

Embolia polmonare: dal sospetto clinico alla decisione diagnostica

A. Penalzo, N. Delvau, P.-M. Roy

L'embolia polmonare (EP) rimane nel 2014 una sfida per il medico. Dal momento che la patologia è potenzialmente mortale e i segni e i sintomi sono poco specifici, la prima difficoltà consiste nel sapere in chi sospettare un'EP e, quindi, in chi iniziare un iter diagnostico. Di fronte a un sospetto di EP, il medico inizia una strategia diagnostica basata su tre elementi principali: la valutazione della probabilità clinica, i D-dimeri e l'angio-TC toracica. La prima fase, la valutazione della probabilità clinica, è la chiave di volta di tutto l'iter diagnostico e terapeutico. Non esiste alcun elemento formale per preferire una metodica di valutazione di probabilità clinica a un'altra. I D-dimeri sono inaffidabili quando la probabilità clinica è forte. Un test di D-dimeri negativo permette di escludere un'EP quando la probabilità clinica è bassa o, per alcune tecniche di dosaggio, quando è bassa o intermedia. L'angio-TC è considerata l'esame di riferimento. Essa ha, tuttavia, dei limiti notevoli, poiché il rischio di errore è aumentato in caso di discordanza tra l'interpretazione della TC e la probabilità clinica. Infine, questa strategia deve essere adattata in contesti particolari (stato di shock, donna gravida, persona anziana, insufficienza renale, ecc.) e fare ricorso ad altre indagini (ecodoppler venoso, ecocardiografia, scintigrafia, ecc.). Un protocollo che precisi l'iter diagnostico da seguire o, anche, uno strumento informatizzato di aiuto alla decisione migliorano la qualità delle decisioni prese in Pronto Soccorso in occasione di un sospetto di EP.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Embolia polmonare; Probabilità clinica; D-dimeri; Angio-TC toracica; Strategia decisionale

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Che cos'è un sospetto di embolia polmonare?	2
■ Come guidare la strategia diagnostica?	3
Anamnesi e clinica: valutazione della probabilità clinica di EP	3
Esami complementari «comuni» non specifici	3
Condotta da tenere: come valutare la probabilità clinica pretest?	3
■ Razionale di utilizzo dei test diagnostici specifici	4
Dosaggio dei D-dimeri	4
Ecografia venosa degli arti inferiori	5
Angio-TC toracica elicoidale	6
Scintigrafia polmonare	6
Ecocardiografia cardiaca	7
■ Algoritmi diagnostici	7
Probabilità clinica e terapia di attesa	7
Sospetto di embolia polmonare in Pronto Soccorso e senza criteri di gravità	7
Sospetto di embolia polmonare grave	8
Particolarità del soggetto anziano	8
Particolarità della donna gravida	9
Insufficienza respiratoria cronica ostruttiva e sospetto di embolia polmonare	9
Insufficienza renale e sospetto di embolia polmonare	9
Paziente ricoverato oppure operato di recente	9
■ Conclusioni	9

■ Introduzione

I segni clinici e i sintomi dell'embolia polmonare (EP) sono comuni e poco specifici, tanto che l'EP fa parte della diagnosi differenziale di numerose patologie cardiopolmonari nei pazienti accettati in Pronto Soccorso^[1]. Nessun fattore di rischio, segno clinico né sintomo permette, per la sua presenza o la sua assenza, di porre o di escludere la diagnosi di EP. Il ricorso agli esami complementari si rivela, quindi, quasi indispensabile non appena il medico sospetta questa ipotesi^[1-3]. L'urgentista è, così, diviso tra due problematiche. Da una parte, la volontà di non mancare una diagnosi potenzialmente mortale, poiché, in effetti, la mortalità dell'EP a tre mesi è del 6-11% nei pazienti emodinamicamente stabili e del 25-30% nei pazienti con dei segni di shock^[4,5], e, dall'altra, la volontà di non prescrivere degli esami che possono essere considerati come inutili, impegnativi, costosi e non privi di rischio iatrogeno. Questo dilemma non è nuovo, come dimostra questo avvertimento in un lavoro medico del 1910: «... occorre avere dell'embolia una paura che, per essere salutare, deve essere analizzata...»^[6].

In Europa, la prevalenza dell'EP all'interno di popolazioni di pazienti clinicamente sospetti in Pronto Soccorso è dell'ordine del 20-30%, il che significa che quattro volte su cinque l'urgentista inizia un iter che porta a respingere l'ipotesi di EP. Solo alcuni anni or sono, l'unico esame disponibile era l'angiografia polmonare, esame invasivo al momento desueto. Con l'avvento dell'angio-TC multibarrette, si sono imposte delle strategie diagnostiche non invasive o poco invasive. La strategia più recente e validata si basa,

Tabella 1.

Condizioni fisiologiche e patologiche di innalzamento del tasso di D-dimeri.

Fisiologica	Patologica
Età	Malattia tromboembolica venosa
Gravidanza	Ischemia del miocardio
Periodo neonatale	Arteriopatia periferica
Periodo postoperatorio	Insufficienza cardiaca
Popolazioni nere	Fibrillazione atriale
	Dissecazione aortica
	Accidente vascolare cerebrale
	Trattamento trombolitico
	Cancro
	Infezioni
	Trauma recente
	Emorragie
	Emolisi
	Coagulazione intravascolare disseminata
	Insufficienza renale ed epatica
	Ricovero in ospedale
	Allettamento

in pratica, su tre elementi principali: la valutazione della probabilità clinica pretest, il dosaggio dei D-dimeri e, infine, l'angio-TC toracica.

Malgrado ciò, l'iter diagnostico resta difficile. A monte, la prima difficoltà è sapere in quali pazienti iniziare o meno questo iter diagnostico in presenza di una sintomatologia aspecifica ma compatibile. La valutazione della probabilità clinica è la chiave di volta di questo iter diagnostico; malgrado ciò, il suo utilizzo nella pratica quotidiana è fluttuante in funzione delle équipe e dei medici. Le tecniche di dosaggio dei D-dimeri hanno delle prestazioni variabili e i D-dimeri sono prodotti in numerose situazioni cliniche fisiologiche o patologiche (Tabella 1), il che può limitare la loro utilità per la diagnosi di EP. Da ultimo, la semplicità dell'angio-TC toracica multibarrette, esame di conferma, è soltanto apparente, in quanto questo esame può rivelarsi erroneo ed esistono numerose situazioni dove il ricorso ad altri esami di diagnostica per immagini è consigliabile o, anche, obbligatorio.

Così, nel 2014, nonostante la moltitudine di progressi nel settore, la diagnosi di embolia polmonare rimane una vera e propria sfida per il medico.

■ Che cos'è un sospetto di embolia polmonare?

La prima difficoltà risiede nell'identificazione dei pazienti in cui deve essere sospettata un'EP per iniziare un iter diagnostico.

Numerosi segni clinici o circostanze devono o possono far sospettare un'EP: dolore toracico, dispnea acuta, sincope-malore, emottisi, desaturazione, febbre o febbre persistente e così via (Tabella 2). L'EP deve o può anche essere sospettata in presenza di un sintomo toracico in un paziente che presenta dei segni di tromboembolia venosa o dei fattori di rischio tromboembolici: chirurgia nelle quattro settimane precedenti, trauma con immobilizzazione di un arto inferiore, trattamento estrogenico, cancro, precedente personale di malattia tromboembolica venosa (a maggior ragione senza fattore scatenante) e così via. La Tabella 3 riassume i principali fattori di rischio tromboembolici. In pratica, un iter diagnostico non è avviato e delle indagini specifiche non sono realizzate in presenza di ciascuno di questi segni o di queste situazioni cliniche. Ciò dimostra che il medico realizza, il più delle volte in modo implicito, un primo triage per definire se il suo livello di sospetto è sufficiente per attivare o meno un iter diagnostico.

Una definizione operativa è quella utilizzata negli studi diagnostici: l'EP deve essere sospettata in ogni paziente con una dispnea o un dolore toracico acuto o di recente aggravamento,

Tabella 2.

Incidenza dei principali segni e sintomi dell'embolia polmonare^[1-3].

Sintomi	EP confermata (n = 219)	EP esclusa (n = 546)
Dispnea	80%	59%
Dolore toracico (pleurico)	52%	43%
Dolore toracico (retrosternale)	12%	8%
Tosse	20%	25%
Emottisi	11%	7%
Sincope	19%	11%
Segni		
Tachipnea ($\geq 20/\text{min}$)	70%	68%
Tachicardia ($>100/\text{min}$)	26%	23%
Segni di tachicardia ventricolare parossistica	15%	10%
Febbre ($>38^\circ\text{C}$)	7%	17%
Cianosi	11%	9%

Tabella 3.

Fattori di rischio tromboembolico^[3,4].

