare coinvolto. L'opacità o l'addensamento è sempre in contatto con una o più superfici pleuriche. Il margine cardiaco del consolidamento è a contorni netti e convesso o a forma di gobba. In questa fase precoce l'infarto è emorragico o incompleto. In pazienti senza malattie cardiache, l'infarto può guarire senza cicatrice. In pazienti con congestione polmonare, l'infarto può passare attraverso una fase di guarigione, esitando infine nella formazione di una cicatrice. Nel momento in cui si verifica la guarigione, l'infarto può produrre una linea netta, densa, un'opacità lineare che alla radiografia può essere confusa con un atelettasia lamellare.<sup>49</sup>

Questi studi storici di Westermarck<sup>47</sup> e Hampton e Castleman<sup>38</sup> rimangono le nostre migliori descrizioni dei segni radiografici in pazienti con embolia polmonare con o senza infarto polmonare.

### ECG

Il tracciato elettrocardiografico è anormale nella maggior parte dei pazienti con embolia polmonare. Sono state ritrovate anomalie all'ECG nel 70% dei casi in due gruppi di pazienti affetti da embolia polmonare, senza cardiopatie o pneumopatie di base.<sup>46</sup> Tuttavia, le alterazioni elettrocardiografiche osservate erano non specifiche nella maggior parte dei casi.

L'anomalia elettrocardiografica più specifica è stata descritta nell'articolo di riferimento di McGinn e White del 1935.<sup>43</sup> Essi esaminarono gli ECG di 7 pazienti con embolia polmonare massiva. In 5 casi l'ECG era stato effettuato entro le 24h da un attacco acuto. In ciascun caso vi era un'onda S prominente in I e un'onda Q e una T negativa in III. Questo rilievo elettrocardiografico, ora denominato pattern  $S_1Q_3T_3$ , fu attribuito al cuore polmonare acuto secondario ad un'embolia polmonare acuta massiva. L'ECG ripetuto dopo la guarigione in 2 pazienti era ritornato nella norma.

Un secondo segno elettrocardiografico di embolia polmonare fu descritto da Durant e colleghi nel 1939.<sup>50</sup> Essi notarono un blocco di branca destra in 2 pazienti con embolia polmonare complicata da shock. In entrambi i casi gli ECG rientrarono nella norma entro le 24h.

Studi successivi hanno dimostrato che la comparsa di un nuovo  $S_1Q_3T_3$  o di un nuovo blocco di branca destra non è affatto specifico per embolia polmonare acuta. L'incidenza di questi due aspetti elettrocardiografici in un dato gruppo di pazienti dipenderà dall'incidenza di embolia polmonare massiva. In un gruppo di studio del Dexter Laboratory di 47 pazienti con embolia polmonare acuta accertata angiograficamente,<sup>51</sup> 9 pazienti (19%) presentavano il pattern  $S_1Q_3T_3$  o un nuovo blocco completo o incompleto di branca destra.

In uno studio del Dexter Laboratory<sup>52</sup> i rilievi clinici in 17 pazienti con sincope, dovuta ad embolia polmonare acuta massiva, furono confrontati con quelli di 115 pazienti con cuore polmonare acuto senza sincope. Gli angiogrammi dimostrarono l'ostruzione di più del 50% della circolazione polmonare in 15 pazienti con sincope su 17. Sedici di questi 17 avevano cuore polmonare acuto (pressione atriale destra media > 8 mmHg) e 13 shock. In 10 (60%) è comparso un nuovo S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> o un blocco di branca destra incompleto. Questi segni elettrocardiografici erano presenti in solo il 12% dei pazienti senza sincope.<sup>52</sup>

### Emogasanalisi

La cianosi è stata a lungo associata all'embolia polmonare;<sup>43</sup> tuttavia è toccato a Robin e colleghi<sup>53</sup> in uno studio del 1960 di misurare la saturazione arteriosa in pazienti con diagnosi clinica di embolia polmonare. Furono studiati 11 pazienti con segni e sintomi suggestivi di embolia polmonare massiva e la diagnosi fu confermata dopo la morte in 6 degli 11 pazienti. La saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> (in aria ambiente) era compresa fra 34% e 90%. La tachipnea era presente nella maggior parte dei pazienti e la frequenza respiratoria era compresa tra i 16 e i 59 atti/min. Dieci degli 11 pazienti avevano una frequenza respiratoria superiore a 20 atti/min.

In un piccolo gruppo composto da 5 pazienti con embolia polmonare accertata angiograficamente, Sasahara e colleghi<sup>54</sup> nel 1964 trovarono in 4 un livello di PaO<sub>2</sub> (in aria ambiente) di meno di 80 mmHg. L'unico paziente con un livello di PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg si presentava con sintomi di infarto polmonare. L'angiografia polmonare in questo paziente dimostrava un'embolia polmonare submassiva limitata al lobo inferiore destro.<sup>54</sup>

Il primo studio a descrivere i risultati dell'emogasanalisi in un grande gruppo di pazienti con embolia polmonare acuta, documentata dall'angiografia polmonare selettiva, è stato condotto dal Dexter Laboratory nel 1971.<sup>51</sup> Le pressioni parziali dei gas arteriosi (in aria ambiente) furono misurate in 36 dei 50 pazienti con embolia polmonare acuta accertata. Tutti e 36 avevano livelli di PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg, l'82% aveva livelli di PaCO<sub>2</sub> < 40 mmHg e il 92% aveva un pH > 7.40. Gli A.A. conclusero che: "una normale PaO<sub>2</sub> arteriosa o una scintigrafia polmonare normale esclude essenzialmente la diagnosi di embolia polmonare acuta". Studi successivi hanno provato che questa affermazione era solo per metà corretta. Una normale scintigrafia polmonare esclude essenzialmente la diagnosi di embolia polmonare acuta,<sup>23</sup> non vale lo stesso per un normale livello di PaO<sub>2</sub> (cioè > 80 mmHg).

