

Lavori originali

PERCORSO DIAGNOSTICO NELL'EMBOLIA POLMONARE

GRUPPO DI STUDIO REPED

(Reggio Emilia Pulmonary Embolism Diagnosis Study Group)

A. GHIRARDUZZI*, F. GIOVANARDI[&], C. CARBONELLI^o, P. GIACOMETTI[§], A. SANGERMANO[^],
A. VERSARI^{**}, M. SILINGARDI^{&&}, L. GHIRELLI^{oo}

*S.S.D. Angiologia; [&] U.O. Radiologia 1^a; ^oU.O. Pneumologia; [§]U.O. Cardiologia
[^]U.O. Pronto Soccorso Medicina d'Urgenza; ^{**} U.O. Medicina Nucleare; ^{&&}U.O. Medicina Interna I
^{oo}U.O. Geriatria - Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

RIASSUNTO

Nonostante i continui progressi nella profilassi della malattia tromboembolica venosa (MTV), l'embolia polmonare (EP) è al terzo posto tra le cause di morte per malattie cardiovascolari. La sua incidenza è addirittura in aumento per l'allungamento della vita media e della sopravvivenza di soggetti ad alto rischio come i pazienti neoplastici ed i pazienti allettati cronici. La diagnosi clinica rimane problematica per la bassa specificità delle manifestazioni cliniche d'esordio. Data l'alta mortalità dei pazienti non trattati, è necessario effettuare la diagnosi in tempi brevi per permettere l'inizio della terapia antitrombotica. Inoltre in molti centri le tecnologie diagnostiche non sono disponibili o lo sono pienamente solo durante i giorni feriali e nelle ore lavorative. La valutazione della probabilità pre-test e del D-dimero sono semplici accorgimenti per migliorare l'approccio diagnostico e ridurre i problemi interpretativi delle tecniche di imaging (scintigrafia, angio-TAC spirale, ecoDoppler venoso) limitando l'invasività diagnostica, e la spesa. È stato valutato il percorso diagnostico di EP ottimale all'interno dell'ospedale di Reggio Emilia.

Parole Chiave: Embolia polmonare, Scintigrafia polmonare, AngioTAC spirale, D-dimero.

DIAGNOSTIC WORK-UP IN PULMONARY EMBOLISM

ABSTRACT

In spite of continuous advances in venous thromboembolic disease prophylaxis, pulmonary embolism is the third leading cause of cardiovascular mortality. Incidence is even increasing due to the prolongation in mean life and in survival of high risk oncologic and chronic bedridden patients. Clinical diagnosis remains a problem because of the low specificity of presenting signs and symptoms. Given the high mortality of untreated patients, a quick diagnostic pathway is required as soon as possible to permit the beginning of antithrombotic therapy. Furthermore the diagnostic approach is complicated as, in many centres, diagnostic technology lacks or is fully available only during weekdays and daytime hours. Pre-test probability and D-dimers assessment are becoming a simply available clinical tool to improve diagnostic approach and to reduce misinterpretation of imaging modalities (lung scanning, spiral computerized tomography, venous leg echography) limiting invasiveness and expense. The optimum diagnostic algorithm in Reggio Emilia for patients with suspected PE hospital has been evaluated.

Key words: Pulmonary embolism; Ventilation-perfusion lung scan, Spiral CT, D-dimer.

INTRODUZIONE

Nonostante i continui progressi in tema di profilassi della malattia tromboembolica venosa (MTV), l'embolia polmonare (EP) ha ancora un notevole impatto nella pratica clinica quotidiana essendo al terzo posto tra le cause di morte per malattie cardiovascolari (1). In Italia i dati ISTAT orientano verso i 30 casi/100000 abitanti/anno (2). Nel distretto di Reggio Emilia l'incidenza dell'EP è intorno ai 50 casi/100000 abitanti/anno (diagnosi cliniche) (3) e non si è sostanzialmente modificata dal 1996 ad oggi (Figura 1). Questi dati sono tuttavia approssimativi per la nota discrepanza tra le diagnosi cliniche ed i dati autoptici, per la scarsa accuratezza dei dati ricavati dall'analisi dei certificati di morte e per il basso numero di autopsie eseguito nella pratica clinica (4,5). L'incidenza di MTV è altresì in aumento per l'allungamento della vita media e della sopravvivenza di soggetti ad alto rischio come i pazienti neoplastici, i pazienti allettati cronici o con altre condizioni, persistenti nel tempo, favorevoli la trombosi venosa. L'EP pone indubbi problemi organizzativi in fase diagnostica: da una parte la sua prevalenza nei pazienti in cui viene posto il sospetto diagnostico è in genere bassa e pari al 10-30% (6-8): nel distretto di Reggio Emilia a fronte di circa 150 casi di EP/anno oltre 1500 pazienti entrano nel percorso diagnostico (diagnosi con scintigrafia o con TAC spirale). Altresì è necessario effettuare la diagnosi in tempi brevi. Il tasso di mortalità ospedaliera dell'EP in fase acuta è nel complesso del 17,5%: la mortalità è del 30% prima di iniziare il trattamento e scende a circa il 2-8% nei pazienti in cui è stata iniziata la terapia anticoagulante (9,10). In conclusione, da questi dati emergono tre considerazioni sul piano organizzativo:

- la diagnosi deve essere semplice e rapida.
- è necessaria l'applicazione di algoritmi diagnostici che, integrando dati clinici e strumentali, permettano una

razionale utilizzazione delle risorse.

- è utile affrontare in modo diversificato le tre forme principali di EP: l'EP "massiva e critica" o cor polmonare acuto post-embolico, l'EP "sub-massiva" e l'EP non critica".

La prima è caratterizzata da shock e ipotensione (definita come pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o calo pressorio di 40 mmHg per più di 15 minuti non secondario ad aritmia, ipovolemia o sepsi) e rende necessaria l'attivazione di procedure d'emergenza. La EP sub-massiva è caratterizzata da dispnea intensa e persistente, dolore toracico prolungato o esordio sincopale ma da parametri emodinamici stabili. L'EP "non critica" riguarda soggetti stabili sul piano emodinamico e con sintomatologia lieve. All'interno degli ultimi due gruppi è importante riconoscere precocemente i pazienti con segni ECGrafici ed ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra.

1.0 I FASE: PROBABILITA' PRE-TEST, D-DIMERO

1.1 PROBABILITA' PRETEST

La diagnosi clinica ha un'accuratezza assai bassa (11). La classica triade dispnea, dolore pleurico ed emottisi è presente solo nel 25% dei pazienti con EP. In particolare, alcune condizioni a rischio di MTV (pazienti anziani, BPCO, scompenso cardiaco) presentano sintomi di base sovrapponibili con possibilità di indurre falsi positivi. La scarsa accuratezza diagnostica dei singoli segni/sintomi ha portato nelle varie realtà a porre al centro della diagnostica un solo esame strumentale in base a criteri prevalentemente organizzativi: a Reggio Emilia la valutazione combinata di RxTorace e scintigrafia polmonare perfusionale negli anni '90 aveva assunto il ruolo di pilastro diagnostico. Questo tipo di approccio espone al rischio di indurre diagnosi falsamente positive che si riflettono in interventi terapeutici non utili e potenzialmente pericolosi. Si è andata affermando la necessità di razionalizzare la raccolta delle variabili cliniche e/o strumentali nella fase del primo sospetto clinico con lo scopo di suddividere i pazienti in 2-3 grandi categorie di probabilità pretest. Nonostante il processo mentale che porta a formulare il grado di probabilità possa essere "individuale", per rendere omogeneo il comportamento e ridurre la soggettività è importante utilizzare modelli già validati basati su attribuzione di un punteggio. Questo approccio

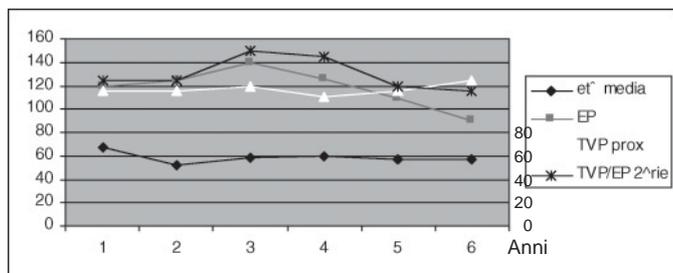


Figura 1: Variazioni del numero dei casi di TVP/EP secondaria, EP idiopatica e TVP prossimale idiopatica dal 1996-2002 a Reggio Emilia.

permette di migliorare l'interpretazione dei successivi esami strumentali (7,12). Esistono diversi metodi per valutare la probabilità pretest che in sintesi fanno riferimento a tre ordini di parametri: presentazione clinica, esclusione di diagnosi alternative (con l'ausilio di altri test come ECG, RxTorace, Emogasanalisi), valutazione dei fattori di rischio. Nello studio PIOPED era già stato dimostrato che in base a dati clinici era possibile individuare coorti di pazienti a bassa, intermedia, alta probabilità per EP (8). Altri autori (6,13) hanno utilizzato metodi empirici con pari efficacia. Perrier e coll. su 1034 pazienti con prevalenza di malattia del 28% ha individuato un 41% di pazienti a basso rischio di malattia con prevalenza di EP dell'8%. Wells e coll. (7,14) hanno validato prospetticamente uno score di criteri predittivi basato su analisi multivariata e consensus di esperti distinguendo tre fasce di probabilità bassa, intermedia e alta rispettivamente con prevalenza di EP del 3%, 28% e 78%. Con questo score il 60% dei pazienti valutati è rientrato nel gruppo bassa probabilità. Miniati e coll. (12) su 250 pazienti con prevalenza di malattia del 41% utilizzando un criterio predittivo basato sostanzialmente sui sintomi d'esordio, Rx Torace ed ECG ha distinto tre gruppi di pazienti: bassa probabilità, intermedia e alta probabilità con prevalenza di EP rispettivamente dell'10%, 50% e 90%. La combinazione dei sintomi ha avuto un valore predittivo negativo del 94%.

