

Terapia chirurgica dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica mediante endoarteriectomia polmonare

Andrea Maria D'Armini, Giorgio Zanotti, Matteo Pozzi, Salvatore Nicolardi, Corrado Tramontin, Vito G. Ruggieri, Marco Morsolini, Fabrizio Tancredi, Cristian Monterosso, Mario Viganò, a nome del Pavia Pulmonary Endarterectomy Study Group (vedi Appendice)

Cattedra e Divisione di Cardiocirurgia, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Key words:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension;
Lung transplantation;
Pulmonary embolism;
Pulmonary endarterectomy.

Acute pulmonary embolism is the third most common cardiovascular disease in Italy with approximately 65 000 new cases a year. Appropriate medical therapy does not necessarily prevent evolution of acute pulmonary embolism into chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which occurs in 0.1-4.0% of cases. In our country, there are approximately up to 2600 new CTEPH patients a year. CTEPH is a progressive and potentially lethal disease. Medical therapy is palliative and only surgery can modify its natural history. Pulmonary endarterectomy (PEA) is the treatment of choice and lung transplantation should be considered only when PEA is contraindicated. Currently, nearly 4000 PEAs have been performed worldwide. Approximately ten centers are able to carry out this intervention with excellent and permanent results. Solid experience and close multidisciplinary collaboration allow appropriate patient selection, rigorous surgical technique, and adequate postoperative management. All these aspects represent the key to the success in the treatment of CTEPH. After PEA, quality and expected length of life are similar to the age-matched general population and the only therapy required is oral anticoagulation.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 454-463)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 26 luglio 2005; nuova stesura l'1 dicembre 2005; accettato il 16 febbraio 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Andrea Maria D'Armini

Cattedra e Divisione
di Cardiocirurgia
Università degli Studi
di Pavia
IRCCS Policlinico
San Matteo
Viale Golgi, 19
27100 Pavia
E-mail:
darmini@smatteo.pv.it

L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) è una delle pochissime forme di ipertensione polmonare (IP) la cui causa è potenzialmente eradicabile. Il fattore patogenetico principale è la lisi incompleta di materiale tromboembolico residuo da precedenti episodi di embolia polmonare (EP). La cura elettiva è la rimozione dell'ostruzione vascolare mediante endoarteriectomia polmonare (EAP).

Sebbene l'IPCTE non sia più considerata un'entità rara resta ancora una malattia complessa da affrontare per le difficoltà poste da diagnosi, indicazione terapeutica, terapia e follow-up. Approccio multidisciplinare al paziente, consolidata esperienza ed elevato turnover di malati sono indispensabili per garantire risultati di eccellenza. Attualmente, in tutto il mondo, solo pochi centri sono in grado di eseguire interventi di EAP assicurando un rischio chirurgico ragionevolmente basso e dei risultati emodinamici ottimali e persistenti nel tempo.

cenni un puro riscontro autoptico¹ e la sua correlazione clinica con lo stato di cuore polmonare cronico venne postulata solamente nel 1928². Le prime diagnosi cliniche di IPCTE e l'introduzione dell'EAP come possibile terapia risalgono agli anni '50³⁻⁵ mentre le basi fisiopatologiche dell'EAP furono chiarite nel 1961: si provò che l'arteria polmonare ostruita conserva correttamente nel tempo i rapporti anatomici e funzionali con le rispettive vene attraverso il microcircolo⁶. La prima diagnosi clinica di IPCTE seguita da intervento di EAP coronato da successo risale con ogni probabilità al 1962⁷.

Nei decenni a seguire, la consapevolezza dell'inefficacia della terapia medica nel modificare il decorso naturale della patologia, la riduzione progressiva della mortalità chirurgica e la potenzialità di restituzione funzionale postoperatoria pressoché completa hanno rappresentato il volano del crescente interesse per questa malattia.

Cenni storici

La presenza di materiale embolico organizzato nel circolo polmonare è stata per de-

Epidemiologia

L'ostruzione tromboembolica cronica delle arterie polmonari è considerevolmente più

frequente di quanto si ipotizzasse in passato. Ogni anno in Italia vengono diagnostiche circa 65 000 EP acute clinicamente manifeste⁸ e una percentuale variabile tra 0.1 e 4.0% dei sopravvissuti sviluppa IPCTE⁹⁻¹¹. Ciò significa che ogni anno, nel nostro Paese, fino a 2500 pazienti possono sviluppare IPCTE.

Questi dati sono comunque potenzialmente inficiati da sottostima. Episodi di tromboembolismo venoso possono, infatti, avere un decorso silente¹²⁻¹⁴ con una prevalenza circa 5 volte superiore rispetto alle forme sintomatiche^{12,14}. Inoltre, l'aspecificità del corredo sintomatologico e semeiologico, nonché la non elevata specificità delle indagini strumentali, fanno sì che molte diagnosi vengano omesse anche nelle forme manifeste. Il risultato è che circa il 75-80% delle EP riscontrate autopicamente vengano clinicamente misconosciute^{12,15}. La valutazione della prevalenza di IPCTE estrapolabile dai casi acuti diagnosticati sottostima così di almeno 3-4 volte la reale entità del problema.

Patogenesi, storia naturale e fisiopatologia

Sebbene esista sufficiente evidenza a sostegno di un'origine tromboembolica dell'IPCTE^{9,16,17}, solo il 45% dei pazienti ha una storia positiva per trombosi venosa profonda e circa il 30% non riferisce all'anamnesi dati suggestivi per precedente EP.

Nella maggior parte degli episodi di EP acuta il materiale embolico si dissolve completamente entro 3-6 mesi dall'evento iniziale¹⁸ con una piena remissione emodinamica e respiratoria. Tuttavia, in una ridotta percentuale dei casi la risoluzione è incompleta, l'ostruzione vascolare persiste^{19,20} e può insorgere IP nonostante una corretta terapia medica iniziale^{9,18} o assenza di sintomatologia in fase acuta¹².

L'estensione dell'ostruzione vascolare riveste un ruolo chiave nel determinare l'aumento delle pressioni polmonari e generalmente più del 40% del piccolo circolo risulta ostruito nei pazienti affetti da IPCTE^{21,22}.