Overton e Bocka<sup>55</sup> nel 1988 riferirono che 3 pa-

zienti, con embolia polmonare angiograficamente documentata, su 64 studiati, avevano livelli normali di PaO<sub>2</sub> (87, 90 e 91 mmHg). È degno di nota che questi pazienti giunsero alla loro osservazione con segni e sintomi di embolia polmonare massiva e nessuno era ipoteso. Due dei tre si erano presentati con sintomi suggestivi di infarto polmonare. Le angiografie confermarono l'embolia polmonare non massiva in tutti e tre i casi.

La prova più convincente che un normale livello di PaO<sub>2</sub> non può essere usato per escludere un'embolia polmonare è fornita da un'analisi dei dati dello studio PIOPED.<sup>56</sup> Dei 280 con embolia polmonare acuta, il 25% dei pazienti senza malattie cardiopolmonari di base presentava un livello di PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg così come il 15% dei pazienti con malattie cardiopolmonari. Il calcolo del gradiente alveoloarterioso di pressione d'ossigeno (P[A-a]O<sub>2</sub>) dimostrava un normale P(A-a)O<sub>2</sub> nell'11-14% dei casi.

La PaO<sub>2</sub> è più facilmente alterata in pazienti con embolia polmonare massiva, mentre è normale in pazienti con embolia polmonare submassiva. I pazienti con segni e sintomi di infarto polmonare si presentano più facilmente con embolia polmonare submassiva e un livello normale di PaO<sub>2</sub>.

Nello studio PIOPED<sup>56</sup> era presente una correlazione lineare tra il P[A-a]O<sub>2</sub> e la gravità dell'embolia polmonare, stimata dal valore della pressione arteriosa polmonare media e dal numero di alterazioni del rapporto ventil/perfusivo. I risultati dello studio clinico del Dexter Laboratory<sup>62</sup> concordano con i dati PIOPED.<sup>52</sup> In un gruppo di 132 pazienti con embolia polmonare documentata angiograficamente, 17 (13%) si erano presentati con sincope secondaria ad embolia polmonare massiva. Il 77% con ipotensione e il 24% con arresto cardiaco. Le angiografie rilevavano il 50% di ostruzione nell'82% dei pazienti. Quattordici dei 17 pazienti (83%) avevano una PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg. Dei 115 pazienti che non presentavano sincope, solo il 31% aveva un livello di PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg.<sup>52</sup>

Considerate queste osservazioni, qual è il ruolo dell'emogasanalisi in pazienti con sospetto di embolia polmonare? Una PaO<sub>2</sub> normale certamente non esclude l'embolia polmonare. Tuttavia, una PaO<sub>2</sub> normale in un paziente con ipotensione o segni di cuore polmonare acuto rende molto improbabile che i segni e i sintomi siano attribuibili all'embolia polmonare. In pazienti senza cuore polmonare acuto o infarto polmonare che si presentano con dispnea acuta, la PaO<sub>2</sub> può essere utile per distinguere fra embolia polmonare acuta e sindrome da iperventilazione. In pazienti con embolia polmonare accertata il livello di PaO<sub>2</sub> aiuta a stabilirne la gravità.<sup>56</sup>

## Angiografia polmonare

Lo sviluppo dell'angiografia polmonare ha dato un notevole contributo alla comprensione dell'embolia polmonare. Prima dell'avvento dell'angiografia polmonare, la diagnosi in vivo di embolia polmonare poteva essere effettuata con certezza solo durante un'embolectomia polmonare.

La prima visualizzazione angiografica della circolazione polmonare effettuata con successo nell'uomo fu annunciata da Robb e Steinberg<sup>57</sup> nel 1939. Essi iniettarono diodrast con aghi di grosso calibro nelle vene del braccio. Le radiografie del torace effettuate in tempi successivi dal momento dell'iniezione permisero la visualizzazione chiara delle camere destre del cuore, la circolazione arteriosa polmonare e il cuore sinistro. I loro "radiogrammi di contrasto" evidenziarono la circolazione polmonare normale e di converso alterata in pazienti con tubercolosi e malattie polmonari croniche. Essi non studiarono pazienti con sospetto di embolia polmonare.

Jesser e de Takats<sup>58</sup> utilizzarono la tecnica di Robb-Steinberg per effettuare angiografie polmonari nei cani. Essi iniettarono una miscela endovenosa contenente solfato di bario in maniera tale da causare embolia polmonare. Le angiografie polmonari effettuate prima e dopo l'embolizzazione dimostrarono le arterie polmonari ostruite e i "difetti di parete". Essi affermarono che l'embolia polmonare sperimentale causasse dilatazione improvvisa del cuore destro.

Lochhead et al<sup>59</sup> indussero la formazione di trombi autologhi nelle vene giugulari di cani e quindi li rilasciarono per causare embolia polmonare. Essi utilizzarono un basso tempo di esposizione per effettuare l'angiografia polmonare (due esposizioni per secondo). Notarono l'ostruzione embolica delle arterie polmonari, ma riferirono che nella maggior parte dei casi le occlusioni dell'arteria polmonare non erano complete, potendo il sangue attraversare i trombi, venendo così descritte come "difetti di riempimento".

La prima notizia di diagnosi angiografica di probabile embolia polmonare nell'uomo fu fatta da Aitchison e McKay nel 1956.<sup>60</sup> Essi riferirono di indagini dettagliate effettuate in un uomo di 57 anni che lamentava dolore epigastrico e non aveva nessun sintomo respiratorio. La sua radiografia del torace dimostrava un'area translucida all'apice del polmone destro (cioè il segno di Westermarck). La broncografia confermava un bronco normale nel lobo superiore destro. Sulla base di questi risultati, gli autori effettuarono un'angiografia polmonare selettiva con l'iniezione del ramo principale destro dell'arteria polmonare. Essa documentava l'assenza di perfusione del lobo superiore destro, sebbene non si

notava né l'ostruzione dell'arteria (interruzione), né un difetto di riempimento. Essi attribuirono ciò ad una malattia respiratoria avuta nell'anno precedente caratterizzata da emottisi e dolore toracico.