Rischio elevato	Legato al paziente	Legato al contesto
Frattura (anca o gamba)		Sì
Chirurgia generale maggiore		Sì
Trauma maggiore		Sì
Trauma del midollo		Sì
Rischio moderato		
Chirurgia endoscopica del ginocchio		Sì
Vie venose centrali		Sì
Chemioterapia		Sì
Insufficienza cardiaca o respiratoria	Sì	
Trattamento di sostituzione ormonale	Sì	
Neoplasia	Sì	
Trattamento contraccettivo orale	Sì	
Accidente vascolare cerebrale paralitico	Sì	
Gravidanza e postpartum		Sì
Precedente di malattia tromboembolica venosa	Sì	
Trombofilia	Sì	
Rischio basso		
Allettamento superiore a 3 giorni		Sì
Immobilizzazione seduta (lungo viaggio in aereo, in autobus)		Sì
Età avanzata	Sì	
Chirurgia laparoscopica		Sì
Obesità	Sì	
Gravidanza e antepartum	Sì	
Varicosità venose	Sì	

senza nessun'altra spiegazione evidente. Si deve ammettere che questa definizione resta soggettiva e sembra variabile in funzione dei paesi e dei medici^[7]. Negli Stati Uniti, forse a causa delle costrizioni medicolegali, la percentuale di pazienti che hanno degli esami complementari alla ricerca di un'EP è notevolmente aumentata, come testimonia una riduzione della prevalenza dell'EP fino al 5% (contro il 20-30% in Europa) negli studi più recenti: 20 pazienti sono sottoposti a indagini per un caso di EP diagnosticato^[8,9]. In questo contesto, per ridurre il numero di esami inutili, Kline et al. hanno stabilito un punteggio clinico di esclusione dell'EP: la regola PERC, per *pulmonary embolism rule-out criteria*. Essa comprende otto criteri:

- età superiore o uguale a 50 anni;
- frequenza cardiaca superiore o uguale a 100 bpm;
- saturazione in ossigeno inferiore o uguale al 94%;

- edema di un arto inferiore;
- emottisi;
- chirurgia recente;
- precedente personale di malattia tromboembolica venosa;
- trattamento ormonale in corso^[8].



L'assenza di questo insieme di otto criteri nel paziente che si presenta in Pronto Soccorso con una sintomatologia compatibile con un'EP permetterebbe di escludere questa ipotesi senza alcun esame complementare. Questa regola è stata validata in diversi studi negli Stati Uniti, dimostrando un rischio di errore inferiore al 2%, simile a quello di un'angiografia polmonare negativa^[10-12]. Tuttavia, la valutazione retrospettiva della regola di PERC non è stata conclusiva in popolazioni europee. Il numero di falsi negativi qui era superiore al 6%, quando il PERC era utilizzato da solo^[13] o associato a una bassa probabilità clinica valutata con il punteggio rivisto di Ginevra^[14]. D'altra parte, il tasso di pazienti interessati esclusi da questa regola di PERC era modesto (<10%). Questa discrepanza di risultati tra l'Europa e gli Stati Uniti sembra essere spiegata dal fatto che le analisi sono state realizzate a posteriori in popolazioni europee di pazienti per i quali i medici avevano deciso di svolgere delle indagini complementari alla ricerca di un'EP. È probabile che la maggioranza dei pazienti interessati dalla regola PERC non sia, quindi, stata inclusa, poiché i medici avevano implicitamente considerato un livello di sospetto troppo basso per giustificare delle indagini. Nei pazienti per i quali il medico ha uno scarso sospetto clinico di EP valutato in modo globale ed empirico (il suo giudizio implicito), la regola PERC sembra affidabile in un'ampia coorte multicentrica francese, ma questa strategia di esclusione non è stata validata prospetticamente in Europa a tutt'oggi^[15].

■ Come guidare la strategia diagnostica?

Anamnesi e clinica: valutazione della probabilità clinica di EP

Benché nessun segno, sintomo o fattore di rischio permetta di porre o di escludere la diagnosi di EP da solo, la combinazione dei diversi elementi clinici e anamnestici permette di definire un livello di sospetto clinico, cioè di determinare dei sottogruppi di pazienti nei quali la probabilità che un paziente abbia la malattia (che corrisponde alla prevalenza dell'EP) è più o meno forte. Ciò è fondamentale, in quanto nessun esame complementare (compresa l'angio-TC toracica) ha una sensibilità e una specificità del 100% e permette di escludere o di confermare la diagnosi di EP in maniera assoluta. L'affidabilità e l'interpretazione del risultato dipenderanno, quindi, dal livello di probabilità pretest. Questa nozione è conosciuta come il concetto di Bayes. Secondo questo concetto, la decisione diagnostica non corrisponde a una certezza assoluta, ma a un iter probabilistico che si basa su una valutazione del rischio di errore. Quando il rischio di falso negativo è sufficientemente basso (<3-5%), l'ipotesi di un'EP può essere esclusa. Quando il rischio di falso positivo è sufficientemente basso (<15%), la diagnosi di EP può essere presa in considera-

zione (Fig. 1). Questo rischio, o probabilità post-test, è dipendente dalla probabilità clinica pretest (Pp) e dalle caratteristiche del test diagnostico le cui prestazioni sono stimate in base al suo rapporto di verosimiglianza (RV). Si può, quindi, calcolare questa probabilità post-test per mezzo della formula seguente: probabilità post-test = $(Pp \times RV) / (1 - Pp \times (1 - RV))$ o, più facilmente, per mezzo del diagramma di Fagan (Fig. 2)^[18,19]. In pratica, un rapporto di verosimiglianza uguale a 1 significa che questo risultato di test non ha alcun interesse diagnostico (i pazienti che hanno questo risultato hanno tante possibilità di avere un'EP quante di non averla). Per un test di conferma, è il rapporto di verosimiglianza positivo (RVP) che ci interessa: più questo RVP è alto, più il risultato ha un valore di conferma; un RVP di 10 e più è considerato importante. Per un test di esclusione, è il rapporto di verosimiglianza negativo (RVN) che attira la nostra attenzione: più il RVN è vicino a 0, più il risultato ha un valore di esclusione; un RVN di 0,1 e meno è considerato importante.



Esami complementari «comuni» non specifici

Prima di affrontare gli esami specifici, occorre ricordare l'importanza degli esami di orientamento nei pazienti che si presentano per dispnea o dolore toracico. L'anamnesi, l'esame clinico, l'elettrocardiogramma e la radiografia polmonare restano fondamentali, in quanto possono permettere di porre una diagnosi differente: sindrome coronarica acuta, pneumotorace e pneumopatia franca. Tuttavia, ci si devono aspettare pochi segni discriminanti per quanto riguarda l'EP.

L'elettrocardiogramma può, ed è spesso il caso, essere strettamente normale nei pazienti affetti da EP. I classici S1Q3, blocco incompleto destro o alterazioni del segmento ST nelle derivazioni anteriori, non sono né sensibili né specifici. La tachicardia è, probabilmente, il segno più sensibile e presente in circa il 90% dei pazienti con EP, ma anche in numerose altre situazioni di Pronto Soccorso.

La radiografia polmonare può mostrare il sollevamento di una cupola diaframmatica, delle atelettasie in bande, un versamento pleurico o delle immagini di infarto polmonare. Ma, anche in questo caso, essa può essere normale, il che deve attirare l'attenzione in un paziente sintomatico.



Ipossia e ipocapnia sull'emogasanalisi arteriosa sono descritte classicamente, ma possono essere assenti e, viceversa, sono presenti nella maggior parte delle patologie respiratorie (pneumopatia, insufficienza cardiaca sinistra, ecc.)^[1].

Malgrado ciò, questi esami comuni sono particolarmente utili per confermare o escludere delle ipotesi diagnostiche iniziali come una pneumopatia, un pneumotorace o una sindrome coronarica acuta di fronte a un dolore toracico. Così, i risultati di questi esami correnti «non specifici» sono integrati dal medico nella sua valutazione clinica.

Condotta da tenere: come valutare la probabilità clinica pretest?

La valutazione clinica della probabilità pretest si può fare o in modo implicito con un'analisi globale dei segni e dei sintomi

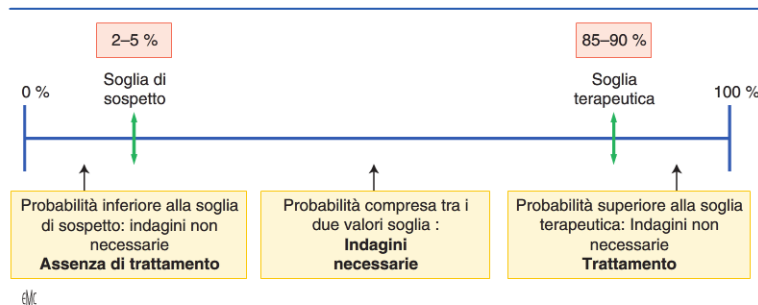


Figura 1. Iter probabilistico (secondo^[8,16,17]).