L'organizzazione delle lesioni è inoltre indispensabile per rendere irreversibile la nuova situazione emodinamica. Il coagulo incuneato e non dissolto subisce così un processo di endotelizzazione²³ e di sostituzione fibrotica con scompaginazione e dissoluzione della tonaca intima vasale e infiltrazione della tonaca media^{23,24}. In questo modo le lesioni divengono parte strutturale della parete arteriosa, e pertanto insensibili alla terapia anticoagulante, spiegando l'incapacità della terapia medica a guarire la malattia e la necessità di una vera endoarteriectomia per rimuovere l'ostruzione vascolare.

Con il trascorrere del tempo, l'incremento del flusso e delle pressioni nei vasi polmonari inizialmente non ostruiti, del tono ortosimpatico e possibili alterazioni ormonali inducono lo sviluppo di un'arteriopatia secondaria²³ paragonabile, per analogia, a quella che insorge in pazienti affetti da cardiopatie congenite por-

tando allo sviluppo di sindrome di Eisenmenger. I vasi colpiti sono le arteriole precapillari e le lesioni, simili a quelle riscontrabili nell'IP idiopatica (IPI), sono giudicate irreversibili e progressive^{23,24}. Nelle fasi avanzate della malattia si ha pertanto un quadro di arteriopatia complessa a carico di entrambi i polmoni esito di un processo di assorbimento e rimodellamento dei coaguli, proliferazione neointimale nei vasi adiacenti a quelli ostruiti e vasculopatia distale²⁵. Sebbene gli eventi embolici coinvolgano preferenzialmente le arterie di grosso calibro, con l'evoluzione della malattia anche i vasi di resistenza subiscono modificazioni patologiche e l'intero circolo polmonare risulta così malato.

L'ipertrofia ventricolare destra e la riserva vascolare polmonare rappresentano i principali meccanismi compensatori durante le fasi organizzativa ed evolutiva iniziale della malattia in cui i pazienti sono tipicamente asintomatici. Tale condizione può persistere per mesi o addirittura anni^{21,25,26}. Attraverso possibili recidive emboliche, trombosi *in situ*, rimodellamento vascolare e modificazioni arteriopatiche la malattia progredisce^{21,23}. Quando la riserva vascolare polmonare ha raggiunto il proprio limite e l'ipertrofia ventricolare destra non riesce più a supportare il sovraccarico emodinamico si ha l'esordio clinico attraverso i segni e i sintomi dello scompenso cardiaco, prima sotto sforzo e poi anche a riposo. Se la diagnosi viene omessa il paziente va inesorabilmente incontro ad un quadro di scompenso ventricolare destro manifesto.

La prognosi è dettata principalmente dal grado di IP piuttosto che dal corredo sintomatologico²⁷. In assenza di intervento chirurgico la sopravvivenza a 5 anni è del 30% tra pazienti con pressione polmonare media < a 50 mmHg al momento della diagnosi¹¹; qualora la pressione polmonare media sia ≥ a 50 mmHg al momento della diagnosi la sopravvivenza a 5 anni crolla al 10%¹⁰.

Fattori di rischio

Allo stato attuale, la conoscenza dei potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di IPCTE è solo parziale. Bonderman et al.²⁸ hanno identificato alcune malattie infiammatorie croniche come ostiomielite, morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa, oltre a precedente splenectomia e shunt ventricolo-atriali come importanti fattori di rischio per lo sviluppo di IPCTE (Tabella 1). Le recidive degli eventi embolici, la giovane età alla prima EP acuta, l'entità dell'iniziale ostruzione vascolare e l'EP idiopatica sono ulteriori fattori di predisposizione per IPCTE⁹, come pure lo stato di portatore di pacemaker o cateteri venosi centrali a permanenza^{29,30}.

Stati trombofilici, congeniti oppure acquisiti, e aberrazioni del sistema fibrinolitico sono frequenti nei pazienti affetti da IPCTE. Il riscontro di anticorpi anti-cardiolipina e soprattutto di lupus anticoagulant è sicuramente l'evenienza più usuale. Tra le anomalie più comuni si annoverano inoltre i deficit congeniti di protei-

Tabella 1. Principali fattori di rischio per ipertensione polmonare cronica tromboembolica.

Malattie infiammatorie croniche: osteomielite, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa
Anticorpi anticardiolipina/lupus anticoagulant
Stati trombofilici/turbe della fibrolisi (congenite/acquisite): deficit proteina C, deficit proteina S, deficit antitrombina III, deficit fattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina 20210 G/A, elevati valori fattore VIII, iperomocisteinemia, eccesso inibitore dell'attivatore del plasminogeno
Pacemaker, cateteri venosi centrali (permanenti), shunt ventricolo-atriali
Splenectomia

na C, proteina S e antitrombina III. Elevati valori di fattore VIII, anomalie del fattore V (fattore V di Leiden), mutazione 20210 G/A del gene della protrombina, eccesso dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e iperomocisteinemia²⁷ sono inoltre possibili.

In un ridotto numero di pazienti, l'IPCTE si sviluppa nell'ambito di policitemia vera o di emoglobinopatie quali anemia falciforme, sferocitosi e talassemie.

Resta tuttavia un'elevata percentuale di malati in cui non è possibile identificare alcun fattore predisponente^{23,27}.

Quadro clinico e diagnosi

La caratteristica principale dell'IPCTE è la mancanza di un quadro clinico patognomonico. La frequente assenza di un'anamnesi indicativa per tromboembolismo venoso e l'aspecificità del dato semeiologico sono i principali responsabili del frequente errore diagnostico.

Meno del 50% dei malati riferisce un pregresso episodio di tromboembolismo venoso^{31,22} a causa di un'effettiva asintomaticità dell'evento acuto oppure per un'erronea interpretazione della reale natura dell'evento medesimo. Non è raro che una trombosi venosa profonda sia diagnosticata come stiramento muscolare, trauma locale o cellulite e un'EP come polmonite, pleurite o altra malattia del torace^{26,31}.