Lo studio di riferimento sull'uso dell'angiografia polmonare per diagnosticare l'embolia polmonare nell'uomo è quello di Williams et al<sup>61</sup> del 1963. Essi considerarono 50 pazienti in cui vi era il sospetto di embolia polmonare acuta o ricorrente. Utilizzarono la tecnica di Robb-Steinberg per l'iniezione e.v. del mezzo di contrasto e un *film changer* rapido. Evitarono l'angiografia polmonare selettiva per timore di spostare gli emboli all'interno del cuore destro e dei rami principali dell'arteria polmonare. L'embolia polmonare era riconoscibile come un'ostruzione smussa delle arterie opacizzate (cioè interruzioni) o come un difetto centrale con opacità a tutta circonferenza attorno all'embolo (cioè difetti di riempimento). Queste anomalie angiografiche furono notate nel 73% dei 27 pazienti in cui si sospettava embolia polmonare acuta.

Wilhelmsen et al<sup>62</sup> e Sasahara et al<sup>54</sup> utilizzarono l'angiografia polmonare selettiva, iniettando il mezzo di contrasto nell'arteria polmonare principale o nel tratto di efflusso del ventricolo destro. La tecnica selettiva presto divenne la tecnica di scelta, permettendo una visualizzazione della circolazione polmonare distale (Tabella 7).

I criteri angiografici per la diagnosi di embolia polmonare acuta furono pubblicati in uno studio del Dexter Laboratory.<sup>63</sup> Furono valutati i risultati dell'angiografia polmonare selettiva in 71 pazienti con o senza sospetto di embolia polmonare. Notarono difetti di riempimento, interruzioni, tagli (cioè un'arteria ben visualizzata con una paucità di rami piccoli rispetto alle arterie di grandezza simile in altre parti del polmone) solo nei pazienti con evidenza clinica di embolia polmonare. Furono ritrovate altre anomalie in pazienti con embolia polmonare come l'oligoemia, il riempimento asimmetrico, il prolungamento della fase arteriosa e il ritardo bilaterale nel lobo inferiore, presenti tuttavia anche in pazienti

**Tabella 7—Primi studi di angiografia polmonare selettiva per riconoscere embolia polmonare**

Studio	Anno	N. di casi
Aitchison e McKay <sup>60</sup>	1956	1
Wilhelmsen et al <sup>62</sup>	1963	2
Sasahara et al <sup>54</sup>	1964	4
Fred et al <sup>67</sup>	1966	73
Ormand et al <sup>64</sup>	1966	35*
Stein et al <sup>63</sup>	1967	71
Dalen et al <sup>30</sup>	1971	245

\*In alcuni casi selettiva, in altri per iniezione e.v.

con malattie polmonari croniche e insufficienza cardiaca congestizia.<sup>63</sup>

Alla fine degli anni '60, l'angiografia polmonare selettiva fu largamente accettata come la tecnica più accurata per la diagnosi di embolia polmonare acuta. La sicurezza di questa tecnica fu dimostrata dal Dexter Laboratory nel 1971.<sup>30</sup> I risultati delle angiografie selettive effettuate dal 1964 al 1970 in 367 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta furono pubblicati nel 1971. Vi furono un totale di 13 complicanze (4%) dovute alla cateterizzazione cardiaca o all'angiografia. L'unica morte su 367 casi si verificò in una paziente con ipertensione polmonare primitiva complicata da embolia polmonare acuta. Essa sviluppò dissociazione elettromeccanica con shock cardiogeno immediatamente dopo l'iniezione di 40 ml di mezzo di contrasto in arteria polmonare principale.<sup>30</sup>

Una volta stabilita l'angiografia polmonare selettiva il "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare fu possibile la validazione di altre tecniche, come la scintigrafia  $\dot{V}/\dot{Q}$ . Ciò permise inoltre una rivalutazione dei segni e sintomi dell'embolia polmonare.<sup>51</sup> Angiografie successive permisero una migliore comprensione della percentuale di risoluzione e della storia naturale dell'embolia polmonare.<sup>45</sup>

### *Scintigrafia polmonare*

La scintigrafia polmonare perfusionale fu introdotta da Wagner e colleghi<sup>65</sup> al Johns Hopkins nel 1964, subito dopo l'introduzione dell'angiografia polmonare. Wagner et al<sup>65</sup> dimostrarono nel loro articolo più importante che l'albumina umana serica radioiodinata (macroaggregati di albumina marcati con <sup>131</sup>I) iniettata e.v. si accumulava in alto titolo nei polmoni. Essi quindi causarono embolia polmonare nei cani iniettando nella vena giugulare esterna sfere di lattice riempite di mezzo di contrasto radioopaco. In tutti i casi, il sito dell'occlusione vascolare fu determinato correttamente dalla scintigrafia polmonare, come confermato dalla localizzazione radiografica dell'embolo opaco.

Una volta accertata la sicurezza della tecnica nei cani e negli umani, essi effettuarono scintigrafie polmonari in 100 pazienti. L'embolia polmonare fu diagnosticata con la scintigrafia polmonare in 14 casi che presentavano difetti di perfusione (cioè aree avascolari), con la conferma dell'angiografia polmonare selettiva, dell'autopsia o dell'embolectomia. Vennero descritte aree avascolari con difetti a forma di falce localizzati principalmente nelle porzioni esterne del polmone.

Essi esaltarono l'importanza della correlazione fra rilievi scintigrafici e la semplice radiografia del torace. Notarono che tutte le lesioni rilevate alla radio-

grafia del torace standard, sia dovute ad infarto, che a polmonite, atelettasia, ascesso o tumore, davano una ridotta radioattività alla scintigrafia polmonare. Lopez-Majano e i suoi collaboratori<sup>66</sup> al Johns Hopkins effettuarono scintigrafie polmonari in 60 pazienti con enfisema e trovarono che il 95% di essi aveva regioni di ridotto flusso arterioso polmonare. Perciò la mancanza di specificità della scintigrafia polmonare perfusionale fu evidente fin da principio. Per quanto riguarda la sensibilità si dovranno aspettare studi successivi.