1.1.1 LA PRESENTAZIONE CLINICA

Il sospetto diagnostico che determina l'inizio del percorso diagnostico è motivato dalla presenza di sintomi clinici come la dispnea, il dolore toracico e la sincope (**Tabella I**). Le manifestazioni che correlano maggiormente con la diagnosi vengono definite presentazione tipica: dispnea non spiegata, dolore toracico (pleurico) o emottisi, sincope con o senza ipotensione prolungata.

TABELLA 1 - Segni e Sintomi di Embolia Polmonare.

Tachipnea (RR > 16/min) Tachicardia (FC > 100 min) Rinforzo II tono cardiaco Cianosi Febbre	Dispnea non spiegabile Dolore pleurico Ansietà e agitazione Sincope Emottisi (rara)
---	---

1.1.2 ESCLUSIONE DI DIAGNOSI ALTERNATIVE

Nella prima fase il medico può avvalersi di alcuni esami strumentali e di laboratorio utili per la definizione della diagnostica differenziale. L'Rx del torace non è usualmente normale nell'EP. Reperti frequenti sono il versamento pleurico, il sollevamento di un emidiaframma, l'oligoemia, l'amputazione dei vasi polmonari principali e l'infiltrato piramidale subpleurico tipico dell'infarto polmonare. Tuttavia è ampiamente dimostrato che tutte queste immagini non sono né sensibili né specifiche (15). La alterazione del rapporto ventilazione/perfusione per mancata perfusione degli alveoli polmonari e il successivo incremento della frequenza respiratoria comportano alterazioni dell'emogasanalisi: il riscontro di una pO₂ < 80 mmHg ha dimostrato una sensibilità relativamente alta (74%) ma la specificità è decisamente bassa e la valutazione della ipocapnia e della differenza alveolo-arteriosa di O₂ non migliora l'accuratezza della metodica (16). L'ECG è normale nel 23% dei pazienti con EP submassiva e pertanto è poco utile per escludere pazienti dall'iter diagnostico ma rimane importante nella diagnostica differenziale (17) e può avere significato prognostico dimostrando segni di sovraccarico ventricolare destro (quadro S1-Q3, inversione dell'onda T in V1-V3 e transitorio BBD). Anche la valutazione della Troponina I (18) può essere utile come indicatore di citolisi dei miociti del ventricolo destro.

1.1.3 ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO

I principali fattori di rischio ereditari ed acquisiti sono riportati in **Tabella II**. Fattori predisponenti noti sono l'età, le trombofilie eredo-familiari, le patologie internistiche (neoplasie, ictus, scompenso cardiaco), l'immobilizzazione superiore ai 7 giorni, gli interventi chirurgici e ortopedici (con frequenza variabile dal 5 al 75%), la gravidanza, gli estrogeni, il fumo e l'obesità. Nello studio caso-controllo Olmsted County Study (19), in 625 pazienti, il più importante fattore predittivo è risultato essere un recente intervento chirurgico.

1.2. D-DIMERO

Il D-dimero è un prodotto di degradazione della fibrina. I livelli di D-dimero sono tipicamente elevati nella fase acuta della MTV ma sono parimenti alterati in altre si-

TABELLA 2 - Fattori di rischio congeniti e acquisiti per malattia tromboembolica venosa. RR=Rischio Relativo; FVL = eterozigoti fattore V Leiden, MFII = eterozigoti per mutazione GA20210 del fattore II; CVC = catetere venoso centrale

RR > 4	RR 2-4	RR < 2
Età > 75 anni	Età 60-75 anni	Età 40-60 anni
Storia personale di MTV	Storia familiare di MTV	Sesso maschile
Chir. Maggiore < 4 sett.	Gravidanza	Viaggi aerei > 6 ore
Chir. Ortopedica < 4 sett.	Poliabortività	Gruppo sangue non O
Trauma	Contraccettivi orali	Arteriopatia perif. Arti inf.
Neoplasie	Terapia estrogenica sostitutiva	Diabete mellito
Scomp. Card. (III-IV NYHA)	Obesità	BPCO
Immobilizz. (> 3 giorni)	Insuff. venosa arti inf.	Cirrosi epatica
Ricovero in terapia intensiva	S. varicosa	TIA
Sepsi	Pregressa TV Superficiale	Terapia con neurolettici
Puerperio	CVC	Fumo: sig. > 15/die
Difetto AT	Recente ricovero > 10 giorni	Disfibrinogenemia
Difetto prot C ed S	Mal. infiamm. cr. intestinali	Elevati valori FXI
FVL	Insuff. renale cr.	Displasminogenemia
S. Anticorpi antifosfolipidi	S. mieloproliferative	
	Esiti ictus	
	Scomp. card. (I-II NYHA)	
	Recente IMA	
	Iperomocisteinemia	
	Elevati valori FVIII	
	MFII	

tuazioni come la chirurgia maggiore, le emorragie, i traumi, i tumori o gli stati settici. Pertanto la valutazione del D-dimero, soprattutto se si utilizzano metodiche ELISA o ELISA-derivate, ha elevato potere predittivo negativo (95%) ma basso potere predittivo positivo (40%). E' stato proposto in associazione alla valutazione della probabilità pretest per escludere una DVT/EP in pazienti ambulatoriali (20). Perrier e coll (6) su 444 pazienti consecutivi giunti in area di Emergenza Urgenza hanno ottenuto un D-dimero negativo nel 36% dei casi che sono stati esclusi alla diagnostica successiva dell'EP senza il riscontro di eventi nei successivi tre mesi di follow-up (0%, IC 95% 0-2.3%). Leclercq e coll (21) su 202 pazienti con sospetta EP hanno escluso ad ulteriore diagnostica il 32% dei pazienti aventi probabilità pretest bassa e D-dimero negativo non riscontrando eventi avversi nel follow-up a tre mesi (0% 95% CI, 0.0-5.6%). Questo significa che valori normali di D-dimero in pazienti con bassa probabilità pretest permettono di escludere con sicurezza la presenza di MTV. Il valore predittivo del D-dimero è direttamente proporzionale con la sensibilità del metodo ed inversamente proporzionale con la prevalenza

del tromboembolismo venoso nella popolazione studiata. Il primo problema pratico consiste pertanto nella scelta del tipo di test. I test ELISA sono più indaginosi e costosi ma ad alta sensibilità e sono utili in particolare in popolazioni con alta prevalenza di malattia (6, 22). I test al lattice ed i test di agglutinazione che utilizzano sangue intero come il Simplired hanno evidenziato limiti in termini di sensibilità ma sono a rapida esecuzione e poco costosi e possono avere un loro ruolo nello studio di popolazioni con bassa prevalenza di malattia (23-26). Il secondo problema è che una elevata produzione di fibrinogeno, fibrina e D-dimero si osserva in tutte le patologie in cui siano attivati i meccanismi flogistici e nei pazienti anziani (27, 28). Critica è la scelta del cut-off che va confermato nei singoli laboratori. In una serie consecutiva di 327 pazienti afferiti al pronto soccorso di Reggio Emilia la combinazione D-dimero negativo e probabilità pretest bassa si è verificata nel 25% dei pazienti che sono stati esclusi ad ogni successiva indagine senza verificare eventi al follow-up a tre mesi. Alcuni autori hanno prospettato la possibilità di differenziare il cut-off per età o ancor meglio bassa, intermedia e alta probabilità clinica (29).

