

ALTERAZIONI EMODINAMICHE

MALATTIE TROMBOEMBOLICHE

**LO STATO DI SALUTE DELLE
CELLULE E DEGLI ORGANI
DIPENDE DALLA CIRCOLAZIONE
CONTINUA DEL SANGUE CHE
FORNISCE OSSIGENO E SOSTANZE
NUTRITIVE E CHE RIMUOVE LE
SCORIE**

**LA NORMALE OMEOSTASI DEI FLUIDI
COMPORTA IL MANTENIMENTO DELL'
INTEGRITA' DELLA PARETE
VASCOLARE, DELLA PRESSIONE
INTRAVASCOLARE E DELLA
OSMOLARITA' ENTRO DETERMINATI
LIMITI FISIOLOGICI**

**OMEOSTASI NORMALE DEI LIQUIDI
SIGNIFICA ANCHE **MANTENERE IL
SANGUE FLUIDO** FINO AL
MOMENTO IN CUI UNA LESIONE DEI
VASI SANGUIGNI NON RICHIEDE LA
FORMAZIONE DI UN **COAGULO** NEL
PUNTO DI ROTTURA DEL VASO
STESSO AL FINE DI BLOCCARE
L'EMORRAGIA**

- **EDEMA**
- **EMORRAGIA**
- **EMOSTASI**
- **TROMBOSI**
- **EMBOLIA**
- **INFARTO**
- **SHOCK**

EDEMA

- **AUMENTO DEL LIQUIDO NEGLI SPAZI INTERSTIZIALI** (localizzato, in associazione con un'inflammatione, o generalizzato a visceri e sottocute, in un quadro di disordine globale del metabolismo dei liquidi).
- **RACCOLTA DI LIQUIDO NELLE CAVITA' SIEROSE** (idrotorace, idropericardio, ascite)

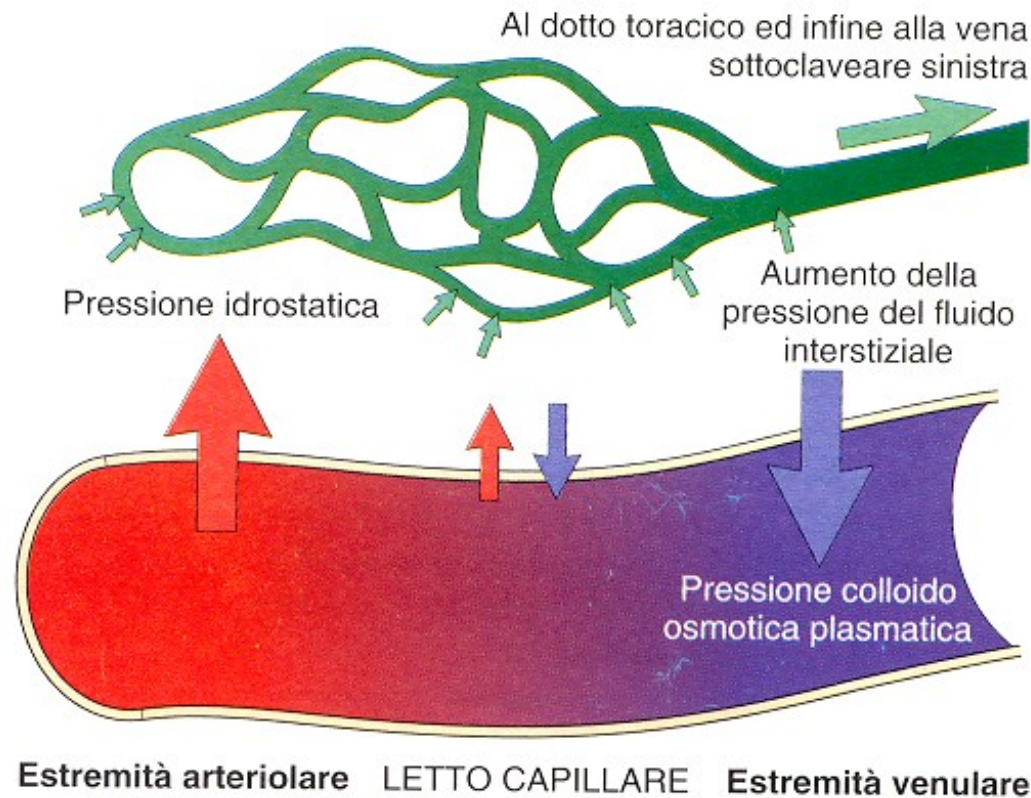
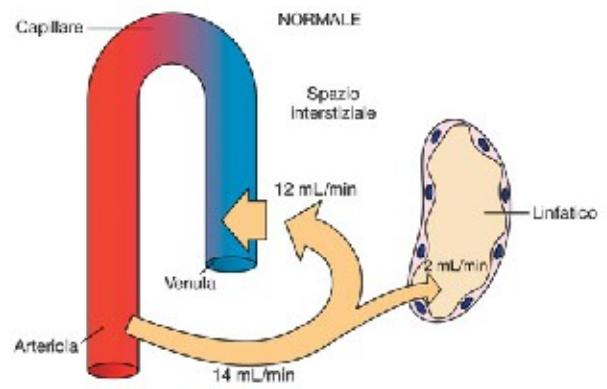