La sensibilità della scintigrafia polmonare fu valutata da Fred et al<sup>67</sup> nel 1966. Essi pubblicarono i risultati delle scintigrafie polmonari e delle angiografie polmonari selettive in 73 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta. Su 27 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, la scintigrafia polmonare era alterata in 26 di essi. Si era verificato solo un falso negativo in un paziente con ostruzione completa dell'estremità distale dell'arteria segmentale.

Un altro studio<sup>30</sup> sulla sensibilità e sulla specificità della scintigrafia perfusionale fu pubblicato dal Dexter Laboratory nel 1971. Furono effettuate angiografie polmonari selettive in 227 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta in un periodo di 5 anni (1964-1969). Dei 50 pazienti con prove angiografiche inequivocabili di embolia polmonare acuta, 24 furono sottoposti a scintigrafie perfusionali, tutti con risultati alterati. Fra gli 85 pazienti con sospetto di embolia polmonare, che avevano segni angiografici polmonari normali, 44 furono sottoposti a scintigrafia perfusionale, con anomalie in 34 di essi. Gli studiosi conclusero che una scintigrafia polmonare normale esclude essenzialmente la presenza di embolia polmonare acuta. Una scintigrafia perfusionale anomala non è però specifica per embolia polmonare.

Wagner et al<sup>68</sup> pubblicarono nel 1968 uno studio sull'impiego della scintigrafia polmonare ventilatoria utilizzando lo xenon radioattivo. Essi riferirono che il rilievo di normale ventilazione in segmenti perfusi normalmente (macroaggregati di albumina marcati con <sup>131</sup>I) aumenta la probabilità di embolia polmonare, incrementando così la specificità della scintigrafia polmonare.

La valutazione più completa della sensibilità e della specificità delle scintigrafie  $\dot{V}/\dot{Q}$  per la diagnosi dell'embolia polmonare acuta fu pubblicata in un importante studio PIOPED.<sup>23</sup> Furono sottoposti a scintigrafia  $\dot{V}/\dot{Q}$  e angiografia polmonare selettiva 755 pazienti entro 24h dalla comparsa dei sintomi suggestivi di embolia polmonare. Il 33% (251) dei pazienti aveva segni angiografici di embolia polmonare. Quasi tutti i pazienti con embolia polmonare (98%) avevano scintigrafie  $\dot{V}/\dot{Q}$  alterate. Cinque

pazienti (2%) avevano scintigrafie “quasi-normali” o normali. Fu confermata la sensibilità molto alta della scintigrafia V/Q.

Furono definite ad alta probabilità (diagnostica) le scintigrafie con 2 o più difetti di perfusione moderati o ampi senza alterazioni ventilatorie e radiografiche corrispondenti. L'embolia polmonare fu documentata dall'angiografia nell'88% dei casi. Tuttavia, solo il 41% dei pazienti con embolia polmonare presentava scintigrafie ad alta probabilità. La maggioranza dei pazienti (57%) aveva scintigrafie a media o bassa probabilità.

I risultati dello studio PIOPED indicano che la scintigrafia ad alta probabilità è quasi del tutto specifica (88%) per l'embolia polmonare acuta. Un normale rilievo scintigrafico esclude essenzialmente un'embolia polmonare significativa. Tuttavia la maggioranza dei pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta avrà scintigrafie a media o bassa probabilità in cui la specificità per embolia polmonare è rispettivamente del 30% e del 14%. Nel caso di scintigrafie a media e bassa probabilità, la diagnosi di embolia polmonare acuta non può essere né confermata né esclusa.

#### *Prodotti di degradazione della fibrina/D-dimero*

La presenza di alti livelli di prodotti di degradazione della fibrina (PDF), in pazienti con embolia polmonare, è stata descritta da Wilson et al nel 1971.<sup>69</sup> Queste osservazioni furono confermate dagli studi angiografici compiuti dal Dexter Laboratory nel 1973.<sup>70</sup> Sebbene questi studi dimostrassero una sensibilità significativa (ma una specificità minima) per embolia polmonare, la misurazione dei PDF non raggiunse il consenso clinico nella diagnosi o l'esclusione di un'embolia.

I primi test per i PDF erano sensibili al fibrinogeno e ai suoi prodotti di degradazione e perciò non specifici per i derivati della fibrina.<sup>71</sup> L'interesse per questi test diagnostici si rinvigorì quando ne vennero elaborati di nuovi consistenti in un'immunoreazione usando anticorpi monoclonali specifici per i derivati plasmatici della fibrina legati fra loro.<sup>71,72</sup> Questi test sono specifici per il d-dimero e altri derivati aggregati della fibrina più grandi.<sup>73</sup>

Sono stati sviluppati i due tipi di test seguenti: l'*enzyme-linked immunosorbent test* (ELISA) e il test rapido di agglutinazione al lattice. Il vantaggio del test al lattice è che può essere eseguito rapidamente, mentre il test ELISA standard per il d-dimero richiede diverse ore.

La misurazione del d-dimero attraverso queste due tecniche ha chiaramente stabilito che la sensibilità dell'ELISA supera di gran lunga quella del test rapido al lattice. In uno studio precedente che para-

gonava questi due test, in un gruppo di 62 pazienti sottoposti a venografia per TVP, la sensibilità dell'ELISA era del 100% contro il 73% del test al lattice.<sup>73</sup> Bounameaux et al<sup>74</sup> riportarono risultati simili: sensibilità ELISA 100% e sensibilità per i due test al lattice 60 e 67%. Il valore predittivo negativo di un d-dimero normale è più alto in pazienti con bassa probabilità clinica di TEV.<sup>31,32</sup>

È stata studiata la sensibilità di un gruppo di test rapidi ELISA. La sensibilità di questi test rapidi per il TEV varia dal 90 al 95%.<sup>75</sup> Tuttavia, in uno studio<sup>76</sup> di 198 pazienti di pronto soccorso, la sensibilità per TEV era solo 65%. La conferma di una sensibilità di un test rapido ELISA del 100% sarebbe di immenso valore per evitare ulteriori analisi in pazienti in cui il sospetto clinico per TEV sia basso.

