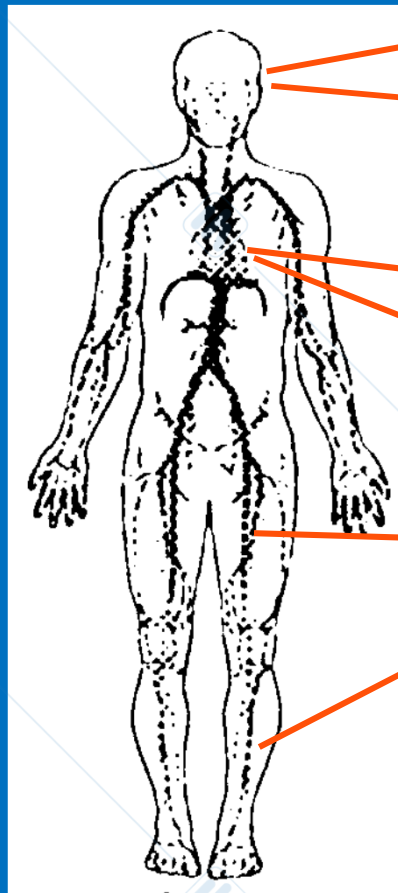


Quadri clinici di aterotrombosi



TIA

Stroke ischemico

Angina pectoris

IMA

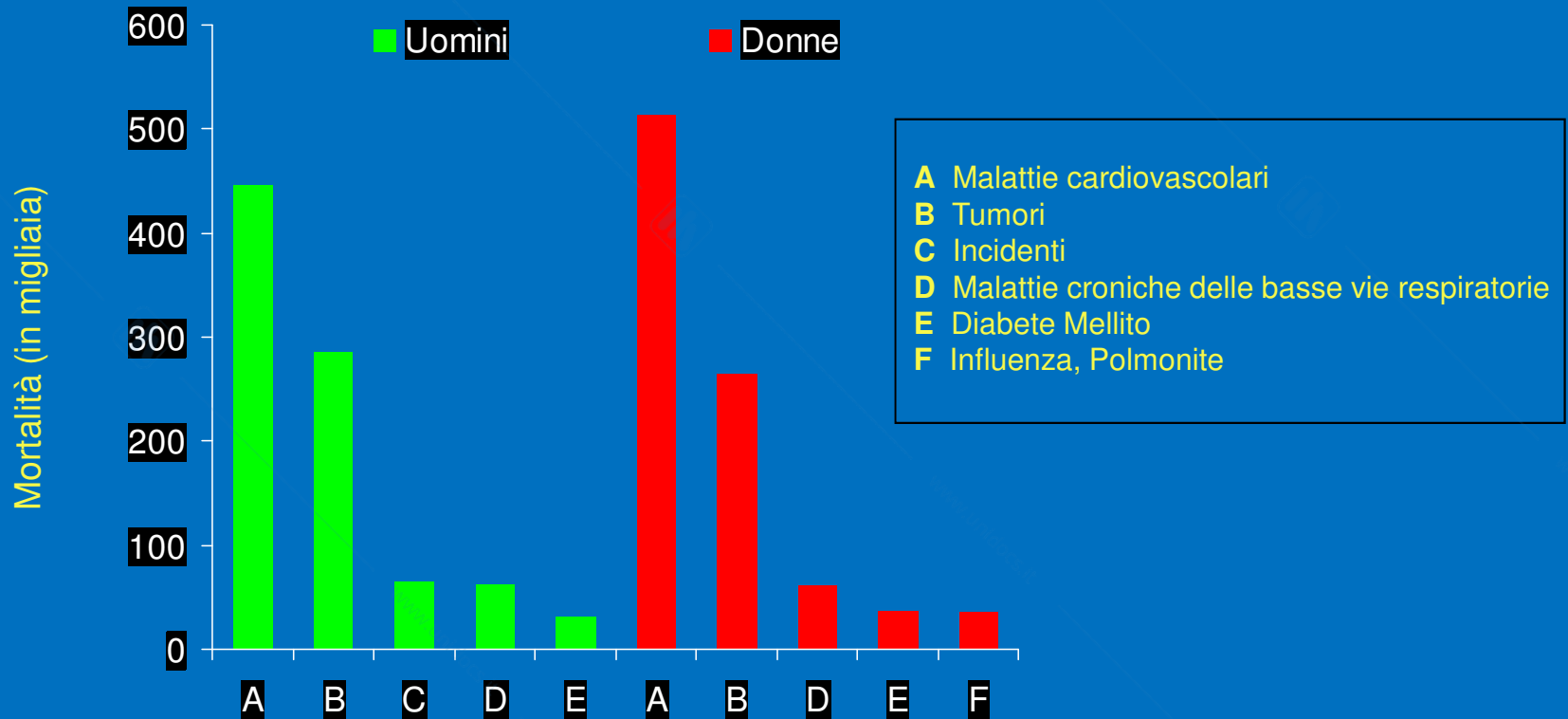
Claudicatio