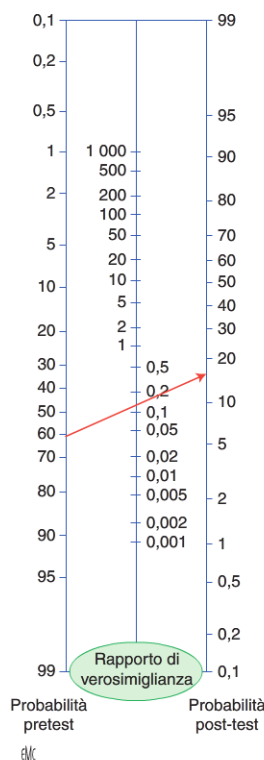


Figura 2. Diagramma di Fagham. Conoscendo la probabilità clinica pre-test del paziente con sospetto di embolia polmonare e il rapporto di verosimiglianza del test realizzato, si può valutare la probabilità post-test. Questa probabilità post-test rappresenta il rischio di errore corso in occasione dell'esclusione o della conferma della diagnosi di embolia polmonare dopo ottenimento del risultato del test. Per esempio, un paziente che ha una probabilità pretest elevata (in media del 60%) e un dosaggio di D-dimeri negativo (test tipo *enzyme-linked immunosorbent assay* con rapporto di verosimiglianza negativo <0,15). La probabilità post-test è dell'ordine del 18%, ampiamente superiore al rischio di errore accettabile, fissato al 3%. Questo test negativo non è, quindi, affidabile e l'iter diagnostico deve proseguire con la realizzazione di un'angio-TC. Ciò spiega perché, in caso di probabilità clinica elevata, le raccomandazioni sono di non dosare i D-dimeri.

del paziente e degli eventuali esami comuni realizzati basandosi sull'esperienza del medico o in modo esplicito, con l'ausilio di un punteggio. Essa permette di classificare i pazienti in due (non probabile contro probabile) oppure, più spesso, in tre categorie (debole, intermedia, forte). I punteggi meglio validati e più utilizzati sono il punteggio di Wells e il punteggio rivisto di Ginevra (Tabelle 4, 5) [20, 21].

Il punteggio rivisto di Ginevra è interamente standardizzato. Il punteggio di Wells comprende una variabile soggettiva: la ricerca di una diagnosi alternativa meno probabile dell'EP. Dal momento che la valutazione empirica si basa sul giudizio implicito del medico, è spesso stata criticata a causa della sua mancanza di standardizzazione e della difficoltà di insegnarla. Tuttavia, la valutazione implicita ha dimostrato il suo valore in diversi grandi studi [22-24]. Questi lavori mostrano tutti che, quando il medico si pone la questione in modo formale, giunge con pertinenza a classificare i pazienti in tre livelli: scarsa, intermedia e forte probabilità clinica. Così, benché esistano probabilmente delle differenze all'interno dei pazienti selezionati, la superiorità dei punteggi rispetto alla valutazione implicita o di un punteggio rispetto a un

Tabella 4. Punteggio di Wells [20].

Segni e sintomi di TVP (tumefazione e dolore)	+3,0
Una diagnosi differenziale è meno probabile dell'EP	+3,0
Ritmo cardiaco >100/min	+1,5
Immobilizzazione o chirurgia <4 settimane	+1,5
Precedenti di TVP e/o EP	+1,5
Emottisi	+1,0
Cancro attivo (trattamento in corso, trattamento inferiore a 6 mesi o trattamento palliativo)	+1,0

TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare. Punteggio <2: probabilità clinica (PC) bassa; punteggio 2-6: PC lieve; punteggio >6: PC elevata; punteggio ≤4: EP non probabile; punteggio >4: EP probabile.

Tabella 5. Punteggio rivisto di Ginevra [21].

Fattori di rischio	
Età >65 anni	1
Precedente di malattia tromboembolica	3
Chirurgia sotto anestesia generale o frattura di un AI nel mese precedente	2
Cancro attivo o in remissione da meno di 1 anno	2
Sintomi	
Dolore monolaterale a un AI	3
Emottisi	2
Segni clinici	
Frequenza cardiaca	
75-94/min	3
≥95/min	5
Dolore alla palpazione di un tragitto venoso o edema unilaterale di un AI	4

AI: arto inferiore. Punteggio: 0-3: probabilità clinica (PCP) scarsa; punteggio: 4-10: PCP lieve; punteggio ≥11: PCP alta; punteggio >5: EP probabile; punteggio ≤5: EP non probabile.

altro non è dimostrata [25]. I punteggi sono, probabilmente, più agevoli da utilizzare per i giovani medici. Esistono, tuttavia, delle situazioni dove i punteggi non devono essere utilizzati, in quanto sono derivati da popolazioni dove tale tipo di pazienti non era compreso. È il caso delle donne gravide, dei bambini, dei pazienti nel periodo postoperatorio e così via. In queste situazioni, solo la valutazione implicita del medico è utilizzabile. D'altra parte, il punteggio di Ginevra è stato validato solo per i pazienti ambulatoriali e non per i pazienti già ricoverati al momento del sospetto diagnostico.

In Europa, qualunque sia la metodica di valutazione utilizzata, la prevalenza dell'EP è dell'ordine del 6-12% per le probabilità cliniche pretest basse, del 20-35% per le probabilità cliniche intermedie e del 50-75% per le probabilità cliniche forti. La stima della probabilità clinica da sola non permette, quindi, di escludere o di confermare l'EP senza correre un rischio di almeno il 6% di falsi negativi e del 25% di falsi positivi.

Gli esami complementari specifici restano, dunque, sempre indispensabili.

■ Razionale di utilizzo dei test diagnostici specifici

Dosaggio dei D-dimeri

I frammenti D-dimeri derivano dalla degradazione della fibrina da parte della plasmina e sono, quindi, il riflesso dell'attività della coagulazione e della fibrinolisi. I tassi di D-dimeri sono elevati in numerose circostanze cliniche fisiologiche o patologiche e hanno, dunque, una specificità bassa per l'EP. Viceversa, essi sono quasi sempre elevati in presenza di un trombo recente

e hanno, dunque, una forte sensibilità per l'EP. Questa sensibilità elevata pone i D-dimeri come un test di esclusione dell'EP. Essa è, tuttavia, variabile in funzione della tecnica utilizzata. È, quindi, importante conoscere il tipo di test con cui il laboratorio lavora. La soglia validata per la maggior parte dei test quantitativi è di 500 µg/L, valore sotto il quale il test è detto negativo. Un risultato negativo con un test di alta sensibilità, se la probabilità clinica non è forte, permette di escludere l'ipotesi di un'EP con un rischio di errore molto basso^[26]. In effetti, i test quantitativi tipo *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) o derivati, così, probabilmente, come i test lattici quantitativi di seconda generazione, hanno un rapporto di verosimiglianza negativo inferiore a 0,15^[18,26-28]. Questo RVN permette a un test di D-dimeri negativo di escludere la diagnosi di EP nei pazienti che hanno una probabilità clinica pretest non elevata, con una probabilità post-test inferiore al 3% (rischio di falso negativo per l'EP). Questo atteggiamento, validato da diversi studi osservazionali, permette di escludere l'EP sulla base di D-dimeri negativi senza ricorso ad altri esami in circa il 30% dei pazienti clinicamente sospetti. I test qualitativi o semiquantitativi, come anche i test quantitativi rapidi utilizzabili al letto del paziente, sono, dal canto loro, insufficientemente sensibili e/o insufficientemente valutati per permettere di escludere l'EP al di fuori delle basse probabilità cliniche^[29]. Così, i D-dimeri devono usarsi in associazione con la probabilità clinica. Ciò richiama l'importanza di questa prima fase dell'iter diagnostico.



Infine, a causa della scarsa specificità del test, un tasso elevato (risultato «positivo») non ha alcun valore per porre la diagnosi di EP e deve far svolgere altri esami. Questa scarsa specificità implica che occorre riservare il dosaggio ai soli sospetti clinici di EP, dopo aver valutato la probabilità clinica pretest. Così, non vi è alcun motivo di sospettare un'EP sulla base di un risultato di D-dimeri positivo richiesto in un paziente senza elementi clinici a favore, durante un bilancio sistematico in Pronto Soccorso, per esempio.

Condotta da tenere: occorre realizzare un dosaggio dei D-dimeri?

Lo scopo del dosaggio dei D-dimeri è di escludere l'ipotesi di un'EP quando il risultato è negativo (inferiore al valore soglia). Esso si pone, quindi, in un iter di esclusione, tanto più utile e affidabile quando la probabilità clinica è bassa. Il risultato non è né affidabile né utile in caso di forte sospetto clinico, dove l'iter diagnostico deve basarsi immediatamente su un esame di diagnostica per immagini a scopo di conferma. Oltre alle probabilità cliniche forti, il risultato del dosaggio non è affidabile nei pazienti sotto trattamento anticoagulante, qualunque sia il tipo di trattamento: eparina non frazionata, eparina di basso peso molecolare o antivitamine K. Questi trattamenti riducono il tasso di D-dimeri, anche in caso di malattia tromboembolica. D'altronde, i pazienti sotto trattamento anticoagulante sono stati esclusi dagli studi di validazione. Non bisogna, quindi, dosare i D-dimeri nei pazienti sotto anticoagulanti e passare immediatamente alla diagnostica per immagini.