Figura 4-1

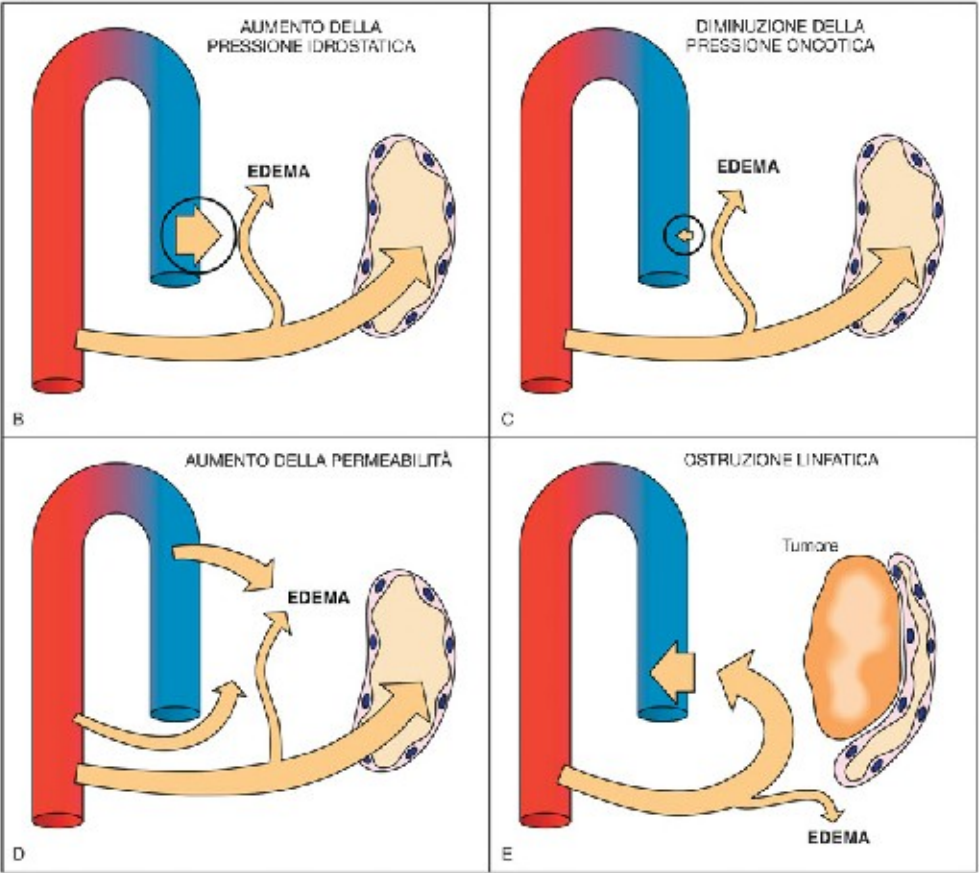
Fattori che influenzano l'equilibrio dei fluidi attraverso le pareti dei capillari. La pressione capillare idrostatica ed osmotica sono normalmente equilibrate in modo da non produrre perdita o acquisto *netto* di liquidi alle due estremità dei capillari. Tuttavia, l'*aumento* della pressione idrostatica o la *diminuzione* della pressione colloidale osmotica portano ad accumulo netto di liquido extravascolare (*edema*). Con l'aumento della pressione del fluido interstiziale, il tessuto linfatico drena la maggior parte di questo eccesso di liquido, che alla fine ritorna alla circolazione attraverso il dotto toracico. Se viene superata la capacità drenante dei linfatici, si forma edema persistente nei tessuti.

PATOGENESI DELL'EDEMA

- **AUMENTO DELLA PRESSIONE IDROSTATICA:** ridotto ritorno venoso (trombosi venosa profonda, scompenso cardiaco congestizio)
- **RIDUZIONE DELLA PRESSIONE COLLOIDO-OSMOTICA:** IPOALBUMINEMIA (sindrome nefrosica, cirrosi epatica e malnutrizione proteica)
- **OSTRUZIONE LINFATICA:** LINFEDEMA (filariasi, edema del braccio dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare per carcinoma della mammella)
- **Ritenzione di sodio e acqua** (insufficienza renale)
- **INFIAMMAZIONE** (acuta e cronica)



A



Edema con fossetta della gamba in un paziente con scompenso cardiaco congestizio



A



B

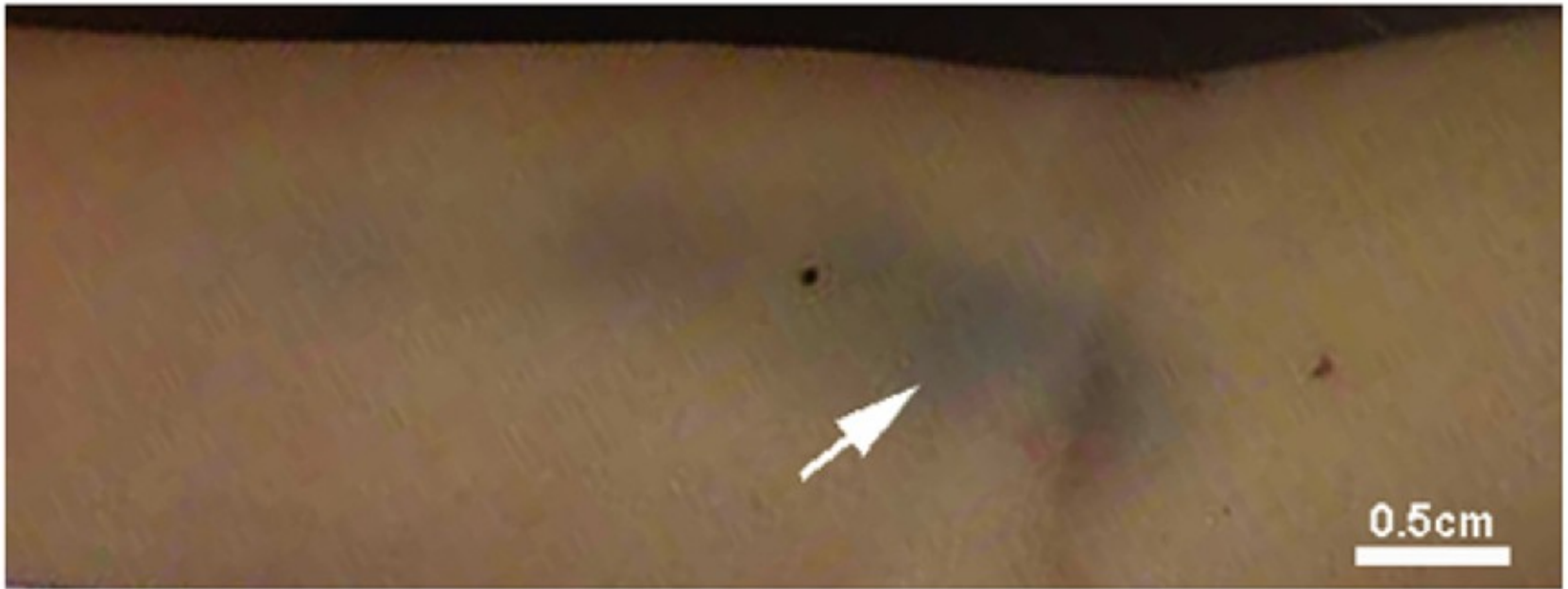
Edema massivo della gamba destra da ostruzione del drenaggio linfatico in paziente con filariasi