**Ischemia critica, dolore a riposo,
gangrena, necrosi**

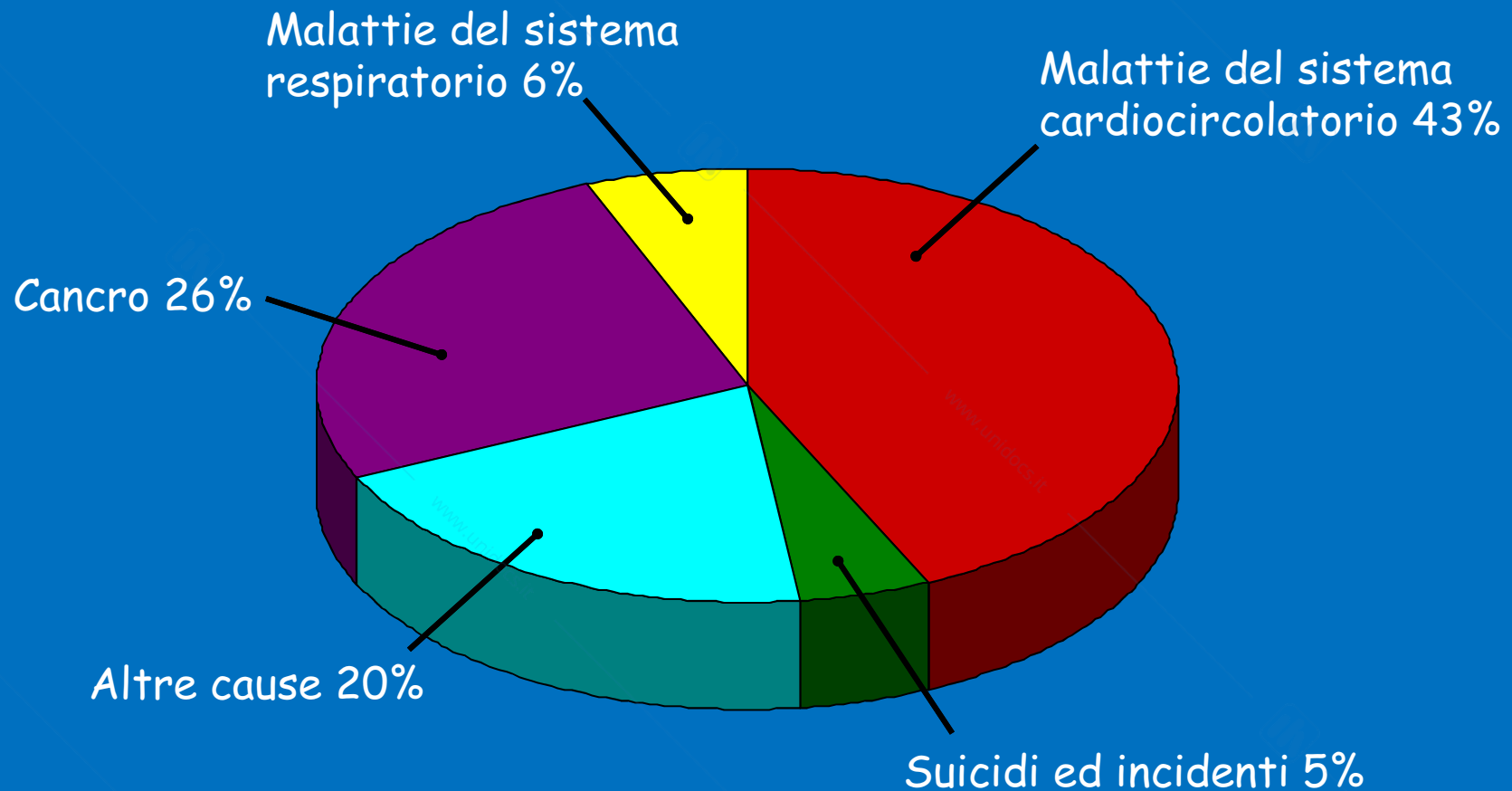
Morte

Improvvisa

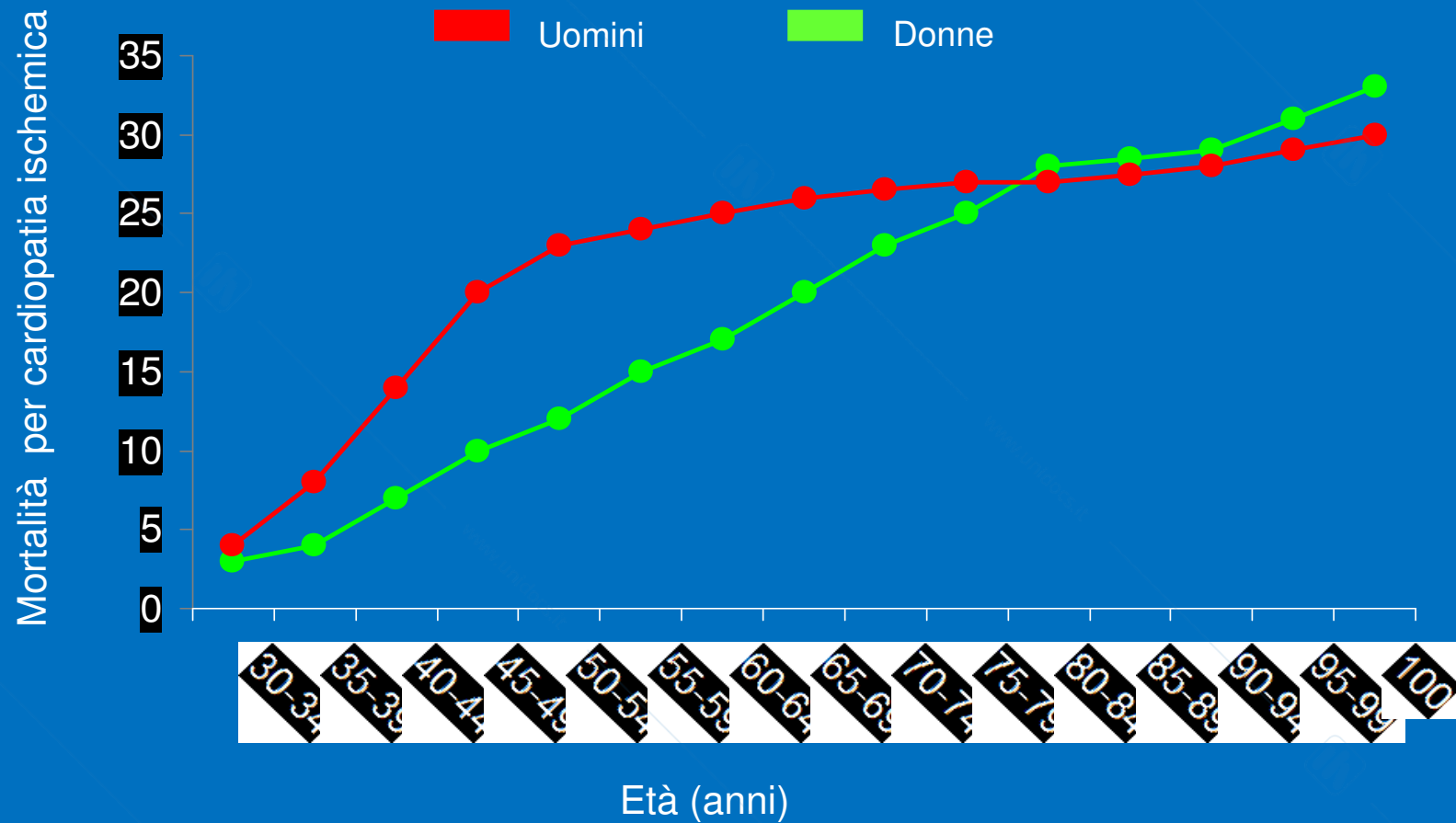
Principali cause di morte negli Stati Uniti



