



Marcello Romano  
*UOC Geriatria - Arnas Garibaldi - Catania*

## FISIOPATOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLISMO VENOSO



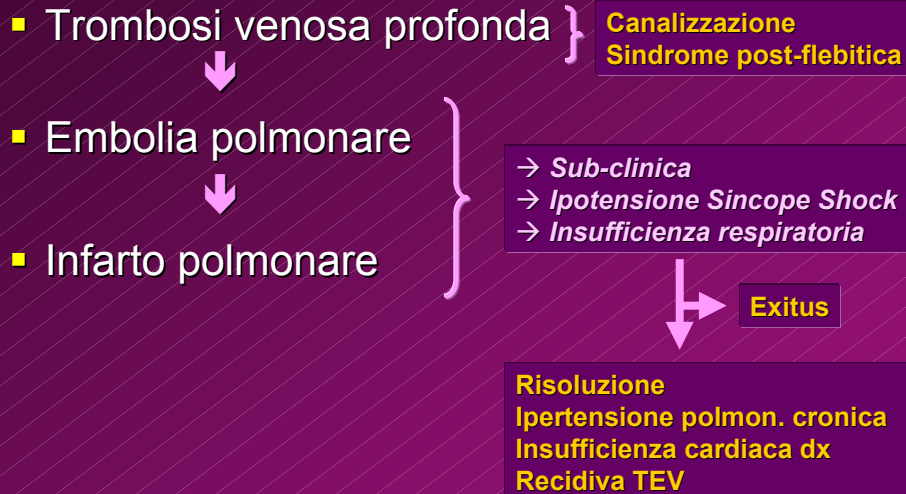
[www.medinterna.net](http://www.medinterna.net)

## Le 3 entità del TEV

- Trombosi venosa profonda
- ↓
- Embolia polmonare
- ↓
- Infarto polmonare



# Le 3 entità del TEV



# TEV

- ≈ 50% dei pazienti con TVP prossimale degli arti inferiori ha una EP asintomatica

*Moser KM e Al. JAMA 271:223, 1994*  
*Pesavento et al. Minerva Cardioangiol 45: 36, 1997*

- ≈ 70-80% dei pazienti con EP ha TVP (+ asintomatica)

*Girard et al. Chest 116: 903, 1999*  
*Dalen JE. Chest 122:1440, 2002*  
*Kearon C. Circulation 107 (S1):122, 2003*

- 10% delle morti ospedaliere per o con **Embolia Polmonare**

*Kroegel C. Respiration 70: 4, 2003*

- diagnosi di EP in vita: 30% dei casi

*Goldhaber SZ e al. Am J Med 73: 822, 1982*

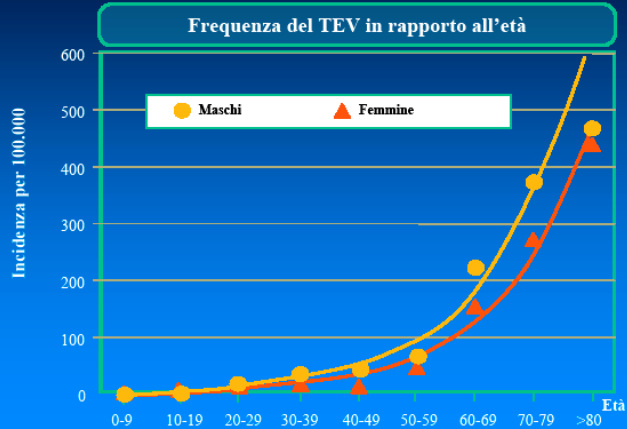
- sub-clinica (o atipica) nell'80% dei pz