EMORRAGIA

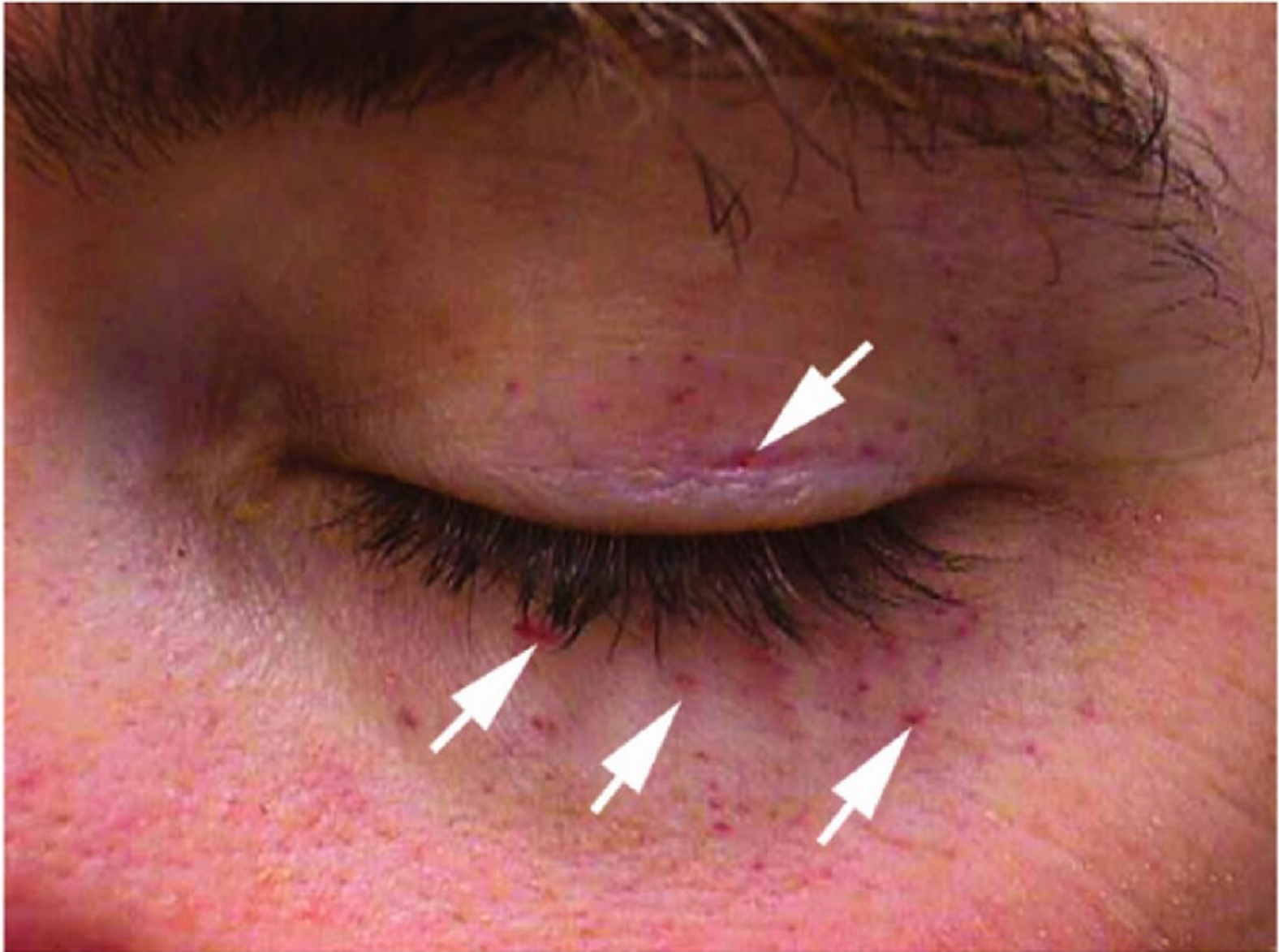
Fuoriuscita di sangue per rottura di un vaso

- **EMATOMA:** accumulo di sangue all'interno di un tessuto (contusione, rottura aneurisma)
- **PETECCHIE:** piccole emorragie di 1-2 mm della pelle, delle mucose o delle sierose (aumento della pressione intravascolare, trombocitopenie)
- **PORPORA:** emorragie lievemente più grandi ≥ 3 mm (traumi, vasculiti)
- **ECCHIMOSI:** ematomi sottocutanei di maggiori dimensioni $> 1-2$ cm (traumi)
- **EMOTORACE - EMOPERITONEO**



