

Il trattamento invasivo dell'embolia polmonare

A. RUSSO

RIASSUNTO: Il trattamento invasivo dell'embolia polmonare.

A. RUSSO

L'embolia polmonare è una rara patologia gravata da un alto indice di mortalità, essenzialmente riconducibile all'elevata percentuale di casi non riconosciuti, anche fino al 70%, soprattutto fra la popolazione ospedalizzata; questa annovera la fascia geriatrica, affetta da malattie croniche cardiorespiratorie, i pazienti sottoposti ad interventi di carattere ortopedico o neurochirurgico, i malati oncologici e tutte quelle condizioni congenite o acquisite che predispongono ad uno stato trombofilico.

La terapia medica non invasiva comprende farmaci anticoagulanti o fibrinolitici, secondo schemi approntati sia a lungo termine che per la profilassi di procedure invasive chirurgiche: nel 30% delle diagnosi acquisite, percentuale già scarsa se confrontata con il 70% di embolie non riconosciute, se non a posteriori, la prospettiva di sopravvivenza appare direttamente proporzionale all'intervallo trascorso dalla prima diagnosi, variando del 60% entro la prima settimana, al 48% ad 1 anno, al 39% a 5 anni e al 34% a 8 anni rispettivamente, considerando l'accresciuta probabilità di recidiva con il trascorrere del tempo dall'esordio della patologia.

Provvedimenti terapeutici invasivi offerti dalla radiologia interventistica, quali la trombolisi percutanea o la reolisi fino alla chirurgia a cielo aperto, si affiancano alle procedure internistiche per i casi che siano risultati refrattari al trattamento conservativo entro un lasso di tempo ragionevolmente efficace. L'intervallo cronologico intercorso fra diagnosi e risposta terapeutica attesa appare infatti la più importante variabile prognostica. La chirurgia maggiore presenta ancora indici di mortalità elevati, essendo riservata a pazienti ad alto rischio, che comunque non si gioverebbero di alcun altro provvedimento terapeutico, rappresentando pertanto una risorsa di salvataggio che, per le sue stesse peculiarità tecniche, viene attualmente eseguita solo presso centri altamente specializzati.

SUMMARY: Invasive treatment of pulmonary embolism.

A. RUSSO

Pulmonary embolism is high letal risk pathology often misdiagnosed, up to 70% cases, more frequent in hospitalized subjects, i. e. geriatric patients with chronic respiratory and circulatory diseases, or orthopaedic, neurosurgical, or neoplastic ones and thrombophilic predisposing conditions.

Medical pharmacological strategies include anticoagulative regimens (heparines, fibrinolytic drugs), either for prolonged therapeutical schedules or for prophylactic ones; within 30% of timely acquired diagnoses, compared to 70% non diagnosed cases, survival rates is directly related to the first approach, ranging from 60% after 7 days, to 48% survival during the first year, 39% and 34% after five and eight years respectively, considering the progressive relapsing risk.

Radiological invasive devices such as caval filters or percutaneous thrombolysis and reolysis are recommended for non responder subjects, in which medical programs failed. Time from diagnosis is infact the most important parameter conditioning therapeutic approach, that can rely on open surgery only in selected patients and in very specialized centers. The poor surgical prognosis is due infact to the cardiocirculatory emergency of patients that couldn't take advantage from any other therapeutical strategy.

KEY WORDS: Embolia polmonare - Trombolisi percutanea - Reolisi - Chirurgia.
Pulmonary embolism - Percutaneous thrombolysis - Reolysis - Surgery.

Introduzione

Ricordando le definizioni dell'embolia polmonare (EP), ovvero la migrazione di una massa solida, liquida o gassosa, proveniente dal circolo sistemico o dalle sezioni destre del cuore, in un vaso del circolo arterioso polmonare, con improvvisa interruzione parziale o to-

ASL Roma G, Colliferro, Roma
Presidio Ospedaliero "Leopoldo Parodi Delfino"
S.O.C. Pronto Soccorso Chirurgico
(Direttore: Dott. M. Pagliei)

Relazione presentata nell'ambito del Corso di Aggiornamento
"Il trattamento dell'Embolia Polmonare al DEA ed in Pronto Soccorso",
Valmontone (Roma), 7 giugno 2008.

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

tale del flusso ematico, maggiormente esposto al rischio embolico risulta il polmone destro ed in particolare il lobo inferiore (in caso di multipli coaguli, il segmento basale posteriore ed apicale). Annoverando anche le varianti non trombotiche dell'EP, pur gravate da un discreto indice di mortalità, quali quella gassosa (mortalità 90%), da liquido amniotico (86%), adiposa (10), tumorale (carcinoma gastrico, pancreatico, epatico, renale, trofoblastico, mola vescicolare), settica, parassitaria, la chirurgia assume per queste ultime un'indicazione relativa, attraverso la rimozione delle cause o l'adozione di provvedimenti profilattici, quali ad esempio il clampaggio cavale inferiore.

Le conseguenze fisiopatologiche si riassumono essenzialmente in respiratorie, con l'improvviso aumento dello spazio morto (zone alveolari ventilate ma non perfuse), ed in circolatorie, ovverosia nel rapido instaurarsi di un sovraccarico ventricolare destro (cuore polmonare acuto), che, esaurita la capacità di compensazione, determina la progressione dell'ipertensione polmonare, derivante dalla diminuzione del letto arterioso del piccolo circolo, all'ipotensione arteriosa sistemica, causata dalla riduzione della gittata cardiaca. Sebbene emboli di grandi dimensioni, a sella, possano provocare la morte istantanea, i piccoli trombi possono altresì indurre scompenso ventricolare destro, per vasocostrizione polmonare diretta o mediante l'azione vasocostritttrice del trombossano piastrinico. In condizioni "auspicabili", il coagulo subisce una lisi endogena nell'arco di 2-3 settimane, oppure viene inglobato dalla reazione endoteliale. Mentre una soddisfacente funzione ventricolare sinistra può scongiurare l'infarto polmonare grazie all'azione vicariante delle fitte collateralità, esistenti fra arterie polmonari e bronchiali, quest'ultimo diventa inevitabile nelle preesistenti insufficienze cardiache, poiché la congestione del piccolo circolo ostacola il flusso proveniente dalle arterie bronchiali. Ne sono prevalentemente colpiti (3, 4) i lobi inferiori e nella metà dei pazienti risultano multipli, tipicamente macroscopicamente emorragici, evolvendo dopo 48 ore in un'area cicatriziale biancastra, infossata rispetto al circostante parenchima, assumendo particolare rilevanza chirurgica, a causa della frequente ascessualizzazione.