Solitamente, tra l'evento embolico acuto e l'esordio clinico della fase cronica intercorre un lungo periodo di relativa asintomaticità, comunemente definito "luna di miele"²⁶, che può durare anni e rendere difficile la connessione causale del primo con il secondo. Di più semplice interpretazione clinica è la situazione in cui la ripresa funzionale a seguito di EP è solo parziale. Il paziente descrive pertanto un evento acuto iniziale dal quale non si è più ripreso appieno cosicché il deterioramento clinico è graduale ed evidente. All'esordio i sintomi più frequenti sono dispnea da sforzo e ridotta capacità funzionale come in molte malattie del sistema cardiorespiratorio. Comuni sono inoltre tosse non produttiva, generalmente esacerbata dall'esercizio fisico, e dolore toracico atipico o pleuritico. Dispepsia, senso di pesantezza all'ipocondrio destro, dolore retrosternale,

pre-sincope o sincope durante sforzo e dispnea a riposo compaiono tardivamente, quando il ventricolo destro è ormai francamente scompensato. Nei casi di emottisi l'origine è solitamente bronchiale, ma è sempre opportuno identificarne la causa per minimizzare mortalità e morbilità postoperatorie. L'esame fisico può facilmente sottostimare la gravità oggettiva del paziente nelle fasi iniziali e diviene solitamente significativo e dipendente dal grado di IP in fase avanzata. Abituale è il ritrovamento dei segni tipici di IP quali itto ventricolare destro, sdoppiamento del secondo tono con accentuazione della componente polmonare, soffio da insufficienza tricuspide, galoppo ventricolare destro e turgore giugulare. La presenza di un soffio vascolare apprezzabile su tutto o parte degli ambiti polmonari è l'unico riscontro suggestivo per IPCTE. Può essere sistolico o continuo ed è dovuto ad una parziale ricanalizzazione delle ostruzioni delle arterie polmonari. Non è presente nell'IPI ed è auscultabile in poche altre malattie dei vasi polmonari caratterizzate da stenosi focale del lume vasale. Deve comunque essere specificamente ricercato perché di solito non netto ed è presente solo in circa il 30% dei pazienti²⁷. Quando riscontrabile fornisce tuttavia un buon orientamento diagnostico³². Subcianosi o cianosi centrale come pure segni di stasi venosa quali varici, cute secca e discromie cutanee possono essere presenti. Nelle fasi avanzate subentrano segni e sintomi di compromissione di organo, soprattutto renale ed epatica.

Date la lunga latenza tra l'evento causale acuto e la fase cronica della malattia e l'aspecificità del corredo clinico, è quindi buona norma mantenere un elevato indice di sospetto in tutti i pazienti con storia di precedente tromboembolismo venoso e considerare una malattia dei vasi polmonari ogni qualvolta non si riesca ad identificare con chiarezza la causa della dispnea. La mancanza di anamnesi positiva per trombosi venosa profonda o EP non deve mai portare all'esclusione *a priori* dell'IPCTE. Un esame fisico muto o povero di riscontri non è sinonimo di non gravità.

Diagnosi e valutazione del paziente

La mancanza di un programma di screening sistematico a mezzo di scintigrafia perfusoria o di ecocardiogramma in pazienti in esiti di tromboembolismo venoso rende raro il riscontro di IPCTE in fase preclinica. Sicché il sospetto diagnostico di ostruzione embolica cronica delle arterie polmonari viene solitamente posto durante accertamenti per dispnea da sforzo e ridotta tolleranza all'esercizio fisico²³.

Una volta formulato il sospetto clinico di IPCTE, tre sono gli obiettivi da raggiungere: confermare la presenza di IP, identificare l'eziologia, stabilire la terapia adeguata. In quest'ottica si succede la sequenza degli esami.

Esami di prima battuta sono l'elettrocardiogramma (ECG), Rx del torace ed ecocardiogramma (Tabella 2);

Tabella 2. Esami diagnostici di primo livello.

Test diagnostico	Razionale	Quadro tipico
ECG	Evidenziare dilatazione/sovraccarico ventricolare	Precoce: solitamente normale Tardivo: segni di dilatazione/ipertrofia VD e dilatazione AD
Rx torace	Visualizzare l'ombra cardiaca e gli ambiti polmonari (parenchimale/vascolare)	Precoce: solitamente normale Tardivo: area avascolare, dilatazione dell'arteria polmonare, trama vascolare irregolare (aumentato flusso bronchiale) e asimmetrica, esiti cicatriziali pleurici
Ecocardiogramma	Stimare le pressioni arteriose polmonari, valutare anatomia e funzione delle principali strutture cardiache, ricercare la presenza di shunt intracardiaci	Dilatazione/disfunzione delle camere cardiache destre, insufficienza tricuspideale destra, aumento delle pressioni polmonari, movimento paradossoso del SIV, disfunzione VS, possibile comunicazione interatriale (FOP)

AD = atrio destro; ECG = elettrocardiogramma; FOP = forame ovale pervio; Rx = radiografia; SIV = setto interventricolare; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.

i primi due esami finalizzati ad evidenziare segni aspecifici di IP, il terzo inteso a stimare le pressioni in arteria polmonare. L'ECG non presenta alcuna peculiarità rispetto a qualsiasi altra forma di IP (segni di ipertrofia ventricolare destra) e può essere nella norma nelle fasi iniziali di malattia. L'Rx del torace visualizza talvolta asimmetria del letto vascolare polmonare, esiti di precedenti infarti parenchimali solitamente subpleurici, aree avascolari e prominente dell'arteria polmonare principale³³. L'ecocardiogramma consente la stima delle pressioni in arteria polmonare ed esclude altre possibili cause cardiogene di dispnea. Il quadro, non specifico per IPCTE, consiste in dilatazione e disfunzione ventricolare destra, insufficienza tricuspideale, congestione venosa sistemica e modificazione del grado di curvatura del setto interventricolare fino a causare movimento paradossoso dello stesso. La conseguente riduzione dei volumi ventricolari sinistri legata alla modificata curvatura del setto interventricolare causa una disfunzione prevalentemente diastolica del ventricolo sistemico³⁴.