*Huisman MV e al. Chest 95: 498, 1989*

- segni e sintomi poco sensibili e specifici

*Hampson NB. Semin respir infect 10:123, 1995*

# INCIDENZA DI TEV IN BASE ALL'ETA' E AL SESSO



Anderson Arch Intern Med 1991; 151: 933

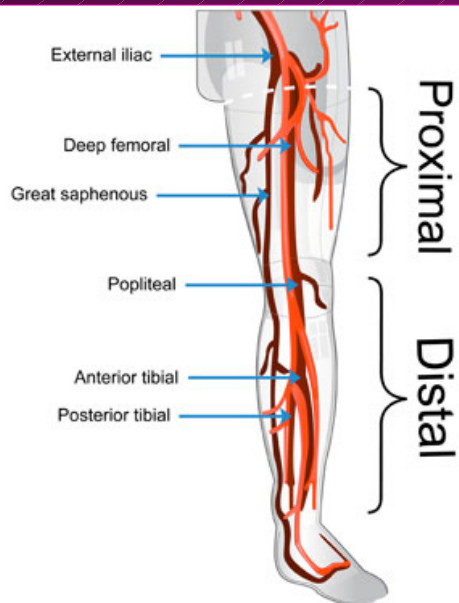
## Sede origine anatomica



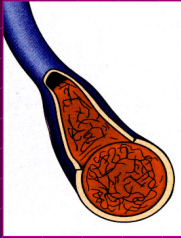
@saote MyLab GERIATRIA-CATANIA



## Sede origine topografica

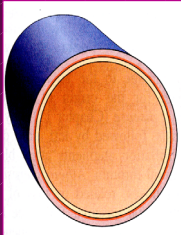
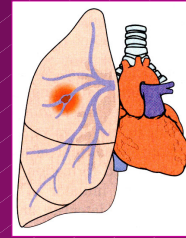


# Evoluzione del trombo



Estensione

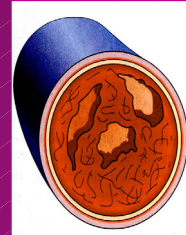
Embolizzazione



Dissoluzione

Organizzazione

Canalizzazione



# Fattori di Rischio o Eziologici

- **Primitivi** → **Ereditari**
- **Secondari** → **Acquisiti**

**Fattori di Rischio o Eziologici per TEV**

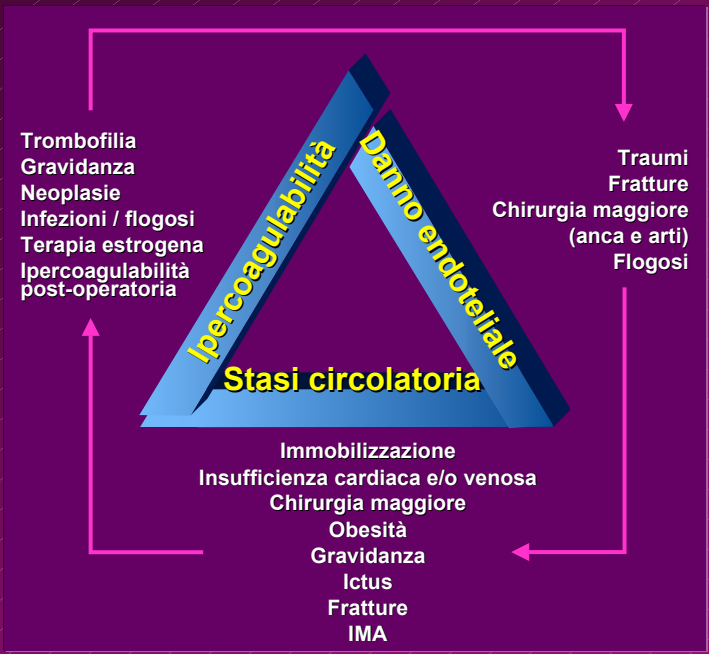
| Hereditary risk factors (primary)   | Acquired risk factors (secondary)  |
|---|--|
| Factor V Leiden mutation } <b>Frequenti ma</b><br>Prothrombin gene mutation } <b>rischio moderato</b> | Immobilization<br>Surgery within the last 3 months (especially major abdominal, pelvic and orthopedic surgery (hip, knee)) |
| Protein S deficiency } <b>Rare ma</b><br>Protein C deficiency } <b>rischio alto</b>                   | <u>Stroke, paralysis of extremities</u><br><u>History of VTE</u>   |
| Antithrombin (ATIII) deficiency   | <u>Malignancy</u>  |
| Heparin cofactor II deficiency  | <u>Obesity</u>   |
| Plasminogen deficiency  | <u>Cigarette smoking</u>   |
| Factor XII deficiency   | <u>Hypertension</u>  |
| Dysfibrinogenemia   | <u>Oral contraception, hormone-replacement therapy</u>   |
| Increased factor VIII coagulant activity  | <u>Pregnancy and puerperium</u>  |
| Primary hyperhomocyst(e)inemia  | <u>Secondary hyperhomocyst(e)inemia</u>  |
|   | <u>Antiphospholipid syndromes ('lupus anticoagulant')</u>  |
|   | <u>Congestive heart failure</u>  |
|   | <u>Myeloproliferative disorders (e.g. polycythemia vera, essential thrombocythemia)</u>                                    |
|   | <u>Nephrotic syndrome</u>  |
|   | <u>Inflammatory bowel disease</u>  |
|   | <u>Sickle cell anaemia</u>   |
|   | <u>Marked leukocytosis in acute leukemia</u>   |