Nei soggetti defedati pertanto, l'*exitus* può sopraggiungere anche entro pochi minuti dalla comparsa delle avvisaglie sintomatologiche.

Essenzialmente la gravità dell'EP risiede in due peculiarità: nella rarità dell'affezione, da un lato, rappresentando appena lo 0,2-0,4% dei ricoveri in urgenza (60.000 casi /anno in Italia) (1, 2) gravata al contempo da un alto indice di mortalità ospedaliera (10,7%), rimarcando la maggiore incidenza (100 volte) nella popolazione ospedalizzata rispetto a quella controllo, e nella straordinaria quota (70%) di diagnosi mai raggiunte, dall'altro, a fronte di un esiguo 30% di casi ricono-

sciuti in tempo utile, fra i quali la mortalità pure risulta decisamente elevata (30% fra le non trattate *vs* 8% di quelle trattate). Globalmente dopo un primo episodio di EP gli indici di sopravvivenza appaiono inversamente proporzionali al tempo trascorso dalla diagnosi: 59% a 7 giorni, 55% a 30 giorni, 52% a 90 giorni, 48% ad 1 anno, 39% a 5 anni e 34% ad 8 anni, in relazione all'accresciuta probabilità di recidiva (3, 4).

Cenni storici

Sebbene Galeno già nel II secolo a. C. avesse ipotizzato nella discrepanza fra il volume dell'aria inspirata e quello della cassa toracica (5), l'eziologia della drammatica insufficienza respiratoria acuta, soltanto nell'Ottocento si dimostra autopicamente la presenza di coaguli scuri ben organizzati nel circolo arterioso polmonare, ad opera di Cruvelhier (1800), Helie (1837), Paget (1837), von Rokitsanski (1849) (6-8), mentre risale al 1846 l'enunciazione del teorema danno endoteliale-stasi venosa-ipercoagulabilità ematica, divenuto paradigmatico dell'odierna etiologia della trombosi, da parte di Virchow (9), che fra l'altro conia il termine embolia, dal greco ἐμβάλλειν, "gettare dentro". Interessante ricordare come, evidentemente troppo in anticipo rispetto al proprio tempo, la triade di Virchow fu clamorosamente respinta dalla comunità scientifica dell'epoca, che la bollò quale "frutto della fantasia tedesca". Appaiono decisamente stravaganti ai nostri occhi alcune proposte terapeutiche, quali l'apposizione di unguento mercuriale o di bagni solforosi alcalini, avanzate da Trousseau (1868) (10), che aveva tuttavia intuito la utilità di frapporre una barriera meccanica al distacco del coagulo ematico periferico dai grossi vasi venosi periferici, antesignano dell'applicazione degli odierni filtri cavali, o di revulsivi cutanei e l'assunzione di alcolici o di digitale, nei cardiopatici, propugnate da Luzzatto (1880), che trovano un loro presupposto teorico nel ripristino di una valida circolazione ematica locale. Abbracciando l'ipotesi della migrazione dei coaguli periferici nel piccolo circolo quale fondamento dell'EP, Trendelenburg (1908) (11) dimostra la capacità di sopravvivenza alla legatura della cava inferiore compresa fra i 45 secondi ed i 2 minuti, mentre John H. Gibbon (1931), al Massachusetts General Hospital, avanza i presupposti teorici della circolazione extracorporea, studiando le alterazioni fisiopatologiche, che intervenivano in una donna, che sarebbe morta per EP.

Fattori predisponenti e approccio diagnostico

Ai fini della strategia terapeutica, è essenziale ricordare la classificazione della patologia in: embolia pol-

monare acuta massiva, caratterizzata dalla compromissione di una quota superiore al 50% del letto arterioso polmonare, clinicamente tradotta in shock circolatorio, fino al vero e proprio arresto cardiaco; embolia polmonare acuta submassiva, in cui è interessato dal 30 al 40% della superficie di scambio, ovvero risulta compromesso almeno 1 segmento polmonare; microembolia polmonare cronica recidivante, quale quella secondaria ad affezioni sistemiche ad etiologia autoimmune (ad esempio sclerodermia sistemica in fase avanzata), all'origine della ipertensione polmonare cronica (12). Per agevolare la diagnosi, è fondamentale l'individuazione della predisposizione trombofilica, già di per se stessa accentuata nella popolazione ospedalizzata, come già ricordato; nella popolazione controllo è possibile riscontrare svariate condizioni dotate di potenziale procoagulativo congenito o acquisito, riassumibili nella trombosi venosa profonda (TVP) delle estremità superiori o inferiori, cavale, mesenterica o portale, (da cirrosi, linfopatie proliferative); nelle trombofilie ereditarie, trasmesse con gene autosomico dominante (deficit di antitrombina III, di proteine C o S, resistenza alla proteina C attivata, deficit di cofattore eparinico II, omocistinuria); nelle neoplasie, nel prolungato allettamento, nella dieta iperproteica, nel tabagismo, nell'obesità, negli interventi chirurgici, in alcune farmacoterapie (antiblastici, estrogeni, antiepilettici, corticosteroidi).

Le arteriopatie obliteranti croniche, ad etiologia aterosclerotica (>90%), prevalenti nel distretto aortoiliaco, causa della ben nota claudicatio intermittens, frequentemente multidistrettuali, comportano un rischio di mortalità cardiovascolare 4-5 volte superiore rispetto alla popolazione sana; gli indici di sopravvivenza sono generalmente valutabili nel 75% a 5 anni, 40% a 10 anni e 26% a 15 anni. Il principale imputato del rischio emboligeno è la trombosi periferica, concernente tanto il versante arterioso quanto quello venoso, ricordando la scarsa potenzialità embolica della trombosi venosa superficiale (varicoflebite), in cui la vivace ed intensa reazione flogistica locale rende ragione delle tenaci aderenze, che intrappolano il trombo alla parete vasale, tanto che la flebotomia, con rimozione del coagulo, è un gesto esercitato risolutivo. Ben diversa è la trombosi venosa profonda, condizione caratterizzata, soprattutto nelle sue fasi iniziali, dalla lassità delle connessioni dell'aggregato con l'endotelio; il rischio di EP in corso di trombosi venosa pelvica ammonta al 77%, dell'arto inferiore al 67%, mentre di quello superiore al 40%; se vi si associ la sollecitazione meccanica dell'escursione articolare alla disgregazione del trombo, si comprende il particolare rischio emboligeno delle flebiti del soleo e del gastrocnemio (12). Da sottolineare il concetto che il quadro clinico di esordio che allerta il malato, ovvero sia l'edema, la dolorabilità, l'eritema e l'aumento del termotatto sia in realtà espressione già di una flebotrombosi massiva-

le, da distinguere dalle manifestazioni cliniche dell'edema cardiogeno, tipicamente declive e bilaterale; da quello secondario ad IRC o ipotiroidismo, convenzionalmente limitato al volto o al dorso; quello da compressione ab extrinseco del distretto cavale inferiore, confinato all'ipogastrio ed ai genitali esterni, meglio evidenziabile nel maschio.