Ecchimosi (freccia) in un avambraccio causato da una puntura di ago

Microemorragie periorbitali (petecchie)



EMOSTASI NORMALE

E' IL RISULTATO DI UNA SERIE DI PROCESSI BEN REGOLATI CHE SVOLGONO DUE IMPORTANTI FUZIONI:

- 1. MANTENERE IL SANGUE FLUIDO, SENZA COAGULI**
- 2. INDURRE UN TAPPO PIASTRINICO RAPIDO E LOCALIZZATO NELLA SEDE DEL DANNO VASCOLARE**

COMPONENTI DELL'EMOSTASI

- **ENDOTELIO VASALE**
- **PIASTRINE**
- **CASCATA DELLA COAGULAZIONE**

FUNZIONI DELL'ENDOTELIO

- **INIBIRE L'ADESIONE PIASTRINICA E LA COAGULAZIONE DEL SANGUE**
- **FAVORIRE LA FORMAZIONE DEI COAGULI ATTRAVERSO LA VIA ESTRINSECA PER LESIONI O ATTIVAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI**

PIASTRINE

- **ADERISCONO ALLA MATRICE EXTRACELLULARE (ECM) NEI SITI DI LESIONE ENDOTELIALE E VENGONO ATTIVATE**
- **SECERNONO IL CONTENUTO DEI GRANULI (ADP) E SINTETIZZANO TxA_2**
- **ESPONGONO COMPLESSI FOSFOLIPIDICI IMPORTANTI PER LA VIA INTRINSECA DELLA COAGULAZIONE**
- **L'ADP RILASCIATO STIMOLA LA FORMAZIONE DI UN TAPPO EMOSTATICO PRIMARIO, CHE ALLA FINE VIENE CONVERTITO (via ADP, trombina e TxA_2) IN UN TAPPO SECONDARIO PIU' GRANDE E DEFINITIVO**
- **LA FIBRINA DEPOSTA STABILIZZA E FISSA L'AGGREGATO PIASTRINICO**

CASCATA DELLA COAGULAZIONE

**COSTITUITA DA UNA SERIE DI
CONVERSIONI ENZIMATICHE CHE
MODIFICANO I PROENZIMI
INATTIVI IN ENZIMI ATTIVATI CHE
CULMINANO NELLA
FORMAZIONE DELLA TROMBINA**

**LA TROMBINA CONVERTE IL
PRECURSORE DELLA
PROTEINA PLASMATICA
SOLUBILE FIBRINOGENO
NELLA PROTEINA
INSOLUBILE FIBRINA**

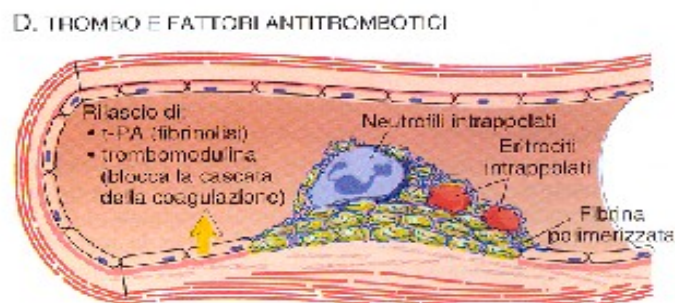
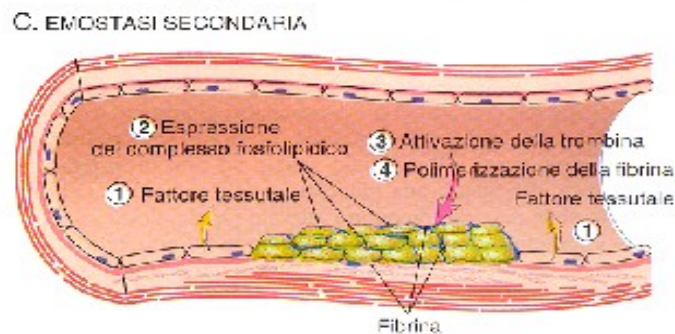
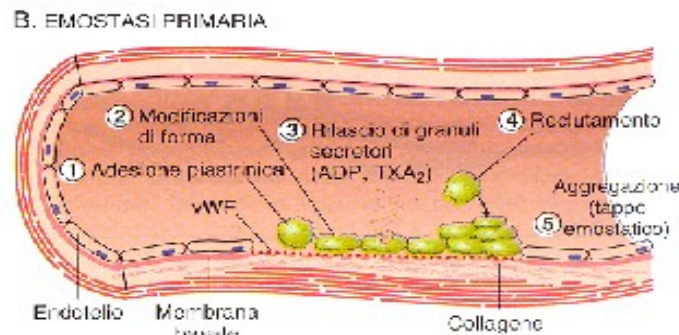
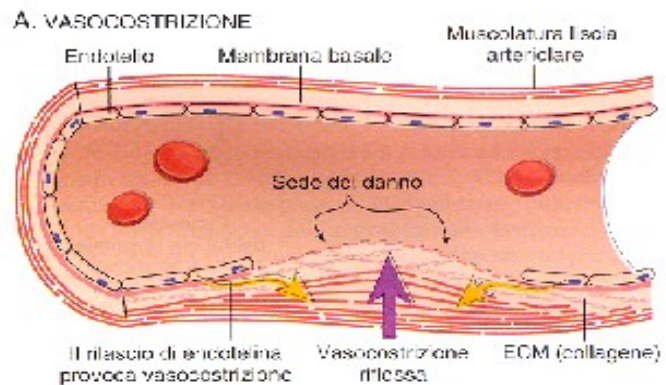