2.0 II FASE: ECOCOLORDOPPLER/CUS ARTI INFERIORI

La ricerca della presunta origine dell'embolo è il metodo più semplice, rapido e sicuro per confermare la diagnosi assumendo il significato di surrogato diagnostico di EP. In studi clinici (flebografici) e autoptici la sorgente dell'embolo viene identificata nel 70% delle EP confermate con arteriografia polmonare (30). Nel 30% non si trova la sorgente d'origine: infatti il distacco del trombo può essere totale ed il suo punto d'origine non identificabile o il trombo può essere in sedi atipiche, non esplorate di routine, come la pelvi o gli arti superiori. L'ecografia con compressione o CUS (31) della vena femorale comune all'inguine, della vena femorale superficiale a metà coscia, della vena poplitea e della sua triforcazione a livello del cavo popliteo permette di evidenziare il trombo come segnale ipo/iperecogeno all'interno del lume determinante una mancata comprimibilità del vaso (**figura 2**). Questa metodica presenta specificità e sensibilità del 95-98% e permette di visualizzare una TVP nel 23-52% dei casi di EP: perde in accuratezza diagnostica nei pazienti con recente intervento chirurgico e/o ortopedico, poco collaboranti o con trombosi parziali, non occludenti, distali (32,33). Non è utile orientare la decisione di eseguire o meno la CUS in base al sospetto clinico di TVP perché la maggior parte dei soggetti con EP non presenta segni e sintomi di TVP. Inoltre è verosimile che nella diagnostica dell'EP sia utile anche ricercare la presenza di una TVP distale estendendo l'ecografia compressiva anche al circolo venoso sottopopliteo anche a

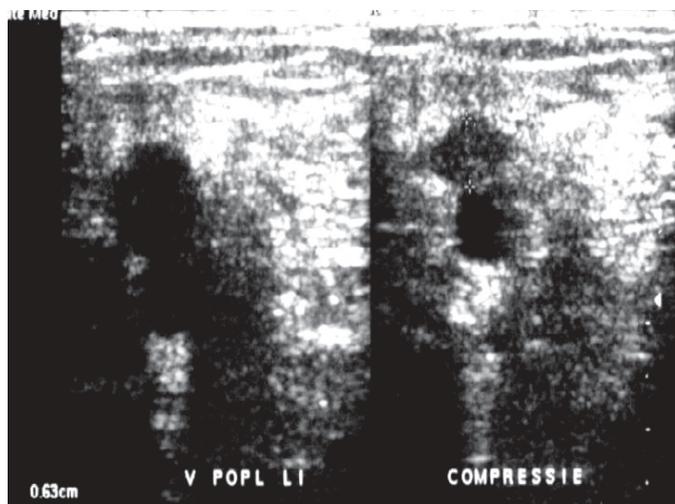


Figura 2: CUS. TVP poplitea.

dispetto della ridotta accuratezza diagnostica della metodica in questo distretto (34,35). E' discusso se sia più conveniente eseguire la CUS prima o dopo aver eseguito la scintigrafia polmonare e/o la TAC spirale. I dati nostri e della letteratura (7,33,36) mostrano che nei pazienti con probabilità Pretest alta e D-dimero positivo (15% dell'intera popolazione) la CUS risulta positiva nel 15-30% dei casi mentre è sempre negativa nei pazienti con probabilità pre-test bassa e D-dimero negativo (50% dell'intera popolazione). Nei pazienti con probabilità pretest discordante con il D-dimero (35% dell'intera popolazione) la CUS è positiva nel 2% dei pazienti. Pertanto la sua esecuzione precoce è utile nei pazienti del primo gruppo perché permette di ridurre potenzialmente del 25% la necessità di proseguire l'iter diagnostico in urgenza, autorizza l'inizio immediato della terapia anticoagulante e comunque permette di interpretare in modo definitivo i dati forniti dal successivo test di imaging polmonare. Ancora più discussa è l'utilità di ripetere la CUS in modo seriato in pazienti con l'insieme probabilità pretest/D-dimero/scintigrafia perfusionale non conclusivi con il fine di non anticoagulare i pazienti con persistente negatività della CUS (37).

3.0 III FASE: Rx TORACE + SCINTIGRAFIA PER- FUSIONALE, SCINTIGRAFIA VENTILATORIA PERFUSIONALE, TAC SPIRALE

La terza fase comprende il test specifico sul polmone che è rappresentato storicamente dalla scintigrafia polmonare ventilatoria-perfusionale cui si è andata affiancando negli ultimi anni l'angio TC polmonare spirale. Nel tempo, i diversi centri si sono orientati ad utilizzare la scintigrafia polmonare perfusionale, l'angio-TC spirale o entrambe integrando le diverse informazioni, in base a considerazioni di tipo organizzativo (disponibilità della metodica d'urgenza, nelle 24 ore, nei giorni festivi).

3.1. SCINTIGRAFIA POLMONARE

La scintigrafia polmonare è l'esame strumentale più diffuso nonostante sia un metodo indiretto, non in grado di evidenziare direttamente gli emboli presenti nel circolo polmonare. Ha il vantaggio di essere incruento e sicuro. Le immagini della ventilazione possono essere ottenute con diversi traccianti (38) come 81m-Krypton, aerosol di 99m-Tc-acido dietilen-triaminico-pentacetico o particel-

le di carbone marcato con ¹³³Xenon o ^{99m}Tc (Technegas). La fase perfusionale si basa sull'iniezione, a paziente in posizione supina, di una soluzione di particelle di albumina marcata con ^{99m}tecnezio (Tc) che vengono intrappolate in modo uniforme nel letto capillare polmonare. In caso di occlusione di un ramo dell'arteria polmonare, le particelle non raggiungono il letto periferico con conseguente immagini di "area fredda" (figura 3). L'esecuzione in successione della fase ventilatoria/perfusionale ha il vantaggio di mettere in evidenza le aree ventilate ma non perfuse (mismatch) a distribuzione lobare o segmentale.

A parte considerazioni di puro ordine strutturale (esistenza o meno di un servizio di medicina nucleare a cui fare facile riferimento) esistono considerazioni a vantaggio o meno del porre la scintigrafia polmonare come esame centrale della III fase della diagnosi. La metodica è stata validata nei confronti dell'angiografia polmonare in almeno due studi (8,39,40) mostrando per l'alta probabilità valori predittivi positivi intorno al 90%: questo dato seppur accettabile in assoluto, tuttavia indica la possibilità di un falso positivo ogni 10 diagnosi. In almeno tre studi (41-43) è stata valutata la sicurezza di non trattare pazienti con scintigrafia negativa (raccomandazione grado B): ai tre mesi di follow-up la percentuale di eventi tromboembolici venosi è pari allo 0,2% (IC 95% 0,1-0,4%) con un evento mortale per EP ogni 1000 pazienti con scintigrafia polmonare negativa. Il problema è che solo il 7-30% dei pazienti con sospetta EP ha un esito

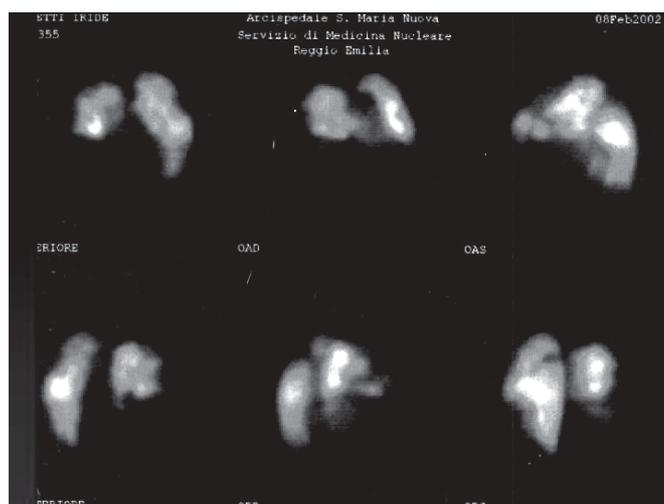


Figura 3: Scintigrafia Polmonare Perfusionale. Difetti multipli di per fusione da embolia polmonare bilaterale.

scintigrafico negativo e può essere esclusa con sicurezza dal trattamento anticoagulante. Un altro problema connesso all'esame scintigrafico è l'utilizzazione di una terminologia di refertazione-diagnosi non sempre chiara. Lo studio PIOPED (8) ha confrontato la scintigrafia ventilo-perfusionale vs angiografia in 931 pazienti (di cui circa l'80% ha eseguito lo studio angiografico) gettando le basi della classificazione scintigrafica delle EP. I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi (Tabella III) con scintigrafia negativa o positiva con grado di probabilità per embolia polmonare basso, intermedio o alto.

TABELLA III - Categorie e criteri per l'interpretazione della scintigrafia ventilo-perfusionale nello studio PIOPED.