Analogamente, la sensibilità del test è diminuita nei pazienti che hanno dei sintomi da più di 15 giorni, a causa di una possibile riduzione del tasso di D-dimeri con il tempo. È opportuno, quindi, interpretare con molta prudenza un test di D-dimeri negativo in un paziente che ha dei sintomi da più di due settimane, a maggior ragione se la probabilità clinica non è debole^[30,31].

Alcune circostanze associate a un aumento dei D-dimeri rendono discutibile l'utilità del test. Riducendosi il numero di dosaggi negativi, il numero di test di D-dimeri da effettuare, cioè di pazienti da sottoporre a esame per avere un risultato negativo che esclude l'EP, diventa molto importante (Tabella 6). Tuttavia, il valore di esclusione di un test negativo è conservato qualunque sia la situazione. Così, tenendo conto della probabilità clinica, un test inferiore alla soglia di negatività permette di escludere la diagnosi di EP. Inoltre, il test conserva un buon rapporto costo/efficacia finché la percentuale di D-dimeri negativi è almeno del 5% (numero di test da realizzare per escludere un caso = 20)^[32]. Per rimediare a questo limite negli anziani, l'utilizzo di una soglia di positività adattata all'età (età × 10, per i pazienti di più di 50 anni) è stato

Tabella 6.

Situazioni cliniche associate a un'utilità clinica ridotta dei D-dimeri^a.

Situazione clinica	NNT
Pazienti con probabilità clinica non elevata in Pronto Soccorso	3
Età	
< 40 anni	2
40-50 anni	2,1
50-60 anni	2,3
60-70 anni	3,9
70-80 anni	8
> 80 anni	10-20
Cancro attivo	5-9
Precedente di TVP o di EP	5-6
Pazienti ricoverati	15
Gravidanza	
< 30 SA	2,6
42 SA	4

TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare; SA: settimane di amenorrea; NNT: numero di dosaggi dei D-dimeri da realizzare per escludere un caso di MTE.

^a Utilizzando un test di D-dimeri sensibile.

recentemente proposto e validato (REF) (cfr. infra). Utilizzando questa regola adattata all'età, un dosaggio dei D-dimeri resta utile e altrettanto affidabile quale che sia l'età del paziente.

In sintesi:

- non occorre realizzare un dosaggio dei D-dimeri:
 - a titolo sistematico tipo screening senza valutazione della probabilità clinica
 - in caso di forte probabilità clinica pretest
 - nei pazienti sotto trattamento anticoagulante;
- il dosaggio è discutibile in presenza concomitante di diversi fattori di innalzamento dei D-dimeri (come età superiore a 80 anni, cancro, ricovero in ospedale, sepsi, ecc.) che rendono molto bassa la probabilità di avere un tasso inferiore al valore soglia di esclusione. Ma, se il test è realizzato ed è negativo, conserva il suo valore di esclusione;
- il valore soglia adattato all'età aumenta l'utilità del test conservando la sua affidabilità negli anziani.

Ecografia venosa degli arti inferiori

L'ecografia venosa è un esame non invasivo e ampiamente disponibile. Nella maggior parte dei casi, le EP hanno per origine una trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori. TVP ed EP sono due manifestazioni della malattia tromboembolica venosa, il cui trattamento è identico. Così, di fronte a un sospetto clinico di EP, l'evidenziazione di una TVP prossimale (poplitea e femorale) permette di porre la diagnosi e l'indicazione a un trattamento anticoagulante^[33]. Lo stesso non vale per una trombosi profonda distale o una trombosi superficiale, la cui presenza può essere una scoperta occasionale^[34]. Analogamente, se la specificità dell'ecografia venosa prossimale è buona, la sua sensibilità per la diagnosi di EP è bassa. L'origine del trombo può non essere una trombosi degli arti inferiori o la porzione prossimale o, anche, l'insieme del trombo possono essere migrati al momento dell'EP. Così, l'ecografia venosa degli arti inferiori è positiva prossimalmente solo nel 40-50% dei pazienti che hanno un'EP. Un'ecografia prossimale normale non permette di escludere la diagnosi e implica il proseguimento degli esami.

Condotta da tenere: occorre eseguire un'esplorazione venosa?

L'interesse principale dell'ecografia venosa è quello di evidenziare una TVP prossimale e permettere, così, una diagnosi indiretta di embolia polmonare in caso di sintomatologia respiratoria. L'ecografia è particolarmente interessante nei pazienti per i quali l'irradiazione e/o l'iniezione di mezzo di contrasto iodato devono

essere evitate (insufficienza renale, donne gravide, allergia, ecc.). L'esplorazione venosa (ecografia o flebo-TC) permette anche di migliorare il valore di esclusione dell'esplorazione toracica. Essa è, a questo titolo, indispensabile nelle strategie basate sulla scintigrafia o sull'angio-TC monobarretta e nei pazienti per i quali la scintigrafia o la TC toracica sono negative e che non hanno una trombosi prossimale all'esplorazione degli arti inferiori e che non possono essere anticoagulati con un rischio di accidente tromboembolico sintomatico molto basso nei tre mesi. Con l'utilizzo delle TC multibarrette, essa è necessaria solo quando esiste una discordanza tra la clinica e la diagnostica per immagini: probabilità clinica forte e TC negativa (una TVP prossimale all'ecografia segna un falso positivo della TC) o probabilità clinica bassa e TC che mostra un'EP sottosegmentaria isolata (in assenza di TVP in un paziente che ha una buona riserva cardiopolmonare, questa EP non ha, probabilmente, alcun significato clinico e non giustifica il fatto di correre il rischio di emorragia di un trattamento anticoagulante) [35].

Mentre la prevalenza dell'EP è di circa il 20% nei pazienti con sospetto di EP, una TVP prossimale è evidenziata solo in circa il 10% di essi, il che può rendere discutibile l'utilità dell'esame quando esso non è facilmente accessibile. Le strategie che integrano l'ecografia venosa non sono costo-efficaci, se l'esame ecografico non è eseguito dal medico stesso, in quanto l'ecografia venosa non costa, allora, molto meno dell'angio-TC e devono essere realizzate molte ecografie per evitare la realizzazione di una TC. Tuttavia, l'arrivo di apparecchi di ecografia mobili ad alta definizione e l'implementazione di formazioni specifiche permettono agli urgentisti di acquisire le competenze per eseguire una ricerca di trombosi prossimale al letto del paziente, con l'assenza di compressibilità sotto la sonda di una vena femorale e/o poplitea a testimonianza di un trombo e, viceversa, la buona compressibilità della rete prossimale di un esame normale.

In sintesi:

- l'ecografia venosa prima della diagnostica per immagini toracica:
 - deve essere realizzata in caso di insufficienza renale o di allergia ai mezzi di contrasto iodati e nella donna gravida
 - può essere realizzata in tutti gli altri casi se l'esame è immediatamente disponibile a complemento dell'esame clinico al letto del paziente;
- l'ecografia venosa (o una flebo-TC) dopo diagnostica per immagini toracica deve essere realizzata in caso di:
 - scintigrafia con probabilità di EP scarsa o intermedia
 - TC inferiore a quattro barrette negativa
 - TC multibarrette negativa e forte probabilità clinica
 - TC positiva che mostra un'EP sottosegmentaria isolata e una probabilità clinica bassa.

Angio-TC toracica elicoidale

Questo esame ha assunto un ruolo centrale nell'iter diagnostico dell'EP. Si tratta di un esame poco invasivo ma che espone a irradiazioni e che richiede l'iniezione di un mezzo di contrasto iodato e una cooperazione minima del paziente. L'angio-TC rappresenta un'irradiazione dell'ordine di 20 mGy (2,0 Rad) per una donna di corporatura media, contro 0,01 mGy per una radiografia del torace di fronte [36,37]. Benché l'irradiazione collegata a un esame sia ampiamente al di sotto della soglia di tossicità, anche fetale, la moltiplicazione degli esami di diagnostica per immagini pone la questione del rischio di cancro secondario, tanto più quando si tratta di pazienti giovani [38]. Il rischio di insufficienza renale acuta secondaria al mezzo di contrasto varia dall'1-2% per i pazienti con una funzione renale normale a più del 25% in caso di alterazione già presente o di associazione di fattori di rischio (diabete, età, insufficienza renale cronica e altri farmaci nefrotossici) [39]. Benché il rischio di reazione allergica si sia considerevolmente ridotto con l'avvento di mezzi di contrasto non ionici, esso non deve essere trascurato. Questo rischio non è legato allo iodio in sé, ma al complesso realizzato dal prodotto contrasto iodato. Il tasso di reazioni acute è stimato tra lo 0,2% e il 3%, di cui lo 0,02-0,03% è grave. L'incidenza di eventi mortali in letteratura varia tra 0,5 e 3 per 100 000 [40,41].

Circa il 5% degli esami non permette di concludere a causa di un'opacizzazione insufficiente o di artefatti respiratori.