↓  
**Trombofilie ereditarie**

↓  
**Numerose Comorbidità**

Studio PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism) JAMA 263:2753, 1990

**Triade di Virchow**



# Altri fattori di rischio

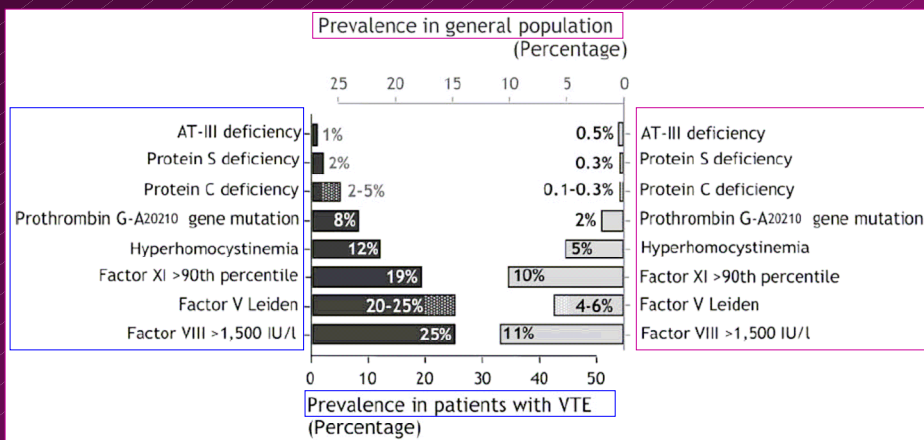
- Cateteri venosi centrali a lunga permanenza
- Cateteri di Pace-Maker
- Fibrillazione atriale
- Viaggi (aerei) di lunga durata
- Malattie neurologiche o plegia post-ictus
- Endocardite batterica acuta della tricuspide

UO Geriatria - Catania

[www.medinterna.net](http://www.medinterna.net)

[medger@virgilio.it](mailto:medger@virgilio.it)

# TEV e Trombofilie ereditarie



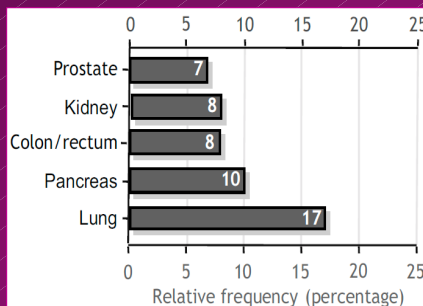
*Dalen JE: Chest 122:1801, 2002*

# TEV e Neoplasie

- Neoplasie FR per TEV (ipercoagulabilità):
  - anamnesi oncologica positiva nel 20% dei Pz con TVP
  - TEV nel 10% dei Pz con neoplasia
  - produzione di sostanze procoagulanti (*tissue factor*, *cancer procoagulant*)

- 10% Pz con TEV idiopatico

↓  
evidenza di neoplasia  
entro 1-2 anni



*Sorensen HT et Al: N Engl J Med 343:1846, 2000*

*Bauer KA: J Clin Oncol 18:3065, 2000*

# BPCO-r ed EP

- Prevalenza EP in BPCO riacutizzata **19.9%**
  - DEA senza ricovero → 3.3%
  - Ricoverati per BPCO-R → **25.5%** (presenza TVP 16.6%)
- Mortalità per EP raddoppiata nei pz con BPCO

*Rizkallah JSF et al. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest 135: 786, 2009*