Un'entità morbosa precedentemente accennata è l'ipertensione polmonare tromboembolica, descritta per la prima volta da Owen nel 1953, che, quando riconosce cause primarie, fra cui l'iperreattività vascolare neuro-ormonale, la vasocostrizione cronica, l'enfisema, la *bpc*, o sia frequentemente associata a disordini della vasoregolazione, come il fenomeno di Raynaud, o a collagenopatie sistemiche, è rapidamente responsiva ai vasodilatatori. Le forme secondarie a malformazioni congenite (stenosi o coartazione dell'arteria polmonare), o ad episodi tromboembolici ripetuti, spesso asintomatici, che decorrono nella storia naturale di affezioni cardiopolmonari croniche, determinando l'ispessimento endoteliale reattivo all'inglobamento dei piccoli emboli, possono invece diventare oggetto di interesse chirurgico, attraverso la correzione dei difetti anatomici. Suddette condizioni appaiono altrimenti irreversibili, comportando l'esclusione di aree del piccolo circolo, che, se coprono più dei 2/3 dell'intera superficie di scambio, provocano uno stato ipertensivo polmonare. Heat ed Edwards hanno documentato 6 gradi di alterazione del piccolo circolo (1° grado: ipertrofia delle arteriole comprese fra i 100 ed i 1000 micron e comparsa de novo di una muscolare nelle arteriole di calibro inferiore ai 100 micron; 2° grado: proliferazione concentrica dell'intima dei vasi inferiori a 300 micron; 3° grado: fibrosi dell'intima dei vasi superiori a 500 micron; 4° grado: ectasia dei vasi sottoposti al regime ipertensivo; 5° grado: lesioni imputabili ad emosiderosi polmonare; 6° grado: poliarterite polmonare). Essendo stata apprezzata una concentrazione del rischio di sviluppo di cuore polmonare cronico entro i primi due anni da un episodio di EP, in contrasto con la progressiva probabilità di recidive tromboemboliche, che aumenta costantemente negli anni (4,3% a 3 mesi, 8% ad 1 anno, 22,1% a 5 anni, 29% a 10 anni), è stata avanzata l'ipotesi dell'esistenza di un fattore predisponente, ancora non identificato, di presumibile etiologia genetica, avvalorata dal riscontro di incremento persistente della concentrazione di fattore VIII nel 40% degli individui e di aumentata titolazione di anticorpi anti-fosfolipidi nel 10-20% dei malati, in quei soggetti in cui il trombo non segua la fisiologica autolisi endogena (13). In questa condizione il ventricolo destro da camera di volume si trasforma in camera di pressione, acquisendo le caratteristiche morfofunzionali del sinistro, ipertrofizzando le proprie pareti ed esercitando una competizione con quest'ultimo durante la fase sistolica, portando in definitiva ad una di-

latazione di entrambe le cavità; la pressione del piccolo circolo, normalmente pari ad 1/8 circa di quella sistemica, può eguagliare in tal modo quella del grande circolo (la PA media in arteria polmonare è pari a 10-20 mm Hg; nel ventricolo dx la pressione sistolica varia dai 16 ai 26 mm Hg, quella diastolica da 0 a 2 mm Hg). L'ipertensione polmonare, pur contrassegnata dall'alternanza di fasi di apparente quiescenza clinica e recrudescenza, è da considerarsi una malattia severa ed inesorabilmente progressiva, che esita nello sfiancamento globale del muscolo cardiaco (14-16).

La stessa chirurgia rappresenta un elemento di rischio embolico, in particolar modo la chirurgia ortopedica, in assenza di adeguata profilassi antitrombotica (rischio emboligeno dopo artroprotesi di ginocchio: 60-70%, vs 50% delle protesi di anca ed il 48% delle fratture di femore non seguite da riduzione cruenta), precedendo quella intracranica (24%) e midollare, in cui la percentuale di TVP, riconosciuta fra l'altro solo ad un controllo strumentale, può essere stimata intorno al 40%. Nella chirurgia addominopelvica prevalgono gli interventi condotti sulla sfera ginecologica oncologica in donne ultrasessantenni; seguono le laparotomie maggiori, quali emicolectomie, pancreasectomie, gastrectomie, (15%), fino al 5% delle ernioplastiche inguinali.

La scarsa aspettativa prognostica risiede nella scarsa riconoscibilità dell'affezione, la cui sintomatologia varia da quadri assolutamente aspecifici, facilmente misconosciuti con altre patologie, a forme completamente silenti. Pertanto una larga parte di soggetti, che si gioverebbero di un trattamento tempestivo, medico o chirurgico, paga un pesante debito prognostico, proprio in considerazione di questa rilevante limitazione, ricordando inoltre come, sia l'EP, che la TVP non costituiscano delle condizioni statiche, bensì estremamente dinamiche, suscettibili di repentine modificazioni delle manifestazioni fisiologiche, che impongono uno scrupoloso e continuo monitoraggio del paziente. A tale scopo è insostituibile l'ausilio del personale infermieristico, in grado di cogliere quelle sfumature talvolta minime del quadro clinico, che possono sfuggire al curante, non sempre costantemente presente al letto del malato, come già annotato da Neuhof (1948) (17) e Leriche (1947) (18), nonché puntualizzato da Hume (1970) (19), che asseriva: "Le molte descrizioni dell'EP conclamata rappresentano la punta di un iceberg, perché molte, se non la maggior parte, rimangono clinicamente ignorate". Complica l'attendibilità diagnostica il divario che può esistere fra la sintomatologia lamentata dal malato e la reale estensione anatomica dell'esclusione del circolo ematico, tanto che non esiste una regola assoluta per stabilire la gravità dell'embolia; la severità della compromissione clinica dipende dalle condizioni basali del soggetto, poiché esiste la possibilità di una buona tolleranza di embolia massiva e vicever-

TABELLA 1 - CRITERI DI PROBABILITÀ CLINICA DI EMBO-LIA POLMONARE SECONDO MINIATI*.