I primi apparecchi monobarretta non permettevano di visualizzare bene i vasi periferici e avevano un valore di esclusione limitato. Il tasso di falsi negativi della TC presa isolatamente era dell'ordine del 5-10% [22]. Così, un'EP poteva essere esclusa solo se erano riunite tre condizioni:



- probabilità clinica bassa o intermedia;
- TC interpretabile e che non mostrasse lacune endovascolari (emboli);
- ecografia venosa che mostrasse delle vene prossimali elastiche (esame negativo). Con l'avvento dei sistemi multibarrette, l'esame è più rapido, limitando, così, il rischio di artefatti di ventilazione e permettendo la realizzazione di sezioni più sottili (<2 mm) e la visualizzazione della quasi totalità della rete vascolare.

Queste TC multibarrette hanno una sensibilità più grande delle precedenti, permettendo di ipotizzare di escludere un'EP su una TC negativa senza ricorrere all'esplorazione venosa. In effetti, quando la probabilità clinica non è elevata (scarsa o moderata) e la TC multibarrette non evidenzia un'EP, l'ecografia venosa prossimale rileva una TVP in meno dell'1% dei casi [42]. Questa constatazione è stata validata in diversi studi multicentrici [43,44]. Occorre, tuttavia, segnalare i risultati dello studio PLOPED2, che allertano sul rischio di falsi negativi in assenza di esplorazione venosa e sulla necessità di tenere conto della probabilità clinica, elemento confermato in un lavoro recente nei pazienti in cui si sospetta una recidiva tromboembolica [45-47].

Così, in caso di TC negativa e di forte probabilità clinica, è opportuno proseguire l'iter indagando la rete venosa degli arti inferiori con un'ecografia alla ricerca di una TVP, che, se esiste, segna un falso negativo della TC. Viceversa, diversi lavori suggeriscono che l'angio-TC multibarrette, attraverso l'analisi distale sottosegmentaria, porterebbe a ipotizzare la diagnosi di EP e a trattare più pazienti rispetto alla scintigrafia, e questo senza una pertinenza clinica dimostrata (cfr. infra). Anche qui, in caso di discordanza con la clinica, vale a dire quando la TC mostra un'EP sottosegmentaria isolata e la probabilità clinica è bassa, alcuni autori raccomandano la realizzazione di un'ecografia degli arti inferiori (ripetuta a 8 giorni), che, in assenza di una TVP prossimale, segna l'assenza di malattia tromboembolica clinicamente pertinente e autorizza l'astensione terapeutica a condizione che la riserva cardiopolmonare del paziente sia buona [35].

Infine, l'angio-TC ha il vantaggio di permettere la visualizzazione del parenchima polmonare (possibilità di diagnosi alternativa), così come la possibilità di un'analisi accoppiata della rete venosa cavale e prossimale degli arti inferiori.

Scintigrafia polmonare

La scintigrafia di perfusione consiste nell'iniezione endovenosa di aggregati di albumina marcati con tecnezio 99m, che ostruiscono, per alcune ore, una frazione della rete precapillare polmonare. Essa può essere completata da una scintigrafia di ventilazione che consiste nel far inalare al paziente un gas radioattivo o degli aerosol marcati. Non vi è alcuna controindicazione alla realizzazione di una scintigrafia e l'irradiazione è molto modesta e non richiede alcuna iniezione di mezzo di contrasto iodato, ma la sua realizzazione richiede la cooperazione del paziente. Un'EP si manifesta con un difetto di perfusione tanto più evocatore quanto più è importante e non è associata ad anomalie radiografiche o di ventilazione nello stesso territorio. Il risultato non è, dunque, in termini di «presenza» o «assenza» di EP, ma in termini di normalità o di probabilità di EP alla scintigrafia (bassa, moderata, alta).

La scintigrafia polmonare di ventilazione e perfusione (V/Q) è stata la prima alternativa proposta all'angiografia polmonare. I risultati dello studio PLOPED potevano, peraltro, apparire, a prima vista, deludenti, poiché la scintigrafia permetteva di escludere un'EP in modo affidabile solo quando era normale (14% dei pazienti) e la diagnosi di EP era confermata con angiografia solo nell'87% dei pazienti che avevano una scintigrafia con «forte probabilità di EP» [23]. Un paziente su otto sarebbe, quindi, trattato a torto, se ci si affidasse a una forte probabilità scintigrafica

di EP per confermare la diagnosi. Tuttavia, lo studio PIOPEd ha mostrato l'importanza della valutazione della probabilità clinica implicita. Nei pazienti che avevano una scintigrafia con forte probabilità, per esempio, la percentuale reale di pazienti con EP era del 96% se la probabilità clinica era ugualmente forte, dell'88% nei pazienti classificati come aventi una probabilità clinica moderata, ma solo del 56% in quelli la cui probabilità clinica era bassa. Così, combinando il risultato della scintigrafia con la probabilità clinica pretest, è possibile isolare un gruppo di pazienti nei quali la diagnosi può essere ragionevolmente esclusa (pazienti che hanno una bassa probabilità clinica e una scintigrafia normale o di bassa probabilità) e un gruppo di pazienti nei quali la diagnosi può essere affermata senza nessun altro esame di conferma (pazienti che hanno una probabilità clinica intermedia o forte e una scintigrafia di forte probabilità)^[11]. Malgrado ciò, la scintigrafia resta «non diagnostica» in più del 50% dei casi^[23], richiedendo la prosecuzione delle indagini. Anche l'associazione con l'esplorazione venosa ha mostrato il suo interesse quando la probabilità clinica è bassa o moderata e l'associazione di una scintigrafia non diagnostica e di un'ecografia venosa negativa permette di respingere la diagnosi di EP con un basso rischio di errore^[48].

È anche possibile ridurre la percentuale di scintigrafie non diagnostiche selezionando per la scintigrafia i pazienti senza precedenti polmonari e che hanno una radiografia normale. Infatti, il tasso di scintigrafie non diagnostiche aumenta con l'età e la presenza di una insufficienza respiratoria cronica ostruttiva.

Condotta da tenere: occorre preferire l'angio-TC o la scintigrafia?

A prima vista, l'angio-TC primeggia ampiamente sulla scintigrafia: essa è ampiamente disponibile e permette di porre o di escludere la diagnosi di EP, salvo quando non è interpretabile per ragioni tecniche (5% degli esami) o in caso di discordanza con la clinica e così via. Al contrario, essa è controindicata in caso di insufficienza renale o di allergia accertata ai mezzi di contrasto (da non confondere con le allergie cutanee allo iodio) e globalmente espone a una maggiore irradiazione rispetto alla scintigrafia. Il rischio legato alle irradiazioni ripetute e, in particolare, il rischio di cancro del seno potrebbero non essere trascurabili^[38]. Nei soggetti giovani e in assenza di una patologia polmonare sottostante, dal momento che la scintigrafia è più spesso conclusiva che nella popolazione generale, essa potrebbe essere preferita alla TC. Uno studio multicentrico è in corso per confermare questo atteggiamento (PROMETEUSNTR2 185).

Nella donna gravida, l'irradiazione fetale è più bassa con la TC che con la scintigrafia, in particolare all'inizio della gravidanza, a maggior ragione se è posizionata una protezione addominopelvica. Il pericolo legato all'iniezione di iodio per la tiroide fetale sembra più teorico che reale, ma il pediatra deve essere informato dell'iniezione durante la gravidanza e deve essere realizzato alla nascita lo screening di un eventuale ipotiroidismo (sistematico in Francia). La difficoltà essenziale della TC nella donna gravida è legata all'aumento del volume plasmatico che richiede un volume di mezzo di contrasto sufficiente (150 ml) e una regolazione specifica perché le immagini siano di buona qualità. Viceversa, la scintigrafia presenta anche, spesso, degli artefatti, in particolare nell'ultimo trimestre, in seguito al sollevamento del diaframma. La Società francese di radiologia consiglia, così, di realizzare una TC piuttosto che una scintigrafia nelle donne gravide^[49].

Un'altra controversia riguarda un rischio di «eccesso di diagnosi» dell'angio-TC. Degli studi hanno mostrato che le strategie diagnostiche che utilizzano una TC multibarrette aumenterebbero la percentuale di diagnosi di EP rispetto alle strategie che utilizzano una TC monobarretta o la scintigrafia V/Q, senza, peraltro, un impatto clinico evidente; in particolare, il numero di eventi tromboembolici durante il follow-up (considerati come dei falsi negativi della strategia diagnostica) e la mortalità non sono più elevati con la scintigrafia che con la TC^[50,51]. Uno dei fattori che possono spiegare questo «eccesso di diagnosi» con angio-TC multibarrette è la visualizzazione di un maggior numero di emboli sottosegmentari^[52], mentre la presenza di deficit di perfusione sottosegmentari non dà mai una conclusione di forte probabilità alla scintigrafia. Queste EP non sono, quindi, probabilmente, indivi-

duate da una scintigrafia o da una TC monobarretta e non sono trattate. Ciò pone la questione dell'importanza clinica di queste EP sottosegmentarie diagnosticate alla TC multibarrette (cfr. supra)^[53].