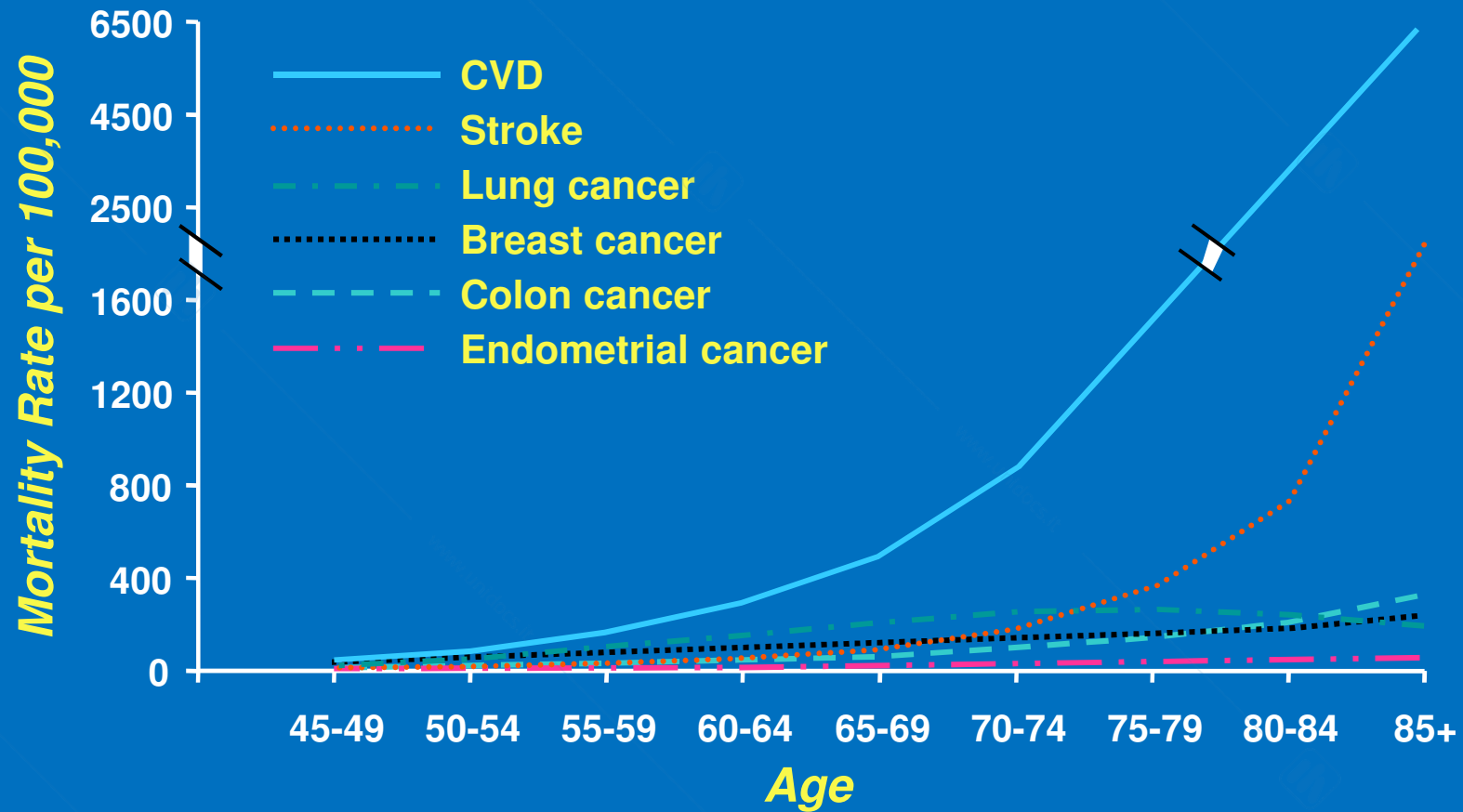
Dati di Mortalità: Unione Europea



Mortalità per cardiopatia ischemica nella popolazione generale, in base all'età e al sesso



Cause di morte nella donna

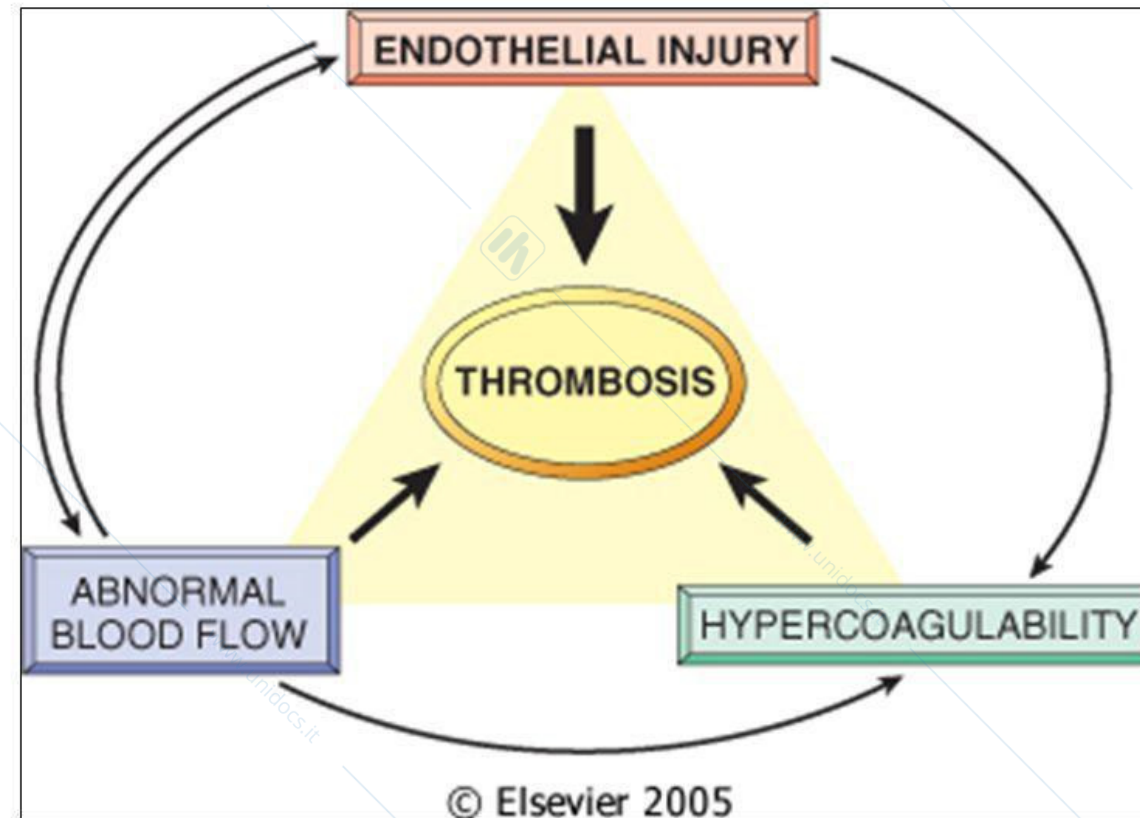


Trombosi

- **Formazione di un coagulo di sangue entro un lume vasale**
- Si manifesta quando i sistemi antitrombotici falliscono nell'equilibrare i processi pro-trombotici
- **Significato clinico del trombo:**
 - diminuisce o ostacola il flusso provocando **danno ischemico** a tessuti o organi
 - può **staccarsi** dalla parete e frammentarsi formando **emboli**

La triade di Virchow

edition



La triade della trombosi di Virchow. L'integrità endoteliale è il fattore più importante. Danni alle cellule endoteliali influenzano il flusso sanguigno locale e la coagulazione. Un flusso anormale può a sua volta causare un danno all'endotelio. Gli elementi della triade possono agire in modo indipendente o combinarsi per causare la formazione di un trombo (coagulo di sangue all'interno dei vasi sanguigni)

Lesione endoteliale

Frequente, da sola può provocare trombosi;
si può verificare nei seguenti casi:

- placche ulcerate nell'aterosclerosi avanzata
- microtraumi dovuti a stress emodinamico nell'ipertensione
- lesioni da agenti chimici esogeni (fumo di sigaretta)
- lesioni da agenti chimici endogeni (LDL e ox-LDL)
- valvole venose colpite da malattie infiammatorie
- protesi valvolari
- infarto del miocardio che provoca danno anche a livello dell'endocardio

Alterazioni del flusso sanguigno

- **turbolenza** causata da placche ateromasiche o da aneurismi, responsabile principalmente della trombosi arteriosa
- **stasi** che si crea per es. nelle vene varicose, responsabile della trombosi venosa

provocano:

- distruzione del flusso laminare e facilitata adesione piastrinica all'endotelio
- mancata diluizione dei fattori della coagulazione
- danno all'endotelio

Condizioni genetiche di ipercoagulabilità

- **Carenza di Antitrombina III (AT-III):** malattia AD con alterazioni quantitative o qualitative dell'AT-III.
- **Carenze di proteina C o proteina S**
- **Resistenza alla proteina C attiva (APC)-fattore V di Leiden:** malattia AR, presente fino al 65% dei pazienti con trombosi venosa. Mutazione del gene per il fattore V che risulta resistente alla proteolisi da parte della proteina C.