Esami di secondo livello sono il cateterismo cardiaco destro e la scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria.

Il cateterismo cardiaco destro è l'unico test che può confermare con certezza la diagnosi di IP definendo meglio di qualsiasi altro esame la gravità oggettiva del malato. La misurazione invasiva delle pressioni polmonari e della portata cardiaca e il calcolo delle resistenze vascolari polmonari (RVP) e dell'indice cardiaco sono un passo importante nel definire diagnosi, prognosi e indicazione terapeutica. Al momento della diagnosi di IPCTE le RVP sono spesso oltre 1000 dynes*s*cm⁻⁵ e le pressioni polmonari non raramente sono prossime o superiori a valori sistemici. L'indice cardiaco è generalmente < 2.0 l/min/m² e la frazione di eiezione del ventricolo destro è intorno al 15%. Sebbene il grado di IP e di compromissione ventricolare destra siano solitamente importanti, a nessun malato deve essere precluso l'intervento sulla scorta dei soli dati emodinamici.

Accertata la presenza di IP, è essenziale puntualizzarne l'eziologia. La prima importante diagnosi differenziale è tra IPI e IPCTE e il test di screening che meglio risponde a questa esigenza è la scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria (Tabella 3). Nell'IPCTE la fase perfusoria evidenzia uno o più difetti segmentali, solita-

Tabella 3. Esami diagnostici di secondo livello.

Test diagnostico	Razionale	Quadro tipico
Scintigrafia V/P	Diagnosi differenziale IPCTE vs IPI	Uno o più segmenti polmonari con "mismatch" ventilo-perfusorio
Cateterismo cardiaco destro	Misurare le pressioni in AP e IC, calcolare le RVP	Pressioni polmonari prossime a valori sistemici o sovrastemici, IC < 2.0 l/min/m ² e RVP notevolmente elevate (spesso > 1000 dynes*s*cm ⁻⁵)
PFR/EGA	Escludere/valutare cause parenchimali di IP, valutare la funzione respiratoria	Non anomalie significative/lieve quadro restrittivo (dovuto a precedenti infarti polmonari), ipossiemia, alcalosi respiratoria compensatoria, ridotta DL _{co}

AP = arteria polmonare; DL_{co} = capacità polmonare di diffusione per il monossido di carbonio; EGA = emogasanalisi; IC = indice cardiaco; IP = ipertensione polmonare; IPCTE = ipertensione polmonare cronica tromboembolica; IPI = ipertensione polmonare idiopatica; PFR = prove di funzionalità respiratoria; RVP = resistenze vascolari polmonari; V/P = ventilo-perfusoria.

mente bilaterali, mentre nell'IPI i difetti segmentali sono assenti e la distribuzione del tracciante è normale o con difetti a chiazze²⁷. La fase ventilatoria è di aspetto omogeneo in entrambi i casi. Il contrassegno dell'ostruzione tromboembolica cronica è dunque la presenza di "mismatch" ventilo-perfusori e solo la malattia veno-occlusiva può mimarne l'aspetto²². Nell'interpretazione del quadro scintigrafico è però importante tenere a mente che con l'evolvere della malattia i difetti perfusori si attenuano progressivamente e l'aspetto scintigrafico dell'IPCTE si avvicina a quello dell'IPI³⁵. L'unico scopo della scintigrafia polmonare è valutare l'eziologia dell'IP e in nessun caso deve essere impiegata per stimare la severità della malattia, predire la risposta alla terapia o la prognosi^{23,36}. Inoltre, poiché la fase perfusoria sottostima la gravità dell'ostruzione, la presenza di lesioni ritenute di modesta importanza non deve mai precludere l'ulteriore approfondimento clinico-strumentale.

L'eziologia tromboembolica cronica dell'IP può essere confermata con certezza solo mediante angiografia polmonare e tomografia computerizzata del torace (Tabella 4), da considerarsi entrambi esami di terzo livello. L'angiografia polmonare è ancora ritenuta il *gold standard* nella diagnosi di IPCTE e lo sviluppo di immagini di elevata qualità è cruciale per poter valutare l'accessibilità chirurgica delle lesioni³. Irregolarità intimali, difetti "a tasca", "reti" intravascolari, riduzione repentina del calibro vascolare o amputazione del vaso sono i segni più comuni di IPCTE. Sebbene l'esecuzione di questo esame in pazienti affetti da grave IP possa destare preoccupazioni, nella nostra esperienza non si sono mai verificati decessi o complicanze maggiori (aritmie maligne, insufficienza renale acuta seguita da trattamento sostitutivo). Parzialmente complementare all'angiografia polmonare è la tomografia computerizzata del torace. Altamente informativa qualora si disponga di un apparecchio multidetettore, la tomografia computerizzata del torace prevede in questi casi sia una fase vascolare sia una parenchimale. La fase vascolare conferma la diagnosi tromboembolica cronica ed è utile nella programmazione dell'intervento consentendo di precisare la localizzazione e l'estensione delle lesio-

ni emboliche, di identificare calibro e spessore della parete vasale e di individuare la presenza di calcificazioni ateromasiche nella parete stessa, fattori importanti in previsione dell'EAP. Visualizza inoltre decorso e dimensioni delle arterie bronchiali, dato utile nella pianificazione di un'eventuale embolizzazione delle stesse. La fase parenchimale può integrare i dati funzionali ottenuti alla spirometria nella valutazione di pazienti con patologia ostruttiva o restrittiva e fornire informazioni importanti riguardo le strutture mediastiniche. L'analisi integrata delle fasi vascolare e parenchimale insieme consente di escludere malattie toraciche rare causanti IP ostruttiva con sintomatologia simile a quella dell'IPCTE. Tra le principali si enumerano il sarcoma dell'arteria polmonare, la mediastinite fibrosa e il carcinoma mediastinico²². La mancanza delle stigmati tipiche dell'IPCTE all'esame tomografico non necessariamente esclude la presenza di un'ostruzione embolica chirurgicamente accessibile²¹.

