

## **TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA MEDIANTE ENDOARTERIECTOMIA POLMONARE**

*A.M. D'Armini, M. Morsolini, S. Nicolardi, M. Pozzi, G. Zanotti, C. Monterosso,  
M. Viganò*

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo  
Sezione di Cardiocirurgia e dei Trapianti d'Organi Toracici  
Università degli Studi di Pavia  
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia

L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) rappresenta l'unico tipo di ipertensione polmonare (IP) trattabile, nella maggior parte dei casi, mediante terapia chirurgica conservativa salvavita chiamata endoarteriectomia polmonare (EAP). Questo intervento chirurgico è stato documentato dallo stesso ideatore della classificazione chirurgica oggi in uso, Stuart W. Jamieson del Centro di San Diego, California, nel 1993, pubblicando l'esperienza raccolta da 150 casi in un periodo di 29 mesi<sup>1</sup>.

L'IPCTE è senza dubbio una malattia spesso misconosciuta o non diagnosticata. Gli unici dati ottenuti da un significativo campione di popolazione risalgono ad una casistica americana degli anni '80 e descrivono circa 600.000 nuovi casi/anno di embolia polmonare acuta dei quali lo 0.1 – 0.5 % evolve in IPCTE. Rapportando i dati epidemiologici alla popolazione italiana si ottiene un'incidenza di IPCTE pari a 100 – 500 nuovi casi/anno. Tale previsione rappresenta comunque una sottostima della reale situazione, non considerando tutti i casi di IPCTE secondari ad embolia polmonare asintomatica. Attualmente sono stati eseguiti poco più di 5.000 interventi di EAP in tutto il mondo, il 50 % dei quali praticato presso il Centro di San Diego mentre la restante parte in circa 10 Centri nel mondo che praticano questo tipo di chirurgia routinariamente<sup>2</sup>.

La storia naturale della malattia prevede che, in seguito ad uno o più episodi di embolia polmonare acuta, si assista ad un periodo più o meno duraturo di relativo benessere. Durante tale periodo l'albero vascolare polmonare e le sezioni cardiache destre vanno incontro ad importanti modificazioni anatomiche e funzionali, con ipertrofia parietale vascolare del circolo arterioso polmonare simile alla Sindrome di Eisenmenger e progressiva ipertrofia-dilatazione del ventricolo destro. Nella fasi più avanzate si manifesta un quadro di scompenso cardiaco destro e successivamente, causa la compressione del ventricolo sinistro, biventricolare.

Generalmente sono riportati in anamnesi episodi di trombosi venosa profonda, spesso sostenuti da difetti coagulativi ed immunologici. I sintomi più frequenti della malattia sono legati allo scompenso cardiaco destro ed all'insufficienza respiratoria: dispnea ingravescente, tosse stizzosa talora con episodi di emoftoe o emottisi, cianosi, episodi sincopali, edemi declivi, epatomegalia da stasi fino ad ascite ed a gravi quadri anasarcati.

Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di IPCTE rivestono un ruolo significa-

tivo le malattie infiammatorie croniche, la presenza di anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulant, stati trombofilici e turbe della fibrinolisi congenite o acquisite, il posizionamento di cateteri venosi a permanenza, di cardiostimolatori e di shunt ventricolo-atriali. Per la diagnosi della malattia è indicata l'esecuzione di una serie di esami secondo più livelli di approfondimento. Il tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni, il radiogramma del torace antero-posteriore e l'esplorazione ecocardiografica transtoracica sono definiti di primo livello. Il secondo livello diagnostico comprende la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoria, il cateterismo cardiaco destro e le prove di funzionalità respiratoria con emogasanalisi. Sulla base dei sospetti originati da tali accertamenti, per la conferma della natura tromboembolica della IP e per la determinazione della classificazione chirurgica, necessaria per stabilire l'indicazione all'intervento chirurgico, si ricorre allo studio angiografico del circolo polmonare e alla tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione<sup>3</sup>.