Figura 4-5

Rappresentazione schematica dell'emostasi normale. *A*, Dopo il danno vascolare, fattori locali neuroumorali inducono una transitoria vasocostrizione. *B*, Le piastrine aderiscono alla matrice extracellulare esposta (ECM) grazie al fattore di von Willebrand (vWF), e vanno incontro ad una attivazione, modificando la loro forma e rilasciando il contenuto dei granuli. L'adenosina difosfato (ADP) e il trombossano A₂ (TXA₂) rilasciati inducono un'ulteriore aggregazione delle piastrine e la formazione del tappo primario. *C*, L'attivazione locale della cascata della coagulazione (che coinvolge il fattore tissutale e i fosfolipidi piastrinici) dà origine alla polimerizzazione della fibrina, che "cementa" le piastrine fino alla formazione di un tappo emostatico secondario. *D*, Meccanismi di controregolazione, come il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) (fibrinolitico) e la trombomodulina (che interferisce con la cascata della coagulazione), limitano il processo emostatico al sito di danno.

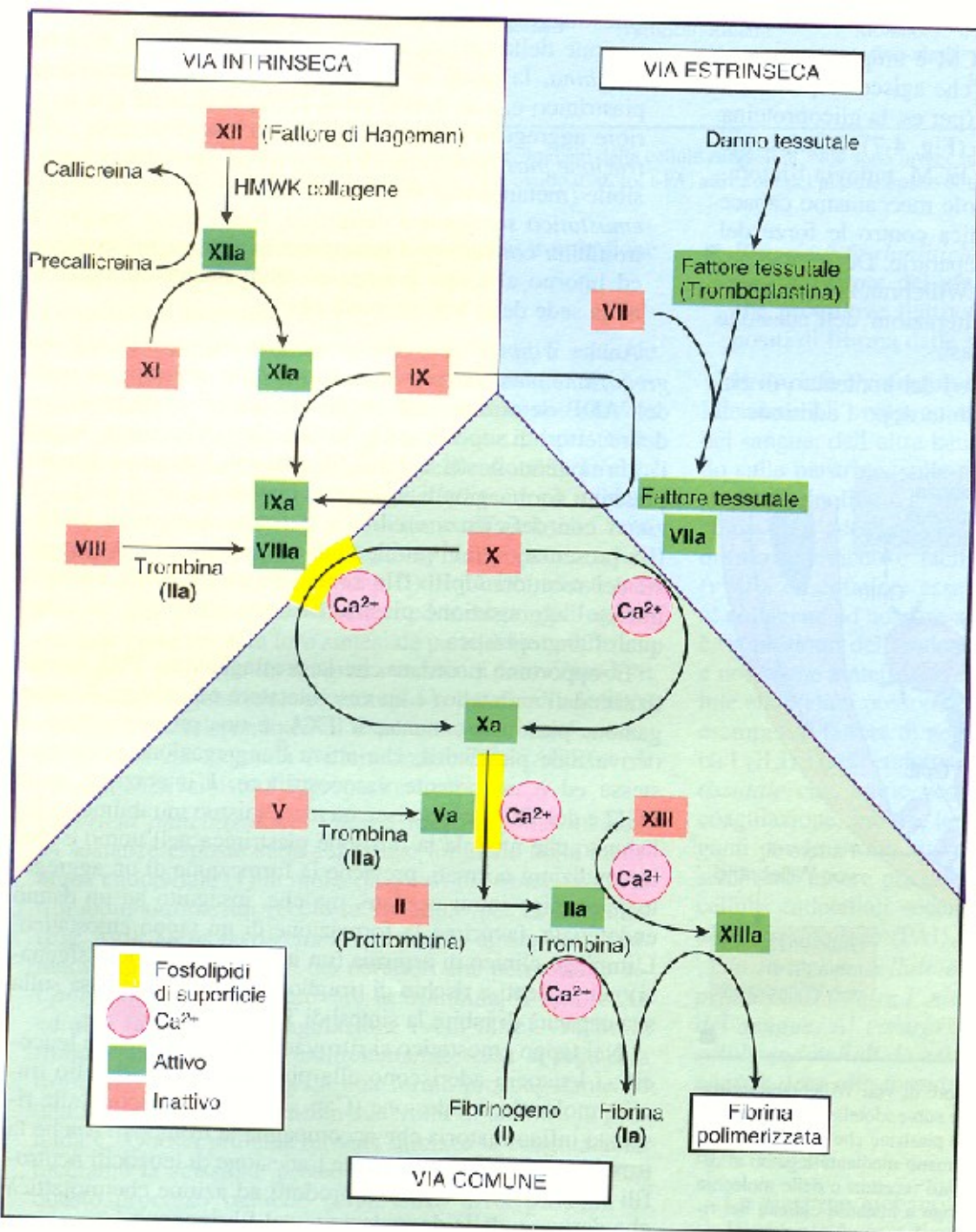
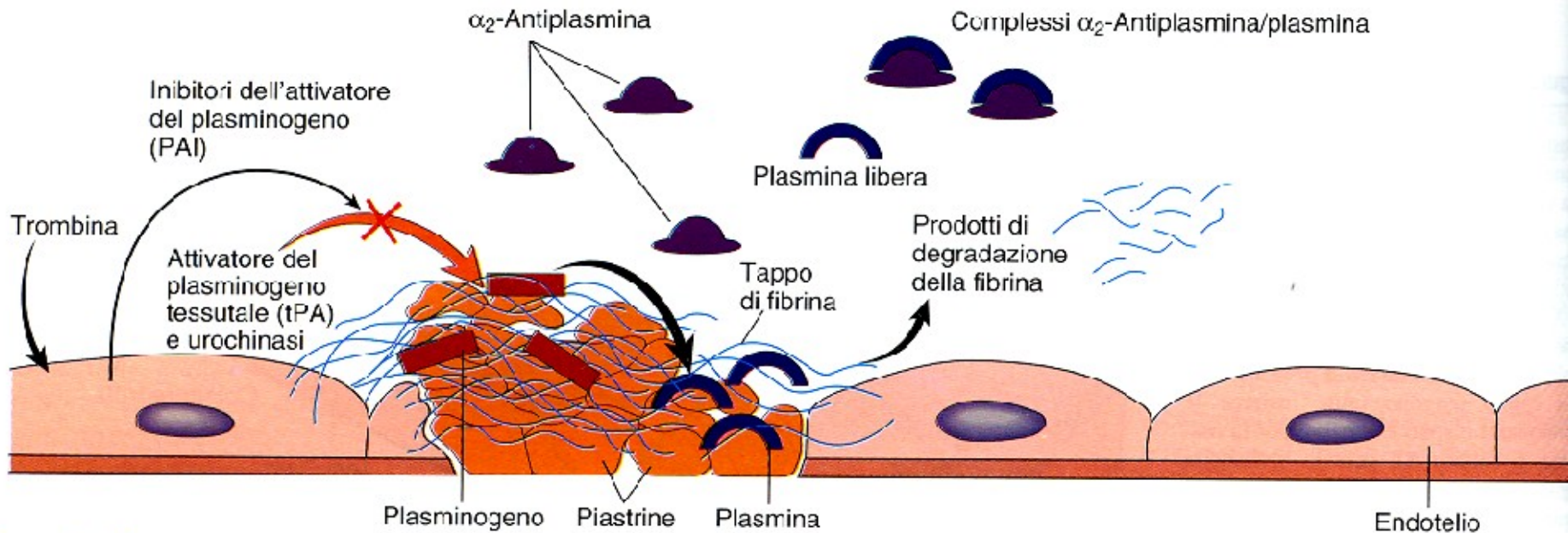