Alta	EP=90%	≥ 2 difetti segmentali di perfusione estesi (> 75% di un segmento) senza corrispondenti anomalie ventilatorie o radiografiche. ≥ 2 difetti segmentali di perfusione moderati (25-75% di un segmento) + 1 difetto segmentale esteso senza corrispondenti anomalie ventilatorie o radiografiche ≥ 4 difetti segmentali di perfusione moderati senza corrispondenti anomalie ventilatorie o radiografiche.
Intermedia	EP= 50%	Caratteristiche intermedie fra alta e bassa probabilità
bassa	EP=10%	Piccoli difetti subsegmentali (≥ 25% di un segmento) di perfusione multipli con radiografia del torace normale e ventilazione normale. Difetti di perfusione non segmentali. Un difetto di perfusione anche moderato (25-75% di un segmento) con radiografia del torace normale e ventilazione normale. Qualsiasi difetto di per fusione più piccolo di un corrispondente difetto alla radiografia del torace o di un corrispondente difetto di ventilazione
Assente	EP=0%	Nessun difetto di perfusione nella proiezione del parenchima polmonare

TABELLA IV - Categorie e criteri per l'interpretazione della scintigrafia ventilo-perfusionale nello studio PISAPED.

Anormale compatibile con embolia polmonare	Difetti di per fusione cuneiformi singoli o multipli con o senza corrispondenti alterazioni radiografiche parenchimali. Presenza di aree cuneiformi di perfusione forzata.
Anormale non compatibile con embolia polmonare	Difetti di perfusione non cuneiformi con o senza corrispondenti alterazioni radiografiche parenchimali. Assenza di aree cuneiformi di perfusione forzata.
Quasi normale	Difetti di perfusione più piccoli o uguali in dimensioni e forma alle seguenti anomalie radiografiche: ingrandimento del cuore o dell'aorta, degli ili del mediastino, innalzamento dei diaframmi, obliterazione dei seni costofrenici, ispessimento della pleura, versamento intrascissurale.
Normale	Nessun difetto di perfusione

Altri studi (**Tabella IV**) che hanno utilizzato la sola fase perfusionale hanno classificato i pazienti in tre gruppi: EP esclusa, EP probabile, test non probativo per EP. Ma qualunque sia la classificazione scelta e la metodologia adottata, il 75% dei pazienti rientra nei gruppi ad incerta diagnosi (non alto grado probabilità o test non probativo) e circa il 25% (IC95% 24-28%) di questi pazienti risulta positivo in angiografia per EP (44). Se ne ricava che nella maggioranza dei casi la scintigrafia polmonare non è risolutiva. Un altro problema è rappresentato dalla variabilità inter ed intraosservatore: circa 1 caso su 10 può essere classificato in categorie diverse ad una analisi comparativa in cieco. L'utilizzazione di una mappa anatomica dei segmenti polmonari aumenta in modo significativo la coerenza delle risposte (45) ma nella nostra esperienza è poco gradita agli specialisti in medicina nucleare. E' inoltre oggetto di discussione se la fase ventilatoria possa migliorare l'accuratezza diagnostica almeno in misura sufficiente a giustificare l'aumento della spesa ed i disagi organizzativi. Il riscontro del mismatch non ha valore assoluto: alla comparazione angiografica, pazienti con largo difetto sia di perfusione che di ventilazione hanno una probabilità del 35% di avere una occlusione embolica, mentre pazienti con mismatch subsegmentali spesso non hanno occlusione embolica. Nello studio PISA-PED (46) la strategia probabilità pre-test associata a scintigrafia perfusionale è stata validata con conferma angiografica (eseguita nel 62% dei pazienti). La metodica ha mostrato sensibilità del 92%, specificità dell'88%, VPN del 92% e VPP del 86%. La combinazione con la probabilità pretest aumenta in caso di concordanza il VPP dal 92 al 98% (per intermedio/alto grado di probabilità scintigrafica). De Groot e coll. (47) hanno valutato in cieco

con Rx standard+scintigrafia perfusionale o scintigrafia ventilatoria-perfusionale 389 pazienti consecutivi con sospetta EP. La concordanza nella classificazione dei pazienti con queste due diverse modalità di studio è stata dell'88% (95% CI 84-92%). Nella pratica, valori di accuratezza diagnostica tanto simili e il confronto dei dati perfusionali con l'angio TC spirale nei casi più controversi (probabilità intermedia e/o discordanza con probabilità pretest) esclude l'utilità della fase ventilatoria.

3.2 ANGIOTC SPIRALE

Gli studi eseguiti a partire dagli anni '90, seppure di piccole dimensioni e non randomizzati, hanno mostrato che l'angioTC spirale (48) presenta nel complesso una specificità di circa il 95% nel confronto con angiografie polmonari, per popolazioni con incidenza di EP del 23-33%. Pertanto i pazienti con TC spirale positiva sono da considerarsi affetti da EP e vanno sottoposti ad appropriata terapia anticoagulante senza necessità di altri esami (49-51). La TC spirale presenta indubbi vantaggi: ha tempi di acquisizione ridotti, permette la ricerca diretta del trombo (**figura 4**) ma soprattutto permette di identificare patologie alternative. Il protocollo deve essere validato nei singoli laboratori: devono essere standardizzati gli spessori degli strati (3-5 mm), la velocità di scorrimento del lettino (5 mm/sec), l'indice di ricostruzione (2-3 mm), e il ritardo di scansione cioè l'intervallo di tempo fra iniezione del contrasto e l'acquisizione dei dati (5-30 sec) che dipende dalla velocità di circolo, dal tipo di accesso venoso e dalla concentrazione del mezzo di contrasto. Gli unici limiti alla specificità (possibili falsi positivi) sono proprio rappresentati da errori tecnici ed in particolare

da artefatti del respiro (53-55). La presenza all'interno del vaso di masse in posizione eccentrica, calcifiche, l'irregolare sviluppo del diametro dei vasi sono considerati reperti di EP di vecchia data. I dati relativi alla sensibilità sono invece contraddittori variabili dal 70 al 90% per la difficoltà di diagnosticare emboli sottosegmentari o periferici: ne deriva che un esito negativo non esclude una EP sottosegmentaria. La rilevanza clinica dell'EP subsegmentaria isolata (in assenza di TVP documentata) è tuttavia controversa: rappresenta non più del 20% delle EP dimostrate con angiografia polmonare (8) e sul piano clinico tali piccoli emboli si associano a segni clinici sfumati con scarso impegno emodinamico. Tuttavia la mancata instaurazione della terapia anticoagulante potrebbe esporre il paziente a rischio di recidive a breve o lungo termine potenzialmente fatali particolarmente in soggetti con stati trombofilici congeniti o acquisiti.

Si discute se l'angioTC polmonare possa divenire esame di prima scelta e sostituire in tale ruolo la scintigrafia perfusionale (raccomandazione grado B) soprattutto con la diffusione degli apparecchi "multi-slice" di ultima generazione. Studi di comparazione sia retrospettivi che prospettici (su casistiche limitate) prospettano la possibilità che l'angioTC spirale polmonare sia non inferiore alla scintigrafia in termini di specificità (90-97% vs 74-95%) e di sensibilità (53%-95% verso 49-65%) con una superiore variabilità interosservatore (52-58).

Inoltre più frequentemente porta ad una diagnosi definitiva (92 vs 72%, $p < 0.001$) e a trovare diagnosi alternative (93% vs 51% $p < 0.001$). E' tuttavia ancora da dimostrare con studi prospettici sufficientemente ampi che è sicuro non trattare pazienti con TC spirale negativa. I dati finora in possesso sono contraddittori: Ferretti e coll (59), hanno studiato 164 soggetti con sospetto di EP con scintigrafia a probabilità intermedia (V/P) e TAC spirale + CUS negative. Al follow up ai tre mesi si sono verificati 1 decesso per EP, 2 EP non fatali, 3 TVP distali. In almeno cinque recenti studi utilizzando la sola TC spirale sono emerse al follow-up a tre mesi in pazienti con TC spirale negativa TVP/EP nella percentuale dell'1% (60-64). In tali studi non si utilizzava in modo assoluto strumenti multi-slice ed è possibile che i dati possano ulteriormente migliorare. In un ampio studio multicentrico in cui tutti i pazienti erano valutati con TC spirale e CUS coloro che avevano una probabilità clinica pre-test bassa ed erano negativi per tali tests non sono stati anticoagulati e solo uno su 507 (0,2%) ha avuto una EP al follow up a tre mesi (65). Inoltre la TAC spirale è problematica in pa-

