

 AO S. Croce e Carle Cuneo	PROTOCOLLO OPERATIVO PO_{RDG}_004 <i>Trattamento endovascolare di malformazioni artero-venose polmonari in pazienti con malattia di Rendu-Osler-Weber</i>	Data prima emissione: 25/09/2020 Data ultima revisione: 25/09/2020 Revisione n. 00
---	--	---

1. INTRODUZIONE

La **teleangiectasia emorragica ereditaria** (hereditary hemorrhagic telangiectasia, **HHT**), anche nota come malattia di Rendu-Osler-Weber (dal nome dei primi autori che a cavallo tra XIX e XX secolo ne identificarono il quadro clinico), è una malattia rara con una prevalenza stimata nella popolazione generale di circa 10–20 affetti per 100000 abitanti, con differente distribuzione nelle diverse razze ed etnie. Le famiglie attualmente riconosciute e studiate in Italia dalla Fondazione Italiana HHT Onlus “Onilde Carini” (www.hht.it) sono circa 130. I meccanismi patogenetici, tuttora poco chiari, depongono a favore di mutazioni genetiche interferenti con l’angiogenesi e i relativi meccanismi di controllo. L’incidenza delle malformazioni artero-venose (MAV) varia a seconda della specifica mutazione genetica: sono state identificate alterazioni sui cromosomi 9 e 12, che però non sono patognomoniche di malattia, con differenti percentuali di penetranza. La diagnosi di HHT è agevole in presenza della triade classica di presentazione della malattia: epistassi (nel 50% dei casi insorta già nell’infanzia/adolescenza), teleangiectasie cutanee (ad insorgenza più tardiva) e anamnesi familiare positiva per ereditarietà. Reperti accessori, ma non per questo meno significativi, sono le malformazioni vascolari viscerali, specie a livello polmonare, gastrico, duodenale ed epatico [6]. Dal punto di vista istologico si tratta di malformazioni artero-venose (MAV), ectasie dei vasi terminali, ovvero dilatazioni di capillari e venule con assottigliamento delle pareti, le quali diventano fragili e tendono facilmente alla rottura. Nel caso in cui il paziente non presenti la triade classica, sono stati elaborati dalla Scientific Advisory Board of the HHT Foundation International Inc. ulteriori criteri di diagnosi clinica (Criteri di Curaçao).

L’incidenza di **MAV polmonari** (pulmonary artero-venous malformations, PAVM) è variabile dal 15% al 33% con più frequente localizzazione ai lobi inferiori. In molti pazienti la malformazione rimane misconosciuta perché asintomatica. Tuttavia, le lesioni polmonari meritano di essere indagate anche se asintomatiche, in considerazione del rischio di sviluppare fenomeni di ipossia e/o embolie paradosse, con conseguente ictus ischemico, in pazienti in giovane età. Macroscopicamente si distinguono due tipologie di PAVM. Nel primo tipo, esse interessano le piccole arteriole periferiche e le venule; ne risultano piccole teleangiectasie, che per lo più rimangono tali e che non causano alterazioni emodinamiche e funzionali del piccolo circolo. Le aree teleangiectasiche, di regola multiple e numerosissime, appaiono come focolai di colorito rossastro, simili a petecchie, in genere più larghi e più numerosi nelle regioni sottopleuriche. Nelle PAVM di secondo tipo, le anastomosi interessano sempre grosse arterie e vene, sicché lo shunt destro-sinistro è di notevoli proporzioni. Ne derivano complessi vascolari sacciformi plurilocali di varie dimensioni e di colorito bluastrò. Un’importante quantità di sangue venoso passa direttamente nei rami delle vene polmonari, senza subire scambi gassosi. Ne conseguono iposaturazione arteriosa di ossigeno, cianosi, dispnea, iperglobulia, ippocratismo digitale, manifestazioni emorragiche ed emottisi. Istologicamente, le fistole polmonari sono composte da spazi cavernosi ripieni di sangue, strettamente addossati tra loro; la parete è costituita da uno strato intinale ispessito su una sottile lamina elastica. Ispessimenti intimali fibrosclerotici, infiltrazioni lipidiche e talora calcificazioni sono di frequente osservazione a carico dei vasi afferenti. Anche la parete della vena efferente può presentare ispessimenti e depositi calcarei. La conferma definitiva della loro presenza può essere ottenuta mediante Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto, che dimostra la presenza e l’anatomia della PAVM. L’indagine TC è significativamente più sensibile nel rilievo di lesioni artero-venose polmonari rispetto alle procedure angiografiche (98% vs 60%). L’angiografia, metodica altamente invasiva, viene impiegata quando si prospetta un contemporaneo trattamento correttivo mediante embolizzazione.