Ecocardiografia cardiaca



L'ecografia cardiaca transtoracica è realizzata alla ricerca di segni di cuore polmonare acuto, spesso presenti quando più del 40% del letto vascolare polmonare è ostruito. L'ecocardiografia, in particolare transesofagea, può, inoltre, permettere una visualizzazione diretta di un trombo nelle cavità cardiache destre o nei tronchi dell'arteria polmonare. I criteri diagnostici ecografici di cuore polmonare acuto sono molteplici, non consensuali. Una dilatazione del ventricolo destro con un rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro superiore a 0,9 è il criterio più spesso citato.

Dal momento che la dilatazione del ventricolo destro è individuata solo nel 25% dei pazienti con EP, compresi quelli con trombi prossimali, la sua assenza non permette in nessun caso di affermare l'assenza di EP^[54]. Come l'ecografia venosa, l'ecografia cardiaca ha, dunque, solo un valore diagnostico positivo. Anche i segni di disfunzione del cuore destro non sono specifici e la grande difficoltà consiste nel conoscere il carattere acuto o antico dei segni osservati ed esisterebbe una grande variabilità interosservatore. Tuttavia, di fronte a un paziente che ha una forte probabilità clinica pretest di EP e che presenta un'instabilità emodinamica o dei segni di shock, l'ecografia cardiaca può essere di grande utilità:

- l'assenza di segni di sovraccarico o di disfunzione destra esclude l'EP come causa dell'instabilità emodinamica; in questo caso, l'ecografia cardiaca può essere utile nella diagnosi differenziale individuando un tamponamento, un infarto acuto del miocardio e un'ipovolemia;
- viceversa, la presenza di segni chiari di insufficienza ventricolare destra è altamente suggestiva di EP e può giustificare un trattamento aggressivo come la trombolisi, se lo stato emodinamico del paziente ostacola il suo trasporto per la realizzazione di un'angio-TC. Infine, l'ecografia cardiaca svolge un ruolo fondamentale nella stratificazione del rischio di mortalità a breve termine attribuita all'EP^[54] (cfr. infra).

■ Algoritmi diagnostici

Probabilità clinica e terapia di attesa

Oltre a guidare la strategia diagnostica, la probabilità clinica precisa l'indicazione a un trattamento anticoagulante di attesa, cioè a iniziare o meno un trattamento anticoagulante durante l'iter diagnostico prima che sia posta una diagnosi di certezza. Gli elementi presi in considerazione in questa decisione sono il rischio evolutivo di un'EP in assenza di trattamento e, viceversa, il rischio emorragico legato a un trattamento anticoagulante.

Così, quando la probabilità clinica è forte, un trattamento anticoagulante è consigliato senza indugi. Questo trattamento è sospeso se la diagnosi di EP è, infine, esclusa, ossia meno di una volta su tre in caso di forte probabilità clinica. Viceversa, quando la probabilità clinica è bassa, considerando che il 90% dei pazienti non ha un'EP, non è lecito iniziare un trattamento. Quando la probabilità clinica è intermedia, un trattamento è indicato se si rivela impossibile avere una conferma o una negazione diagnostica in un periodo di quattro ore^[55].

Sospetto di embolia polmonare in Pronto Soccorso e senza criteri di gravità

Le diverse condizioni o strategie che permettono di affermare o di escludere l'EP con una sicurezza sufficiente sono indicate nella Tabella 7^[54]. La Figura 3 costituisce un algoritmo validato in diversi grandi studi pragmatici con un elemento di sicurezza complementare, cioè la realizzazione di un'ecografia venosa quando la TC è negativa e la probabilità clinica è forte. Esso è applicabile alla maggioranza dei pazienti che si rivolgono al Pronto Soccorso. Noi insistiamo ancora sulla valutazione della probabilità clinica, che rappresenta la fase iniziale e indispensabile per

Tabella 7.

Criteri che permettono di confermare o di escludere l'embolia polmonare in funzione della probabilità clinica.

Probabilità clinica bassa		Probabilità clinica intermedia		Probabilità clinica alta	
EP esclusa	EP confermata	EP esclusa	EP confermata	EP esclusa	EP confermata
D-dimeri ^a negativi Scintigrafia normale TC multibarrette normale Scintigrafia indeterminata ed ecografia venosa prossimale negativa	TC positiva in prossimale Ecografia venosa prossimale positiva	D-dimeri ^b negativi Scintigrafia normale Scintigrafia indeterminata ed ecografia venosa prossimale negativa TC multibarrette normale	TC positiva Scintigrafia di forte probabilità Ecografia venosa prossimale positiva	Scintigrafia normale TC multibarrette (ed ecografia venosa?) normale	TC positiva Scintigrafia di forte probabilità Ecografia venosa prossimale positiva Ecografia cardiaca che mostra un cuore polmonare acuto

La probabilità clinica debole corrisponde a una prevalenza di embolia polmonare inferiore al 10%, la probabilità intermedia corrisponde a una prevalenza del 30-40% e la probabilità clinica forte a una prevalenza superiore al 60%.

^a Con una bassa probabilità clinica, un test di D-dimeri negativo permette di escludere la diagnosi qualunque sia la metodica di dosaggio.

^b Validato unicamente con i test di D-dimeri enzyme linked immunosorbent assay ed enzyme linked immunofluorescent assay.

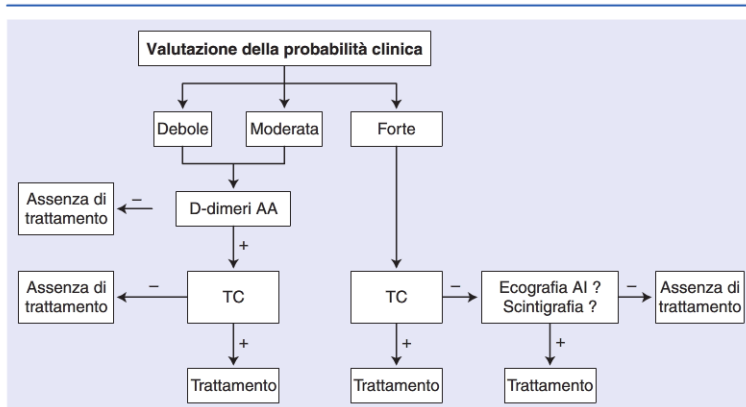


Figura 3. Algoritmo decisionale. Strategia diagnostica dell'embolia polmonare. RVN: rapporto di verosimiglianza negativo. D-dimeri AA: D-dimeri usati con la soglia di positività adattata all'età dopo 50 anni ($\text{età} \times 10$) e utilizzando una tecnica di dosaggio a elevato valore di esclusione ($\text{RVN} < 0,15$). Negli altri casi (laboratorio delocalizzato), il dosaggio dei D-dimeri deve essere realizzato unicamente se la probabilità clinica è bassa e con la soglia proposta dal fornitore; AI: arti inferiori.

l'interpretazione dei risultati degli esami diagnostici. Questa valutazione deve essere assolutamente fatta prima della realizzazione di ogni esame complementare («pretest»), per non essere influenzata dai risultati di quest'ultimo. La tappa successiva consiste in un dosaggio quantitativo dei D-dimeri con una metodica validata, ma è inutile e non attendibile, se la probabilità clinica pretest è forte. Viceversa, quando i D-dimeri sono negativi con una probabilità bassa (qualunque sia la tecnica di dosaggio) o intermedia (dosaggio quantitativo ad alta sensibilità), la diagnosi di EP può essere esclusa. Un valore soglia adattato all'età aumenta l'utilità di questo esame. Quando la probabilità clinica è forte o se i D-dimeri sono elevati, un'angio-TC toracica elicoidale è la tappa successiva. Se il risultato dell'angio-TC è negativo e il paziente aveva una probabilità clinica forte, è auspicabile la realizzazione di un'ecografia venosa, a maggior ragione se la realizzazione della TC non è ottimale, il che si rivela frequente in medicina d'urgenza. Una TVP segna un falso negativo della TC e il paziente deve essere anticoagulato. La scintigrafia polmonare è attualmente riservata alle controindicazioni della TC e, forse, nella donna giovane, in una politica di radioprotezione delle mammelle.

In linea generale, una discordanza tra la probabilità clinica e il risultato di un esame complementare deve sempre far discutere il risultato di quest'ultimo. Una seconda lettura è molto spesso necessaria per un esame realizzato e interpretato in una situazione di urgenza e, quando la qualità è giudicata insufficiente, l'esame deve essere ripetuto e/o il suo risultato deve essere confermato con un altro test^[47].

Sospetto di embolia polmonare grave

In presenza di segni di gravità (stato di shock, ipotensione, segni di insufficienza cardiaca destra), la probabilità clinica è spesso forte e il dosaggio dei D-dimeri è, allora, inutile, perfino pericoloso. La gravità clinica giustifica la ricerca di una diagnosi positiva

per l'instaurazione di una terapia adeguata e rapida, cosa che il dosaggio dei D-dimeri non può apportare. L'esame di elezione è l'angio-TC toracica. Quando il trasporto si rivela pericoloso o la TC non è rapidamente disponibile, è possibile confermare la diagnosi di EP al letto del paziente con un'ecocardiografia e/o un'ecografia venosa. L'evidenziazione di una trombosi venosa prossimale o di una dilatazione delle cavità destre in caso di probabilità clinica forte permette di confermare la diagnosi senza nessun altro esame e di iniziare un trattamento, anche fibrinolitico.