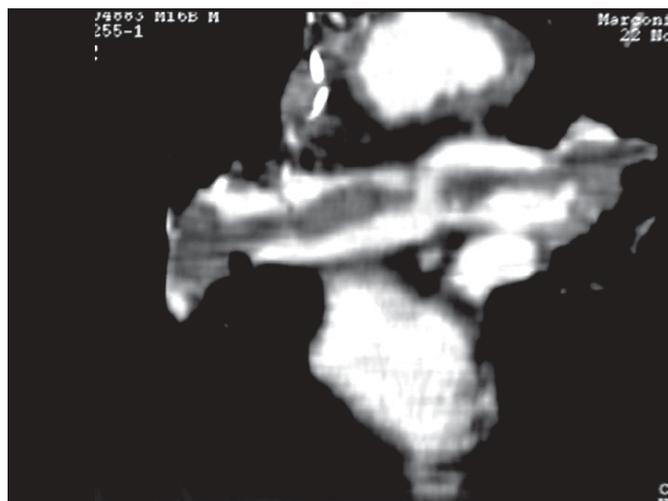


Figura 4: AngioTAC polmonare. Trombosi dei rami principali dell'arteria polmonare.

zienti molto dispnoici non in grado di effettuare un periodo di apnea sufficientemente lungo od un respiro superficiale utile per l'acquisizione dell'immagine. La Risonanza Magnetica Nucleare, pur essendo un esame nel complesso meno tollerato dai pazienti dispnoici, non eseguibile nei portatori di pace-maker, può essere una valida alternativa all'angioTC polmonare nei pazienti con documentata allergia ai mezzi di contrasto iodati

4.0 IL GOLD STANDARD STORICO: ANGIOGRAFIA POLMONARE

Dal 1954, quando venne eseguita la prima angiografia polmonare, ad oggi, attraverso continui progressi tecnologici nella struttura dei cateteri, nella qualità dei mezzi di contrasto non ionici e nella realizzazione dell'imaging (angiografia a sottrazione digitale o DSA) la metodica ha mantenuto il ruolo di gold standard perdendo con il tempo i timori relativi alla sua invasività. Allo stato attuale il rischio di complicanze maggiori è pari all'1% e di morte pari allo 0,1%. Non esistono controindicazioni assolute alla sua esecuzione. Controindicazioni relative sono considerate l'allergia a mezzi di contrasto iodati, l'insufficienza renale moderato-severa, lo scompenso cardiaco in atto, l'ipertensione polmonare severa. In centri organizzati per eseguire questo esame di routine solo il 15% dei pazienti viene escluso all'esame per i rischi relativi (66). Un altro vantaggio è che i criteri diagnostici sono definiti e consolidati da almeno 30 anni e verificati in numerosi studi. Segni angiografici diretti sono l'ostruzione del vaso ed i difetti di riempimento. E' inoltre già

stata valutata l'opportunità di non trattare pazienti con angiografia polmonare normale (67): al follow up a tre mesi si è osservata recidiva di TVP/EP in 19/1000 ed EP fatale in 10/1000. Nonostante questi dati rassicuranti e nonostante sia considerata la metodica di scelta per tutti i pazienti con diagnostica inconclusiva (non c'è albero diagnostico approvato e concordato che non preveda come ultimo step l'esame angiografico), il suo uso è andato riducendosi anche nelle realtà che in passato vi facevano ricorso con una certa facilità. Questo fatto è stato legato in passato alla non capillare distribuzione delle sale di emodinamica e di radiologia vascolare nel territorio ed in un'epoca più recente dai limiti comunque presenti della disponibilità delle equipe dedicate a questa metodica. Altresì la metodica non è esente degli stessi limiti della TC spirale nella valutazione del circolo subsegmentario. Da considerare inoltre che negli alberi diagnostici che prevedano una corretta selezione del paziente (probabilità pre-test e/o D-dimero), CUS, scintigrafia polmonare perfusione o TC spirale (e nei casi dubbi entrambi le metodiche) la percentuale dei casi "non risolti" rimane assai bassa (intorno al 2%).

5.0 ECOCARDIOGRAFIA TT/TE

I recenti registri clinici dimostrano che l'ecocardiografia viene eseguita nel 50% circa dei casi di EP (68). A Reggio Emilia circa l'80% dei pazienti con EP esegue una ecocardiografia transtoracica (ETT) ma solo il 20% dei pazienti in prima giornata; il 35% fra la 2-5^a giornata ed il restante 25% entro il primo mese. Di fatto non eseguono l'esame solo pazienti con scarse prospettive di vita a breve tempo (neoplasie in fase avanzata) o per l'associarsi di scarsa compliance con problemi socio-assistenziali (pazienti grandi anziani, affetti da malattia ipocinetica o demenza). A dispetto del carattere incruento e della ampia presenza di ecografi in ogni ospedale, ha il suo punto di debolezza proprio nella disponibilità dell'operatore durante l'emergenza. Inoltre in fase acuta in almeno il 40% dei pazienti l'esame risulta difficile per la scarsa finestra ecografica e per la ridotta collaborazione del paziente dispnoico e critico. L'unico parametro che permette una diagnosi di certezza è il riscontro diretto di trombi nelle cavità destre o in arteria polmonare che si ritrova nell'1-4% dei casi (69). Di conseguenza la sua utilità principale in fase acuta non consiste tanto nel confermare la diagnosi di EP quanto nel permettere di escludere diagnosi alternative (infarto miocardico, dissezione aor-

tica, endocardite, versamento pericardico). Altro vantaggio importante consiste nel permettere in fase precoce di selezionare pazienti con disfunzione del ventricolo destro: questo sottogruppo di pazienti ha una maggiore mortalità intraospedaliera ma non una maggiore incidenza di ipertensione polmonare cronica nel follow-up. Dati ecografici evocativi in questa direzione (70) sono (figura 5):

- dilatazione del VD con rapporto VD/VS > 0.7 in asse lungo parasternale e sottocostale 4 camere e > 1 in apicale 4 camere.
- Ipocinesia del tratto medio con normale contrattilità del segmento apicale della parete libera del Vdx movimento paradossale del setto interventricolare e dislocazione a sinistra del setto interatriale.
- insufficienza tricuspide con velocità del rigurgito polmonare compresa fra > 2,7 -3,7 m/sec. e tempo di accelerazione nel tratto di efflusso del Vdx < 60 ms.
- vena cava inferiore dilatata senza collasso durante l'inspirazione.

L'utilizzazione routinaria della ecocardiografia transesofagea (TEE) necessita di un ulteriore sforzo organizzativo per avere a disposizione personale competente e strumentazione adeguata in emergenza. Migliora la possibilità di visualizzare trombi nelle arterie polmonari (soprattutto a dx) e annulla i problemi legati alla non idoneità delle finestre d'esplorazione.

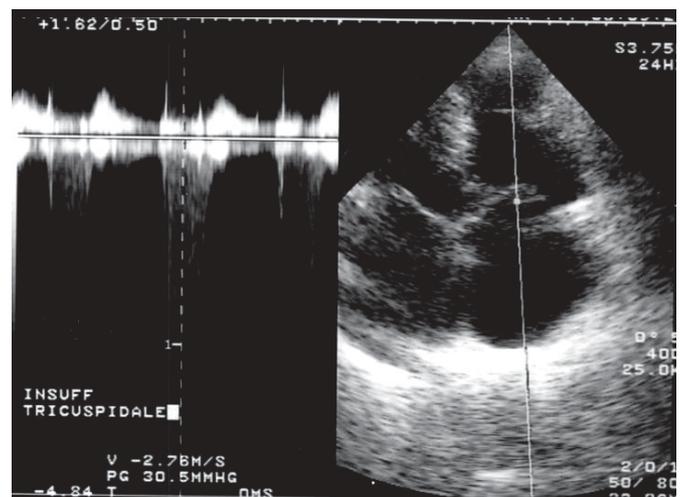


Figura 5: Ecocardiografia. Dilatazione delle sezioni destre con insufficienza tricuspide all'esame Doppler.