Le forme genetiche si presentano con:

1. Aumentato rischio di trombosi venosa
2. Comparsa in giovane età
3. Ricorrenza
4. Storia familiare di episodi trombotici



Condizioni acquisite di ipercoagulabilità

- **Incremento del fibrinogeno**
- **Difetti della fibrinolisi (es. incremento del PAI)**
- **Trombocitosi/Piastrinosi (es. policitemia vera, forme tumorali o sindromi paraneoplastiche)**
- **Stati di ipercoagulabilità associati a tumori (es. rilascio di TF) (sindrome di Trousseau o tromboflebite recidivante migrante)**

Trombogenesi

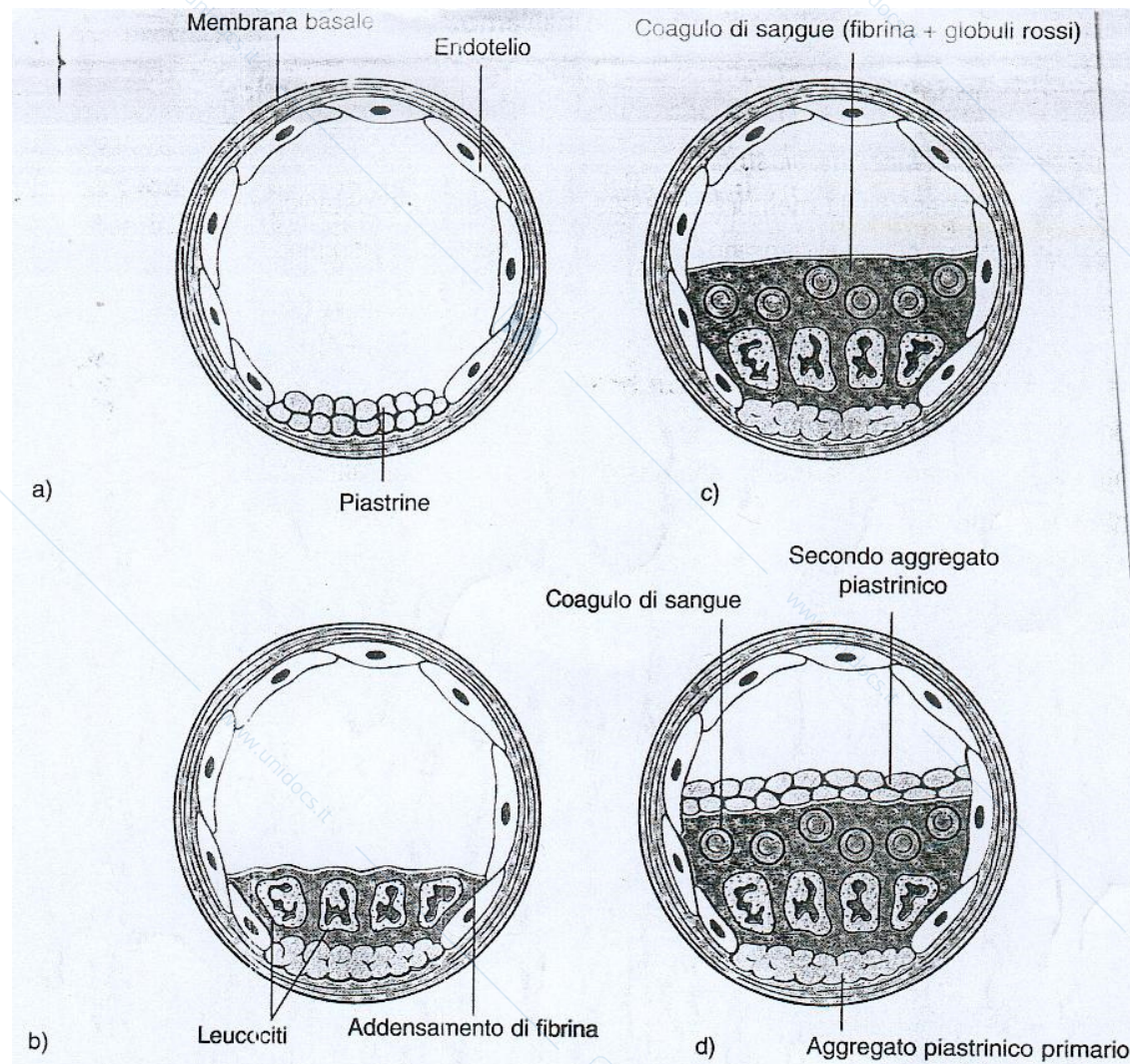
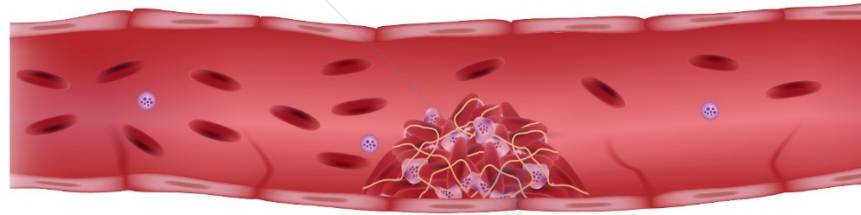
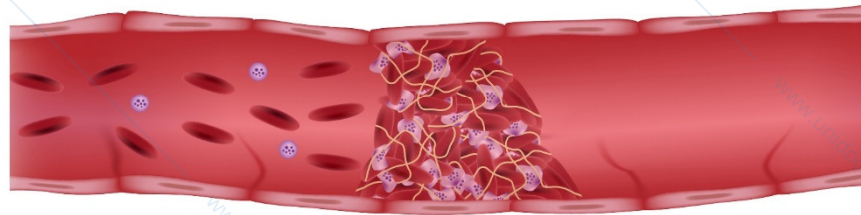


Fig. 20.8 I quattro stadi della formazione del trombo. (a) Le piastrine aderiscono alla membrana basale. (b) Un denso strato di fibrina e leucociti aderisce alla superficie delle piastrine. (c) Un coagulo di sangue si forma sulla superficie dello strato di leucociti/piastrine. (d) Nuove piastrine si agglutinano sulla superficie del coagulo di sangue.