Al fine di escludere ulteriori componenti nella patogenesi dell'IP, è buona norma eseguire esami di funzionalità respiratoria. Frequente è il riscontro di una lieve anomalia restrittiva dovuta ad esiti cicatriziali di precedenti episodi infartuali³⁸. Tuttavia, componenti ostruttive o restrittive di grado severo sono tenute in seria considerazione nella valutazione per intervento chirurgico quali potenziali fattori incrementanti mortalità e morbilità postoperatorie. L'intervento di EAP perderebbe peraltro parte della sua efficacia nel caso in cui concomitanti patologie rivestissero un ruolo importante nella genesi del quadro di cuore polmonare cronico.

Terapia

La terapia medica non è in grado di guarire l'IPCTE³⁹. L'approccio farmacologico ha un ruolo prevalentemente preventivo per le recidive tromboemboliche e di supporto per il ventricolo destro.

Il posizionamento di filtro cavale inferiore riveste un importante ruolo aggiuntivo nel prevenire la recidiva di EP ed è sistematicamente indicato nei pazienti affetti da

Tabella 4. Esami diagnostici di terzo livello.

Test diagnostico	Razionale	Quadro tipico
Angiografia polmonare	Valutare l'anatomia arteriosa polmonare, l'estensione/localizzazione degli emboli cronici (per porre diagnosi, valutare l'eleggibilità all'intervento e prevedere l'outcome operatorio)	Irregolarità intimali, difetti "a tasca", bande o "reti" intravascolari, riduzione repentina del calibro vascolare o amputazione dello stesso
TC torace	Fase vascolare: identica a quella angiografica Fase parenchimale/mediastinica: valutare il parenchima polmonare, escludere cause estrinseche di IP	Quadro vascolare: identico a quello angiografico Quadro parenchimale: perfusione a mosaico ed esiti cicatriziali subpleurici Quadro mediastinico: dilatazione delle arterie bronchiali

IP = ipertensione polmonare; TC = tomografia computerizzata.

IPCTE per due ragioni: la maggior parte degli eventi tromboembolici venosi è di origine sottodiaframmatica e la non sempre ottimale scoagulazione del paziente con terapia orale può risultare in recidive emboliche.

La cura definitiva è rappresentata dall'EAP, attualmente considerata la terapia di elezione nel trattamento dell'IPCTE^{14,21,23,27} e pertanto deve essere indicata ogni qualvolta sia possibile. Solamente una piccola percentuale di pazienti affetti da IPCTE non è candidabile ad EAP per la presenza di lesioni esclusivamente distali (subsegmentali) o l'associazione con altre patologie parenchimali polmonari (enfisema di grado severo). In questi casi l'alternativa chirurgica è rappresentata dal trapianto polmonare.

Indicazioni e controindicazioni all'endoarteriectomia polmonare

Le indicazioni all'intervento sono ormai codificate (Tabella 5)^{21,23,27} in:

- cliniche: l'EAP viene presa in considerazione in pazienti sintomatici e l'indicazione classica prevede che siano in classe funzionale NYHA III o IV. Tuttavia, la sensibile riduzione della mortalità operatoria unitamente alla consapevolezza del carattere progressivo e irreversibile dell'arteriopatia secondaria associata alla componente embolica hanno portato ad un generale consenso nel porre anticipatamente indicazione ad intervento. È pertanto appropriato considerare candidati ad EAP pazienti in classe NYHA II in caso di malattia a decorso aggressivo, pazienti giovani, presenza di lesioni facilmente aggredibili. Lo spettro clinico in cui l'EAP trova indicazione è dunque ampio spaziando da forme moderatamente sintomatiche in pazienti giovani a casi ad alto rischio in soggetti anziani con disfunzione multiorgano;
- emodinamiche: la compromissione emodinamica nei malati sintomatici per IPCTE è generalmente severa, anche a riposo, e l'indicazione canonica all'EAP prevede la presenza di $RVP > 300 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (o un valore di pressione polmonare media a riposo $> 25 \text{ mmHg}$ nel caso in cui non sia possibile ottenere una pressione di incuneamento capillare adeguata a causa delle estese collateralità bronchiali). Allo stato attuale vengono, tuttavia, considerati come potenziali candidati all'intervento anche pazienti con valori di pressione polmonare

Tabella 5. Indicazioni all'endoarteriectomia polmonare (EAP).

Clinica: compromissione funzionale moderato-severa (il candidato all'EAP è abitualmente in classe funzionale NYHA III o IV)
 Emodinamica: $RVP > 300 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$
 Anatomica: lesioni tromboemboliche organizzate nei segmenti vascolari prossimali ai rami subsegmentali

NYHA = New York Heart Association; RVP = resistenze vascolari polmonari.

normali a riposo, ma che sviluppano ipertensione durante sforzo e in particolare se si tratta di pazienti abituati ad attività fisica intensa o soggetti giovani;

- anatomiche: la localizzazione e l'estensione della malattia all'interno dei vasi polmonari rappresentano i principali determinanti dell'operabilità. La localizzazione deve essere prossimale e le lesioni devono originare a livello delle arterie polmonari principali, lobari o segmentali. Sebbene l'accessibilità delle lesioni sia fortemente condizionata dall'esperienza del chirurgo, la presenza di emboli organizzati esclusivamente all'interno di vasi subsegmentali generalmente controindica l'EAP. Inoltre, mentre la localizzazione viene considerata come dato a sé stante, l'estensione viene valutata di concerto con i dati ottenuti al cateterismo destro. Per poter garantire dei risultati emodinamici soddisfacenti è infatti necessario che il valore delle RVP rifletta l'entità del materiale embolico chirurgicamente asportabile. Se l'aumento delle pressioni è prevalentemente dovuto allo sviluppo di modificazioni arteriopatiche a carico di vasi di piccolo calibro o da lesioni chirurgicamente non aggredibili l'intervento di EAP può risultare parzialmente o per nulla efficace, con conseguente aumento dei tassi di morbilità e mortalità operatori⁴⁰.