6.0 CONCLUSIONI: ALBERO DIAGNOSTICO DEI PAZIENTI AMBULATORIALI E RICOVERATI CON EMBOLIA POLMONARE "SUB-MASSIVA" E "NON CRITICA"

Sulla base delle evidenze degli studi degli ultimi anni sono stati proposti in letteratura diversi percorsi diagnostici la cui applicazione locale deve tenere conto di aspetti tecnico organizzativi e dalla tipologia dei pazienti (prevalenza di pazienti ambulatoriali o di forme ad espressione clinica lieve-moderata). L'iter diagnostico unificato dei pazienti ambulatoriali o ospedalizzati è riportato nella **Tabella V**. Accedono all'iter pazienti con dispnea, dolore toracico o sincope eseguendo la probabilità pre-test secondo Wells modificato (raccomandazione grado C) che distingue i pazienti in due gruppi di probabilità (**Tabella VI**). Tale soluzione unisce semplicità e applicabilità nel quotidiano e si presta per una coerente raccolta dati nonostante la soggettività costituisca una componente fondamentale nell'attribuzione dello score. La probabilità pre-test viene integrata con la valutazione del D-dimero (raccomandazione grado B) utilizzando il metodo IL-test o in alternativa il metodo Cardioscreen Roche con un cut-off rispettivamente di 260 ug/l e 0.50 ug/l per i pazienti con probabilità pre-test alta ed un cut-off di 520 ug/l e 1.00 ug/l per i pazienti con probabilità pre-test bassa. Solo una analisi prospettica della casistica permetterà di confermare l'esattezza della scelta del cut-off ed eventuali successive variazioni (raccomandazione grado C). In questo modo è possibile individuare un sottogruppo di pazienti con probabilità pretest bassa e D-dimero negativo (pari ad almeno il 50% dei pazienti) in cui è ragionevolmente sicuro non procedere ulteriormente nella diagnostica (raccomandazione grado B). I pazienti con probabilità pretest alta e D-Dimero positivo eseguiranno come II step la CUS (raccomandazione grado B). E' utile, quando possibile, eseguire contemporaneamente l'ecocardiografia transtoracica soprattutto nel sospetto di disfunzione ventricolare destra. La scintigrafia polmonare perfusionale costituisce il III step (raccomandazione grado B) e solo in caso di esito non conclusivo della scintigrafia polmonare verrà associata entro 48 ore la TAC spirale. Nei pazienti con probabilità pretest discordante con i valori di D-dimero, la CUS deve essere posticipata all'esecuzione del test di imaging specifico: questi pazienti effettueranno sia la scintigrafia che la l'angioTC-spirale per mettere a confronto le metodiche nella successione scelta in dipendenza della disponibilità della strumentazione

(nella prassi normale il primo test da eseguire è la scintigrafia polmonare perfusionale). Una scintigrafia perfusionale negativa in prima battuta rende inutile l'esecuzione dell'angioTC. I pazienti con la combinazione CUS-scintigrafia polmonare negative o CUS-TC spirale negative sono considerati non affetti da EP. I pazienti con CUS e/o TC spirale positiva sono considerati affetti da EP al pari dei pazienti con combinazione probabilità pre-test alta, D-dimero positivo, CUS negativa e scintigrafia polmonare perfusionale ad alto grado. Nei casi con combinazione scintigrafia non diagnostica (ma non negativa) e TC spirale negativa la decisione clinica verrà presa considerando l'intero pattern dei dati a disposizione. Non si ritiene strategico procedere nei casi non conclusivi all'angiografia polmonare essendo difficile che essa possa aggiungere dati a quelli offerti dalla analisi comparata scintigrafia perfusionale - angio TC spirale. Nel distretto vengono eseguite annualmente circa 150 diagnosi di EP e non più di 3 pazienti per anno potrebbero avere necessità reale di eseguire una angiografia polmonare per conferma diagnostica con i conseguenti problemi di creare un uniforme livello di esperienza negli operatori. L'ETT va eseguita in tutti i pazienti nei primi cinque giorni dalla diagnosi di EP.

7.0 IL FOLLOW -UP

Entro la decima giornata vanno programmati i test di funzionalità respiratoria a tutti i pazienti collaboranti. Al momento della programmata sospensione della terapia anticoagulante orale (che va dai tre mesi delle forme secondarie ai 6-24 mesi delle forme idiopatiche) viene ese-

TABELLA VI - Modello probabilità pre-test.

MODELLO CLINICO PE LA DIAGNOSI DI EMBOLIA POLMONARE	
	Punteggio
Segni e sintomi clinici di TVP	3
Alternativa diagnostica assente o meno probabile dell'EP	3
Frequenza cardiaca > 100 b/min	1.5
Immobilizzazione/Chirurgia nelle 4 settimane precedenti	1.5
Precedente TVP/EP	1.5
Emottisi	1
Neoplasia in fase di attività	1

Calcolo Probabilità

Alta >4

Bassa <4

TABELLA V - Percorso diagnostico per sospetta EP in paziente non critico.

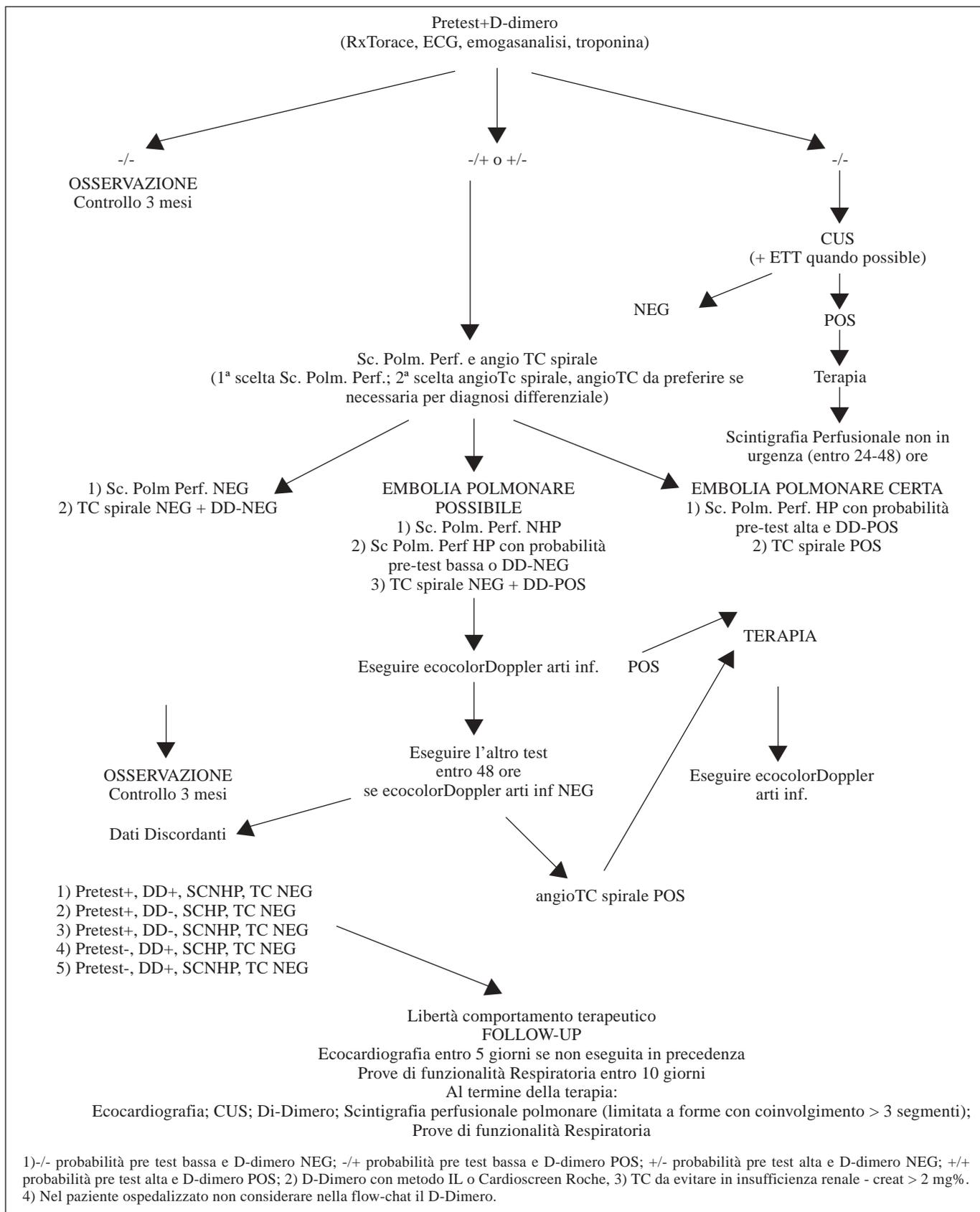
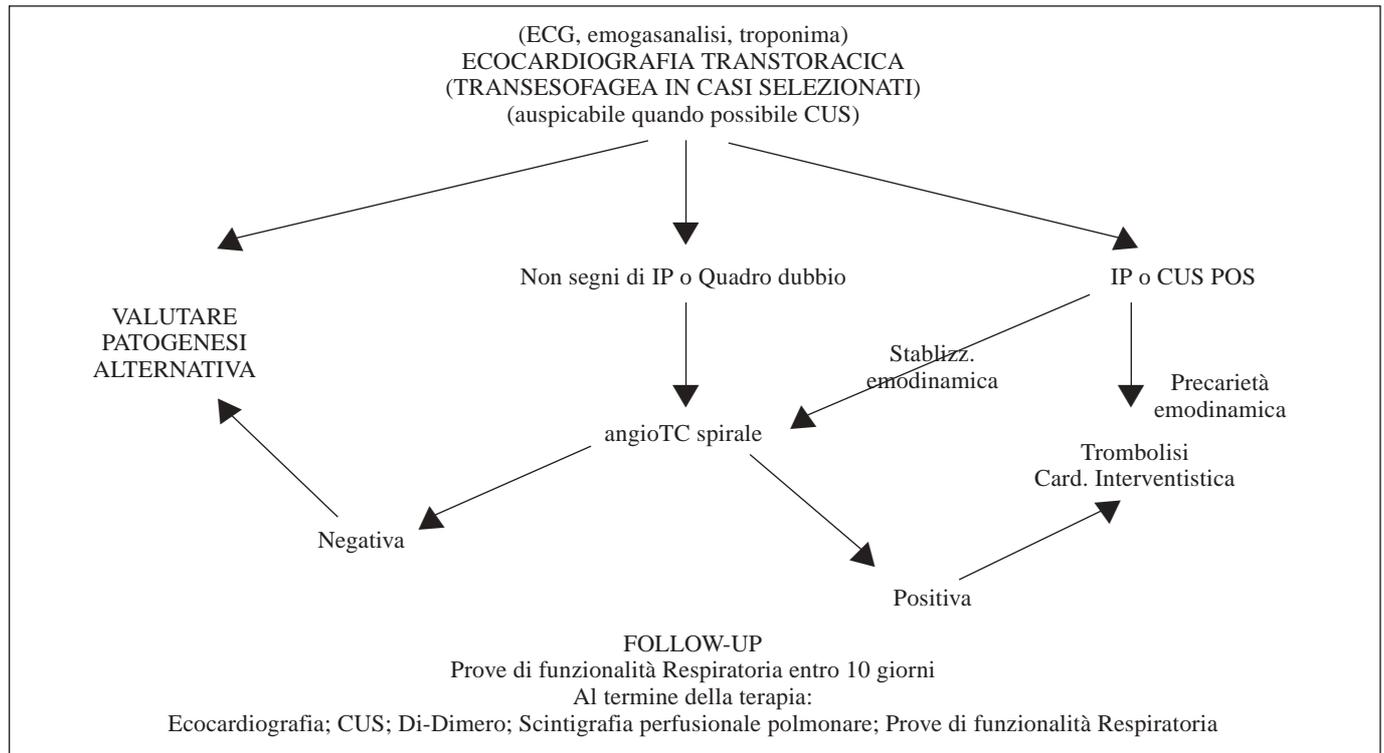