- Angio-TC e US (entro 48h da ricovero) in 197 pz fumatori con BPCO "riacutizzata" per cause sconosciute (no infezioni, pnx, effetti iatrogeni)
- Embolia polmonare in **25%**
- Fattori significativamente associati
  - Progresso TEV (RR 2.4), ↓ pCO<sub>2</sub> di almeno 5 mmHg (RR 2.1), presenza di tumore maligno (RR 1.8)

*Tillie-Leblond I e Al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine 144: 390, 2006*

# Fattori di rischio CV e TEV

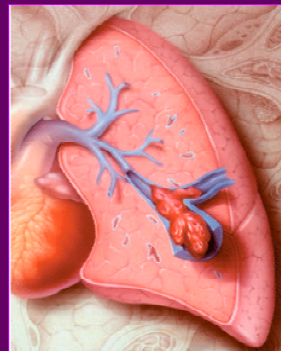
- In Letteratura correlazione incerta tra fattori di rischio cardiovascolare e TVE
  - Copenhagen City Heart Study (18.954 soggetti, periodo 1976-2007), Hazard Ratio:
    - **Obesità 2,10**
    - **Fumo 1,52**
    - Iperensione diastolica: 1,34
  - **Diabete e dislipidemie**  
(Colesterolemia, totale, HDL e LDL, trigliceridemia)
- } **non associati a TEV**

Holst AG e Al: *Circulation* 121:1896, 2010

# Fisiopatologia TEV

Malattia dinamica, multifattoriale → complessità fisiopatologica e clinica

- **Fattori condizionanti:**
  - Numero e tipo di fattori di rischio
  - Dimensioni embolo
  - Estensione polmonare interessata
  - Grado di ipertensione polmonare
  - Attivazione di shunt vasali
  - Rilascio di fattori umorali
    - *serotonina piastrinica*
    - *trombina plasmatica*
    - *istamina tissutale*
    - *citochine*
  - Infarto polmonare
  - Polmonite post-infartuale
  - Capacità fibrinolitica endogena
  - Ricorrenza embolica
  - Numero e tipo di comorbidità



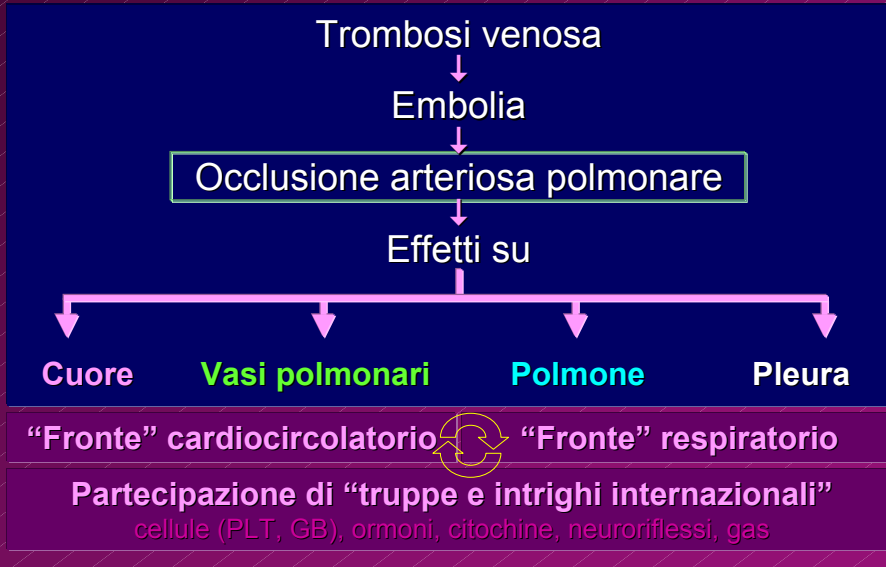
→ **Frequente lisi spontanea parziale o totale in 2-4 gg**