Stabilite la necessità (indicazioni cliniche ed emodinamiche) e la fattibilità dell'EAP (indicazioni anatomiche), il passo successivo è stimare l'esito dell'intervento a breve e lungo termine. Il rapporto rischio-beneficio associato ad EAP è dedotto da una valutazione comparativa di angiografia polmonare, cateterismo cardiaco destro e tomografia computerizzata del torace. Se i valori preoperatori di RVP sono sproporzionatamente elevati rispetto all'ostruzione embolica visualizzata mediante gli esami angiografici, un'arteriopatia secondaria e/o una IPI sono verosimilmente presenti e l'intervento può essere controindicato. L'interpretazione integrata di diversi test diagnostici è però difficile e richiede esami di elevato livello qualitativo, la presenza di un occhio esperto, nonché stretta collaborazione interdisciplinare.

Le uniche controindicazioni all'intervento di EAP sono la presenza di una malattia parenchimale polmonare di grado severo, sia essa ostruttiva o restrittiva. Età avanzata, comorbilità, scompenso ventricolare destro grave e malattia di lunga durata non devono essere criteri di esclusione.

Valutare l'indicazione all'intervento di EAP è una delle fasi più complicate nella gestione dei pazienti affetti da IPCTE. L'assegnazione del malato ad un gruppo chirurgico inappropriato può risultare fatale. Per questo il riferimento a centri dove vi sia esperienza nell'affrontare sia l'opzione trapiantologica sia l'EAP è basilare.

Razionale dell'endoarteriectomia polmonare

Il polmone è vascolarizzato mediante una doppia circolazione, il circolo polmonare e quello sistemico attra-

verso i vasi bronchiali. In caso di ostruzione precapillare polmonare il circolo bronchiale supporta la perfusione degli alveoli riducendo la probabilità di infarto. Di norma, l'incuneamento di un embolo si localizza prossimalmente alla sede in cui microcircolo polmonare e arterie bronchiali si anastomizzano. In questo modo il gradiente tra arterie bronchiali e microcircolo polmonare aumenta e così pure la portata bronchiale. La persistenza di una ridotta perfusione alveolare da parte del circolo polmonare induce dilatazione e ipertrofia delle arterie bronchiali contribuendo così a sostenere i valori di saturazione arteriosa nel circolo sistemico⁴¹. In questo modo, l'unità alveolo-capillare mantiene la propria struttura e funzionalità anche a distanza di anni. Questo è il presupposto fisiologico che rende l'EAP curativa. La disostruzione dei vasi occlusi mediante endarteriectomia consente il ripristino della perfusione nei distretti a valle con ripresa dell'ematosi. La riduzione delle pressioni in arteria polmonare con rimodellamento inverso del ventricolo destro, l'eliminazione dello spazio morto patologico, l'arresto della progressione della malattia e soprattutto dell'arteriopatia secondaria sono le dirette conseguenze. Queste sono le motivazioni che giustificano l'intervento di EAP.

Tecnica chirurgica dell'endarteriectomia polmonare

L'EAP è un'endarteriectomia vera delle arterie polmonari e non deve essere confusa con la semplice embolectomia. L'intervento viene eseguito mediante accesso sternotomico mediano con periodi di arresto di circolo e ipotermia profonda. I principi chirurgici che sottendono l'efficacia dell'EAP nella cura dell'IPCTE sono l'approccio bilaterale alla malattia e l'impiego di tecnica endarteriotomica eversiva associata a periodi di arresto di circolo.

Brevemente, dopo avere indotto l'anestesia generale, la sequenza di sternotomia longitudinale mediana e pericardiotomia consentono rapido accesso alle struttu-

re intrapericardiche e pronta istituzione della circolazione extracorporea con l'obiettivo di vicariare la funzione cardiopolmonare del malato e raffreddare controllatamente la temperatura corporea fino ad un valore centrale di 18°C. Nel frattempo le arterie polmonari principali vengono ampiamente mobilizzate e appropriatamente esposte ad ottenere un corretto accesso intraluminal. La prima arteriotomia viene eseguita a carico dell'arteria polmonare destra. Il lume vasale viene ispezionato e liberato dalla presenza di eventuali trombi freschi con successiva identificazione del punto da cui iniziare l'endarteriectomia. Il piano di clivaggio viene sviluppato nello spessore della tonaca media in direzione centrifuga, seguendo le singole ramificazioni sino ai vasi subsegmentali e ricorrendo a periodi di arresto di circolo qualora il flusso ematico bronchiale renda la visibilità inadeguata. L'ordine con cui le arterie lobari e segmentali vengono aggredite è sequenziale e ordinato in direzione cefalo-caudale. La stessa procedura viene ripetuta per l'emisistema sinistro. Al termine dell'endarteriectomia le arteriotomie vengono sintetizzate, il paziente gradualmente riscaldato fino a temperatura fisiologica e il supporto extracorporeo alla circolazione discontinuato a terminare l'intervento.

Risultati

Allo stato attuale sono state eseguite poco più di 4000 EAP in tutto il mondo, la maggior parte delle quali negli ultimi 10 anni. La mortalità operatoria ha subito una significativa riduzione passando dal 22% delle prime casistiche pubblicate nella seconda metà degli anni '80⁴² al 5% nei centri con maggiore esperienza (Tabella 6)^{16,22,43-49}.

Tre sono le principali cause di morbilità e mortalità dopo intervento di EAP: l'edema da ri-perfusione, il fenomeno di "furto" vascolare e lo scompenso ventricolare destro. L'edema da ri-perfusione è un processo infiammatorio neutrofilo-mediato²⁷ che insorge usualmente nelle prime 24 h successive ad intervento nei

Tabella 6. L'endarteriectomia polmonare nel mondo.