TABELLA VII - Percorso diagnostico per sospetta EP in paziente critico.



guita di routine la CUS in tutti i pazienti in cui l'esame era positivo all'esordio per documentare la ricanalizzazione completa parziale o assente della TVP e l'ETT per individuare i pazienti con persistente ipertensione polmonare. Questi esami sono importanti perché possono indurre a continuare la terapia ed in ogni caso forniscono dati basali utili nella valutazione di una eventuale recidiva. E' controverso se tali soggetti debbano eseguire una scintigrafia polmonare con lo scopo di disporre di un dato di confronto in caso di recidiva. Da una parte esistono problemi di costo beneficio: a 10 anni circa il 30% dei pazienti recidiva ma solo un 15% con un'altra EP che spesso è conclamata e senza grandi problemi di diagnostica differenziale. Pertanto potremmo dovere eseguire un numero elevato di test di cui solo 5 su 100 veramente utili. E' indicata nei pazienti con forma massiva o submassiva che ha coinvolto più segmenti e soprattutto entrambi i polmoni. Al termine della terapia dovranno essere ripetute le prove di funzionalità respiratoria.

8.0 LA DIAGNOSI DI RECIDIVA

Nella nostra casistica i pazienti con EP presentano reci-

dive nel 30% dei casi a 10 anni. Queste recidive sono nel 50% dei casi nuove embolie polmonari isolate, nel 25% dei casi TVP+EP, nel 25% dei casi TVP isolate. Nel sospetto diagnostico è utile ripetere in prima istanza lo stesso test utilizzato nella diagnosi del primo evento a patto che sia disponibile la documentazione per un confronto. In sua assenza si segue l'albero diagnostico esattamente come per un primo evento.

9.0. L' EMBOLIA POLMONARE MASSIVA

L'EP massiva con stato di shock o comunque di ipotensione prolungata rappresentano un problema particolare. In primo luogo per la criticità del paziente viene coinvolta la Rianimazione e l'Unità di terapia intensiva cardiologica. La presentazione clinica con questa modalità rappresenta circa il 10% delle EP e pertanto nel distretto di Reggio Emilia dobbiamo aspettarci circa 10-15 casi l'anno con queste caratteristiche. In questo caso l'esecuzione della probabilità pre-test e del D-dimero perde di significato. L'ETT rappresenta l'esame di primo livello e l'ETE diventa utile nel caso la finestra non sia esplorabile. L'assenza di qualsiasi segno di ipertensione polmonare, la

presenza di altre patologie (es. tamponamento pericardico) condurrà a formulare ipotesi diagnostiche alternative. Nei pazienti altamente instabili questo esame può essere sufficiente per avviare la trombolisi. Se il paziente raggiunge invece una stabilizzazione dei parametri emodinamici, la TC spirale rappresenta l'esame di scelta avendo come alternativa l'esecuzione di una scintigrafia polmonare con apparecchio portatile.

Nei pazienti in cui si prospetta l'embolectomia transcatteterica in area di cardiologia interventistica o si prospetta una embolectomia chirurgica si procede ad allertare l'equipe cardiologica per l'esecuzione dell'angiografia polmonare diagnostico-terapeutica.

Tre sono le categorie di pazienti che possono avvalersi di questa metodica:

- controindicazione alla trombolisi per l'alto rischio emorragico
- fallimento della trombolisi
- occlusione subtotale del tronco o di uno dei rami principali (71).

10.0 DIAGNOSI DI EMBOLIA POLMONARE IN GRAVIDANZA

L'EP con una incidenza di 0.3-1 per 1000 parti (72) rappresenta la principale causa di morte in gravidanza nei paesi sviluppati. Il quadro clinico d'esordio può essere ancora più confondente in quanto la tachipnea, il dolore precordiale, e altri sintomi minori possono essere assai frequenti in assenza di patologia organica. La fase iniziale della diagnosi con probabilità pretest, D-dimero e CUS può essere applicata anche in gravidanza anche se il D-dimero aumenta fisiologicamente in gravidanza (73). Tutti i test di III fase possono essere usati senza significativi rischi per il feto anche se l'atteggiamento generale è di limitare al minimo l'esposizione a radiazioni anche se l'Rx Torace standard, la scintigrafia ventilatoria-perfusionale e la TC spirale sono molto lontani dal limite di pericolosità per il feto stimato intorno ai 50000 uGy (74). In ogni caso la CUS patologica può permettere di evitare l'esecuzione di questi test.

11.0 VERIFICA DEI RISULTATI

L'applicabilità del protocollo va verificata attraverso il monitoraggio di indicatori delle varie fasi del processo:

- % pazienti con pretest-probabilità e D-dimero negativo
- % pazienti con pretest-probabilità e D-dimero che eseguono la CUS come secondo step.

- Rapporto pazienti con EP sospetta/EP diagnosticata
 - % pazienti con ipertensione polmonare residua.
- Valutare il valore predittivo negativo e la sicurezza dell'astensione dalla terapia anticoagulante dei pazienti con TC spirale e CUS negativi (indipendentemente dal dato scintigrafico).

BIBLIOGRAFIA

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
2. Roncon L, Zonzin P, Giommi L, Favretto G, Fiorencis R, Zampieri P et al. *Iter diagnostici e terapeutici nell'embolia polmonare: inchiesta nella regione Veneto*. *Cardiologia* 1999; 44: 735-41.
3. Ghirarduzzi A, Silingardi M, Nicolini A, et al. *La malattia tromboembolica venosa: esperienza dell'Unità di tromboembolismo venoso di Reggio Emilia su 1286 casi di trombosi venosa prossimale e/o embolia polmonare*. *Int Heart J* 2003; 4 (suppl I): 24S.
4. Stein PD, Henry JW. *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. *Chest* 1995; 108: 978-81.
5. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. *Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 231 autopsies*. *Arch Intern Med*.1988; 148: 173-6.
6. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Le-page R, Slosman D et al. *Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients*. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
7. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. *Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism*. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 997-1005.
8. *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)*. PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
9. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
10. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. *The clinical course of pulmonary embolism*. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1240-5.
11. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Herve P, Lamer C et al. *Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and du-*