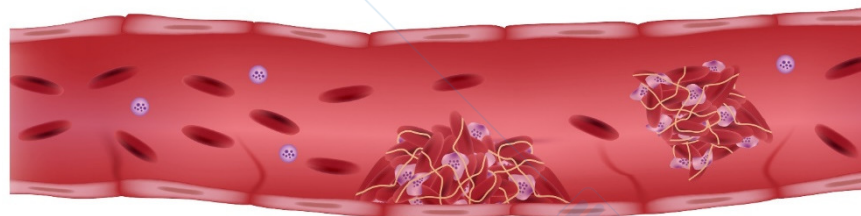
Trombosi



Mural thrombus



Occlusive thrombus



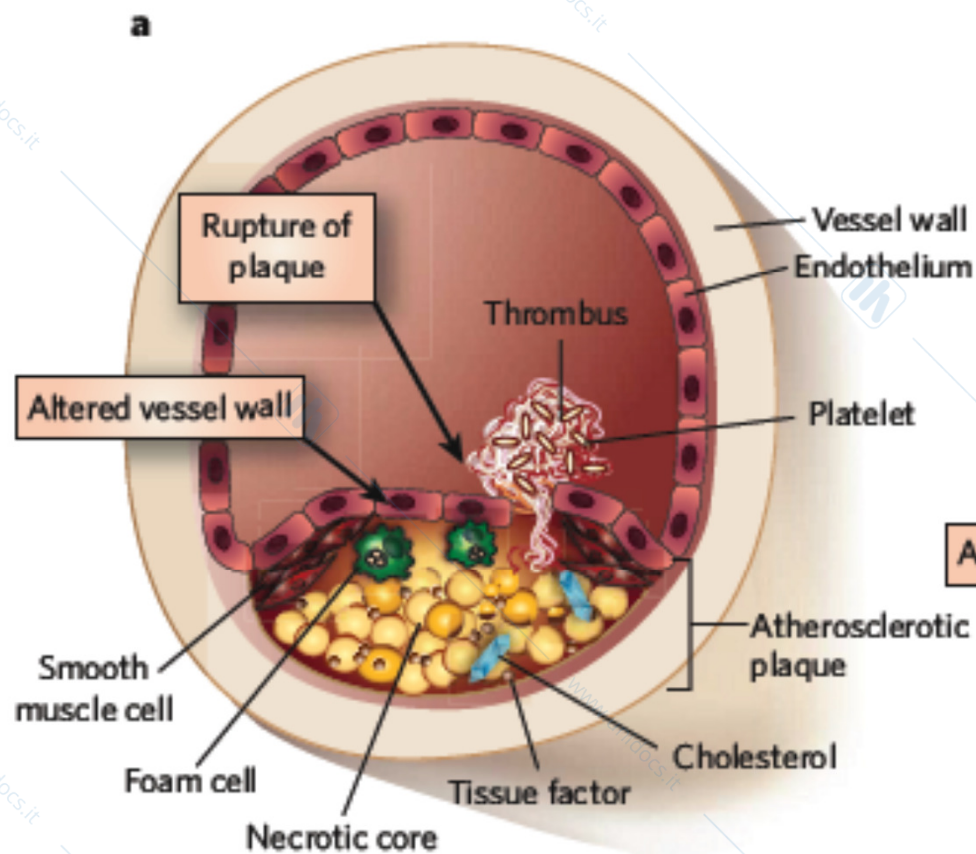
Embolus

Possibili evoluzioni del trombo

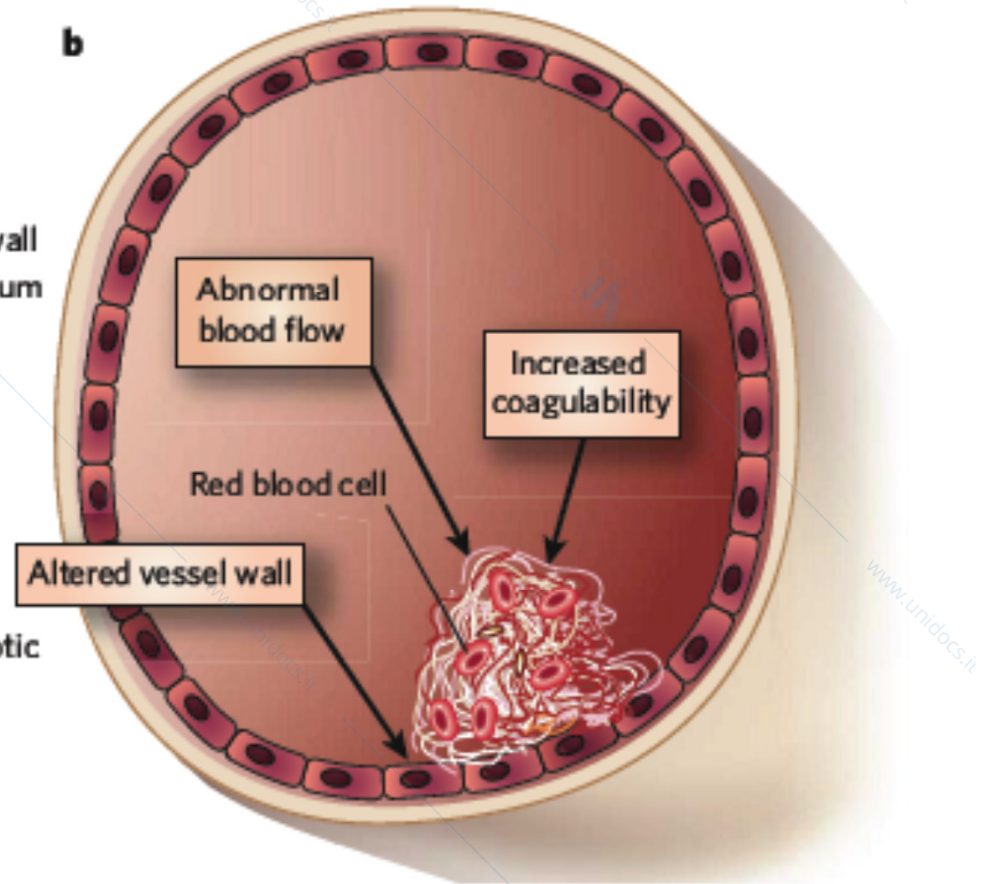
Se il paziente sopravvive agli effetti immediati dell'ostruzione vascolare si possono verificare:

1. **Propagazione** ed aumento delle dimensioni con ostruzione del vaso
2. **Risoluzione**: rimozione per azione del sistema della fibrinolisi (**più probabile entro i primi due giorni dalla formazione del trombo**). L'inoculo di t-PA entro poche ore da un evento acuto è utilizzato nel trattamento delle trombo-embolie polmonari e delle trombosi coronariche.
3. **Embolizzazione**: trasporto tramite il letto vascolare lontano dalla sede di formazione
4. **Organizzazione**: reazione infiammatoria dei macrofagi e neutrofili intrappolati nel trombo → distruzione tissutale → tessuto di granulazione → intervento di cellule mesenchimali → fibrosi. Il trombo può essere incorporato nella parete o ricanalizzato.

Trombosi arteriosa e venosa



⇓
**Ischemia/infarto
Embolia**



⇓
**Edema locale
Embolia**

Trombosi arteriosa

Sede di formazione dei trombi arteriosi

- Placche ateromasiche a livello di coronarie, arterie cerebrali, mesenteriche e renali, arterie degli arti inferiori.
- Aneurismi dell'aorta o di suoi rami.

Diverso destino dei trombi arteriosi

- Trombi nelle arterie coronarie, cerebrali e femorali sono occludenti e causano infarto del tessuto dipendente; raramente formano emboli
- Trombi delle cavità cardiache e aorta sono spesso murali e causa di emboli che migrano prevalentemente a encefalo, reni e milza

Trombosi arteriosa

- Un trombo arterioso formatosi in vita e adeso alla parete del vaso presenta le **strie di Zhan**
- Un coagulo post-mortem o formatosi *in vitro* appare gelatinoso
- Importanza nella conduzione di autopsie e nella medicina forense.