	Anno	N. pazienti	PVR (dynes*s*cm ⁻⁵)		Mortalità %
			Preoperatorie	Postoperatorie	
Mares et al. ⁴³	2000	14	1334 ± 135§	759 ± 99	21
Mares et al. ⁴³	2000	33	1478 ± 107§	975 ± 93	9
Rubens et al. ⁴⁴	2000	21	765 ± 372	208 ± 92	5
D'Armini et al. ⁴⁵	2000	33	1056 ± 344	196 ± 39	9
Masuda et al. ⁴⁶	2001	50	869 ± 299	344 ± 174	18
Tscholl et al. ⁴⁷	2001	69	988 ± 554	324 ± 188	10
Hagl et al. ⁴⁸	2002	30	873 ± 248	290 ± 117	10
Jamieson et al. ¹⁶	2003	500	893 ± 444	285 ± 215	4.4§§
Dartevelle et al. ²²	2004	245	1206 ± 61	ND	10.9
D'Armini et al. ⁴⁹	2005	134	1149 ± 535	322 ± 229	9.8§§§

ND = Non disponibile; § resistenze vascolari polmonari indicizzate; §§ ultimi 500 casi; §§§ 4.5% nel 2004.

segmenti polmonari endoarteriectomizzati. La sua comparsa richiede un prolungato supporto ventilatorio (> 2 giorni), un allungamento dei tempi di degenza ed è responsabile di una percentuale variabile tra il 20 e il 50% dei decessi perioperatori^{27,47,50}. Il quadro clinico associato varia da modesta ipossiemia ad edema emorragico e la terapia è squisitamente supportiva (adeguata strategia ventilatoria, riduzione del supporto inotropo, ossido nitrico, corticosteroidi, modificazioni posturali). Il “furto” vascolare consiste in una prevalente perfusione delle aree neo-endoarteriectomizzate a discapito di quelle non trattate chirurgicamente. È solitamente transitorio, comporta un “mismatch” ventilo-perfusorio e anche in questo caso non esiste terapia specifica. La terza complicanza postoperatoria, non specifica dell'EAP, è lo scompenso ventricolare acuto destro. È generalmente dovuto a RVP persistentemente elevate nelle fasi immediatamente successive all'intervento per incompleta rimozione delle lesioni emboliche fibrotizzate ovvero per la presenza di un'importante vasculopatia secondaria. La gestione clinica è spesso critica e si basa su ottimizzazione del precarico ventricolare destro, adeguato supporto inotropo e minimizzazione del consumo di ossigeno al fine di prevenire l'insorgenza di ischemia ventricolare destra. Nei casi di estrema instabilità emodinamica l'assistenza ventricolare destra è l'unica alternativa.

Poiché l'endoarteriectomia dei vasi prossimali è inefficace nel trattare la vasculopatia ipertensiva distale, solo un'ottimale selezione dei candidati all'EAP può prevenire lo svolgimento di un intervento non necessario. Nei casi in cui la selezione è appropriata i risultati sono notevoli. Nei centri con maggiore esperienza la mortalità è compresa tra 5 e 10% nonostante la progressiva espansione della popolazione candidata ad EAP. È routine operare pazienti con cardiopatie associate e soggetti in età avanzata con molteplici comorbidità senza che i risultati vengano compromessi. È quindi da considerarsi obsoleta la credenza che l'EAP sia associata a mortalità e morbilità elevate tali da dover riservare l'intervento ai pazienti più gravi. Poiché vi è ormai diffusa consapevolezza del carattere progressivo ed irreversibile dell'arteriopatia secondaria, si tende oggi ad anticipare, piuttosto che a posticipare, l'indicazione ad EAP. Fino ad ora non sono mai stati condotti studi prospettici randomizzati per confrontare il trattamento medico con l'EAP nell'IPCTE. Riteniamo tuttavia che i dati di mortalità pubblicati (32.6% in pazienti non operati con follow-up medio di 18.7 mesi)¹¹ siano chiaramente indicativi della superiorità dell'EAP su qualsiasi trattamento medico, rendendo non etica l'esecuzione di qualsiasi indagine clinica randomizzata. Le complicanze postoperatorie in un centro di elevata esperienza hanno inoltre un'incidenza sovrapponibile a quella di altri interventi cardiocirurgici.

In seguito all'intervento, il miglioramento degli indici emodinamici è immediato, sostenuto^{45,50} e persistente nel tempo^{51,52,53}. Pressioni e RVP ritornano pres-

soché normali quando il paziente è ancora in sala operatoria. L'indice cardiaco tende a normalizzarsi rapidamente^{43,45}. L'insufficienza tricuspide regredisce nei primi giorni postoperatori, grazie al ripristino di una corretta geometria anulare e ventricolare destra^{25,55}.

La degenza postoperatoria è breve, circa 10 giorni¹⁶, e il miglioramento funzionale progressivo nei primi mesi successivi all'intervento⁵³⁻⁵⁵. In seguito ad EAP, l'unica terapia è l'anticoagulazione a vita. In presenza di terapia anticoagulante adeguata, l'esito dell'endoarteriectomia è ritenuto permanente^{23,51,52}.

Riassunto

L'embolia polmonare acuta risulta la terza malattia cardiovascolare più frequente in Italia con circa 65 000 nuovi eventi/anno. Indipendentemente dall'attuazione di una corretta terapia medica iniziale lo 0.1-4.0% dei casi sembra evolvere in ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE). Ogni anno si avranno così fino a 2500 nuovi malati di IPCTE. L'IPCTE è una malattia progressiva e potenzialmente letale per cui la terapia medica è esclusivamente palliativa e solo la chirurgia è in grado di modificarne il decorso naturale. L'endoarteriectomia polmonare (EAP) è il trattamento di scelta mentre il trapianto di polmone deve essere considerato solo qualora l'EAP sia controindicata. Allo stato attuale, nel mondo sono state eseguite pressappoco 4000 EAP. Solo una decina di centri sono in grado di effettuare l'intervento assicurando risultati d'eccellenza e duraturi nel tempo. Una corretta selezione dei malati, una tecnica chirurgica impeccabile e un'oculata gestione postoperatoria rappresentano d'insieme la chiave del successo nella cura chirurgica dell'IPCTE. In seguito all'intervento, la qualità e l'aspettativa di vita sono sovrapponibili alla popolazione generale di pari età. L'unica terapia necessaria è l'anticoagulazione orale.