#### *Ecocardiografia*

Dall'annuncio di Covarrubias et al<sup>77</sup> nel 1977 della scoperta di un trombo adiacente la valvola tricuspide con l'ecocardiografia M-mode in un paziente che morì 48h dopo di embolia polmonare massiva accertata, l'ecocardiografia è divenuta uno dei test utilizzati per valutare pazienti con sospetto di embolia polmonare.

Il primo annuncio di segni ecocardiografici in un paziente con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare selettiva fu di Steckley et al<sup>78</sup> nel 1978. Essi riferirono di un paziente che era stato sottoposto ad ecocardiografia prima e dopo un episodio di embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare. Essi notarono, dopo l'episodio di embolia polmonare acuta, la comparsa di una dilatazione ventricolare destra e di movimento paradossale settale. Un ecocardiogramma seguente, effettuato dopo il trattamento, mostrò il completo ritorno alla normalità.<sup>78</sup>

Kasper e colleghi<sup>79</sup> nel 1980 riferirono dei risultati ecocardiografici M-mode in 18 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata. Nessuno di essi ricordava malattie cardiopolmonari precedenti. Gli studiosi riferirono della correlazione fra la dilatazione dell'arteria polmonare destra e l'aumento della pressione arteriosa polmonare media. Il ventricolo destro era dilatato in 13 dei 16 pazienti, mentre la dimensione del ventricolo sinistro era diminuita in 10 pazienti su 15. Il rapporto fra la dimensione ventricolare destra telediastolica e la dimensione ventricolare sinistra telediastolica era sopra la norma in 14 pazienti su 15. Il rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro correlava bene con la gravità angiografica dell'ostruzione embolica. In uno studio seguente di Miller et al,<sup>80</sup> in 64 pazienti con embolia polmonare acuta non cardiopatici, il grado di incremento dell'area ventricolare destra

telesistolica e la sua ridotta variazione non correlavano con il grado di ostruzione vascolare polmonare stabilito dalla scintigrafia perfusionale. In altri studi,<sup>81,82</sup> utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale con approccio soprasternale, si è avuto il ritrovamento di un trombo all'interno dell'arteria polmonare destra.

Nel 1986 Kasper et al<sup>83</sup> riferirono dei risultati dell'ecocardiografia M-mode e bidimensionale in 105 pazienti con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare, dalla scintigrafia ventiloperfusiva ovvero dall'autopsia. I loro risultati sono mostrati in Tabella 8. La dilatazione dell'arteria polmonare destra e del ventricolo destro erano i rilievi più comuni, ma non sono specifici per l'embolia polmonare acuta. La visualizzazione di un coagulo nell'arteria polmonare sembrerebbe altamente specifico per embolia polmonare. Degno di nota il fatto che il 19% di questi pazienti aveva ecocardiogrammi normali. Kasper e colleghi<sup>83</sup> furono i primi ad affermare che un ecocardiogramma normale non esclude un'embolia polmonare.

Come et al<sup>84</sup> affermarono che ecocardiogrammi seriati possono essere utilizzati per confermare la risposta emodinamica al trattamento dell'embolia polmonare. Essi studiarono 8 pazienti prima e dopo un'infusione di 6h di attivatore tissutale del plasminogeno umano ricombinante. La risoluzione dell'ostruzione embolica fu confermata dall'angiografia polmonare seriata, dalla scintigrafia polmonare e dalla misurazione delle pressioni destre. Quando l'ostruzione embolica cominciò a risolversi, essi notarono una diminuzione del diametro ventricolare destro, un incremento del diametro ventricolare sinistro e una riduzione del rigurgito tricuspidalico. Studi successivi<sup>85,86</sup> hanno utilizzato l'ecocardiografia seriata per confermare la risposta al trattamento in pazienti con embolia polmonare acuta.

In una revisione delle osservazioni ecocardiografiche in pazienti con embolia polmonare acuta, Come<sup>85</sup> confermò i risultati di Kasper e collabora-

tori<sup>83</sup> (Tabella 8). In aggiunta a queste alterazioni, Come notò che l'ipocinesi del ventricolo destro è un segno importante in pazienti con embolia polmonare e che le velocità di flusso in tricuspide e i rigurgiti polmonari possono essere utilizzati per stimare in maniera affidabile le pressioni sistoliche e diastoliche in arteria polmonare.<sup>85</sup>

Ribeiro e collaboratori<sup>87</sup> pubblicarono i risultati dell'ecocardiografia Doppler in 126 pazienti con embolia polmonare acuta documentata dalla scintigrafia ventiloperfusiva o dall'angiografia. Il 99% di questi pazienti con embolia polmonare accertata aveva ecodoppler normali, come era già stato riportato da Kasper et al<sup>83</sup> in precedenza. Ribeiro et al<sup>87</sup> trovarono che il 44% dei pazienti non aveva ovvero aveva soltanto una lieve ipocinesi del ventricolo destro, mentre il 56% presentava un'ipocinesi ventricolare destra moderata-grave. Ciò può essere confrontato con l'incidenza di ipocinesi ventricolare destra del 40%, in pazienti emodinamicamente stabili, dell'International Cooperative Pulmonary Embolism Registry come riferito da Goldhaber.<sup>88</sup> Ribeiro e colleghi notarono che la presenza di tumore o di ipocinesi ventricolare destra era associata con un aumento della mortalità nei loro 126 pazienti. In pazienti non neoplastici, il tasso di mortalità per embolia polmonare ad 1 anno era dello 0% in quelli senza ipocinesi ventricolare destra, rispetto al 7.7% in quelli con ipocinesi ventricolare destra.<sup>87</sup> Kasper e colleghi<sup>89</sup> hanno notato che l'ipocinesi ventricolare destra è associata con un aumento della mortalità in pazienti con embolia polmonare.