Alta (90%): presenza di almeno 1 dei 3 sintomi determinanti (dispnea, dolore pleurico, obnubilamento), non altrimenti spiegabili, associati ad almeno 1 dei seguenti reperti radiologici: amputazione dell'arteria polmonare discendente, oligoemia, consolidamento parenchimale suggestivo di infarto polmonare, indipendentemente da alterazioni ECGrafiche di sovraccarico ventricolare dx.

Intermedia (50%): presenza di almeno 1 dei 3 sintomi pertinenti, non spiegabili altrimenti, in assenza di anomalie radiografiche o corredate solo da segni ECGrafici indicativi di sovraccarico ventricolare dx.

Bassa (10%): assenza dei sintomi pertinenti o concomitanza di una patologia che possa spiegarne l'insorgenza (BPCO, edema polmonare, IMA, pneumotorace, pleurite, pericardite).

* Miniati et al., *Am J Respir Crit Care Med* 1999.

sa il rapido deterioramento dei parametri vitali, in presenza di occlusioni vascolari non massive, in soggetti affetti da pre-esistenti malattie invalidanti. Per accelerare il percorso diagnostico, Miniati e Coll, nel 1999 selezionano 3 categorie di rischio embolico (20), formulate sulla presenza di sintomi definiti "determinanti" o "probanti", individuati nel dolore pleurico, nella dispnea e nell'obnubilamento del sensorio, corredate o meno dalla dimostrazione elettrocardiografica o radiologica di impegno ventricolare destro (Tab. 1), in considerazione della ristretta finestra temporale concessa dalla patologia per un approccio terapeutico, che abbia reali prospettive di successo; entro due ore al massimo dall'esordio sintomatologico, il paziente eligibile dovrebbe pervenire alla toracotomia d'urgenza.

In questo drammatico scenario, l'applicazione delle cosiddette Linee Guida, che assumono una valenza relativa, in un panorama sanitario laddove le varie risorse specialistiche non sono uniformemente distribuite, non può prescindere dalla consapevolezza che l'insidiosità dell'affezione e la contemporanea necessità di doversi fronteggiare con le effettive disponibilità diagnostiche, ne presuppongono una flessibilità molto ampia. Più che di direttive, rivestono pertanto un ruolo di raccomandazione; in caso di discrepanza fra la valutazione empirica e la probabilità indicata da un punteggio, il medico si affida alla propria esperienza, consapevole della distinzione fra "disponibilità potenziale" ed "effettivo accesso" alle opportunità diagnostiche e terapeutiche. La stessa Società Europea di Cardiologia nel 1999 afferma che è "sottinteso che ogni Società Nazionale può e deve introdurre modificazioni specifiche delle Linee Guida, allo scopo di adeguarle alla situazione locale", così come è stata dimostrata una significativa differenza prognostica tra i pazienti già ricoverati e quanti pervengono in acuzie in pronto soccorso (e pure in questa coor-

te, fra gli accessi in orario diurno rispetto al notturno o in turno feriale rispetto al festivo) (12, 13).

La pianificazione terapeutica invasiva

Gli obiettivi della terapia si compendiano nella: - rapida ricanalizzazione del lume; - profilassi dell'embolia dei frammenti; - garanzia della pervietà vascolare; - prevenzione delle recidive; - salvaguardia della funzionalità a lungo termine. L'embolectomia, ovvero la rimozione dell'ostacolo meccanico alla funzione ematosica, può realizzarsi con procedure mediche (lisi farmacologica), che ammontano all'85% dei casi; meccaniche (radiologia interventistica); o squisitamente chirurgiche, che contribuiscono per un 15% alle opzioni di trattamento.

Risalgono al 1929 gli albori della radiologia interventistica, allorché Forssman esegue il primo cateterismo cardiaco destro. Mentre Greutzinger introduce nella pratica clinica i cateteri a doppio lume, Dotter nel 1974 pratica la fibrinolisi intrarteriosa percutanea, metodica non scevra da complicanze emorragiche anche severe (14%), che possono culminare in una rara ma fatale emorragia cerebrale (1,6%). L'angioplastica percutanea, ovvero la disostruzione vascolare mediante cateterismo selettivo in anestesia locale, prevede l'utilizzo di palloncini terminali, di tipo compliant, in grado di incrementare il proprio diametro anche in ragione del 10%, in relazione alla pressione di gonfiaggio, indicati per stenosi lasse, in vasi tortuosi, o non-compliant, i quali mantengono inalterata la loro taglia, fino alla pressione di rottura ed, essendo dotati di maggiore forza radiale, trovano principale applicazione per le occlusioni tenaci in vasi rettilinei. Entrambi i dispositivi esercitano azione meccanica, "spalmando" la placca aterosclerotica nel contesto degli strati parietali vascolari, a cui seguono i fisiologici meccanismi di riparazione endoteliale. Dopo 72 ore dall'acuzie tuttavia la loro efficacia diminuisce sensibilmente, a causa della fibrosi cicatriziale degli emboli.

Il concetto di disostruzione meccanica si evolve con l'impianto degli stents, dispositivi meccanici di vario tipo espansibili su palloncino, che, gonfiato nel punto desiderato, apre lo stent, poi rilasciato in situ, suggeriti per stenosi corte e tenaci, offrendo una grande precisione di rilascio (aa. renali) ed autoespansibili, per lesioni estese, marcatamente tortuose, ma soffici (per evitare embolia distale); infine ricoperti, per le ricanalizzazioni di ostruzioni recenti, aneurismi, rotture arteriose, gravati da non trascurabili svantaggi, quali la necessità di introduttori di grosso calibro, la suscettibilità alle infezioni, l'alto costo. Ricalcando l'identica reazione riparativa esuberante dei cheloidi, tut-

tavia, in pazienti predisposti l'impianto dello stent può elicitare una reazione endoteliale in eccesso dopo 7 giorni, in grado di inglobare il corpo estraneo fino alla riuclusione completa del vaso, ad appena 12 giorni dal suo inserimento, evento sfavorevole, che può essere contrastato con gli aterotomi o *cutting balloons*, provvisti di taglienti radiali, che, mediante un'azione di carotaggio dell'intima, ristabiliscono la pervietà vascolare.