Il **trattamento delle PAVM** deve essere preso in considerazione per tutte quelle lesioni con arteria afferente di calibro superiore a 2-3 mm. L’approccio chirurgico è stato l’unico trattamento possibile fino al 1978, anno in cui Taylor et al. eseguirono la prima embolizzazione percutanea. Oggi il trattamento di scelta è l’approccio radiologico endovascolare

 AO S. Croce e Carle Cuneo	PROTOCOLLO OPERATIVO PO_{RDG}_004 <i>Trattamento endovascolare di malformazioni artero-venose polmonari in pazienti con malattia di Rendu-Osler-Weber</i>	Data prima emissione: 25/09/2020 Data ultima revisione: 25/09/2020 Revisione n. 00
--	--	---

mininvasivo. Tale trattamento viene attualmente offerto in pochi centri di Radiologia Interventistica in Europa, tra cui la SS di **Radiologia Interventistica dell'Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo** rappresenta una delle due strutture di riferimento in Italia. Fino ad oggi presso il nostro centro sono stati trattati **120 pazienti per un numero complessivo di 415 PAVM**, rappresentando la casistica più ampia a livello nazionale ed una delle maggiori in Europa. Tale attività necessita in questo frangente in cui è stato inevitabile una riduzione dei posti letto, di essere supportata ed implementata attraverso il presente protocollo operativo, anche in considerazione della giovane età dei pazienti che risultano a rischio di sviluppare complicanze invalidanti e/o mortali, in assenza di adeguato trattamento.

2. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il protocollo si applica a pazienti con HHT diagnosticata presso i Centri di Riferimento Nazionali (Ospedale Maggiore di Crema e/o Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia) affetti da PAVM di diametro superiore a 3 mm, in cui si indicato trattamento di embolizzazione trans arteriosa presso la SS di Radiologia Interventistica, previo ricovero presso reparto di degenza di Area Medica.

3. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

3.1 Selezione del paziente

I pazienti vengono indicati a trattamento di embolizzazione trans arteriosa, previa valutazione collegiale con i colleghi dei Centri di Riferimento per HHT (Ospedale Maggiore di Crema e/o Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia), i colleghi della Radiologia Interventistica ed i colleghi del reparto di degenza di Area Medica, valutando:

- anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio;
- sede, dimensioni e anatomia della PAVM sulla base dello studio angio-TC.
- assenza di controindicazioni

3.1.1 Controindicazioni alla procedura

- gravidanza
- insufficienza renale cronica (GFR<30 ml/min)
- coagulopatie severe
- allergia severa al mezzo di contrasto iodato
- gravi patologie cardio-polmonari
- stato febbrile
- comorbidità severe di tipo infettivo, oncologico, cardiopolmonare
- diniego o incapacità a fornire consenso informato scritto
- mav con arteria afferente < 3 mm.

3.2 Ricovero

I pazienti verranno ricoverati presso il reparto di degenza (Area Medica) il giorno antecedente la procedura.

3.2.2 Accertamenti da eseguire prima della procedura

- Esame emocromocitometrico
- Coagulazione completa
- ECG

 AO S. Croce e Carle Cuneo	PROTOCOLLO OPERATIVO PO_{RDG}_004 <i>Trattamento endovascolare di malformazioni artero-venose polmonari in pazienti con malattia di Rendu-Osler-Weber</i>	Data prima emissione: 25/09/2020 Data ultima revisione: 25/09/2020 Revisione n. 00
--	--	---

- RX-torace
- Consulenza anestesiológica

3.2.3 Consenso informato

Un medico della SS di Radiologia Interventistica provvederà a raccogliere il consenso informato il giorno del ricovero, presentando la modalità procedurale, rischi, benefici, alternative terapeutiche.

3.3 Trattamento

La procedura di embolizzazione viene eseguita in sala angiografica con:

- Paziente digiuno da almeno 6 ore
- Assistenza anestesiológica con blanda sedazione
- Monitoraggio continuo dei parametri vitali
- Sterilizzazione accesso inguinale (destro o sinistro)

3.3.1 Step procedurali

- Accesso percutaneo eco-guidato della vena femorale con introduttore valvolato 6-8F
- Somministrazione di eparina sodica EV durante la procedura
- Cateterismo dell'arteria polmonare con apposito catetere ed esecuzione di studio angiografico delle arterie polmonari
- Cateterismo superselettivo della PAVM mediante microcatetere coassiale 3F
- Embolizzazione mediante spirali metalliche amagnetiche e/o occlusori vascolari, di calibro adeguato
- Controllo angiografico finale per verificare la occlusione della PAVM
- Rimozione dei cateteri e dell'introduttore valvolato ed emostasi della sede di accesso mediante compressione manuale e bendaggio.

3.4 Dimissione e Follow-up

Il giorno della procedura e per 7 giorni il paziente deve eseguire copertura antibiotica a largo spettro (farmaco a scelta da parte del reparto di degenza)

In assenza di complicazioni il paziente verrà dimesso il giorno dopo la procedura (ricovero complessivo minimo di 3 giorni).

Il follow-up clinico e strumentale verrà proseguito del centro specialistico inviante il paziente secondo le modalità previste.