Particolarità del soggetto anziano

Il sospetto di EP della persona anziana ha diverse specificità legate a:

- un aumento della prevalenza della malattia tromboembolica venosa con l'età (la prevalenza dell'EP è dell'ordine del 40% nei pazienti in cui si sospetta un'EP che hanno più di 75 anni);
- un aumento fisiologico del tasso di D-dimeri, tanto che occorre eseguire il test in dieci pazienti in cui si sospetta un'EP per trovarne uno «negativo» ($< 500 \mu\text{g/l}$) che permetta di escludere la diagnosi;
- un aumento della prevalenza dell'insufficienza renale che può controindicare la realizzazione di un'angio-TC.

Per i D-dimeri, se la loro utilità è discussa negli anziani, questo non vale per la loro attendibilità, e il valore di esclusione di un tasso plasmatico inferiore a $500 \mu\text{g/l}$ con una metodica Elisa o affine permette di escludere la diagnosi senza nessun altro esame (per i pazienti che hanno una probabilità clinica bassa o moderata). Peraltro, Righini et al. hanno mostrato che l'utilizzo dei D-dimeri è «costo-efficace» fino agli 80 anni e che, oltre gli 80 anni, le strategie che includono i D-dimeri non erano mai più costose di quelle che li escludevano^[32]. L'utilizzo di un valore soglia adattato all'età è stato proposto negli ultimi tempi. Dopo i 50 anni, un dosaggio quantitativo inferiore all'età (anni) $\times 10$ permetterebbe

di escludere l'ipotesi di un'EP con un'affidabilità conservata e un'utilità aumentata rispetto a un valore fisso a 500 µg/l^[56,57]. Per esempio, un paziente di 72 anni avrebbe la sua soglia di positività dei D-dimeri aumentata a 720 µg/l e un risultato pari a 719 µg/l sarebbe considerato negativo. Questo sarebbe il caso per le tecniche Vidas®, Liatest® e MDA®. Questo atteggiamento è stato molto recentemente confermato nello studio multicentrico prospettico europeo ADJUST^[58].

In questo studio, i pazienti in cui si sospetta un'embolia polmonare con una probabilità clinica bassa o moderata ($n=2898$) hanno avuto un dosaggio di D-dimeri (con un test ad alta sensibilità) il cui risultato è stato interpretato sulla base della soglia di positività adattata all'età ($\text{età} \times 10$, per i pazienti di più di 50 anni). Così, oltre agli 817 pazienti (28,2%) che avevano un risultato negativo con la soglia classica ($<500 \mu\text{g/l}$), si è potuta escludere l'embolia polmonare senza nessun altro esame complementare in 337 pazienti supplementari (aumento assoluto dell'11,6%) grazie a questa nuova soglia di positività. Il tasso di eventi tromboembolici a tre mesi era rispettivamente, in questi due gruppi, dello 0,1% (IC 95%: 0-0,7) e dello 0,3% (IC 95%: 0,1-1,7), dimostrando la sicurezza dell'utilizzo di questa nuova soglia di positività adattata all'età. Il suo interesse è manifesto negli anziani di più di 75 anni, poiché il tasso di dosaggi «negativi» è passato dal 6,4% con la soglia classica al 29,7% con la soglia adattata all'età.

La prevalenza delle trombosi venose è più elevata nei soggetti anziani in cui si sospetta un'EP. Sembra, allora, logico iniziare le indagini radiologiche con un'ecografia venosa se il test è disponibile al letto del paziente realizzato dall'urgentista, a maggior ragione se il paziente ha dei segni clinici di trombosi, tanto più quando l'iniezione di un mezzo di contrasto iodato può essere più rischiosa. Viceversa, la scintigrafia è molto meno utile in quanto più spesso «non diagnostica» nei soggetti anziani^[59]. In assenza di insufficienza renale grave, l'angio-TC conserva, dunque, un ruolo centrale se l'ecografia venosa è normale.



Particolarità della donna gravida

Un disturbo respiratorio è frequente nelle donne gravide, con molteplici cause possibili, tra cui semplicemente lo stato gravidico, spesso responsabile di una dispnea da sforzo. Dal momento che la gravidanza rappresenta una situazione che favorisce le trombosi, un'EP è, allora, frequentemente sospettata, ma, in fin dei conti, è confermata in meno del 10% dei casi^[60]. I punteggi di probabilità clinica non si applicano alle donne gravide e questa valutazione deve, quindi, basarsi sul giudizio implicito del medico. I D-dimeri aumentano progressivamente durante la gravidanza. Tuttavia, il 50% delle pazienti ha dei D-dimeri inferiori a 500 µg/l prima della 20ª settimana e, ancora, il 25% tra esse tra la 20ª e la 42ª settimana^[58,61]. Inoltre, un risultato negativo conserva il suo valore di esclusione dell'embolia polmonare. Il loro interesse rimane, quindi, per non perdere una possibilità di risparmiare alla paziente gravida degli esami che ne causino l'irradiazione. In caso di sospetto di EP e di D-dimeri positivi, anche se la probabilità di scoprire una TVP è bassa, sembra logico iniziare con un'ecografia venosa, solo esame che non provoca un'irradiazione suscettibile di confermare la diagnosi. Quando l'ecografia non evidenzia alcuna TVP, è possibile ricorrere alla TC o alla scintigrafia. Una preferenza per la TC è menzionata nelle raccomandazioni, dovuta a un'irradiazione meno importante per il feto con la TC durante il primo e il secondo trimestre^[49,54].

Insufficienza respiratoria cronica ostruttiva e sospetto di embolia polmonare

L'incidenza dell'EP nel corso dell'insufficienza respiratoria cronica ostruttiva è oggetto di controversia, ma l'embolia non appare essere un fattore frequente di scompenso respiratorio nei malati che si rivolgono al Pronto Soccorso^[62]. La ricerca sistematica di un'EP non è, quindi, indicata se è ritrovata una spiegazione chiara dello scompenso, il più delle volte infettiva. Quando è sospettata un'EP, è preferibile privilegiare la TC, poiché le prestazioni della scintigrafia sono ridotte, con un tasso di esami non diagnostici particolarmente elevato.

Insufficienza renale e sospetto di embolia polmonare

Il rischio di aggravamento di un'insufficienza renale preesistente con la realizzazione di un'angio-TC toracica è debole ma reale, a maggior ragione nei pazienti che hanno altri fattori di rischio (diabete, ipoperfusione renale, mieloma con proteinuria, assunzione di farmaci nefrotossici, ecc.). Così, quando la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min valutata con la formula di Cockcroft e Gault e/o quando la creatinemia è superiore a 200 µmol/l, l'iniezione di mezzo di contrasto iodato è controindicata a priori^[63]. Nei pazienti che hanno dei D-dimeri positivi o una probabilità clinica forte, un'ecografia venosa è realizzata in prima linea alla ricerca di una TVP che, se è presente, segna l'embolia polmonare e la necessità di iniziare un'anticoagulazione. In assenza di TVP, l'iter diagnostico è proseguito con una scintigrafia. Se questa si rivela non diagnostica e la probabilità clinica è bassa, la diagnosi di EP è assai poco probabile e un trattamento anticoagulante non è giustificato. Se la probabilità clinica è forte, può essere proposta un'ecocardiografia e l'evidenza di un cuore polmonare acuto permette di confermare la diagnosi. Se la probabilità è intermedia o l'ecocardiografia è negativa, può essere iniziato un trattamento anticoagulante, con un controllo scintigrafico in un minimo di sette-dieci giorni. Un miglioramento scintigrafico senza nessun'altra spiegazione oltre al trattamento anticoagulante permette di confermare in maniera indiretta la diagnosi di EP. Viceversa, l'assenza di evoluzione rimette in causa questa diagnosi. In tutti i casi, se la funzione renale migliora, è realizzata un'angio-TC di preferenza rispetto a una scintigrafia di controllo.

Paziente ricoverato oppure operato di recente

I punteggi che permettono di stimare la probabilità clinica non si applicano, in genere, a questi pazienti e solo la valutazione empirica che si basa sul giudizio implicito del medico è valida. Il dosaggio dei D-dimeri è raramente utile e, anche in questo caso, le prestazioni della scintigrafia sono ridotte. La TC è, quindi, il più delle volte, l'esame chiave, senza ignorare l'eventuale interesse dell'ecografia venosa, a maggior ragione in presenza di segni di trombosi.