Per ovviare all'inefficacia della trombolisi farmacologica, registrata in alcune forme di somministrazione per via sistemica, principalmente nel distretto ilio-cavale, il cateterismo percutaneo garantisce l'infusione locale del medicamento, direttamente iniettato nell'aggregato, la cui tunnelizzazione espone anche una maggiore superficie d'azione al trombolitico, (100.000 U.I in bolo di urokinasi o alteplasi, seguite da 75.000 U/h fino a un massimo di 72 h di perfusione), provvedendo al monitoraggio periodico dei parametri di coagulabilità ematica (fibrinogenemia o PTT ratio ogni 6-8 ore), e prevenendo la trombosi pericateriale con la simultanea iniezione di eparina ev in pompa (1000 U/h). Il candidato alla trombolisi deve rispondere ai seguenti requisiti: instabilità emodinamica ed interessamento di 2 o più arterie lobari (21). Lo studio PAIMS 2 (Plasminogen Activator Italian Multicentric Study 2) nel 1994, comparando il grado di ricanalizzazione in due gruppi di pazienti, l'uno sottoposto a terapia con eparina, l'altro con reteplase, mentre ha evidenziato una maggiore efficacia dopo 24 ore a favore del secondo, (35% vs 5% dell'anticoagulante), ha concluso per una sostanziale sovrapposibilità delle curve di efficacia terapeutica dopo una settimana (22, 23).

Recentemente oltre all'azione meccanica del palloncino è stata proposta la disgregazione idraulica del trombo, ovvero la cosiddetta reolisi, frammentazione ed aspirazione del coagulo mediante soluzione salina iniettata ad alta pressione (170 mm Hg) attraverso catetere percutaneo, con successiva aspirazione del materiale liberatosi, sfruttando l'effetto vortice. Nel 1997 König introduce il dispositivo Angiojet (24), che consta di un catetere capillariforme (4-6 F) a doppio lume, che alloggia i due dispositivi (iniettore ed aspiratore), guidato nel sito della lesione attraverso accesso transgiugulare interno o succlavio. La terapia eparinica viene embricata con anticoagulanti orali per 2 settimane e successivamente proseguita da sola per 6 mesi. Le eventuali bradiaritmie indotte dalle vibrazioni dell'apparecchiatura rendono tuttavia necessaria l'adozione di un pace-maker temporaneo; nonostante l'orientamento posteriore dei fori per la iniezione del getto salino protegga le pareti vasali da un danno diretto, incombe il rischio di perforazione iatrogena del vaso stesso, complicanza ovviamente inversamente pro-

porzionale alla manualità dell'operatore. La necessità di dotazioni tecniche sofisticate e di personale dedicato, composto da angiologi e cardiologi interventisti, rianimatori, rende ragione dell'esiguità delle casistiche finora raccolte, che non si limitino a vere e proprie sporadiche collezioni personali; la mancanza di dati conclusivi e di criteri di selezione dei candidati non rende possibile esprimere giudizi sulla reale efficacia e trasposizione di questa metodica, che permane allo stretto ambito sperimentale, nella pratica quotidiana (25, 26). Le prospettive di successo dipendono anche dalla precocità dell'applicazione, che risulta del tutto inefficace dopo 15 giorni di ischemia. I pregi della tecnica risiedono d'altronde nella mancanza del traumatismo meccanico proprio del palloncino o dello stent, nonché nella possibilità di disostruzione dei vasi non aggredibili chirurgicamente, per sede o dimensioni, e nell'opportunità di conversione meccanica (stenting), in caso di riconoscimento di stenosi serrate (27). Il pericolo di embolizzazione degli stessi frammenti liberatisi durante la reolisi può essere ridotto con l'utilizzo del sistema Proxis (28), provvisto di due palloncini gonfiabili, uno a valle ed uno a monte della lesione, che occludono il vaso durante la dissgregazione idraulica del coagulo. Si tratta comunque di procedure disponibili soltanto presso Centri di Alta Specializzazione, riservati a malati ad alto rischio, per i quali non sarebbero proponibili rimedi alternativi di salvataggio, ricordando come la mortalità delle tecniche descritte, di carattere prevalentemente

emorragico, possa raggiungere anche il 27% (29-31).

Nella strategia globale di trattamento, la chirurgia assume un ruolo preventivo, attraverso la correzione delle condizioni predisponenti, mediante la protesizzazione ad esempio delle arteriopatie obliteranti, o la trombectomia delle stenosi iliocavali o le svariate procedure per le varicoflebiti degli arti inferiori, dalla varicectomia semplice alla safenectomia, o crossectomia, CHIVA, SEPS, oblitterazione endovenosa con laser o radiofrequenza, *bypass* iliaco-femorale, *bypass* extraanatomico (axillo-bifemorale). La trombectomia chirurgica rappresenta la procedura più semplice per la risoluzione delle trombosi femorali ed iliocavali, garantendo una ricanalizzazione oscillante dal 54 all'84% dei pazienti (pervietà dell'iliaca: 72%), se la durata dell'occlusione sia inferiore alle due settimane. L'invasività della metodica ne contrindica l'impiego per le lesioni infiammatorie o neoplastiche retroperitoneali, la scarsa aspettativa di vita, le coagulopatie o le malattie arteriose o cardiache.

Poiché la trombosi dell'arto superiore contribuisce per un 40% all'etiologia dell'EP, la toracoplastica nelle sue diverse espressioni (posteriore di Semb, ascellare secondo Bjork), si prefigge l'ampliamento dello stretto toracico superiore, che, se ristretto, rappresenta causa di attrito per il fascio vascolonervoso dell'arto superiore, mediante l'asportazione della prima costa, (pavimento inferiore dello stretto costo-clavicolare), corredata dall'ancoraggio delle successive coste al processo trasverso di quelle sottostanti.

Il protocollo diagnostico preoperatorio si avvale del ricorso sequenziale ad esami di primo livello, comprendenti ECG a 12 derivazioni, radiografia del torace, ecocardiogramma transesofageo; di secondo livello, quali scintigrafia perfusoria e cateterismo cardiaco destro; di terzo livello infine, rappresentati da angiografia polmonare, (per l'esclusione di anormali circoli collaterali emergenti dalle intercostali, freniche, mammarie interne, coronarie, a loro volta tributarie dei circoli bronchiali, varianti del piccolo circolo, che, perpetuando il regime ipertensivo polmonare, vanificherebbero l'intento dell'endoarteriectomia), TAC torace ad alta risoluzione, esami che in condizioni di emergenza possono limitarsi alle sole investigazioni di primo livello. In particolare, la pianificazione preoperatoria deve confermare la diagnosi, documentando sede ed estensione del trombo, nonché la funzionalità residua del ventricolo destro, mediante ecocardiogramma preferibilmente transesofageo.