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

Trombo arterioso da un aneurisma aortico: strie di Zhan

Trombosi nel cuore

Trombi murali che aderiscono alle pareti delle camere cardiache in seguito a danno endocardico e/o modificazioni del flusso ematico

- **Infarto acuto del miocardio (IMA):** provoca lesione endoteliale e contrazioni discinetiche del miocardio → flusso turbolento e stasi. Circa il 20-25% dei soggetti infartuati sviluppa trombo nel ventricolo sx
- **Fibrillazione atriale:** disordine del ritmo atriale, impedimento della contrattilità → alterazioni del flusso
- **Endocardite batterica:** formazione di piccoli trombi ("vegetazioni") su valvole cardiache (es. mitrale ed aortica) danneggiate da infezione batterica
- **Endocardite trombotica abatterica:** sindrome paraneoplastica con formazione di coaguli sulle valvole cardiache in assenza di infezione batterica

Trombosi venosa

Impianto del trombo su lesioni endoteliali di natura non infiammatoria (flebotrombosi) o infiammatoria (tromboflebiti).

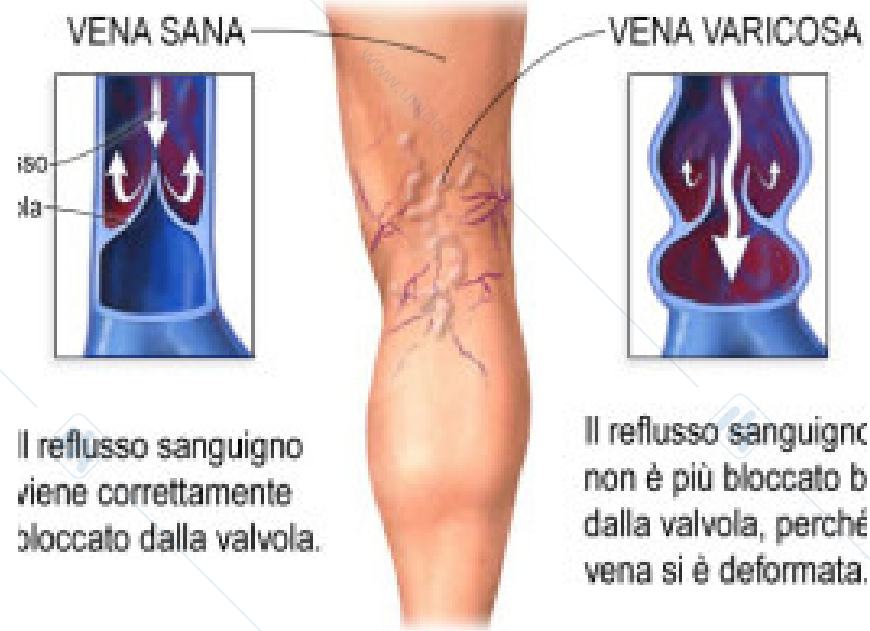
Eziologia:

- Insufficienza cardiaca congestizia che determina stasi nell'albero venoso
- Decorso post-operatorio o post-parto
- Tumori, contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva: possono determinare stati di ipercoagulabilità

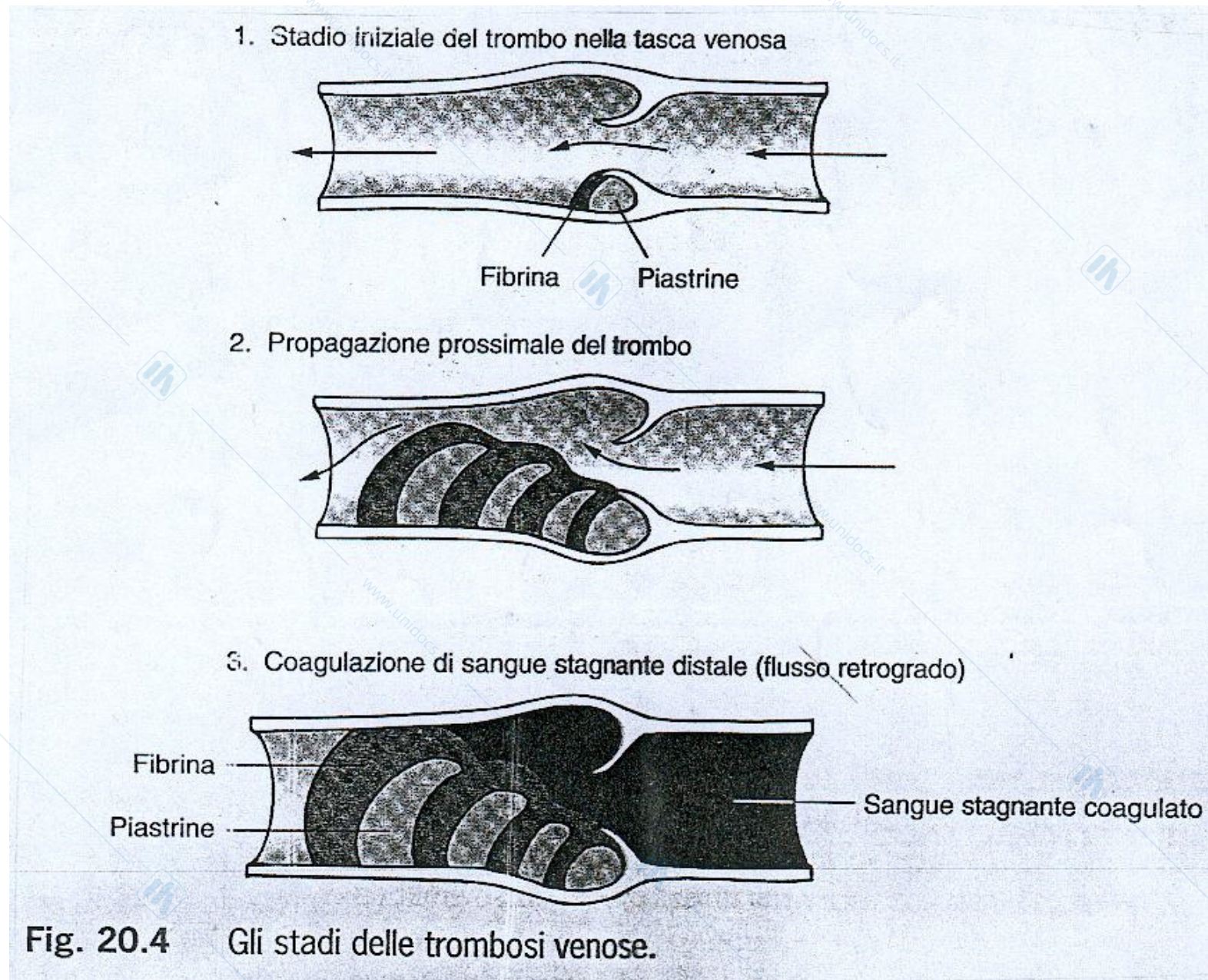
Aumento del rischio

- Età avanzata con varicosità venose e flebiti
- Lunga permanenza a letto (stasi)
- Immobilizzazione (rallentato ritorno venoso per ridotta produzione di acido lattico)