Figura 4-8

La cascata della coagulazione. Si noti il legame che unisce la via intrinseca ed estrinseca a livello dell'attivazione del fattore IX. I fattori in rosso rappresentano le molecole inattive. I fattori attivati sono indicati con la lettera minuscola "a" e in verde. PL, fosfolipidi di superficie. HMWK, chininogeno ad alto peso molecolare.

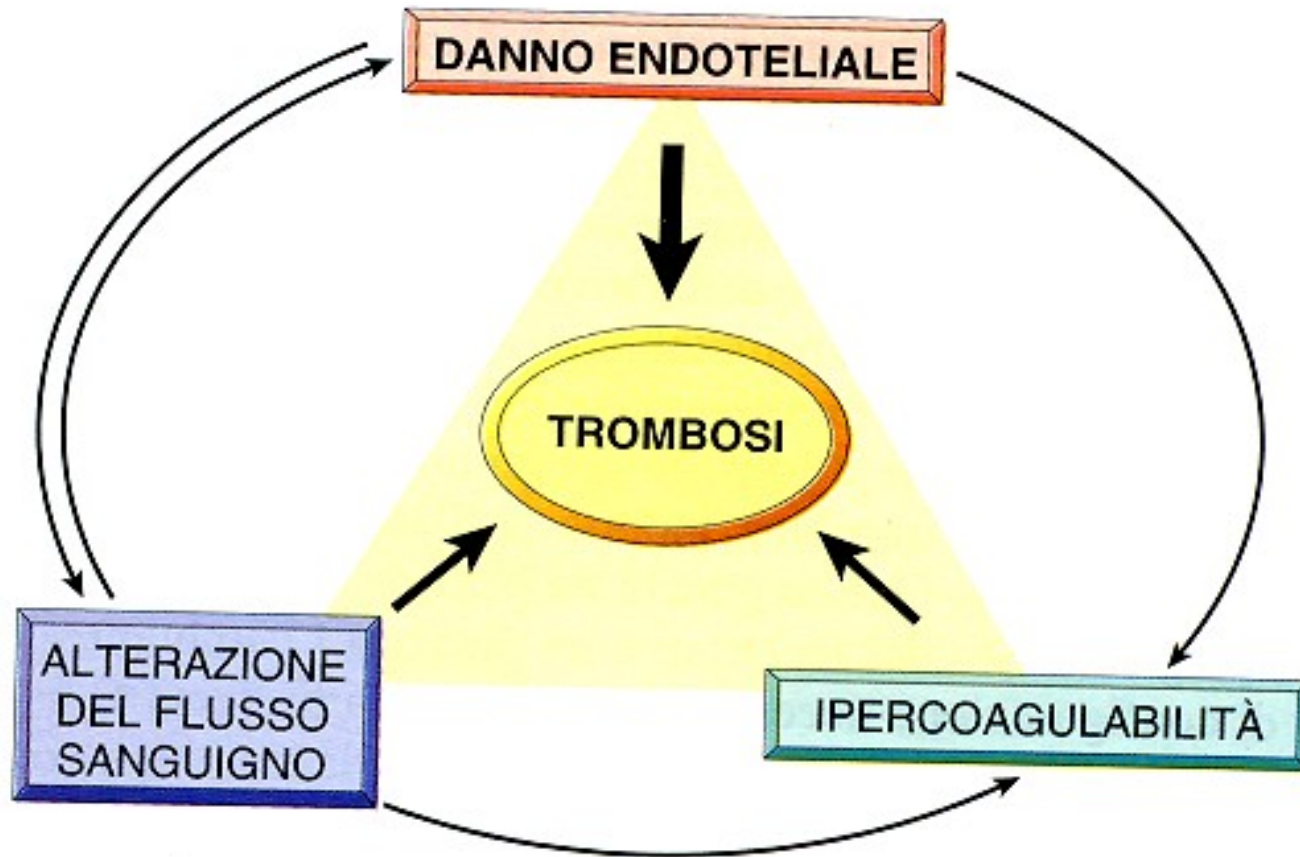


Il sistema fibrinolitico, qui rappresentato con gli attivatori e inibitori del plasminogeno, limita le dimensioni del coagulo finale attraverso la produzione di plasmina che scinde la fibrina e interferisce con la sua polimerizzazione. I risultanti “prodotti di degradazione della fibrina” agiscono anche come deboli anticoagulanti.

