

Angioplastica polmonare: una possibilità promettente nella CTEPH inoperabile

A cura di Leonardo Misuraca, Elisabetta De Tommasi, Andrea Garascia, Egidio Imbalzano, Sergio Caravita, Iolanda Enea, Maria Teresa Manes, Claudio Picariello, Marco Vatrano

Qualche giorno fa, mentre passavo distrattamente in rassegna le principali riviste scientifiche, mi sono imbattuto in un lavoro pubblicato a febbraio su Eurointervention, del gruppo dell'Università di Vienna [1]. L'articolo è un "semplice" report di un caso di angioplastica polmonare (che d'ora in poi chiameremo "BPA", **B**alloon **P**ulmonary **A**ngioplasty), corredato di immagini di tomografia a coerenza ottica ("OCT", **O**ptical **C**oherence **T**omography). Per i non addetti ai lavori, l'OCT è una metodica di *imaging* intravascolare che prevede l'utilizzo di un fascio di radiazioni luminose vicino alla frequenza degli infrarossi, che consente una eccellente visualizzazione dell'interfaccia lume/parete vasale. Il lavoro appena citato, nella sua semplicità, enuncia 2 principi pesanti come macigni.

- 1) "CTEPH is a disease of the lumen rather than a disease of the vessel wall".
- 2) "Breaking webs without dissection of the media is the principle of BPA".

Esattamente l'opposto di ciò che accade nell'angioplastica coronarica. In quest'ultima, l'obiettivo è schiacciare la placca, risultante da iperplasia e infiammazione della media, contro la parete del vaso, distribuendola su una superficie più ampia. Il vaso viene spesso disseccato intenzionalmente con gonfiaggi aggressivi, che consentono l'impianto adeguato dello stent. La violenza (necessaria) che si esercita sulla media di una coronaria innesca una serie di meccanismi cellulari che, ripercuotendosi sull'intima, possono poi portare alla restenosi. Nelle arterie polmonari, invece, la restenosi sembra essere assente. L'obiettivo della BPA è dunque quello di liberare il lume dall'ingombro fornito da quelle bizzarre lesioni sepimentate chiamate "webs" (reti), senza disseccare la media.

Ora, dopo queste considerazioni fisiopatologiche, vediamo un po' più nel dettaglio che cos'è la BPA e in quale gruppo di pazienti sta espandendosi. La patologia in oggetto è l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica, per la quale il gold standard terapeutico è l'intervento di tromboendarterectomia polmonare (PEA, Pulmonary EndArterectomy), eseguita in pochi centri cardiocirurgici dedicati.

La BPA trova spazio in caso di malattia dei rami periferici (segmentari e subsegmentari), in cui l'opzione chirurgica può non essere praticabile. Il principio è semplice, sovrapponibile a quello dell'angioplastica coronarica: dilatare con un palloncino un segmento stenotico. Il livello di raccomandazione nelle linee guida ESC [2] è, ad oggi, debole (IIb, C). Da notare come il livello di evidenza, sia per PEA che per BPA, sia uguale, ossia C: riprova del fatto che la terapia della CTEPH è appannaggio di pochi centri iperspecializzati.

La tecnica pone difficoltà procedurali e decisionali notevoli:

- 1) l'albero arterioso polmonare è estremamente ramificato, per cui la localizzazione di una lesione "target" richiede l'integrazione dell'angiografia invasiva superselettiva con la TAC ricostruita in 3D;
- 2) è cruciale una valutazione accurata del calibro vasale: l'occhio spesso inganna, per cui ecografia intravascolare e OCT devono essere presenti in sala;
- 3) si sta diffondendo l'utilizzo di una guida di pressione per determinare la significatività funzionale dei segmenti stenotici, con aumentata accuratezza del trattamento;
- 4) l'utilizzo di palloni sovradimensionati può causare rottura dell'arteria con conseguente emottisi;
- 5) stent: nell'interventistica coronarica hanno drammaticamente incrementato "safety" ed "efficacy" procedurale, consentendo di fronteggiare positivamente gran parte delle dissezioni e rotture coronariche; ebbene, nel circolo polmonare l'impianto di stent, sia in elezione che in situazioni "bailout", si limita a casi aneddotici;
- 6) edema da riperfusione: il ripristino del flusso dopo BPA in un segmento polmonare ipoperfuso causa invariabilmente edema da riperfusione di grado variabile (da puro reperto strumentale a evento catastrofico); nel corso degli anni è stato introdotto un approccio a più sedute, con dilatazione di 1, massimo 2 segmenti per seduta, riducendo drasticamente l'incidenza di edema da riperfusione clinicamente evidente;
- 7) collaborazione: il soggetto deve "sorbirsi" da sveglia una media di 176 ± 46 minuti/sessione [3], durante i quali il medico chiede di inspirare e di espirare a comando in base alle necessità procedurali; non è facile;
- 8) mezzo di contrasto somministrato e irradiazione del torace: rispettivamente 192 ± 52 cc con 79 ± 25 minuti di scopia/sessione [3].