L'indicazione al trattamento chirurgico della IPCTE viene posta sulla base di dati clinici ed emodinamici mentre la scelta del tipo di chirurgia è guidata dall'anatomia delle lesioni tromboemboliche. Data la storia naturale della malattia, inesorabilmente progressiva, ed i risultati dell'intervento di EAP, strettamente dipendenti dalle condizioni cliniche preoperatorie dei pazienti, l'indicazione chirurgica attualmente viene posta anche in soggetti in classe funzionale NYHA II, previa terapia anticoagulante orale di almeno 3 mesi. I criteri emodinamici sono rappresentati dal calcolo delle resistenze vascolari polmonari ( $> 300 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) e dalla pressione arteriosa polmonare media a riposo ( $\geq 25 \text{ mmHg}$ ), che diviene la variabile fondamentale quando il calcolo delle resistenze vascolari polmonari risulta falsato da portate cardiache relativamente conservate ( $\geq 3.5 \text{ L/min}$ ) o da pressioni di incuneamento polmonare sovrastimate per la presenza di importanti collateralità bronchiali. Le lesioni infine possono essere distinte in prossimali e distali sulla base del coinvolgimento arterioso polmonare. Apposizioni tromboemboliche organizzate che ostruiscono le arterie polmonari principali, i rami lobari o i rami segmentali in presenza di un letto vascolare periferico pervio ed indenne vengono considerate prossimali ed eleggibili ad intervento chirurgico conservativo mediante EAP. Quando invece la IPCTE è sostenuta da microembolizzazioni coinvolgenti esclusivamente i rami subsegmentali l'intervento di EAP è controindicato e l'unica alternativa chirurgica è rappresentata dal trapianto polmonare bilaterale sequenziale. L'unica controindicazione all'intervento di EAP indipendente dall'anatomia delle lesioni è l'associazione con severa pneumopatia parenchimale, che rende necessario ricorrere all'opzione trapiantologica.

In totale presso il nostro Centro sono stati eseguiti 155 interventi di EAP. Dall'analisi del numero di pazienti valutati presso il nostro Centro dal Gennaio 2004 al Dicembre 2006 si ottiene un tasso di operabilità della malattia del 75 % circa. Le caratteristiche anagrafiche, emodinamiche, ecocardiografiche, radiologiche RMN e funzionali dei 155 pazienti sottoposti ad intervento di EAP sono riassunte nelle relative tabelle.

Tabella I - Caratteristiche anagrafiche.

Età (anni)	53 ± 16 (11 – 84)
Sesso	84 M : 71 F
Classe NYHA	5 II – 65 III – 85 IV
Durata NYHA III/IV (mesi)	21 ± 27
O <sub>2</sub> terapia	80/155

Tabella II - Caratteristiche emodinamiche.

Pressione arteriosa polmonare media	47 ± 13 (17 – 88) mmHg
Indice cardiaco	1.9 ± 0.6 (1.1 – 4.1) L/min/m <sup>2</sup>
Resistenze vascolari polmonari	1149 ± 535 (191 – 3938) dyne*sec*cm <sup>-5</sup>

Tabella III - Caratteristiche ecocardiografiche.

Diametro telediastolico ventricolo destro	39 ± 8 (20 – 66) mm
Frazione di accorciamento ventricolo destro	24 ± 10 (5 – 47) %
Diametro vena cava inferiore	22 ± 6 (10 – 38) mm
Collassabilità vena cava inferiore	Presente 41 % – Assente 59 %
Insufficienza tricuspide moderata – severa	78 %
Setto paradosso	Presente 92 % – Assente 8 %
Diametro telediastolico ventricolo sinistro	41 ± 8 (23 – 56) mm
Volume telediastolico ventricolo sinistro	71 ± 31 (14 – 157) ml

Tabella IV - Caratteristiche radiologiche RMN.