TROMBOSI

E' la versione patologica dell'emostasi. Può essere considerata come l'inappropriata attivazione dei normali meccanismi emostatici.

PATOGENESI DELLA TROMBOSI: TRIADE DI VIRCHOW



L'integrità endoteliale rappresenta il fattore più importante; il danno alle cellule endoteliali può alterare il flusso ematico locale e/o la coagulabilità del sangue; l'alterato flusso ematico (stasi o turbolenza) può, a sua volta, provocare una lesione endoteliale. Gli elementi della triade possono agire indipendentemente oppure combinarsi per provocare la formazione del trombo.

1. LESIONE ENDOTELIALE

- **CUORE E CIRCOLAZIONE ARTERIOSA A CAUSA DELL'ALTA VELOCITA' DI FLUSSO**
- **PLACCHE ULCERATE NELLE ARTERIE ATEROSCLEROTICHE**
- **LESIONI VASCOLARI TRAUMATICHE**
- **VASCULITI**

2. ALTERAZIONI DEL FLUSSO EMATICO

- 1. LA TURBOLENZA CONTRIBUISCE ALLA TROMBOSI ARTERIOSA E CARDIACA PROVOCANDO LA LESIONE ENDOTELIALE O FORMANDO CONTROCORRENTI O SACCHE DI STASI (TROMBI ARTERIOSI).**
- 2. LA STASI RAPPRESENTA UN FATTORE IMPORTANTE NEI TROMBI VENOSI.**
- 3. GLI ANEURISMI ARTERIOSI (IN PARTICOLARE DELL'AORTA) CAUSANO STASI LOCALE E RAPPRESENTANO SEDI PREFERENZIALI DI TROMBOSI.**



© Elsevier 2005

Trombi negli apici ventricolari destro e sinistro.

Trombo venoso



3. IPERCOAGULABILITA'

Tabella 4-2. CONDIZIONI CHE SI ACCOMPAGNANO AD UN MAGGIORE RISCHIO DI TROMBOSI

Primitive (Genetiche)

Mutazione del Fattore V
Mutazione della Protrombina
Deficienza di Antitrombina III
Deficienza della Proteina C o S

Secondarie (Acquisite)

Ad alto rischio di trombosi

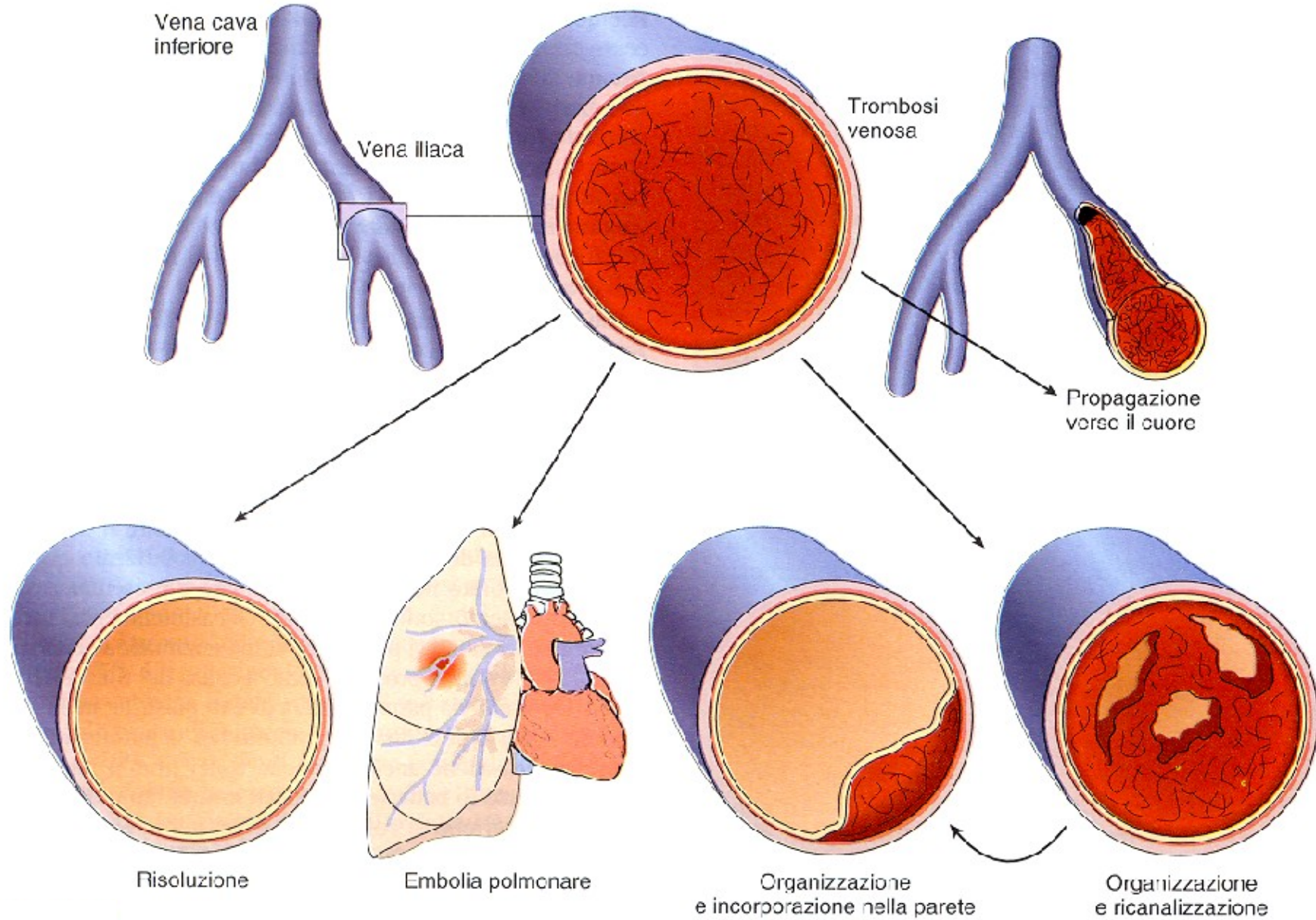
Prolungata degenza a letto
Infarto del miocardio
Danno tessutale (interventi chirurgici, fratture, ustioni)
Cancro
Protesi valvole cardiache
Coagulazione intravascolare disseminata
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (sindrome anticoagulante del lupus)