A questo punto, appurato che la tecnica non è delle più semplici, e che le competenze richieste sono ultraspecialistiche, vale la pena spendere energie in direzione BPA? Il livello di evidenza è "C" nelle ultime linee guida. Non sono ancora stati pubblicati studi randomizzati di confronto con terapia farmacologica. Solo consenso di esperti e registri. Le casistiche attuali, però, sono convincenti. Nella casistica di *Aoki* [3], 84 pazienti sono stati sottoposti a un "ciclo" completo di BPA (3-6 sessioni/paziente) e seguiti fino a 5 anni di follow up, sia clinicamente che con cateterismo. A 6 mesi dall'ultima sessione, PAPm (pressione arteriosa polmonare media), RVP (resistenze vascolari polmonari) e BNP si riducono significativamente, si dimezza il numero di pazienti in ossigenoterapia e aumenta la capacità di esercizio. I pazienti che hanno completato il ciclo di BPA (92%) mostrano sopravvivenza a 5 anni significativamente superiore (98.4% vs. 77.5% , $p < 0,01$) rispetto a una coorte storica di controllo, costituita soggetti affetti da CTEPH non candidabili a PEA né sottoposti a BPA. Il tasso di complicanze è accettabile: su 424 sessioni e più di 1500 lesioni trattate, nel 7% dei casi si è avuta dissezione di rami arteriosi polmonari, nel 14 % emottisi; non si è verificato nessun decesso periprocedurale. Brenot e collaboratori [4] confermano, in un gruppo dalle dimensioni ragguardevoli (184 pazienti, più di 1000 sessioni di BPA) l'effetto favorevole dell'angioplastica su capacità di esercizio e parametri emodinamici, con sopravvivenza pari al 95 % a 3 anni.

È estremamente promettente il fatto che alcuni parametri emodinamici (RVP e PAPm) si mantengano praticamente normalizzati, rispetto ai valori basali, fino a 5 anni di follow-up [5]. La spiegazione potrebbe (sottolineo, potrebbe) risiedere nel fatto che la restenosi del vaso polmonare

dilatato è praticamente inesistente. L'indice cardiaco, invece, dopo un periodo piuttosto lungo di miglioramento, tende a peggiorare nuovamente, indice del fatto che la CTEPH non è solo una patologia delle arterie polmonari, ma coinvolge l'intero sistema cuore destro + arterie polmonari fino ai vasi più periferici, sui quali è impossibile intervenire meccanicamente.

Ad oggi, il dato consolidato è che il miglioramento dei parametri emodinamici con BPA è drammatico e duraturo nel tempo. La ricerca nel settore necessita a questo punto di arricchirsi con: 1) studi randomizzati di confronto tra terapia medica e BPA; 2) un registro prospettico ampio, multicentrico e internazionale. Per quanto riguarda il punto 1, siamo in attesa dei dati del "RACE", studio randomizzato di matrice francese, di confronto tra BPA e Riociguat, il cui endpoint primario è l'entità della riduzione delle PVR a 26 settimane dall'arruolamento. I dati del registro internazionale, invece, sono attesi per il 2022. È molto probabile che entrambi gli studi consolideranno la credibilità dell'angioplastica polmonare come opzione di trattamento nella CTEPH inoperabile.

Bibliografia

1. Räber L, Ueki Y, Lang IM. Balloon Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *EuroIntervention*. 2019 Feb 26. pii: EIJ-D-18-01212. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01212. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30808613.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group . 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
3. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur Heart J*. 2017 Nov 7;38(42):3152-3159. doi:10.1093/eurheartj/ehx530.
4. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Alonso CG, Gerardin B, Mussot S, Mercier O, Fabre D, Parent F, Jevnikar M, Montani D, Savale L, Sitbon O, Fadel E, Humbert M, Simonneau G. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Apr 25
5. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):2030-2032.