L'eligibilità chirurgica viene modulata sulla scorta fondamentalmente di criteri emodinamici (pressione arteriosa polmonare media a riposo superiore ai 25 mm Hg; resistenza vascolare polmonare superiore alle 300 dyne/sec/cm) ed anatomici (localizzazioni prossimali, ovvero occlusione delle arterie polmonari principali

TABELLA 2 - CONTROINDICAZIONI ALLA TROMBOLISI FARMACOLOGICA.

Absolute	
Emorragia maggiore (entro un mese)	
Gravidanza (primo trimestre, ultime 6 settimane)	
Relative	
Età > 80 anni	Arteriosclerosi avanzata
Paziente non collaborante	Varici esofagee o ulcera peptica
Etilismo	Ernia iatale
Ipertensione severa	Diverticolite, RCU, Crohn
Endo- o pericardite	Malnutrizione
Insufficienza renale, epatica o cardiaca grave	Tireotossicosi, mixedema
Aneurisma dell'aorta	Menometrorragia
Biopsia renale o epatica recente	Piastrinopatie
<i>Ictus cerebri</i> o aneurisma cerebrale	Puntura lombare o arteriosa recente
Trauma SNC o oculare	Intervento chirurgico recente

o segmentarie, con circolo periferico pervio ed indenne). Controindicano infatti l'endoarteriectomia, le microembolizzazioni interessanti esclusivamente i rami subsegmentali e la concomitanza di una severa pneumopatia parenchimale, alterazioni che possono beneficiare solo di un'opzione trapiantologica. Secondo i suggerimenti della Società Europea di Cardiologia (12, 13), pertanto, il candidato ideale per l'embolectomia chirurgica deve presentare l'occlusione subtotale del tronco dell'arteria polmonare o dei suoi rami principali o un embolo a cavaliere del setto interatriale o deve essere stato sottoposto a pneumonectomia (per l'estrema vicinanza con le superfici cruentate), presentare EP acuta massiva, non risulti suscettibile alla trombolisi per controindicazioni assolute o relative (Tab. 2), o non sia stato responsivo in tempo utile o appaia chiaramente refrattario alla trombolisi farmacologica o presenti infine emboli voluminosi nel cuore destro (mixoma atriale). Mentre la rimozione del coagulo garantisce un immediato ripristino di un regime pressorio normoteso, il riarrangiamento cardiocinetico, dimostrabile ecocardiograficamente attraverso il rimodellamento parietale e la riduzione dell'insufficienza tricuspide, rappresenta un obiettivo terapeutico apprezzabile a lungo termine. Ideatore dell'embolectomia chirurgica fu Trendelenburg (1908), ma il primo intervento coronato da successo si deve a Kirschner (1924); solo nel 1961 viene introdotta la circolazione extracorporea (CEC), necessaria per mantenere il campo operatorio esangue, assicurando al contempo l'ossigenazione del paziente durante il susseguirsi delle fasi di arresto della circolazione (< 20 min), intervallate dalla riperfusione (>10 min), in ipotermia (18-20°C). Mediante accesso sternotomico mediano, apertura del pericardio lungo il margine destro, lateralizzazione dell'arco aortico ed esposizione del tronco polmonare, che viene inciso trasversalmente, lungo un corretto piano di clivaggio, che prosegue lungo la tonaca muscolare, fino ai rami subsegmentari, ai fini di un miglioramento emodinamico significativo, si procede alla rimozione di tutto il materiale embolico, anche con l'ausilio di aspiratori smussi. Bisogna evitare l'impiego di strumenti o pinze traumatiche, ricordando come, a parità di calibro, i vasi della circolazione polmonare, siano molto più fragili di quelli sistemici. Le stime attuali della mortalità peroperatoria permangono tuttoggi allarmanti: 30-40%, che aumenta al 73% per i soggetti in stato di shock emodinamico o che si presentino in arresto cardiocircolatorio conclamato. Nonostante la bontà del gesto chirurgico, comunque da considerarsi di salvataggio, la prognosi risulta scoraggiante, essendo pesantemente inficiata dalle condizioni critiche del malato, dalle manovre rianimatorie spesso ripetute, dalla durata dei sintomi e dal numero delle recidive. Fra i sopravvissuti,