In un studio unico, Krivee e collaboratori<sup>90</sup> utilizzarono l'ecocardiografia transesofagea (ECT) a letto del paziente per indagare 24 pazienti critici con shock inspiegabile e turgore delle giugulari. Essi trovarono che 17 pazienti su 24 avevano una dilatazione del ventricolo destro con ipocinesi globale. L'esame ECT rilevava la presenza di emboli polmonari nella circolazione centrale (arteria polmonare principale, arteria polmonare destra o sinistra) in 12 di questi 17 pazienti e ridotto flusso dell'arteria polmonare destra in un altro paziente. L'embolia polmonare massiva è stata documentata dalla scintigrafia polmonare o dall'autopsia in 12 di questi 13 pazienti (90%). In un gruppo più ampio di pazienti con embolia polmonare grave con prove ecocardiografiche di sovraccarico cardiaco destro, Wittlich e colleghi<sup>91</sup> utilizzando l'ECT dimostrarono l'embolia polmonare centrale dell'arteria polmonare principale, destra e sinistra in 35 pazienti (58%).

L'ecocardiografia, che è non invasiva e può essere effettuata a letto nei pazienti critici, è preziosa nella valutazione di pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta. Un'ecocardiogramma normale non esclude la presenza di embolia polmonare, ma una

**Tabella 8—Segni ecocardiografici in 105 pazienti con embolia polmonare acuta\***

Variabile	Percentuale
Dilatazione dell'arteria polmonare destra	77
Ventricolo destro dilatato	75
↓ E/F slope della valvola mitrale	50
↓ Dimensione del ventricolo sinistro	42
Movimento anomalo del setto IV	40
Embolo nell'arteria polmonare destra	10
Trombi in atrio destro o ventricolo destro	4
Ecocardiogramma normale	19

\*Dati riprodotti con il permesso di Kasper et al.<sup>83</sup>

serie di rilievi che comprendono la dilatazione del ventricolo destro, l'ipocinesi ventricolare destra e la dilatazione dell'arteria polmonare destra, sebbene non diagnostici, sono frequenti e possono indirizzare verso ulteriori valutazioni diagnostiche. L'osservazione ECT di emboli nella circolazione polmonare centrale può essere altamente specifica per embolia polmonare, sebbene la sensibilità di questo risultato e la sua convalida da parte dell'angiografia polmonare debbano essere tuttora determinate. Il ritrovamento di trombi nel cuore destro è una chiara indicazione al trattamento.

La valutazione ecocardiografica della grandezza del ventricolo destro e della contrattilità è utile nel determinare la gravità emodinamica dell'embolia polmonare. Rimane controverso, in attesa di ulteriori studi, se l'ipocinesi ventricolare destra sia una guida utile alla necessità del trattamento trombolitico.

### *TC del torace*

L'annuncio di Sinner<sup>92</sup> del ritrovamento di infarti polmonari utilizzando la TC del torace standard riportò l'interesse su questa indagine non invasiva (o minimamente invasiva) nella diagnosi di embolia polmonare. Quest'ultimo s'intensificò con l'introduzione della scansione TC a pennello elettronico e della TC spirale volumetrica (TCSV). Questi progressi tecnologici permisero una più dettagliata visualizzazione della circolazione polmonare e la possibilità di rilevare difetti di riempimento intraluminali e interruzioni a livello segmentale.

Lo studio di Remy-Jardin et al<sup>93</sup> nel 1992 fu particolarmente importante. Essi riferirono dei risultati delle TCSV e dell'angiografia polmonare selettiva in 42 pazienti. I 23 pazienti con TCSV normali avevano arteriogrammi polmonari normali (sensibilità 100%). Vi era soltanto un falso positivo (specificità 96%).

Queste osservazioni richiamarono altri studi simili. Teigen e colleghi<sup>94</sup> riportarono risultati paragonabili utilizzando la TC a pennello elettronico. Nel loro studio di 86 pazienti sottoposti ad TC del torace, solo 21 furono sottoposti ad angiografia polmonare. Gurney<sup>95</sup> in un editoriale nel 1993, suggerì che: "la TC del torace può essere uno strumento ideale per confermare la diagnosi in casi di embolia polmonare sospetta, avviando completamente alla scintigrafia ventiloperfusiva e riducendo marcatamente la necessità dell'angiografia polmonare".

Goodman e colleghi<sup>96</sup> riferirono sui risultati della TC elicoidale e dell'angiografia polmonare in 20 pazienti con sospetto di embolia polmonare. Quando venivano considerati emboli nelle arterie polmonari principale, lobari o segmentali, la sensibilità della TC era del 96% e la specificità del 92%. Tuttavia, includendo i vasi subsegmentali, la sensibilità della

TC si riduceva all'86%, mentre la specificità rimaneva del 92%. Goodman et al notarono che gli emboli subsegmentali sono più difficili da diagnosticare. Ne fu rilevato uno solo su quattro identificati con l'angiografia. Anche Yan Rossum e colleghi<sup>97</sup> trovarono che la TC era accurata per lo studio delle arterie polmonari fino a livello segmentale, ma non dei rami più piccoli subsegmentali.

Due studi<sup>98,99</sup> rividero la sensibilità e la specificità della TCSV nella diagnosi dell'embolia polmonare. Vi fu una considerevole sovrapposizione negli studi considerati in questi due report. Combinandoli si raggruppavano 264 pazienti, in cui la TCSV (TC elicoidale) era paragonata all'angiografia polmonare selettiva considerata "gold standard". La sensibilità della TC nei 264 pazienti nel gruppo combinato era del 87%, con una specificità del 91%.