Trombosi venosa



Stadi delle trombosi venose

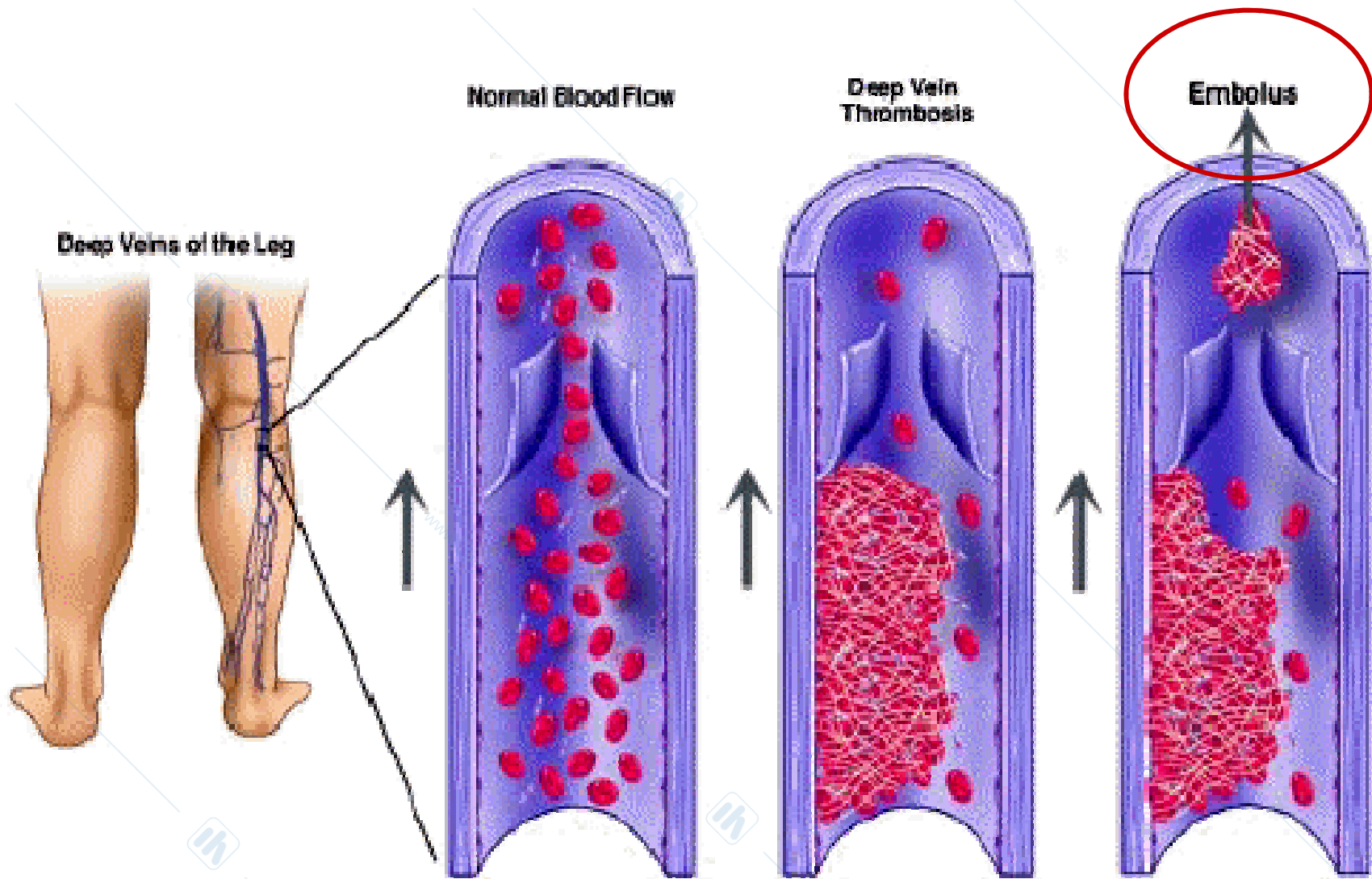


Trombi venosi

La maggior parte si sviluppa nelle vene profonde degli arti inferiori (>90%) solitamente a partire dalle vene del polpaccio, spesso nei seni sopra le valvole venose.

1. **Trombi piccoli e silenti** possono andare incontro a lisi.
 2. **Trombi occludenti i vasi superficiali della gamba** (es. safena) in genere determinano sintomi locali: **edema**, gonfiore, dolore
 3. **Trombi nelle grandi vene della gamba** (poplitee, femorali ed iliache) spesso silenti localmente, tendono a staccarsi e a manifestarsi con **embolia polmonare**.
- **Prevenzione: uso di anticoagulanti sistemici**, e in alcuni casi, terapia fibrinolitica.
 - L'inserimento di un filtro nella vena cava può prevenire l'embolia polmonare.

Trombosi venosa profonda



Trattamento farmacologico della trombosi

- Farmaci **fibrinolitici**: t-PA. Utilizzo entro 12 ore nell'IMA e 3 ore nello stroke. Possibile effetto collaterale di indurre emorragia
- Farmaci **anti-piastrine**:
 - Aspirina: che inibisce la sintesi di TXA_2
 - Clopidogrel: blocca il recettore per l'ADP
 - inibitori del recettore per il fibrinogeno.
- Farmaci che bloccano la **cascata della coagulazione**
 - **Warfarin** blocca la sintesi a livello epatico di fattori della coagulazione maturi
 - **Eparina** agisce, tramite l'AT-III, principalmente su fattore X e trombina
 - **Farmaci di nuova generazione** che inibiscono direttamente la trombina o il fattore Xa

Embolia

- **Embolo:** massa intravascolare solida, liquida o gassosa portata attraverso il letto sanguigno fino ad un vaso di calibro insufficiente a consentirne il passaggio.
- **Il 99% degli emboli deriva da trombi: tromboembolia.**
- **Gli emboli possono essere inoltre costituiti da frammenti di ossa, di midollo o di placche ateromasiche, pezzi di tumori, gocce di grasso, bolle d'aria**

Embolia polmonare

- **Complicanza che si presenta nell'1-2% dei pazienti di età >40 anni in seguito ad intervento chirurgico importante**
- Il rischio aumenta con aumento dell'età, obesità, durata dell'intervento, eventuali infezioni post-operatorie, presenza di tumori.
- **La maggior parte degli emboli polmonari originano dalle vene profonde degli arti inferiori, in particolare vene del polpaccio, femorali o iliache.**
- **In alcuni casi si formano nel plesso venoso pelvico o nel cuore dx**
- Le caratteristiche cliniche dipendono da dimensioni dell'embolo, stato di salute del paziente e embolia acuta o cronica.