Kroegel C, Reissig A: *Respiration* 70:7, 2003



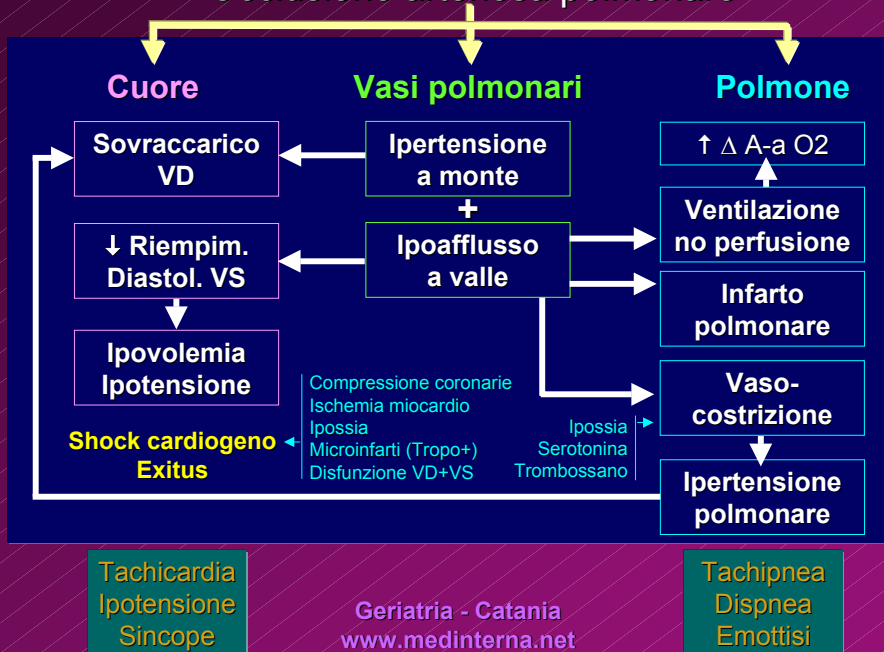
# Fisiopatologia TEV

Malattia dinamica, multifattoriale → complessità fisiopatologica e clinica



*semplificando...*

## Occlusione arteriosa polmonare



## COMPLESSITA' FISIOPATOLOGICA

- Vasocostrizione
- Broncocostrizione
- Edema
- Attivazione shunt
- ↓ Surfattante
- Atelettasie
- Versamento pleurico



### Meccanismi emodinamici + chimici

Mediatori di flogosi rilasciati in corso di EP: ruolo fisiopatologico

*Kroegel C, Reissig A: Respiration 70:7, 2003*



|  |  |
|--|--|
| Leukotriene B <sub>4</sub>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• activation of PMN</li> <li>• increase of vascular permeability</li> </ul>   |
| Thromboxane A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bronchoconstriction</li> <li>• increase of vascular permeability</li> </ul>   |
| HETEs  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• activation of PMN</li> </ul>  |
| Oxygen radicals                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• increase of vascular permeability</li> </ul>  |
| Platelet activating factor (PAF)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• activation of PMN (mediator and oxygen radical release, chemotaxis)</li> <li>• increase of vascular permeability</li> <li>• induction of microvascular leakage</li> <li>• pulmonary venous vasoconstriction with increased pulmonary capillary pressure</li> <li>• bronchoconstriction</li> </ul> |
| TNF-α  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• extravasation/chemotaxis of PMN and monocytes/macrophages</li> <li>• stimulation of endothelial cells</li> </ul>  |
| Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemotaxis and activation of monocytes/macrophages</li> <li>• contributes to the remodeling of pulmonary arteries</li> </ul>  |
| ENA-78   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• induces chemotaxis of PMN</li> </ul>  |
| IL-6   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stimulates new platelet formation</li> <li>• increases sensitivity of platelets to thrombin activation</li> <li>• increased procoagulant activity</li> </ul>  |
| MIP-1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• activation of macrophages</li> </ul>  |
| bFGF   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• enhances thrombus resolution</li> <li>• induces angiogenesis</li> </ul>   |
| VEGF   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• increase of vascular permeability</li> <li>• enhances thrombus resolution</li> <li>• induces angiogenesis</li> </ul>  |

## Infarto polmonare

- emorragico
- incostante
- influenzato da comorbidità cardiorespiratoria
  - infrequente se funzione ventricolare sn normale (afflusso ematico da shunt arteriosi bronco→polmonari)
  - incompleto (**emorragia polmonare**) dopo 2gg da EP → risolve in 2-4 gg
  - completo (**emorragia + necrosi alveolare**) persiste → cicatrizzazione



