

Pulmonary Perspectives

Ipertensione polmonare cronica tromboembolica: Un aggiornamento

Sono trascorsi più di 50 anni dalla prima descrizione di ipertensione polmonare e *cor pulmonale* secondaria alla presenza di trombo organizzato (Owen e coll. N Engl J Med 1953; 249: 919) ed oltre 35 anni da quando il Dottor Kenneth Moser propose la tromboendarteriectomia come procedura terapeutica. Nonostante sia trascorso relativamente così tanto tempo, ancora molto resta da scoprire circa questa malattia, tanto è vero che le principali controversie si sono concentrate sulla sua natura, eziologia ed incidenza. Tuttavia, recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico che fornisce nuove informazioni sugli sviluppi futuri, sia clinici che di ricerca.

Anatomia Patologica

Gli emboli polmonari acuti, solitamente guariscono entro pochi giorni o settimane attraverso un processo di lisi endogena, anche in assenza di terapia. Possono essere presenti sequele rappresentate da irregolarità endoluminali, clinicamente silenti. In una minoranza di pazienti, i coaguli non si risolvono, bensì si organizzano in materiale fibrotico che viene inglobato nella parete del vaso interessato,

causando una ostruzione maggiore del vaso interessato, con gradi variabili di ricanalizzazione (Shure e coll. Ann Intern Med 1985; 103: 844).

Altre alterazioni anatomopatologiche possono essere riscontrate distalmente all'ostruzione vascolare; queste appaiono identiche a quelle alterazioni spesso osservate in corso di ipertensione polmonare da altre cause (ispessimento dell'intima, ipertrofia della media, lesioni plessiformi), anche se il letto vascolare distale è in gran parte protetto dall'aumento pressorio (Moser e Bloor, Chest 1993; 103: 685). Queste alterazioni post-ostruttive sono state riscontrate anche nel modello animale, a seguito della legatura dell'arteria polmonare

principale nel cane, in assenza di ipertensione polmonare (Shure e Bloor. Chest 1988; 93: 154S), facendo ipotizzare che esse potessero rappresentare una forma di danno vascolare secondario all'ostruzione, piuttosto che al materiale trombotico organizzato. Tali alterazioni, in definitiva, possono giocare un ruolo

nel determinismo dell'edema da riperfusione post-chirurgico, in modo non proporzionale rispetto al grado di ostruzione vascolare ed alla caduta del regime pressorio che si registrano come conseguenza della tromboendarteriectomia.

**IN ASSENZA DI STUDI
PROSPETTICI CORREDATI DI
FOLLOW UP A LUNGO TERMINE,
MOLTI ASPETTI DELLA
MALATTIA TROMBOEMBOLICA
CONTINUERANNO AD ESSERE
DIBATTUTI.**

Deborah Shure, MD, Master FCCP

Editor, Pulmonary Perspectives

Aymarrah Robles, MD, FCCP

Deputy Editor, Pulmonary Perspectives

Controversie

Per lungo tempo si è ipotizzato che l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica

(CTPH = Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) dipendesse dalla mancata risoluzione di emboli organizzati e la sua incidenza è stata stimata intorno allo 0,1 - 0,5% di tutti gli eventi tromboembolici (Fedullo e coll. N Engl J Med 2001; 345: 1465). Le cause restano sconosciute; sono stati riscontrati incrementi di alcuni fattori protrombotici, in particolare livelli elevati di anticorpi antifosfolipidi in circa il 10-20%, ed un incremento persistente dei livelli plasmatici del fattore VIII in circa il 40% (Bonderman e coll. Thromb Haemost 2003; 90: 372).

In presenza di quesiti non risolti in tema di eziologia ed incidenza, ci si è interrogati circa il reale concetto di CTPH (Egermayer e Peacock. Eur Respir J 2000; 15: 440). Questi Autori hanno sollevato una serie di dubbi. In primo luogo, la relativa rarità di CTPH rispetto all'elevata incidenza (60-90%) di sequele trombotiche nei riscontri autoptici. Secondariamente, si sono domandati perché la maggioranza degli emboli restino asintomatici (Fedullo e coll. N Engl J Med 2001; 345: 1465), ipotizzando che la mancata evidenza di una precedente embolizzazione fosse legata non tanto ad un'evoluzione favorevole dell'evento embolico, ma piuttosto al fatto che esso non si verificasse per niente. Infine, gli Autori hanno commentato circa la mancanza di un modello animale di CTPH e circa l'impossibilità di distinguere i trombi *in situ* da quelli embolici. Le loro conclusioni sono che, in assenza di studi prospettici con follow-up a lungo termine di pazienti colpiti da eventi tromboembolici, tali controversie restano irrisolte.

Nuovi Dati

Uno studio recentemente pubblicato da parte del Gruppo di Studio sulla CTPH dell'Università di Padova ha fornito nuove ed importanti informazioni (Pengo e coll. N Engl J Med 2004; 350: 2257). Nello studio è stata esaminata l'incidenza di CTPH sintomatica a seguito di embolia polmonare efficacemente trattata in pazienti senza precedenti di embolia polmonare. Il trattamento dell'evento acuto era rappresentato da eparina, trombolisi per i casi di embolia massiva e, raramente, trombectomia. La durata minima della tera-

pia anticoagulante era di 6 mesi, con una media di 1 anno. La persistenza di dispnea induceva ad ulteriori esami come l'ecocardiografia, la scintigrafia ventilo-perfusiva e l'angiografia. Infine, nello studio veniva effettuata una valutazione separata dei fattori di rischio per CTPH nei pazienti con o senza precedenti episodi di malattia tromboembolica.