In un editoriale, Bates e Ginsberg<sup>100</sup> riferendosi alla review di Rathbun e colleghi<sup>98</sup> hanno analizzato alcune delle ragioni della non perfetta sensibilità e specificità della TC. La variabilità interindividuale ed intraindividuale potrebbero essere i fattori che influenzano l'interpretazione delle TC (e delle angiografie polmonari). Nell'1-10% dei casi gli esami sono tecnicamente inadeguati o inutili. TC possono essere interpretate false positive per un'errata diagnosi dei linfonodi ilari, per l'opacizzazione parziale delle vene polmonari e per l'edema perivascolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.<sup>101</sup>

Un fattore che porta a TC false positive è la mancanza di sensibilità per emboli nelle arterie subsegmentali. Ciò diventa rilevante quando gli emboli sono limitati a queste sedi. Fortunatamente questo evento è poco comune (studio PIOPED: 6%).<sup>23</sup>

La TC del torace offre molti vantaggi per la diagnostica dell'embolia polmonare. Infatti, identifica direttamente l'embolo polmonare, che appare come un difetto di riempimento intraluminali all'interno di un'arteria polmonare. Al contrario, nella radiografia del torace l'embolia polmonare senza infarto ha l'aspetto di un'area avascolare. Un vantaggio della TC del torace sulla scintigrafia ventiloperfusiva e l'angiografia polmonare è la possibilità di distinguere altre condizioni con segni e sintomi in comune con l'embolia polmonare. Queste comprendono: polmonite, malattie cardiache, fibrosi polmonare, traumi del torace, neoplasie, malattie della pleura, modificazioni postoperatorie nel polmone.<sup>102</sup> Tuttavia, ciò potrebbe far effettuare ulteriori indagini non necessarie in condizioni benigne, asintomatiche.

Il principale vantaggio della TC del torace nella diagnosi di embolia polmonare è la possibilità di esecuzione rapida in pazienti critici. Anzi la TC del torace è l'indagine di scelta nella diagnosi di embolia polmonare in pazienti critici con shock e/o segni di cuore polmonare acuto. Una normale TC del torace

in questa circostanza esclude essenzialmente un'embolia polmonare centrale.

Un normale reperto alla TC del torace non esclude un'embolia polmonare, specialmente se gli emboli sono limitati alle arterie subsegmentali. L'impatto sfavorevole di ciò sarà valutato in studi successivi che riguarderanno pazienti con sospetto di embolia polmonare, con normali TC del torace e non trattati con anticoagulanti o con legatura della vena cava inferiore. Finché ciò non avverrà, credo che sia comunque utile effettuare ulteriori indagini in pazienti con sospetto di embolia polmonare con TC del torace normale. Queste includono una scintigrafia ventiloperfusiva e/o un'indagine non invasiva per lo studio degli arti inferiori e la misurazione del d-dimero. L'embolia polmonare limitata alle arterie subsegmentali è poco comune, ma, considerata la storia naturale del TEV in assenza di trattamento, essa potrebbe portare a embolia polmonare ricorrente, potenzialmente mortale.<sup>18</sup>

RINGRAZIAMENTO: Questa lettura e questo articolo è dedicato al defunto Dott. Lewis Dexter (1910-1995). Nei suoi 34 anni di insegnamento all'Harvard Medical School, egli svolse nel suo laboratorio al Peter Bent Brigham Hospital studi fondamentali alla comprensione delle malattie cardiache congenite e valvolari. Egli fu il primo a cateterizzare l'arteria polmonare e a descrivere la pressione d'incuneamento dell'arteria polmonare. Il suo interesse principale sulla circolazione polmonare e sull'embolia polmonare portò a molte pubblicazioni dei 60 cardiologi che istruì dal 1945 al 1975. Le pubblicazioni sull'embolia polmonare del Dexter Laboratory al Peter Bent Brigham Hospital sono evidenziate in corsivo nella sezione "Bibliografia" di questo articolo.

#### BIBLIOGRAFIA

- Virchow RLK. Cellular pathology. 1859 special ed. London, UK: John Churchill, 1978; 204-207
- Virchow RLK. Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology. 7th American ed. Chance F, DeWitt RM, trans. New York, NY: 1860; 236
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 1991; 115:591-595
- Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:2101-2106
- Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997; 126:638-644
- Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993; 341:134-138
- Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, et al. Brief report: variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an arg→gln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994; 331:1559-1562
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374-380
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-1596
- Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85:607-614
- Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an arg→gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399-403
- Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin g→a gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89-93
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127:895-903
- Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342:696-701
- Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-155
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 6:230-232
- Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism: an overview. *Chest* 1986; 89:374S-383S
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:259-270
- Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477-1480
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-1245
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-462
- Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114:1262-1264
- PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753-2759
- Stein PD. Pulmonary embolism. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1996; 34
- Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104:134-144
- Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis. *N Engl J Med* 1977; 296:1497-1500
- Polak JF. Doppler ultrasound of the deep leg veins: a revolution in the diagnosis of deep vein thrombosis and monitoring of thrombolysis. *Chest* 1991; 99:165S-172S
- Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. The diagnostic approach to acute thromboembolism: clinical practice guideline; American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1043-1066
- Uhland H, Goldberg LM. Pulmonary embolism: a commonly missed clinical entity. *Dis Chest* 1964; 45:533-536
- Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971; 81:175-185
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-97

