



Embolia polmonare ed algoritmi diagnostici

a cura di Paolo Prandoni

Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna

Fin dagli anni '70 ci si è resi conto della inaffidabilità della diagnosi clinica di embolia polmonare (EP), cosicché un'impostazione terapeutica corretta non poteva prescindere da un accertamento strumentale. Il golden standard per la diagnosi, a quei tempi l'arteriografia del polmone, era però eseguibile solo in pochi centri specializzati, e comportava dei rischi non indifferenti. Nel tentativo di ridurre il ricorso a tale procedura diagnostica si è implementato un algoritmo che prevedeva l'esecuzione di una scintigrafia, perfusione o preferibilmente ventilo/perfusione (V/Q), capace di escludere con elevata probabilità l'affezione trombotica all'incirca nel 30% dei casi e di confermarla nel 20%; e quella di un accertamento vascolare degli arti inferiori nei casi rimanenti, in cui il quadro scintigrafico non era conclusivo. Tale accertamento, però, era raramente di aiuto, finendo per essere negativo nella vasta maggioranza dei soggetti esenti da sintomi agli arti inferiori. Da questa situazione poco esaltante (in quanto condannava all'incirca il 50% dei soggetti a ricevere l'arteriografia polmonare od a rimanere senza una diagnosi certa) si è usciti verso la fine degli anni '90 con l'introduzione di tre nuovi e fondamentali strumenti: la probabilità clinica pre/test, il D-dimero e l'angio-TC del polmone

(i cui inconvenienti, anche se non sottovalutabili, non sono ben inferiori a quelli dell'arteriografia del polmone). L'accertamento della probabilità clinica pre/test, inizialmente piuttosto indaginoso, è andato via via semplificandosi fino alla divulgazione dei criteri oggi più comunemente utilizzati, lo score di Ginevra (1) e, soprattutto, quello di Wells (2).

A partire dalla metà dello scorso decennio, per l'esattezza dalla pubblicazione dello studio CHRISTOPHER, la diagnosi di PE si è basata su un algoritmo che prevedeva l'esclusione dell'affezione in soggetti con bassa probabilità clinica pre-test (utilizzando lo score di Wells) e negatività del D-dimero e la conferma diagnostica con angio-TC o scintigrafia V/Q in tutti i rimanenti (3). Tale peraltro eccellente algoritmo, che prevedeva l'impiego dello score semplificato di Wells con semplice separazione dei pazienti in bassa (<4) od alta (>4) probabilità clinica [Tabella 1] e l'impiego di D-dimeri ad alta sensibilità (cutoff 500 ng/ml), finiva però per candidare all'accertamento strumentale ed ai suoi inevitabili inconvenienti all'incirca il 70% dei pazienti (3). Ed in questi l'EP era poi esclusa con una frequenza oscillante tra la metà ed i due terzi di tutti coloro che venivano indagati.

Si è dovuto attendere il 2014 per assistere alla pubblicazione dei risultati dello studio ADJUSTED-PE a matrice svizzera che semplificava l'approccio precedente (4). Escludendo dall'accertamento strumentale i soggetti con bassa/moderata probabilità clinica (con l'adozione dello score semplificato di Wells o di quello di Ginevra) ed un D-dimero negativo con l'adozione di un cutoff che negli individui di età > 50 anni si otteneva moltiplicando per 10 l'età del paziente si otteneva una riduzione di circa il 15% della richiesta di angio-TC o scintigrafia V/Q nei confronti dell'approccio standard senza comprometterne

l'efficienza (4). Un ulteriore avanzamento è avvenuto due anni fa con la pubblicazione da parte di un gruppo di studiosi olandesi dei risultati dello studio YEARS, che prevedeva il risparmio della conferma strumentale in soggetti con D-dimero < 1000 ng/ml a condizione che esistesse una spiegazione alternativa dei disturbi del paziente e fossero assenti emottisi e manifestazioni cliniche di TVP, ed in soggetti con D-dimero < 500 se almeno uno dei tre requisiti non era soddisfatto (5). Tale approccio, la cui validità è stata più recentemente testata con successo in donne gravide (6), consentiva una riduzione di quasi il 30% della richiesta di angioTC o scintigrafia V/Q nei confronti dell'approccio standard senza comprometterne l'efficienza. Con l'algoritmo YEARS si otteneva inoltre una sensibile riduzione della prevalenza di embolie polmonari sub-segmentarie (di insicura interpretazione diagnostica e dubbie implicazioni prognostiche) nei confronti dell'algoritmo CHRISTOPHER senza che ciò pregiudicasse in alcun modo la sicurezza dei pazienti (7).