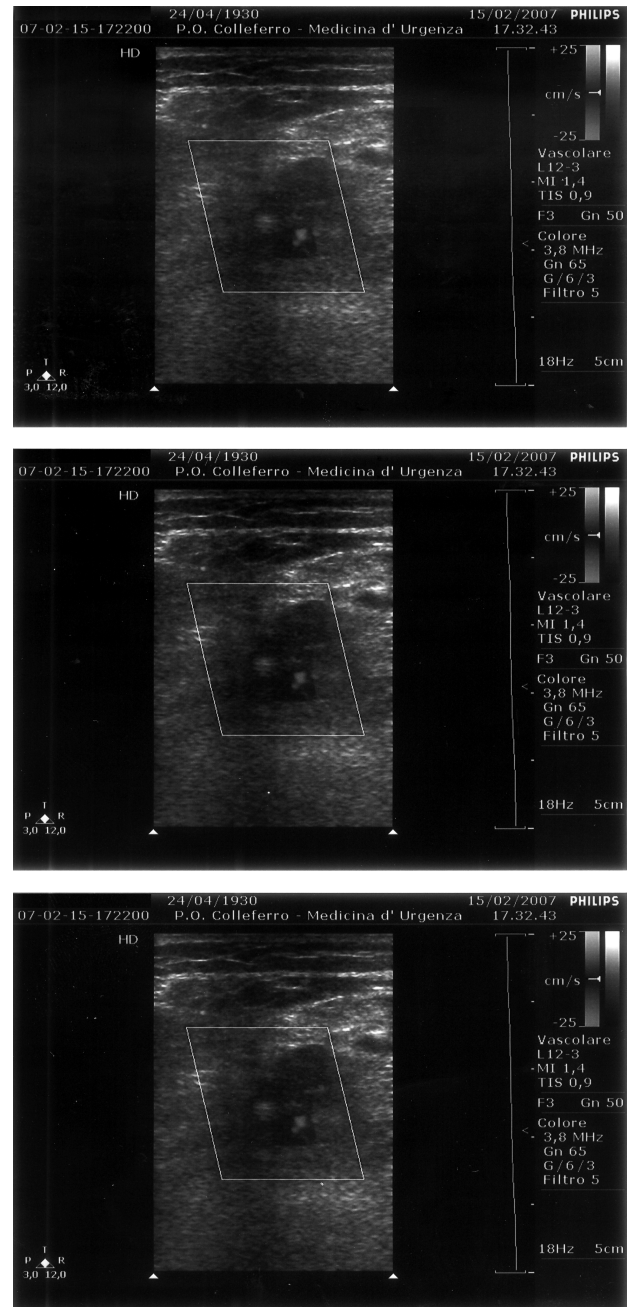


Fig. 1 - Caso clinico: A.Q., maschio di anni 77 lamenta dolore ed edema con aumento del termotatto all'arto inferiore destro, insorto dopo una lunga passeggiata il giorno precedente, in assenza di qualunque altra sintomatologia, ne vengono riportate patologie degne di nota in anamnesi. Il sospetto clinico di tromboflebite profonda viene confermato dall'ecografia eseguita in urgenza, presso la nostra S.O.C., che dimostra la completa assenza di flusso a carico del distretto venoso profondo, dalle peroniere fino alla femorale profonda, colata neoplastica, che, all'approfondimento diagnostico effettuato durante il ricovero, anticipa la scoperta di un adenocarcinoma del colon ascendente, neoplasia che purtroppo esiterà già nella fase metastatica dopo 3 mesi. L'estesa occlusione vascolare ha qui assunto il ruolo di emblematica sindrome paraneoplastica; evidente nella scansione la presenza di pulsilità dell'asse arterioso femorale, in contrasto con la completa assenza di echi interni, o meglio con la presenza di una fine disomogeneità di ecogenicità intermedia, che occupa interamente la formazione rotondeggiante visibile sulla destra, in prossimità dell'arteria, suggestiva per ostruzione completa della vena femorale, non comprimibile alla CUS, segno patognomico di tromboflebite. Analogo quadro occlusivo si riscontra nelle scansioni poplitee.

l'aspettativa prognostica a lungo termine (8 anni) è comunque accettabile: 71% con un recupero funzionale ragionevole (84% in I e II classe NYHA).

L'approccio all'ipertensione polmonare tromboembolica, precedentemente descritta, contempla il ricorso ad un intervento particolarmente impegnativo, codificato da Stuart W. Jamieson nel 1993 a San Diego (32) ed applicato per i malati non responsivi dopo 1 ora alla terapia medica, pur se correttamente approntata, ovvero che si presentino ancora con una PA sistolica < 90 mm Hg, una diuresi < 20 ml/h ed una PO₂ < 60%, praticamente con gli stessi parametri sovrapponibili a quelli di una EP acuta massiva, di cui l'affezione ricalca la progressione clinica rapida ad esito sfavorevole. In tali malati, poiché la semplice induzione dell'anestesia potrebbe causare un arresto cardiocircolatorio, è imperativo alleviare il sovraccarico ventricolare destro mediante la creazione di una CEC parziale, incannulando in anestesia locale arteria e vena femorali, per connetterle alla macchina cuore-polmoni, completando poi il circuito in sede sternotomica (incannulamento atrio destro ed arco aortico con clampaggio bicavale). La rimozione del materiale tromboembolico, estesa fino ai rami più distali, può essere completata con gli strumenti per la reolisi precedentemente illustrati, in grado di ricanalizzare i vasi di dimensioni infinitesimali, non aggredibili chirurgicamente. Controversa è l'integrazione dell'intervento con l'innesto del filtro cavale temporaneo, previa negatività angiografica del distretto femoroiliaco. La casistica raccolta al Policlinico S. Matteo di Pavia (33), dal gennaio 2004 al dicembre 2006, comprendente 155 pazienti, ha presentato un tasso di operabilità del 76%, offrendo una sopravvivenza dell'88% ad un anno e dell'84% a 3 anni, attestandosi intorno al 10% la mortalità peroperatoria (NYHA II: 0%; NYHA III: 3%; NYHA IV: 17%), strettamente dipendente dal lasso di tempo intercorso fra sintomatologia ed intervento ed ascrivibile ad emottisi fulminanti (43%), insufficienza cardiaca destra (19%), sepsi (19%), complicanze gastroenteriche (13%) o edema da riperfusione (6%). Quest'ultimo evento avverso è riconducibile ad un vasospasmo delle arteriole polmonari, in risposta all'iperafflusso ematico dopo la prolungata ischemia, evento che ha suggerito di anticipare pertanto la toracotomia alle classi NYHA II.

Eludendo volutamente la trattazione dell'ampio capitolo dedicato ai filtri cavali, per brevità espositiva, merita un accenno conclusivo la trombofilia neoplastica. La sopravvivenza di un paziente affetto contemporaneamente da cancro e TV risulta inferiore alle due condizioni considerate separatamente, ammontando la probabilità di recidiva dopo un primo episodio di tromboembolia al doppio rispetto alla popolazione controllo. La terapia medica in questi ma-

lati è meno sicura ed efficace, a causa dell'accresciuta possibilità di complicanze emorragiche e/o recidive; la durata ottimale della profilassi anticoagulante non è univoca, tanto che la mancanza di studi clinici controllati spiega la notevole difformità di comportamento da parte dei clinici (esperienze modulate dalle preferenze personali). Riscontri autoptici riportano un'incidenza di EP pari al 10-14%, con probabilità direttamente correlata all'istotipo (pancreas: 35%; reni, polmoni, mammella, stomaco, colon: 20%; glioblastomi e tumori cervicofacciali: 10%) (34), riconducibili alle prerogative delle cellule tumorali, in grado di secernere tromboplastina tissutale, che innesca, con il fattore VIII, la cascata coagulativa, o vere e proprie sostanze procoagulanti, accertate solo nelle cellule trasformate ed in quelle embrionali, in grado di attivare il fattore X anche in assenza del VII. La membrana citoplasmatica delle cellule maligne possiede inoltre molecole di adesione, che facilitano il processo di metastatizzazione, a cui si legano linfociti, piastrine, cellule endoteliali, inducendo la produzione locale di fibrina. Emblematico è risultato il caso clinico pervenuto alla nostra osservazione, in cui una tromboflebite massiva dell'arto inferiore destro di un uomo settantasettenne, in assenza di qualsiasi sintomatologia, confermata ecograficamente presso la nostra S.O.C. (Fig. 1), ha rappresentato l'unico indizio di esordio di un adenocarcinoma del colon ascendente, che dopo 3 mesi dalla diagnosi, è progredito verso la fase metastatica epatica terminale.