Parole chiave: Embolia polmonare; Endoarteriectomia polmonare; Ipertensione polmonare cronica tromboembolica; Trapianto polmonare.

Appendice

Pavia Pulmonary Endarterectomy Study Group

- Cardiac Surgery: M. Viganò, A.M. D'Armini, C. Monterosso, G. Zanotti, F. Tancredi, S. Nicolardi, C. Tramontin, V.G. Ruggeri, M. Pozzi, M. Morsolini
- Anesthesiology: M. Maurelli, T. Bianchi, R. Veronesi, M. Toscani, C. Dezza, M.A. Villani, M. Fuardo, M. Sottosanti
- Critical Care: A. Braschi, V. Emmi, G. Rodi, G. Sala Gallini, F. Capra Marzani
- Cardiology: L. Tavazzi, C. Falcone, C. Campana, S. Ghio, A. Raisaro, L. Scelsi, C. Raineri, G. Magrini
- Nuclear Medicine: C. Aprile, B. Greco
- Radiology: R. Dore, R. Passera, P. Quaretti, A. Azzaretti, G. Rodolico, C. Massa Saluzzo, V. Vespro, A. Valentini
- Respiratory Disease: E. Pozzi, I. Cerveri, M.C. Zoia, A. Cor-sico
- Rheumatology: C. Montecucco, R. Caporali, O. Epis
- Thromboembolism: F. Piovella, M. Barone
- Pathology: E. Arbustini, M. Grasso
- General Rehabilitation: E. Dalla Toffola, L. Petrucci, E. Carlisi
- Pulmonary Rehabilitation: C. Fracchia, G. Callegari
- Biostatistics: C. Klersy

Bibliografia

1. Means JH, Mallory TB. Total occlusion of the right branch of pulmonary artery by organized thrombus. *Ann Intern Med* 1931; 5: 417-27.
2. Lungdahl M. Gibt es Eine Chronische Embolisierung der Lungenarterie? *Deutsches Archiv Klin Med* 1928; 160: 1-7.
3. Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am J Med* 1950; 9: 175-85.
4. Hollister LE, Cull VL. The syndrome of chronic thromboembolism of the major pulmonary arteries. *Am J Med* 1956; 21: 312-20.
5. Hurwitt ES, Schein CJ, Rifkin H, Lebendiger A. A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. *Ann Surg* 1958; 147: 157-65.
6. Snyder WA, Kent DC, Baish BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery. Clinical report and physiologic studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45: 482-9.
7. Moser KM, Rhodes PG, Hufnagel CC. Chronic unilateral pulmonary-artery thrombosis: successful thrombendarctomy with thirty-month follow-up observation. *N Engl J Med* 1965; 272: 1195-9.
8. Task Force sull'Embolia Polmonare, Società Europea di Cardiologia. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 161-99.
9. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
10. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
11. Lewczuc J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.
12. Egermayer P, Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implication for treatment - a debate. *J Intern Med* 1997; 241: 5-10.
13. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159-64.
14. Favretto G, Sritoni P. Pulmonary embolism: diagnostic algorithms. *Ital Heart J* 2005; 6: 799-804.
15. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, Morpurgo M. "False negatives" and "false positives" in acute pulmonary embolism: a clinical-postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-10.
16. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
17. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000; 15: 435-7.
18. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-92.
19. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhulin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
20. Peterson KL. Acute pulmonary thromboembolism: has its evolution been redefined? *Circulation* 1999; 99: 1280-3.
21. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 20: 1465-72.
22. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
23. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252.
24. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-92.
25. Thistlethwaite PA, Jamieson SW. Tricuspid valvular disease in the patient with chronic pulmonary thromboembolic disease. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 111-6.
26. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
27. Auger WR, Kerr KM, Kim NHS, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 453-66.
28. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-6.
29. Damoiseaux P, Schoevaerdt JC, de Fays F, Weynants P, Marchandise B, Buysschaert M. Pulmonary embolism and cardiac pacemakers. *Acta Clin Belg* 1983; 38: 134-5.
30. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, Deep vein thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110: 1605-11.
31. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334-42.
32. Auger WR, Moser KM. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. (abstr) *Clin Res* 1989; 37: 145A.
33. Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nakanishi N, Kunieda T. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Resp Med* 2005; 99: 329-36.
34. Dittrich HC, McCann HA, Blanchard DG. Cardiac structure and function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Card Imaging* 1994; 8: 18-27.
35. Skoro-Sajer N, Becherer A, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang IM. Longitudinal analysis of perfusion lung scintigrams of patients with unoperated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2004; 92: 201-7.
36. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93: 1180-5.
37. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
38. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403.
39. Dash H, Ballentine N, Zelis R. Vasodilators ineffective in secondary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980; 303: 1062-3.
40. Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. *Cardiol Clin* 2004; 22: 467-78.
41. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with

- chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart* 1997; 78: 171-6.
42. Chitwood WR Jr, Lyerly HK, Sabiston DC Jr. Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Ann Surg* 1985; 201: 11-26.
 43. Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM, et al. Pulmonary artery thromboendarterectomy: a comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth Analg* 2000; 90: 267-73.
 44. Rubens F, Wells P, Bencze S, Bourke M. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Can Respir J* 2000; 7: 49-57.
 45. D'Armini AM, Cattadori B, Monterosso C, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 696-702.
 46. Masuda M, Nakajima N. Our experience of surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 261-5.
 47. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schafers HJ. Pulmonary thromboendarterectomy – risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 771-6.
 48. Hagl C, Khaladj N, Peters T, Hoepfer MM, Logemann F, Haverich A, Macchiarini P. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 776-81.
 49. D'Armini AM, Zanotti G, Viganò M. Pulmonary endarterectomy: the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 861-8.
 50. Levinson RM, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1241-5.
 51. Kramm T, Mayer E, Dahm M, et al. Long-term results after thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 579-84.
 52. Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
 53. Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, et al. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2002; 57: 608-12.
 54. Menzel T, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Oelert H, Meyer J. Assessment of cardiac performance using Tei indices in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 762-6.
 55. Menzel T, Kramm T, Wagner S, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Meyer J. Improvement in tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 756-61.