Si poteva andare ancora più avanti? Del tutto recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio canadese, lo studio PEGeD (8). Con l'impiego dello score di Wells e la classificazione dei pazienti – così come da schema originale proposto da Wells – in tre categorie anziché due (probabilità clinica pre-test bassa, moderata ed alta [Tabella]), gli autori hanno testato l'ipotesi che fosse sicuro esentare da accertamenti strumentali soggetti con bassa probabilità clinica e D-dimero < 1000 e soggetti con probabilità clinica moderata e D-dimero < 500 ng/ml. Lo studio prevedeva ovviamente l'esecuzione dell'angio-TC o della scintigrafia V/Q nei rimanenti, ed il follow-up fino a tre mesi dei soggetti in cui la diagnosi era stata esclusa per effetto delle valutazioni sopra riportate. Nei 2017 soggetti arruolati la diagnosi di EP fu confermata con angio-TC o scintigrafia V/Q nel 7.4%. Nei 1325 soggetti con probabilità clinica bassa (1285) o

moderata (40) in cui l'accertamento strumentale fu evitato per effetto di un D-dimero inferiore rispettivamente a 1000 e 500 ng/ml, nessuno sviluppò episodi tromboembolici sintomatici durante i tre mesi di follow-up (95% CI: 0.00 - 0.29%). Essi includevano 315 soggetti con bassa probabilità clinica e D-dimero compreso tra 500 e 1000 ng/ml (95% CI: 0.00 - 1.20%). Nei 1863 soggetti in cui l'EP fu esclusa e la terapia evitata, solo 1 sviluppò un episodio tromboembolico sintomatico (una recidiva non fatale di EP) nel follow-up successivo di tre mesi (0.05%; 95% CI: 0.00 - 0.29), e curiosamente si trattava di un soggetto in cui l'EP era stata esclusa con angio-TC (8).

L'ulteriore semplificazione dell'approccio diagnostico consentita dai risultati dello studio PEGeD è eclatante, in quanto ribalta i risultati dell'approccio CHRISTOPHER, evitando il ricorso all'angio-TC nel 30% anziché nel 70% dei soggetti con sospetta EP, senza alcun timore per la sicurezza dei pazienti, e va sensibilmente oltre i già lusinghieri risultati ottenibili con l'adozione degli algoritmi ADJUST PE e YEARS, nei cui confronti consente l'estensione del beneficio di evitare l'angio-TC anche in soggetti con probabilità clinica moderata (score tra 4.5 e 6) se il DD è inferiore a 500 ng/ml, ed in soggetti di età inferiore a 50 anni se il D-dimero è inferiore a 1000 ng/ml.

In questo studio i pazienti giunti all'osservazione con sintomi prevalenti di trombosi venosa profonda (TVP) non sono stati presi in considerazione. In questi pazienti è l'accertamento ecografico a carico degli arti inferiori che rappresenta la priorità, non quello a carico dei vasi polmonari. Ed a poco gioverebbe testare un algoritmo che risparmiasse l'ecografia venosa in pazienti con caratteristiche cliniche e/o valori di D-dimero che ne rendessero superflua l'esecuzione. Qui non è in gioco il rischio di irradiazione! Ciò non toglie che l'accertamento della probabilità clinica secondo lo score di Wells testato per questo scopo e/o l'esecuzione

del D-dimero possono individuare i pazienti in cui la negatività di una TVP prossimale può rendere superfluo l'accertamento, alquanto indaginoso, del circolo distale (9-11).

In conclusione, siamo davanti ad un algoritmo diagnostico che consente di risparmiare l'angioTC polmonare con sicurezza nel 70% dei soggetti con sintomi di EP. Va da sé che i risultati si applicano alla sola categoria di soggetti che sviluppano i sintomi al di fuori del contesto ospedaliero e che, in assenza di studi dedicati (paragonabili a quelli disponibili per l'algoritmo YEARS) (6), non sono per il momento applicabili alle donne in gravidanza. Ricordo che la sua applicazione corretta richiede la classificazione della probabilità clinica pre/test secondo Wells in tre gruppi (e non più soltanto due) [Tabella], e che l'adozione di questo algoritmo (così come dei precedenti) richiede l'esecuzione del D-dimero con metodiche ad alta sensibilità e cut-off 500 ng/ml. L'estrapolazione di questi risultati a quei contesti, purtroppo ancora così numerosi nel nostro paese, che ancora prevedono l'uso di D-dimeri a bassa sensibilità e/o un cutoff < 500 ng/ml non è automatica. A distanza di pochi mesi dalla divulgazione delle recentissime guide ESC per la diagnosi e la terapia dell'EP (12), la ricerca nel campo del tromboembolismo venoso ha già compiuto un altro importante passo in avanti.

Tabella. Score di Wells per la probabilità clinica di EP: bassa fino a 4, moderata tra 4.5 e 6, alta più di 6

Variabile	Punteggio
Segni o sintomi clinici di TVP	3
Diagnosi alternativa meno probabile dell'EP	3
Frequenza cardiaca > 100/min	1.5
Immobilizzazione o chirurgia da meno di 4 settimane	1.5
Precedente TEV	1.5
Emottisi	1
Cancro	1

TVP = trombosi venosa profonda;
EP = embolia polmonare;
TEV = tromboembolismo venoso

Bibliografia

1. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131-36.
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger 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(3):416-20.
3. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-9.
4. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117-24.
5. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al; YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390(10091):289-97.
6. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380(12):1139-49.
7. van der Pol LM, Bistervels IM, van Mens TE, et al. Lower prevalence of subsegmental pulmonary embolism after application of the YEARS diagnostic algorithm. *Br J Haematol* 2018;183(4):629-35.
8. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med* 2019;381(22):2125-34.
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795-98.
10. Bernardi E, Camporese G, Büller HR; Erasmus Study Group. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(14):1653-59.
11. Ageno W, Camporese G, Riva N; PALLADIO Study Investigators. Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deep-vein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2(11):e474-80.
12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019 Aug 31. pii: ehz405. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405 [Epub ahead of print].