- 32 Wells PS, Anderson DR, Stiell RM, 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
- 33 Dalen JE, Dexter L. Pulmonary embolism. *JAMA* 1969; 207:1505–1507
- 34 Virchow RLK. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin*. Frankfurt, Germany: Meidinger sohn u Comp, 1856; 285, 294–296
- 35 Cohnheim J, Litten M. Ueber die folgen der embolie der lungenarterien. *Virchows Arch Pathol Anat* 1875; 115:99
- 36 Karsner HT, Ash JE. Studies in infarctions: I. Experimental bland infarction of the lung. *J Med Res* 1912–1913; 27:205–211
- 37 Chapman DW, Gugle LJ, Wheeler PW. Experimental pulmonary infarction: abnormal pulmonary circulation's a prerequisite for pulmonary infarction following an embolus. *Arch Intern Med* 1949; 83:158–163
- 38 Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1940; 43:305–326
- 39 Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296:1431–1434
- 40 Osler W. *The principles and practice of medicine*. 7th ed. New York, NY: D. Appleton and Company, 1909; 618–619
- 41 Steell G. *Text book on diseases of the heart: Special ed*. Manchester, UK: University Press, 1906; 36–37
- 42 MacKenzie J. *Diseases of the heart*. London, UK: Oxford University Press, 1908; 28–29
- 43 McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA* 1935; 104:1473–1480
- 44 Haggart GE, Walker AM. The physiology of pulmonary embolism as disclosed by quantitative occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg* 1923; 6:764–783
- 45 Dalen JE, Banas JS, Brooks HL, et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280:1194–1199
- 46 Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598–603
- 47 Westermarck N. On the roentgen diagnosis of lung embolism: brief review of the incidence, pathology and clinical symptoms of lung embolism. *Acta Radiol* 1938; 357–372
- 48 Kohlman G. Die klinik und rontgendiagnose des lungeninfarktes. *Fortschr. A.d. Geb. D. Rontgenstrahlen* 1924; 32:1–12
- 49 Fleischner F, Hampton AO, Castleman B. Linear shadows in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1941; 46:610–618
- 50 Durant TM, Ginsburg IW, Roesler H, et al. Transient bundle branch block and other electrocardiographic changes in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1939; 17:423–430
- 51 Szucs MM, Brooks HL, Grossman W, et al. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1971; 74:161–166
- 52 Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238:2509–2511
- 53 Robin ED, Forkner CE, Bromberg PA, et al. Alveolar gas exchange in clinical pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1960; 262:283–287
- 54 Sasahara AA, Stein M, Simon M, et al. Pulmonary angiography in the diagnosis of thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1964; 270:1075–1081
- 55 Overton DT, Bocka JJ. The alveolar-arterial oxygen gradient in patients with documented pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1988; 148:1617–1619
- 56 Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:139–143
- 57 Robb GP, Steinberg I. Visualization of the chambers of the heart, the pulmonary circulation, and the great blood vessels in man. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1939; 41:1–17
- 58 Jesser JH, de Takats G. Visualization of the pulmonary artery during its embolic obstruction. *Arch Surg* 1941; 42:1034–1041
- 59 Lochhead RP, Roberts DJ, Dotter CT. Pulmonary embolism: experimental angiocardigraphic study. *AJR Am J Roentgenol* 1952; 68:627–633
- 60 Aitchison JD, McKay JM. Pulmonary artery occlusion demonstrated by angiography. *Br J Radiol* 1956; 29:398–399
- 61 Williams JR, Wilcox C, Andrews GJ, et al. Angiography in pulmonary embolism. *JAMA* 1963; 184:473–476
- 62 Wilhelmssen L, Selander S, Soderholm B. Recurrent pulmonary embolism. *Medicine* 1963; 42:335–355
- 63 Stein PD, O'Conner JF, Dalen JE, et al. The angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of criteria. *Am Heart J* 1967; 73:730–741
- 64 Ormand RS, Gale HH, Drake EH, et al. Pulmonary angiography and pulmonary embolism. *Radiology* 1966; 86:658–662
- 65 Wagner HN, Sabiston DC, McAfee JG, et al. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med* 1964; 271:377–384
- 66 Lopez-Majano V, Tow DE, Wagner HN. Regional distribution of pulmonary arterial blood flow in emphysema. *JAMA* 1966; 197:81–84
- 67 Fred HL, Burdine JA, Gonzalez DA, et al. Arteriographic assessment of lung scanning in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. *N Engl J Med* 1966; 275:1025–1032
- 68 Wagner HN, Lopez-Majano V, Langan JK, et al. Radioactive xenon in the differential diagnosis of pulmonary embolism. *Radiology* 1968; 91:1168–1174
- 69 Wilson JE, Frenkel EP, Pierceve AK, et al. Spontaneous fibrinolysis in pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1971; 50:474–480
- 70 Rickman FD, Handin R, Howe JP, et al. Fibrin split products in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1973; 79:664–668
- 71 Rowbothan BJ, Carroll P, Whitaker AN, et al. Measurement of cross-linked fibrin derivatives: use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57:59–61
- 72 Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP, et al. Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: an immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1984; 37:882–887
- 73 Heaton DC, Billings JD, Hickton CM. Assessment of d-dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987; 110:588–591
- 74 Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, et al. Measurement of plasma d-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:82–85
- 75 Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by d-dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:261–272
- 76 Farrell S, Hayes T, Shaw M. A negative SimpliRED d-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 121–125
- 77 Covarrubias EA, Sheikh MU, Fox LM. Brief report: echocardiography and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1977; 87:720–721
- 78 Steckley R, Smith CW, Robertson RM. Acute right ventricular overload: an echocardiographic clue to pulmonary thromboembolism. *John Hopkins Med J* 1978; 143:122–125

- 79 Kasper W, Meinertz T, Kersting F, et al. Echocardiography in assessing acute pulmonary hypertension due to pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1980; 45:567-572
- 80 Miller RL, Das S, Anandarangam T, et al. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1998; 113:665-670
- 81 Kasper W, Treese N, Bechtold H, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism and thrombosis by echocardiography [letter]. *Lancet* 1981; 2:202
- 82 DiCarlo LA, Schiller NB, Herfkens RL, et al. Noninvasive detection of proximal pulmonary artery thrombosis by two-dimensional echocardiography and computerized tomography. *Am Heart J* 1982; 104:879-881
- 83 Kasper W, Meinertz T, Henkel B, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986; 112:1284-1290
- 84 Come PC, Kim D, Parker JA, et al. Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:971-988
- 85 Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101:151S-162S
- 86 Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-511
- 87 Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-487
- 88 Goldhaber SZ. Medical progress: pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-104
- 89 Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-349
- 90 Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 112:1310-1316
- 91 Wittlich N, Erbel R, Eichler A, et al. Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:515-524
- 92 Sinner WN. Computed tomographic patterns of pulmonary thromboembolism and infraction. *J Comput Assist Tomogr* 1978; 2:395-399
- 93 Remy-Jardin M, Remy J, Wattine L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique; comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387
- 94 Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 188:839-845
- 95 Gurney JW. No fooling around: direct visualization of pulmonary embolism. *Radiology* 1993; 188:618-619
- 96 Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT vs angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:1369-1374
- 97 Yan Rossum AB, Pattynama PM, Tjin ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201:467-470
- 98 Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227-232
- 99 Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293-298
- 100 Bates SM, Ginsberg JS. Helical computed tomography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000; 132:240-241
- 101 Geffer WB, Hatabu H, Holland GA, et al. Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MRU imaging. *Radiology* 1995; 197:561-574
- 102 Kim K, Muller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210:693-697