Nelle situazioni cliniche complesse e in linea generale occorre insistere sull'importanza di proseguire le indagini diagnostiche fino a ottenere uno dei criteri validati (Tabella 7). Un'indagine condotta in un centinaio di servizi di Pronto Soccorso in Francia ha mostrato che i criteri utilizzati in pratica per escludere o confermare l'EP erano conformi ai dati della letteratura solo in un caso su due. Quando la diagnosi era stata esclusa in base ad argomenti non validati, il rischio di insorgenza di un evento tromboembolico era sei volte più frequente di quando la diagnosi era stata rifiutata in base ad argomenti validati^[64]. Queste pratiche inadeguate erano particolarmente frequenti negli anziani, nei pazienti con un'insufficienza cardiaca, in una patologia respiratoria cronica, negli insufficienti renali e nelle donne gravide. Per adattarsi a queste situazioni particolari, sono interessanti degli strumenti computerizzati di aiuto alla decisione, soprattutto se sono disponibili dove e quando il medico ne ha necessità. Il software Suspected Pulmonary Embolism in Emergency Department ha dimostrato un miglioramento della qualità delle decisioni prese e una riduzione del numero di esami diagnostici realizzati^[65]. Questo strumento è disponibile gratuitamente sul sito www.thrombus.fr.

Conclusioni

Sospettare un'EP è una situazione complessa a cui l'urgentista deve costringersi quando si trova di fronte a una dispnea o a un dolore toracico non spiegati formalmente. La valutazione della probabilità clinica, empirica o con l'ausilio di un punteggio, rappresenta la fase iniziale indispensabile di questo iter. Un algoritmo basato sul dosaggio dei D-dimeri in caso di probabilità clinica

non forte e sull'angio-TC toracica permette di prendere una decisione affidabile per una grande percentuale di pazienti in cui si sospetta un'EP. Alcune situazioni particolari richiedono, comunque, delle pratiche specifiche. In questo quadro, l'utilizzo di uno strumento informatizzato di aiuto alla decisione ha dimostrato il suo interesse.

“Punti importanti

- La valutazione della probabilità clinica a priori (debole, intermedia, forte) rappresenta la fase iniziale fondamentale dell'iter diagnostico.
- Il giudizio implicito del medico è affidabile quanto i punteggi, mentre questi ultimi sono più riproducibili e più facilmente applicabili per i più giovani.
- Il dosaggio dei D-dimeri non deve essere realizzato, in quanto non affidabile in caso di probabilità clinica forte o nei pazienti sotto anticoagulante.
- Il dosaggio dei D-dimeri ha un'utilità clinica diminuita in alcune circostanze (pazienti anziani, oncologici, ricoverati, donne gravide, ecc.), ma resta utile se i risultati sono negativi.
- Il valore soglia dei D-dimeri adattato all'età ($\text{età} \times 10$ per paziente di più di 50 anni) aumenta l'utilità del test pur conservando la sua affidabilità negli anziani.
- In caso di sospetto di EP, un'angio-TC positiva o un'ecografia venosa che mostra una TVP prossimale permettono di confermare la diagnosi di EP.
- Un'angio-TC multibarrette negativa permette di escludere un'EP se la probabilità clinica non è forte o in associazione con un'ecografia venosa negativa prossimale, se la probabilità clinica è forte.
- In caso di forte sospetto di EP con instabilità emodinamica, l'esame di prima intenzione è rappresentato dall'angio-TC o dall'ecografia cardiaca o dall'ecografia venosa prossimale.
- Una discordanza tra la probabilità clinica pretest e il risultato di un esame deve sempre far discutere il risultato di quest'ultimo e portare a una rilettura.

Ringraziamenti: E. Coche, MD, PhD. Département d'imagerie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

A. Pasquet, MD, PhD. Pôle de Recherche Cardiovasculaire. Institut de Recherche Expérimentale et Clinique. Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Sébastien Wittebolle, centre audiovisuel (CAV) des Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique. www.centreaudiovisuel.be



■ Riferimenti bibliografici

- [1] West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007;**100**:763-9.
- [2] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:2457-64.
- [3] Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2011;**140**:509-18.
- [4] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;**1**:1309-12.
- [5] Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(suppl1):312-7.
- [6] Oddo C. *La médecine d'urgence, symptômes, diagnostic, traitement immédiat*. Paris: Octave Doin et fils; 1910.
- [7] Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:1244-6.
- [8] Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:1247-55.
- [9] Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005;**12**:587-93.
- [10] Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;**6**:772-80.
- [11] Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE, Naviaux NW, Haukoos JS. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008;**26**:181-5.
- [12] Dachs RJ, Kulkarni D, Higgins 3rd GL. The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria rule in a community hospital ED: a retrospective study of its potential utility. *Am J Emerg Med* 2011;**29**:1023-7.
- [13] Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. More on: clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:188-9 [author reply 90-1].
- [14] Hugli O, Righini M, Le Gal G, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:300-4.
- [15] Penalzoza A, Verschuren F, Dambrine S, Zech F, Thys F, Roy PM. Performance of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (the PERC rule) combined with low clinical probability in high prevalence population. *Thromb Res* 2012;**129**:e189-93.
- [16] Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003;**168**:183-94.
- [17] Richardson S, et al. The process of diagnosis. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*.
- [18] Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;**331**:259.
- [19] Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975;**293**:275.
- [20] 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.
- [21] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;**144**:165-71.
- [22] Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroy C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;**360**:1914-20.
- [23] The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;**263**:2753-9.
- [24] Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;**160**:512-6.
- [25] Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;**154**:709-18.
- [26] Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2004;**140**:589-602.
- [27] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:296-304.
- [28] Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;**6**:1059-71.
- [29] Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *Br Med J* 2009;**339**:b2990.
- [30] de Bastos M, de Bastos MR, Bogutchi T, Carneiro-Proietti AB, Rezende SM. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:2079-80.

- [31] Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009;**20**:441–6.
- [32] Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:1869–77.
- [33] Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;**95**:963–6.
- [34] Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;**91**:187–95.
- [35] Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;**18**:20–6.
- [36] Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;**185**:1228–33.
- [37] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2277–84.
- [38] Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;**298**:317–23.
- [39] (KDIGO) KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;(Suppl. 2):1–138.
- [40] Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;**5**:28–31.
- [41] Radiology ACo. Adverse event of iodinated contrast media administration. 2012.
- [42] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;**352**:1760–8.
- [43] van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;**295**:172–9.
- [44] Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;**371**:1343–52.
- [45] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;**354**:2317–27.
- [46] Mos IC, Douma RA, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Diagnostic safety of a structured algorithm with use of clinical decision rule. D-dimer and CT scan for clinically suspected recurrent pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;**9**(suppl2):304.
- [47] Penalzo A, Kline J, Verschuren F, Courtney DM, Zech F, Derrien B, et al. European and American suspected and confirmed pulmonary embolism populations: comparison and analysis. *J Thromb Haemost* 2012;**10**:375–81.
- [48] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Sloan D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;**353**:190–5.
- [49] Comité interdisciplinaire de recherche et de travail sur les agents de contraste en imagerie (CIRTACI). Produits de contraste et grossesse: [http://www.sfrnet.org/sitewebpub.nsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fc3e595c89221c1256fd0029508c/\\$FILE/Fiche_grossesse.pdf](http://www.sfrnet.org/sitewebpub.nsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fc3e595c89221c1256fd0029508c/$FILE/Fiche_grossesse.pdf); 2005.[updated version 1 - Avril 2005; cited 2007 1^{er} novembre].
- [50] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**298**:2743–53.
- [51] Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:1716–22.
- [52] Nijkeuter M, Kwakkel-van Erp JM, Kruip MJ, Sohne M, Buller HR, Leebeek FW, et al. Incidence of diagnosis of subsegmental pulmonary emboli using multidetector row and single-detector row computed tomography. *J Thromb Haemost* 2008;**6**:384–6.
- [53] Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen MJ, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:724–31.
- [54] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;**29**:2276–315.
- [55] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(suppl2):e419S–94S.
- [56] Douma RA, Le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Br Med J* 2010;**340**:c1475.
- [57] Penalzo A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, LEG G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;**10**:1291–6.
- [58] Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:268–71.
- [59] 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.
- [60] Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1170–5.
- [61] Chablot P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;**115**:150–2.
- [62] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007;**62**:121–5.
- [63] Société Française de Radiologie. Fiches cliniques de recommandations. http://eassacordopagesperso-orange.fr/SFROPRI/rein_iodepdf.
- [64] Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;**144**:157–64.
- [65] Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, Legall C, Armand-Perroux A, Martino L, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**151**:677–86.

A. Penalzo, MD, PhD (andrea.penalzo@uclouvain.be).

N. Delvaux, MD.

Service des urgences, Cliniques universitaires St-Luc, Université Catholique de Louvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique.

P.-M. Roy, MD, PhD.

Département de médecine d'urgence, CHU Angers, L'UNAM Université, Faculté de médecine d'Angers, e-VASion, 4 Rue Larrey, 49100 Angers, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Penalzo A, Delvaux N, Roy PM. Embolia polmonare: dal sospetto clinico alla decisione diagnostica. *EMC - Urgenze* 2015;**19**(1):1-11 [Articolo I – 24-113-C-15].

Disponibile su www.em-consulte.com/it