Volume telediastolico ventricolo destro	113 ± 40 (45 – 200) ml
Volume telesistolico ventricolo destro	80 ± 33 (28 – 160) ml
Frazione eiezione ventricolo destro	33 ± 11 (10 – 57) %
Volume telediastolico ventricolo sinistro	88 ± 29 (38 – 156) ml
Volume telesistolico ventricolo sinistro	50 ± 21 (20 – 109) ml
Frazione eiezione ventricolo sinistro	43 ± 13 (11 – 72) %

Tabella V - Caratteristiche funzionali.

PaO <sub>2</sub>	65 ± 10 (43 – 97) mmHg
PaCO <sub>2</sub>	31 ± 7 (24 – 43) mmHg
SaO <sub>2</sub>	93 ± 3 (84 – 98) %
Test di Bruce modificato – step	No (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg) 37 %; step < 1 57 %; step ≥ 1 6 %
Test di Bruce modificato – distanza	103 ± 160 (0 – 852) m
Test cardiopolmonare – picco	No (controindicato) 16 %; Watt ≤ 50 62 %; Watt > 50 22 %
Test cardiopolmonare – VO <sub>2</sub> picco	9.9 ± 3.6 (3.0 – 29.4) ml/kg/min

L'intervento chirurgico viene realizzato tramite un accesso per via sternotomica mediana longitudinale, con utilizzo della circolazione extracorporea mediante cannulazione centrale bicavale – aorta ascendente ed posizionamento di uno scarico sinistro in vena polmonare superiore destra, al fine di garantire un ottimale drenaggio delle cavità cardiache quando il cuore fibrilla causa l'ipotermia. Solitamente l'aorta ascendente non viene clamped né viene utilizzata soluzione cardioplegica lasciando la preservazione cardiaca

all'ipotermia stessa. Durante il tempo centrale dell'intervento si raggiungono infatti temperature di circa 18° – 20° C, che consentono di realizzare in sicurezza successivi periodi di arresto di circolo fondamentali per mantenere il campo operatorio esangue, ciascuno < 20 minuti intervallati ognuno da periodi di riperfusione  $\geq$  10 minuti, con continuo monitoraggio cerebrale della NIRS (Near InfraRed Spectroscopy).

Mediante un dissettore – aspiratore sottile atraumatico si estende il piano di clivaggio, precedentemente individuato nello spessore della tonaca media di ciascuna arteria polmonare principale, verso la periferia per tutta la lunghezza di ciascuna diramazione vascolare, con l'obiettivo di realizzare una endoarteriectomia radicale fino ai vasi subsegmentali, requisito fondamentale per ottenere un miglioramento emodinamico significativo.

I risultati della casistica del nostro Centro in termini di sopravvivenza sono eccellenti, considerate le critiche condizioni pre-operatorie dei pazienti, essendo 88 % e 84 % ad 1 e 3 anni rispettivamente e rimanendo invariata a 5, 7 e 10 anni. Analizzando separatamente le sopravvivenze dopo EAP dei pazienti divisi per classe funzionale NYHA pre-operatoria si osserva come le condizioni cliniche pre-operatorie influenzino drasticamente il successo della procedura, come mostrato dalla tabella 6.

Tabella VI - Mortalità operatoria.

Mortalità globale	16/155 (10 %)
NYHA II	0/5 (0 %)
NYHA III	2/65 (3 %)
NYHA IV	14/85 (17 %)

Il sanguinamento dalle vie aeree è la principale complicanza peri-operatoria legata all'intervento di EAP, rappresentando il 43 % delle cause di decesso, seguito da insufficienza cardiaca destra e sepsi, ciascuna al 19 % e da complicanze gastrointestinali al 13 %. La ricerca e l'eventuale embolizzazione di rami arteriosi anomali a partenza da arterie coronarie, intercostali, mammarie e freniche tributari di circoli anomali bronchiali che alimentano flussi anastomotici collaterali con il circolo polmonare riveste quindi un ruolo importante nel controllo dei fattori di rischio modificabili. L'edema polmonare da riperfusione complica il 15 % circa degli interventi di EAP, determinando un prolungamento della degenza ospedaliera, e soltanto in un caso è stato fatale, responsabile quindi del 6 % circa delle cause di decesso.