### Pre-esistente insufficienza ventricolare sn

- stasi venosa polmonare
- ostacolato flusso arterioso bronchiale
- aggravamento stasi
- stravasamento ematico intraparenchimale
- necrosi alveolare

*Hampton AO, Castleman B: Am J Roentgenol Radium Ther 1940;43:305  
Chapman DW e Al: Arch Intern Med 1949;83:158-163*

# Versamento pleurico

- Frequenza 50% (Rx) - 70% (Eco)
- Entità limitata e monolaterale
- Reazione flogistica ad area di lesione polmonare
- Caratteristiche aspecifiche: trasudato o essudato
- Patogenesi
  - ↑ permeabilità vasale intraparenchimale
  - ↑ pressione capillare pleurica parietale
  - comorbidità

*Bynum LJ, Wilson JE: Arch Intern Med 136:159, 1976*  
*Adelman M e Al: Am J Med 77:915, 1984*  
*Cheng D e Al: Chest 116:760, 1999*  
*Bynum LJ, Wilson JE: Am Rev Respir Dis 117:829, 1978*  
*Reissig A e Al: Chest 120:1977, 2001*  
*Light RW: Curr Opin Pulm Med 7:198, 2001*

# Alterazioni funzione respiratoria

- Ipossiemia ( $PaO_2 < 80$  mmHg)
  - assente nel 30-40% dei casi per compenso funzionale
  - correla con gravità ed estensione dell'EP
- Ipocapnia
- Alcalosi respiratoria (da iperventilazione)
- $D(A-a)O_2$  aumentata (80% dei casi)

$$* vn = (Et\grave{a}/4) + 4$$

*Rodger, Carrier, et al. Am J Crit Care Med 2000;162:2105-8*

\* A-a  $O_2$  Gradient =  $[(Fi_{O_2}) * (\text{Atmospheric Pressure} - H_2O \text{ Pressure}) - (Pa_{CO_2}/0.8)] - Pa_{O_2}$  from ABG

<http://www.mdcalc.com/a-a-o2-gradient>

**A-a O2 Gradient**

Atmospheric Pressure (760 mm Hg or 101.33 kPa @ sea level)  mm Hg

PaO<sub>2</sub> (arterial O<sub>2</sub>)  mm Hg

PaCO<sub>2</sub> (arterial CO<sub>2</sub>)  mm Hg

FIO<sub>2</sub> (fraction inspired O<sub>2</sub> - room air is 21%)  %

Age (for calculating normal A-a Gradient)  years

**A-a O2 Gradient (Alveolar - Arterial)**  mm Hg

**Expected A-a Gradient Based on Age**  mm Hg

$A-a O_2 \text{ Gradient} = (FIO_2 * (\text{Atmospheric Pressure} - H_2O \text{ Pressure}) - (PaCO_2/0.8)) - PaO_2 \text{ from ABG}$

Normal Gradient Estimate = (Age/4) + 4

## EP: Troponina sierica

- Aumento aspecifico (embolia polmonare, IMA, scompenso cardiaco, miocardite, insuff. renale)
- Correla con dilatazione del ventricolo destro
- Alti livelli a: - embolia polmonare complicata  
- maggiore mortalità

## EP: BNP

- Prodotto dai miociti cardiaci in risposta allo stiramento
- Nell'EP aumenta per sovraccarico ventricolare dx
- Correla con gravità dell' EP

## Dalla Fisiopatologia alla Prognosi *Influenza delle comorbidità*

- **Mortalità variabile:**

2% (EP non massiva) → 95% (EP con arresto cardiaco)

*Wood KE. Chest 2002; 121: 877*

- **Criteri clinici :**

- shock, ipotensione, arresto cardiaco
- età > 70 aa
- immobilità > 5 gg
- neoplasie
- BPCO
- insufficienza renale
- insufficienza cardiaca
- malattie cardiovascolari
- tachicardia e sincope come esordio

*Goldhaber e Al for ICOPER.  
Lancet 1999; 353: 1386*

*Becattini C, Agnelli G.  
Intern Emerg Med 2007; 2: 119*

# Grazie

... e arrivederci su

[www.medinterna.net](http://www.medinterna.net)