Un gruppo di 223 pazienti senza precedenti episodi è stato seguito per una media di 7,85 anni (minimo 1 anno; massimo 10 anni). L'incidenza cumulativa di CTPH sintomatica era dello 0% a tre mesi, dell'1% a 6 mesi, del 3,1% ad 1 anno e del 3,8% a 2 anni. Nessun caso veniva registrato dopo 2 anni. Questi dati sono in netto contrasto con l'opinione precedente che la patologia si realizza a distanza di molti anni dall'iniziale evento tromboembolico (Fedullo e coll. N Engl J Med 2001; 345: 1465). È probabile che ciò sia dovuto al ritardo con il quale il paziente si rivolge al medico oppure con il quale il trattamento venga iniziato, in special modo nei casi di malattia tromboembolica non diagnosticata o clinicamente silente. Un altro dato interessante che emerge da questo studio è rappresentato dal fatto che l'incidenza di recidiva della malattia tromboembolica aumenta costantemente, dal 4,9% a 3 mesi all'8% a 1 anno, al 22,1% a 5 anni, fino al 29,1% a 10 anni, nonostante la CTPH si realizzi, come detto, entro i 2 anni di follow up.

Il rischio eziologico per embolia polmonare al momento dell'evento veniva classificato in tre categorie: rischio transitorio (ad esempio, nel caso di trauma); rischio permanente (in caso di presenza di fattori protrombotici); rischio idiopatico (nel caso in cui non era possibile riconoscere alcun fattore causale noto). Dei 305 pazienti inclusi nell'analisi multivariata, come detto 223 rappresentavano la coorte nella quale l'incidenza di CTPH era del 3,8%; 58 pazienti con precedenti di trombosi venosa profonda con un'incidenza di CTPH del 5,2%; e 24 pazienti con precedenti di embolia polmonare, la cui incidenza di CTPH era del 33,3%. Gli Autori identificarono alcuni fattori di rischio indipendenti per sviluppo di CTPH:

- Precedenti di embolia polmonare;
OR 19,00

- Presentazione idiopatica; OR 5,70
- Grandi difetti di perfusione; OR 2,22 per ogni decile di riduzione nella perfusione
- Giovane età; OR 1,79 per ogni decade

La magnitudine del rischio nei pazienti con precedenti di embolia polmonare potrebbe essere in parte correlata al fatto che tali episodi, avvenuti prima dell'ingresso nello studio prospettico, potrebbero non essere stati trattati correttamente. Infatti, solo due pazienti inclusi nello studio di coorte che svilupparono CTPH presentavano precedenti di embolia polmonare.

Conclusioni

Questo importante studio italiano chiarisce alcuni dei punti oscuri riguardo la CTPH. Di sicuro, siamo adesso in grado di definirla una patologia sottodiagnosticata e meno rara di quanto non si immaginasse. Dal momento che lo studio ha valutato esclusivamente i casi di ipertensione polmonare sintomatica in una popolazione di pazienti già in trattamento anticoagulante ottimale, l'incidenza riportata del 4% rappresenta certamente il limite inferiore. La malattia vascolare polmonare, inclusa la CTPH, dovrebbe essere maggiormente presa in considerazione in tutti i casi di dispnea a genesi non chiara.

Inoltre, è ormai chiaro che questa particolare forma di ipertensione polmonare rappresenta una conseguenza di un episodio acuto di tromboembolia polmonare. Tuttavia, restano ancora alcuni dubbi sull'eziologia. Sebbene un precedente episodio di embolia rappresenti un fattore di rischio altamente significativo per lo sviluppo di CTPH, l'incidenza di embolia polmonare ricorrente presenta un trend costantemente in crescita a 10 anni di follow up, laddove l'aumento di incidenza di CTPH raggiunge il suo valore massimo dopo 2 anni. Questo dato sembra suggerire la presenza di un ulteriore fattore predisponente non ancora identificato. La malattia tromboembolica ricorrente può essere una delle cause, ma non la sola.

Sulla scorta di quanto fin qui detto è possibile affermare che è necessaria un sempre più attento follow up dei pazienti dopo un evento tromboembolico acuto, con un programma

“aggressivo” di valutazione dei sintomi. C'è bisogno di intensificare la ricerca nel tentativo di identificare le cause ed i fattori di rischio eventualmente responsabili. Sebbene non sia mai stata dimostrata alcuna predisposizione genetica, questa resta una delle possibili aree di ricerca futura. C'è qualcosa che predispone il nostro paziente alla formazione di una massiva organizzazione fibrotica del trombo acuto, che può avere luogo invece di una normale risoluzione. È, quindi, necessario identificare questo/questioni fattori.

*Deborah Shure, MD, Master FCCP
Editor, Pulmonary Perspectives
Miami, FL*

Editor's insight

Questa Perspective mette in risalto diversi ed importanti aspetti e cerca di rispondere ad alcuni quesiti riguardanti una patologia molto complessa. La CT PH è un processo morboso che si realizza come conseguenza di un'embolia polmonare acuta, più precocemente e con un'incidenza maggiore di quanto creduto finora. È ormai analogamente chiaro che i tassi di recidiva per embolia polmonare restano elevati, nonostante le moderne terapie. Ricerche ulteriori dovranno necessariamente contribuire a risolvere questi interrogativi.

*PNEUMORAMA offre ai suoi lettori Pulmonary Perspectives tratto dal numero di febbraio 2006 di CHEST Physicians, pubblicazione mensile dell'American College of Chest Physicians.
Traduzione a cura di Francesco de Blasio*