Embolia polmonare acuta e cronica

Embolia polmonare acuta può presentarsi con diversi gradi di gravità:

1. **Embolo polmonare piccolo e silente**
2. **Embolia senza infarto con dispnea e tachipnea transitorie**
3. **Infarto polmonare con dolore toracico in sede pleurica ed emottisi**
4. **Collasso cardiocircolatorio e morte improvvisa**

Embolia polmonare cronica:

- Arresto di numerosi emboli, di solito asintomatici, in piccole arterie polmonari
- Nel tempo può provocare **ipertensione polmonare ed insufficienza del cuore dx.**

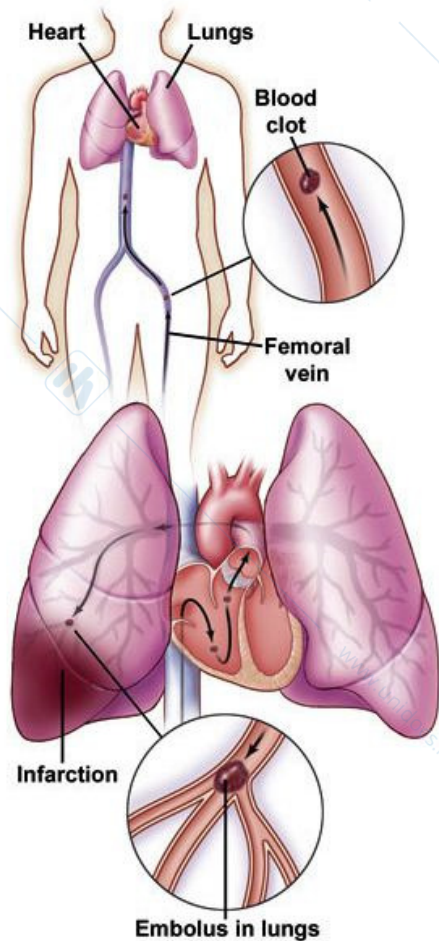
Embolia polmonare acuta senza infarto

- La maggior parte ($\approx 75\%$) degli emboli di piccole-medie dimensioni non provoca infarto poiché la doppia circolazione polmonare solitamente protegge contro la necrosi ischemica.
- Raramente si può verificare ipertensione polmonare dovuta al blocco meccanico del letto arterioso.
- L'apporto ematico doppio permette la vitalità del tessuto e rende possibile la sua rigenerazione; la lesione si risolve così senza formazione di una cicatrice.
- Studi radiologici hanno dimostrato come il 50% dei tromboemboli polmonari entro 8 settimane vengono riassorbiti ed organizzati con scarso restringimento dei vasi coinvolti.

Embolia polmonare acuta con infarto

- Emboli polmonari piccoli possono fermarsi in **arterie polmonari periferiche** provocando, in alcuni casi, **infarto polmonare (necrosi ischemica)**.
- **Gli infarti polmonari sono solitamente emorragici (rossi) poiché l'arteria bronchiale porta sangue all'area necrotica.**
- **Tendono ad essere piramidali con la base della piramide sulla pleura.**
- **I pazienti presentano tosse, dolore pleurico, tachipnea e talvolta emottisi.**
- **Con il tempo si ha riassorbimento del sangue, formazione del tessuto di granulazione ed, infine, di una cicatrice**

Embolia polmonare acuta con infarto



Infarto polmonare

Trombosi venosa profonda
Embolia polmonare
10% Infarto polmonare

Area di necrosi appare rossa per emorragia

Dispnea
Dolore
Segni di pleurite
Emottisi
Insufficienza respiratoria

Embolia polmonare acuta: collasso circolatorio e morte improvvisa

- **Embolia polmonare massiva per rilascio di un ampio trombo venoso profondo da un arto inferiore**
- **Rappresenta una tra le più tragiche complicanze della ospedalizzazione.**
- **La più frequente causa di morte dopo interventi chirurgici importanti e dopo il parto (per cause non ostetriche) quando il paziente si alza dal letto per la prima volta e l'attività muscolare provoca il distacco di un trombo formatosi in seguito a stasi**
- **Conseguenze emodinamiche dell'embolia polmonare massiva:**
 1. **brusca ostruzione del flusso di sangue in uscita dal cuore dx → insufficienza ventricolare dx**
 2. **ridotta gittata cardiaca ventricolare sx → grave ipotensione → morte improvvisa**

Embolia polmonare acuta: collasso circolatorio

- Embolo di grandi dimensioni spesso si localizza alla **biforcazione della arteria polmonare principale (embolo a sella)** ostruendo il flusso verso entrambi i polmoni.
- Se l'ostruzione acuta blocca più della metà dell'albero arterioso polmonare il paziente può andare incontro a **grave ipotensione** e morire nel giro di pochi minuti.

Embolo a sella nel circolo polmonare

Embolo paradosso

Embolo che:

1. si sviluppa nel circolo venoso,
2. arriva al cuore destro
3. dal cuore destro passa attraverso il forame ovale non completamente chiuso al cuore sinistro
4. qui blocca il flusso del sangue verso le arterie sistemiche
5. In alternativa può entrare nel circolo arterioso determinando embolia sistemica

Embolia sistemica

Si riferisce ad emboli trasportati dal circolo arterioso provenienti da:

1. trombi all'interno del cuore, principalmente dal ventricolo sx, secondariamente ad infarto del miocardio
2. Trombi murali in corrispondenza di aneurismi della aorta o di suoi rami
3. Trombi su valvole con patologie preesistenti (endocarditi trombotiche).

Embolia sistemica

Gli emboli arteriosi quasi sempre causano infarto a:

- **estremità inferiori (70-75%):** si presentano con dolore ad insorgenza brusca, assenza di pulsazioni, arto freddo; può necessitare di amputazione
- **encefalo (10%)** causano necrosi ischemica del tessuto cerebrale (**ictus**); nell'arteria cerebrale media può causare la morte in poche ore
- **Intestino (10%):** si manifestano con **infarto viscerale** ed un quadro di **addome acuto** che richiede intervento chirurgico.
- **Reni:** l'embolia in una arteria renale può determinare infarto dell'intero rene o, più frequentemente piccoli infarti periferici

Embolia gassosa

Bolle di aria o gas in circolo per:

- parto o aborto
- iniezione accidentale di aria durante iniezioni endovenose o trasfusioni
- emersione rapida nei sommozzatori: malattia da decompressione.

Durante la discesa notevoli quantità di gas inerti (azoto, elio) si disciolgono nei liquidi organici.

Durante la risalita, i gas ritornano al loro stato naturale; se la risalita è troppo rapida, si possono formare bolle di gas in circolo e nei tessuti che ostruiscono il flusso ematico con danno tessutale.

Le bolle d'aria si possono fondere e produrre masse gassose grandi (circa 100 cc) che provocano ostruzione in diverse sedi.

L'interessamento del circolo polmonare e del cervello può essere grave da provocare coma o decesso.

Embolia lipidica

- Provocata dal rilascio di emboli di grasso in vasi sanguigni danneggiati in seguito a traumi in tessuti ricchi di tessuto adiposo.
- fratture di ossa lunghe (solo l'1% presenta i sintomi dell'embolia) o più raramente traumi tissutali, rottura di placche ateromasiche
- In molti casi l'embolia lipidica è clinicamente silente
- In caso di embolia lipidica grave compare una sindrome tipica caratterizzata da insufficienza respiratoria, segni neurologici e petecchie diffuse. Può essere mortale
- All'autopsia si osservano numerosi globuli adiposi nel circolo polmonare, cerebrale e in altri organi.

Embolia da liquido amniotico

- Complicanza grave nel travaglio o nell'immediato post-parto: si verifica in 1:50.000 nascite, mortalità per la madre dell'86%
- Si verifica per passaggio nella circolazione materna di liquido amniotico, contenente derivati embrionali (squame epiteliali, capelli, grasso) in seguito a rottura delle vene uterine e/o cervicali
- I detriti si localizzano nel circolo polmonare della madre → improvvisa comparsa di grave difficoltà respiratoria, cianosi intensa e shock cardiovascolare; si può arrivare a coma e morte.
- Può essere accompagnata da coagulopatia da consumo a causa della elevata attività trombolitica del liquido amniotico. L'insorgenza di CID può così provocare la morte della madre sopravvissuta agli eventi acuti