- ring anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1033-7.
12. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. *Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 864-71.
 13. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. *Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score.* *Arch Intern Med.* 2001; 161: 92-7.
 14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. *Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer.* *Thromb Haemost.* 2000; 83: 416-20.
 15. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. *Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry.* *Chest* 2000; 118: 33-8.
 16. Prediletto R, Miniati M, Tonelli L, Formichi B, Di Ricco G, Marini C et al. *Diagnostic value of gas exchange tests in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism.* *Crit Care* 1999; 3: 111-6.
 17. Ullman E, Brady WJ, Perron AD, Chan T, Mattu A. *Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism.* *Am J Emerg Med.* 2001; 19: 514-9.
 18. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. *Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study.* *BMJ.* 2003; 326: 312-3.
 19. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study.* *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809-15.
 20. Lee AY, Ginsberg JS. *The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism.* *Curr Opin Pulm Med.* 1997; 3: 275-9.
 21. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Buller HR. *Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study.* *Thromb Haemost.* 2003;89:97-103.
 22. Dale S, Gogstad GO, Brosstad F, Godal HC, Holtlund J, Mork E et al. *Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex, and an immunofiltration assay (NycoCard D-dimer).* *Thromb Haemost.* 1994; 71: 270-4.
 23. Elias A, Aptel I, Huc B, Chale JJ, Nguyen F, Cambus JP et al. *D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays.* *Thromb Haemost.* 1996; 76: 518-22.
 24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D 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.
 25. Mac Gillavry MR, Lijmer JG, Sanson BJ, Buller HR, Brandjes DP; ANTELOPE-Study Group. *Diagnostic accuracy of triage test to exclude pulmonary embolism.* *Thromb Haemost.* 2001; 85: 995-8.
 26. Burkill GJ, Bell JR, Chinn RJ, Healy JC, Costello C, Acton L, Padley SP. *The use of a D-dimer assay in patients undergoing CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus.* *Clin Radiol.* 2002; 57: 41-6.
 27. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. *Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism.* *Am J Med.* 2000; 109: 357-61.
 28. Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, Lafond P, Page Y, Venet C, Bertrand JC. *Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.* *Thromb Haemost.* 1998; 79: 38-41.
 29. Righini M, Aujesky D, Roy PM et al. *Clinical usefulness of D-dimer according to clinical probability patients, with suspected pulmonary embolism.* *J Thromb Haemost.* 2003; 1404 (abs)..
 30. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al. *Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan.* *Ann Intern Med.* 1983; 98: 891-9.
 31. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G et al. *Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography.* *N Engl J Med.* 1989; 320: 342-5.
 32. Wells PS, Ginsberg J, Anderson DR, Hirsh J, Turple A, Bormanis J. *The value of bilateral venous compression ultrasonography in patients with suspected pulmonary embolism (PE).* *Blood* 1997; 90: (Suppl. 1): 295a.
 33. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. *Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism.* *Ann Intern Med.* 1997; 126: 775-81.
 34. Siragusa S, Porta C, Falaschi F, et al. *A simplified approach for the initial management of clinically suspected acute pulmonary embolism in emergency wards: an interim analysis.* *Haematologica* 2000; (suppl 5): 293.
 35. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. *Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. Mc Master Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative.* *Ann Intern Med.* 1998; 128: 663-77.
 36. Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, Didier D, Morabia A, de Moerloose P et al. *Cost-effectiveness of non invasive diagnostic aids in suspected pulmonary embolism.* *Arch Intern Med.* 1997;157: 2309-16.
 37. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. *Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis.* *Lancet* 1985; 2: 515-8.

38. White PG, Hayward MW, Cooper T. *Ventilation agents – what agents are currently used?* Nucl Med Commun. 1991; 12: 349-52.
39. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM et al. *Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism.* Chest 1985; 88: 819-28.
40. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. *Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations.* Q J Med. 1990; 77: 1135-50.
41. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. *Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism.* Chest 1990; 7: 23-6.
42. Van Beek EJ, Kuyser PM, Schenk BE, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. *Normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity.* Chest 1995; 108: 170-3.
43. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, Ashburn WL. *Long-term follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan.* Chest 1982; 82: 411-5.
44. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor D, Brandjes DP, Buller FR. *Feasibility, safety, and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism.* Eur Radiol. 1996; 6: 415-9.
45. Lensing AW, van Beek EJ, Demers C, Tiel-van Buul MM, Yakemchuk V, van Dongen A et al. *Ventilation-perfusion lung scanning and the diagnosis of pulmonary embolism: improvement of observer agreement by the use of a lung segment reference chart.* Thromb Haemost. 1992; 68: 245-9.
46. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R et al. *Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED).* Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 1387-93.
47. de Groot MR, Turkstra F, van Marwijk Kooy M, Oostdijk AH, van Beek EJ, Buller HR. *Value of chest X-ray combined with perfusion scan versus ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism.* Thromb Haemost. 2000; 83: 412-5.
48. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. *Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique. Comparison with pulmonary angiography.* Radiology 1992; 185:381-7.
49. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. *The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism.* Arch Intern Med. 2000; 160:293-8.
50. 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; 132:227-32.
51. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P et al. *Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism.* Ann Intern Med. 2001; 135: 88-97.
52. van Rossum AB, Treurniet FE, Kieft GJ, Smith SJ, Schepers-Bok R. *Role of spiral volumetric computed tomography scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and an abnormal ventilation/perfusion lung scan.* Thorax 1996; 51: 23-8.
53. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Fribourg M, Beregi JP. *Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications.* Eur Radiol. 1998; 8: 1376-90.
54. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA, Boiselle PM, Trotman-Dickenson B, Welch TJ et al. *Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis.* Radiology 1998; 209: 235-41.
55. Domingo ML, Marti-Bonmati L, Dosda R, Pallardo Y. *Interobserver agreement in the diagnosis of pulmonary embolism with helical CT.* Eur J Radiol. 2000; 34: 136-40.
56. Stein PD, Henry JW, Relyea B. *Untreated patients with pulmonary embolism: outcome, clinical, and laboratory assessment.* Chest 1995; 107: 931-5.
57. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C et al. *Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy.* Radiology 1997; 205: 447-52.
58. van Rossum AB, Pattynama PM, Mallens WM, Hermans J, Heijerman HG. *Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? A retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield.* Eur Radiol. 1998; 8: 90-6.
59. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayanian D, Pison C, Blanc F et al. *Acute pulmonary embolism: role of helical Ct in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs.* Radiology 1997; 205: 453-8.
60. Bourriot K, Couffignal T, Bernard V, Montaudon M, Bonnet J, Laurent F. *Clinical outcome after a negative spiral CT pulmonary angiographic finding in an inpatient population from cardiology and pneumology wards.* Chest 2003; 123: 359-65.
61. Gottsater A, Berg A, Centergard J, Frennby B, Nirhov N, Nyman U. *Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT?* Eur Radiol. 2001; 11: 65-72.
62. Nilsson T, Olausson A, Johnsson H, Nyman U, Aspelin P. *Negative spiral CT in acute pulmonary embolism.* Acta Radiol. 2002; 43: 486-91.
63. Ginsberg MS, Oh J, Welber A, Panicek DM. *Clinical usefulness of imaging performed after CT angiography that was negative for pulmonary embolus in a high-risk oncologic population.* Am J Roentgenol. 2002; 179: 1205-8.

64. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. *Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram. Prospective comparison with scintigraphy.* Radiology 2000; 215: 535-42.
65. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study.* Lancet 2002; 360: 1914-20.
66. Johnson MS, Stine SB, Shah H, Harris VJ, Ambrosius WT, Trerotola SO. *Possible pulmonary embolus: evaluation with digital subtraction versus cut-film angiography—prospective study in 80 patients.* Radiology 1998; 207: 131-8.
67. Henry JW, Relyea B, Stein PD. *Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms.* Chest 1995; 107: 1375-8.
68. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. *Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients.* Am J Med. 2001; 110: 528-35.
69. McConnell MV, Solomon SD, Rayan NE, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. *Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism.* Am J Cardiol. 1996; 78: 469-73.
70. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacheco R, Kuch-Wocial A, Szulc M. *Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern.* Eur Respir J. 1999; 13: 616-21.
71. Meyer G, Diehl JL, Philippe B, Reynaud P, Sors H. *Pulmonary embolectomy in pulmonary embolism: surgery and endoluminal techniques.* Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88 (Suppl 11): 1777-80.
72. Macklon NS, Greer IA. *Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynecology: the scottish experience.* Scott Med J. 1996; 41: 83-6.
73. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E et al. *D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA.* Thromb Res. 1995; 78: 399-405.
74. Ginsberg JS, Hirsh J, Raimbow AJ, Coates G. *Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease.* Thromb Haemost. 1989; 61, 189-96.

Per corrispondenza:

Dr. Angelo Ghirarduzzi

Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale

Di Angiologia

Dpt Area Medica I

Arcispedale Santa Maria Nuova

42100 Reggio Emilia

tel: 0522-296877

FAX: 0522-295740

email to: ghirarduzzi.angelo@asmn.re.it