3.5 Possibili complicanze

Le complicanze maggiori sono:

- attacco ischemico transitorio;
- stroke ischemico e/o emorragico;
- tromboembolia polmonare.

Le complicanze minori sono

- ematoma nel sito di puntura;
- dolore toracico persistente per alcuni giorni specie nelle MAV subpleuriche.

 AO S. Croce e Carle Cuneo	PROTOCOLLO OPERATIVO PO_{RDG}_004 <i>Trattamento endovascolare di malformazioni</i> <i>artero-venose polmonari in pazienti con</i> <i>malattia di Rendu-Osler-Weber</i>	Data prima emissione: 25/09/2020 Data ultima revisione: 25/09/2020 Revisione n. 00
---	--	---

4. BIBLIOGRAFIA

1. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax 2008;63:259-66. 10.1136/thx.2007.087452
2. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol 2006;17:35-44; quiz 5. 10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6
3. Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, et al. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. Chest 2008;133:653-61. 10.1378/chest.07-1949
4. Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, et al. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. Chest 2007;132:18-23. 10.1378/chest.06-2356
5. Ference BA, Shannon TM, White RI, Jr, et al. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest 1994;106:1387-90. 10.1378/chest.106.5.1387
6. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. Chest 2000;117:31-8. 10.1378/chest.117.1.31
7. Rosenblatt M. Pulmonary arteriovenous malformations: What size should be treated to prevent embolic stroke? Radiology 1992;185:134.
8. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. Neurology 2000;55:959-64. 10.1212/WNL.55.7.959
9. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87. 10.1136/jmg.2009.069013
10. Trerotola SO, Pyeritz RE. PAVM embolization: an update. AJR Am J Roentgenol 2010;195:837-45. 10.2214/AJR.10.5230
11. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. Radiology 2006;239:576-85. 10.1148/radiol.2391050333
12. White RI, Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. Radiology 1988;169:663-9. 10.1148/radiology.169.3.3186989
13. Hayashi S, Baba Y, Senokuchi T, et al. Efficacy of venous sac embolization for pulmonary arteriovenous malformations: comparison with feeding artery embolization. J Vasc Interv Radiol 2012;23:1566-77; quiz p. 1581.
14. Greben CR, Setton A, Putterman D, et al. Pulmonary arteriovenous malformation embolization: how we do it. Tech Vasc Interv Radiol 2013;16:39-44. 10.1053/j.tvir.2013.01.005
15. Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, et al. Amplatzer Vascular Plugs Versus Coils for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Cardiovasc Interv Radiol 2016;39:1110-4. 10.1007/s00270-016-1357-7

 AO S. Croce e Carle Cuneo	PROTOCOLLO OPERATIVO PO_{RDG}_004 <i>Trattamento endovascolare di malformazioni</i> <i>artero-venose polmonari in pazienti con</i> <i>malattia di Rendu-Osler-Weber</i>	Data prima emissione: 25/09/2020 Data ultima revisione: 25/09/2020 Revisione n. 00
--	--	---

16. Trerotola SO, Pyeritz RE. Does use of coils in addition to amplatzer vascular plugs prevent recanalization? AJR Am J Roentgenol 2010;195:766-71. 10.2214/AJR.09.3953
17. Fidelman N, Gordon RL, Bloom AI, et al. Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after successful embolotherapy with vascular plugs. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1246-50. 10.1016/j.jvir.2008.05.001
18. Conrad MB, Ishaque BM, Surman AM, et al. Intraprocedural Safety and Technical Success of the MVP Micro Vascular Plug for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol 2015;26:1735-9. 10.1016/j.jvir.2015.08.005
19. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. Postgrad Med J 2002;78:191-7. 10.1136/pmj.78.918.191
20. Milic A, Chan RP, Cohen JH, et al. Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after embolotherapy. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1675-83. 10.1097/01.RVI.0000182163.25493.BB
21. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, et al. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. Radiology 2013;269:919-26. 10.1148/radiol.13122153
22. Trerotola SO, Pyeritz RE, Bernhardt BA. Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. J Vasc Interv Radiol 2009;20:1287-91. 10.1016/j.jvir.2009.06.026
23. Gupta P, Mordin C, Curtis J, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. AJR Am J Roentgenol 2002;179:347-55. 10.2214/ajr.179.2.1790347
24. Mager JJ, Overtoom TT, Blauw H, et al. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. J Vasc Interv Radiol 2004;15:451-6. 10.1097/01.RVI.0000126811.05229.B6
25. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, et al. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. Chest 2003;123:351-8. 10.1378/chest.123.2.351

5. ELENCO DI DISTRIBUZIONE

- DIREZIONE GENERALE;
- SC RADIODIAGNOSTICA;
- SC MEDICINA INTERNA;
- SC PNEUMOLOGIA;
- SC ANESTESIA E RIANIMAZIONE;
- SC CHIRURGICA TORACICA.

Il documento viene reso disponibile alle parti interessate attraverso pubblicazione sul sito web dell'Azienda.