I risultati a medio e lungo termine, ottenuti grazie ad un attivo programma di follow-up dei pazienti operati realizzato presso il nostro Centro, mostrano su tutti i fronti un drastico recupero dell'integrità morfo-funzionale. L'adesione dei pazienti è ottima, intorno al 93 %, e per i restanti pazienti sono state recuperate informazioni telefonicamente. Dalla dimissione dall'ospedale i pazienti hanno mostrato una retrocessione significativa e stabile nel tempo a classi funzionali NYHA inferiori. Il recupero emodinamico è invece evidente nel 90 % dei pazienti immediatamente allo svezzamento dalla circolazione extracorporea in sala operatoria e rimane stabile alle successive misurazioni di follow-up, ripristinando un circolo polmonare normoteso<sup>4</sup>. Contestualmente al miglioramento emodinamico si assiste ad un altrettanto immediato rimodellamento morfologico della cardiomeccanica, con regressione dell'insufficienza valvolare tricuspide e dei segni di sovraccarico ventricolare destro e di compressione ventricolare sinistra. Associando all'esplorazione ecocardiografica transtoracica lo studio radiologico RMN, il recupero della funzionalità del ventricolo destro si è di-

mostrato progressivo nel tempo, rivelando un processo di rimodellamento ventricolare inverso secondario all'intervento di EAP<sup>5</sup>. Dal punto di vista funzionale nella maggioranza dei pazienti si è assistito ad un recupero di normali valori emogasanalitici già a 3 mesi dall'intervento. La tollerabilità all'esercizio fisico invece subisce un recupero più graduale nel tempo<sup>6</sup>.

Circa il 10 % dei pazienti sottoposti ad intervento di EAP non ha mostrato differenze statisticamente significative al confronto con la condizione pre-operatoria o ha mantenuto una condizione di IP nonostante l'intervento. Il 5 % circa ha mostrato nel tempo una recidiva di IP. Verosimilmente la causa di questi insuccessi è rappresentata dall'inesorabile avanzamento della malattia dei piccoli vasi che insorge nei distretti vascolari perfusi dall'iperafflusso ematico secondario all'ostruzione cronica dei segmenti colpiti dalla malattia, similmente ai processi di rimodellamento vascolare tipici della Sindrome di Eisenmenger. Anche per questo motivo quindi l'indicazione chirurgica andrebbe estesa ai soggetti in classe funzionale NYHA II, riducendo il tempo che separa la diagnosi della malattia dall'intervento chirurgico. Nella maggior parte dei pazienti comunque si assiste ad un drammatico ed immediato miglioramento emodinamico, associato al documentato completo recupero funzionale cardiaco, e ad un recupero funzionale costante e progressivo nel tempo.

Il raffronto tra la severa storia naturale della malattia, il relativamente basso tasso di mortalità legato all'intervento di EAP ed i brillanti risultati mostrati dal follow-up a medio e lungo termine fanno di questa procedura chirurgica conservativa il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti affetti da IPCTE.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jamieson SW et al: *Experiance and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period*, J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:116-27.
2. Fedullo PF: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, N Engl J Med 2001;345(20):1465-72.
3. D'Armini AM et al: *Terapia chirurgica dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica mediante endoarteriectomia polmonare*, G Ital Cardiol 2006;7(7):454-63.
4. D'Armini AM et al: *Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes*, Eur J Cardiothorac Surg 2000;18(6):696-701.
5. D'Armini AM et al: *Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy*, J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(1):162-8.
6. Zoia MC et al: *Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status*, Thorax 2002;57(7):608-12.