In oncologia in aggiunta ai più comuni provvedimenti terapeutici, l'applicazione del filtro cavale è caldeggiata per la frequente controindicazione o le complicanze derivanti dalla terapia anticoagulante (interazione del warfarin con il 5-FU, vomito, anoressia, insufficienza epatorenale, imprevedibile assorbimento gastrointestinale), o per l'inefficienza della trombolisi, pur se correttamente eseguita (il rischio di tromboembolia raggiunge anche il 12-50% anche in corso di terapia anticoagulante). Frequenti possono inoltre essere le controindicazioni alla terapia anticoagulante orale (TAO), a causa di coagulopatia paraneoplastica da consumo, da malnutrizione, da produzione di fattori tissutali neoplastici, da ipoproteinemia, da aumentata concentrazione di complessi circolanti trombina-antitrombina, o del fattore VIII, viceversa per la trombocitopenia radio- e chemioindotta). Allettamento, manovre diagnostiche e terapeutiche invasive, chirurgia di ampio respiro, adozione di cateteri venosi o intrarteriosi per terapie di supporto (chemioterapia distrettuale, nutrizione parenterale totale), compressione vascolare ab extrinseco si aggiungono agli svariati fattori di rischio. In conclusione, va sempre tenuto presente come il beneficio atteso da qualunque provvedimento diagnostico o terapeutico vada commisurato alla aspet-

tativa prognostica, massimamente laddove siano previste procedure invasive o demolitive di ampio raggio.

Conclusioni

In definitiva, la gestione del malato affetto da EP risulta dalla concertazione di più figure professionali spe-

cialistiche, che collegialmente devono integrare le proprie competenze; il percorso diagnostico deve essere tempestivo, ma non concitato, evitando il ricorso ingiustificato di approccio a procedure potenzialmente dannose, ad esempio ad un'angiografia o ad una scintigrafia perfusoria, prima di una semplice radiografia del torace, che possa ricondurre la sintomatologia allo sviluppo di un pneumotorace.

Bibliografia

1. Torbicki A, Van Beek EJ, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology Eur Heart J 2000; 21: 1301-1036.
2. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, Morpurgo M. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism; a clinical-postmortem comparison. Cardiolgia 1997; 42: 205-210.
3. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995; 78-81.
4. Goldhaber SZ, Visnai L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism; clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353: 1386-1389.
5. Morpurgo M, Torbicki A. Embolia polmonare: il passato e... il futuro. Ital Heart J Suppl vol 2, 2001: 1187-1191.
6. Hèlie M. Inflammation de l'artère pulmonaire. Mort subite Bull Soc Anat Paris, 1837; 8: 254.
7. Paget J. On obstruction of the branches of the pulmonary artery. Med Chir Trans 1844; 27: 162.
8. von Rokitsansky J. Handbuch der speziellen Pathologischen anatomie. Wien Springer 1844.
9. von Virchow R. Weitere Untersuchungen ueber die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Traube's Beitrage exp Path u Physiol; Berlin 1846; 2: 21.
10. Trousseau A. Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Vol. III; Paris, Baillière 1868.
11. Trendelenburg F. Uebere die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie. Verh Dtsch Ges Chir 1900; 37: 89-98.
12. Task Force sull'Embolia Polmonare, Società Europea di Cardiologia. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'embolia polmonare acuta. Ital Heart J Suppl 2001; 2(2): 161-199.
13. Zonzin P, Agnelli G, Casazza F, Favretto G, Giuntini C, Morpurgo M, Vizza CD. Commento alle linee guida della Task Force sull'Embolia Polmonare della Società Europea di Cardiologia. Ital Heart J Suppl 2001; 2(2): 1342-1356.
14. D'Armini AM. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Haemodynamic characteristics and changes. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18(6): 696-701.
15. D'Armini. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovascul Surg 2007; 133(1): 162-168.
16. Zoia MC. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. Thorax 2002; 57(7): 608-612.
17. Neuhof H. Venous thrombosis and pulmonary embolism. New York, NY; Grune & Stratton; 1948.
18. Lèriche R. Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Paris, Masson; 1947.
19. Hume M, Sevt S, Thjomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge; Harvard University Press, 1970.
20. Miniati M, Prediletto R, Formichi B. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 864-871.
21. Speciale G, Pelliccia F, Vitalone V, Segneri M, Valentini P, Ricchi G. Trattamento di un caso di embolia polmonare massiva mediante trombectomia con dispositivo Angiojet. Ital Heart J 2005; Suppl vol. 6: 302-305.
22. Dalla Volta S, Palla A, Santonicandro A. Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen Activator Italian Multicentric Study 2. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 520-526.
23. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002; 347: 1143-1150.
24. König R, Cribier A, Gerber L. A new treatment for severe pulmonary embolism; percutaneous rheolytic thrombectomy. Circulation 1997; 96: 1498-1450.
25. Lisanti P, Serino W, Fiorilli R. Rheolytic percutaneous thrombectomy with Angiojet catheter in acute coronary syndromes. Report of three cases and technical considerations. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 105-111.
26. Zeni PT Jr, Blank BG, Peeler DW. Use of rheolytic thrombectomy in treatment of acute massive pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 1511-1515.
27. Biederer J, Schoene A, Reuter M, Heller M, Muller-Hulsbeck S. Suspected pulmonary artery disruption after trans venous pulmonary embolectomy using a hydrodynamic thrombectomy device; clinical case and experimental study on porcine lung explants. J Endovasc Ther 2003; 10: 99-110.
28. De Vita M, Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Niccoli G, Rebuzzi AG, Leone AM, Schiavoni G, Mongiardo R, Crea F. Risultati dell'impiego di sistemi di protezione distale, trombectomia e protezione prossimale in pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Il Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva 2006 (3): 11-19.
29. Nakamura T, Kubo N, Seki Y. Effects of distal protection de-

- vice during primary stenting in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circ J* 2004; 68: 763-768.
30. Stone JW, Webb J, Cox DA. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute st-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 239(9): 1063-1072.
31. Fujita N, Suwa S, Koyama S. The efficacy of distal embolic protection device during an acute myocardial infarction; early and long term results. *Am J Cardiol* 2004; 94 (Suppl 6A): 34 E.
32. Jamieson SW. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-months period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-127.
33. D'Armini AM. Terapia chirurgica dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica mediante endoarteriectomia polmonare. *G Ital Cardiol* 2006; 7(7): 454-463.
34. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
-