A basso rischio di trombosi

Fibrillazione atriale
Miocardiopatia
Sindrome nefrosica
Stati di iperestrogenismo
Uso di contraccettivi orali
- Anemia falciforme
Fumo

DESTINO DEL TROMBO

1. **PROPAGAZIONE.** Il trombo può accumulare una maggior quantità di piastrine e fibrina (si propaga), provocando alla fine l'occlusione del vaso.
2. **EMBOLIZZAZIONE.** Il trombo può spostarsi e viaggiare verso altri distretti del circolo.
3. **DISSOLVIMENTO.** Il trombo può essere rimosso dall'attività fibrinolitica.
4. **ORGANIZZAZIONE E RICANALIZZAZIONE.** Il trombo può indurre infiammazione e fibrosi (organizzazione) ed il vaso in ultimo si ricanalizza.



Possibili evoluzioni di un trombo venoso.

Occlusione del vaso

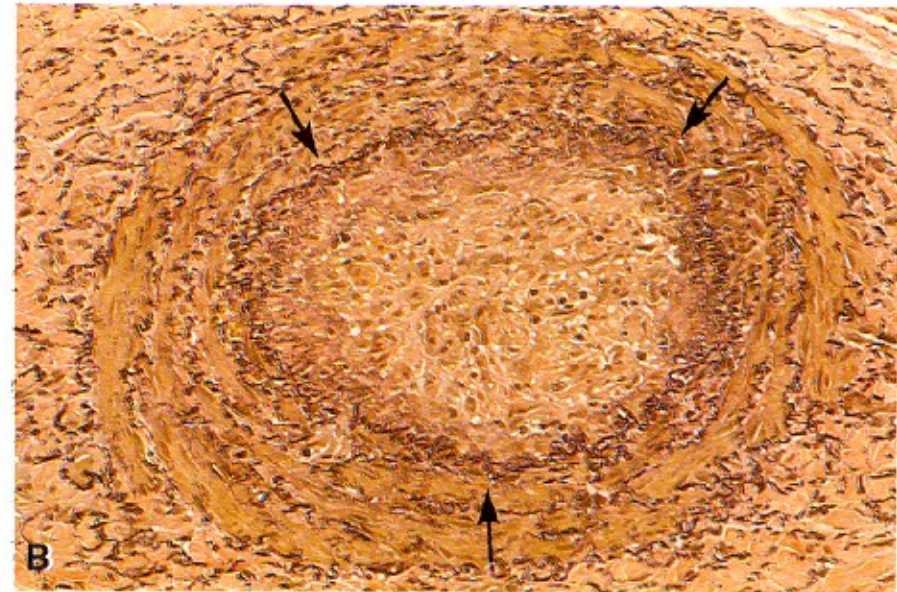
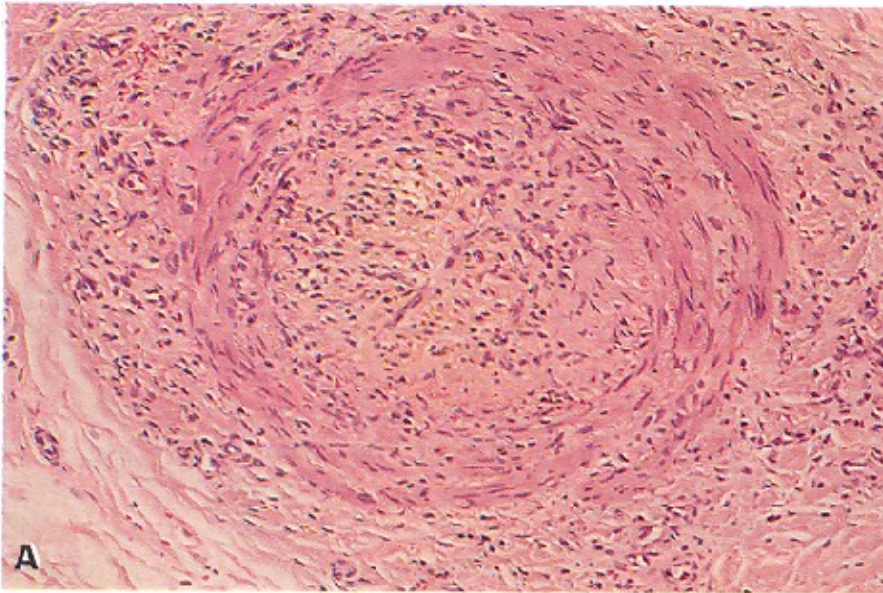
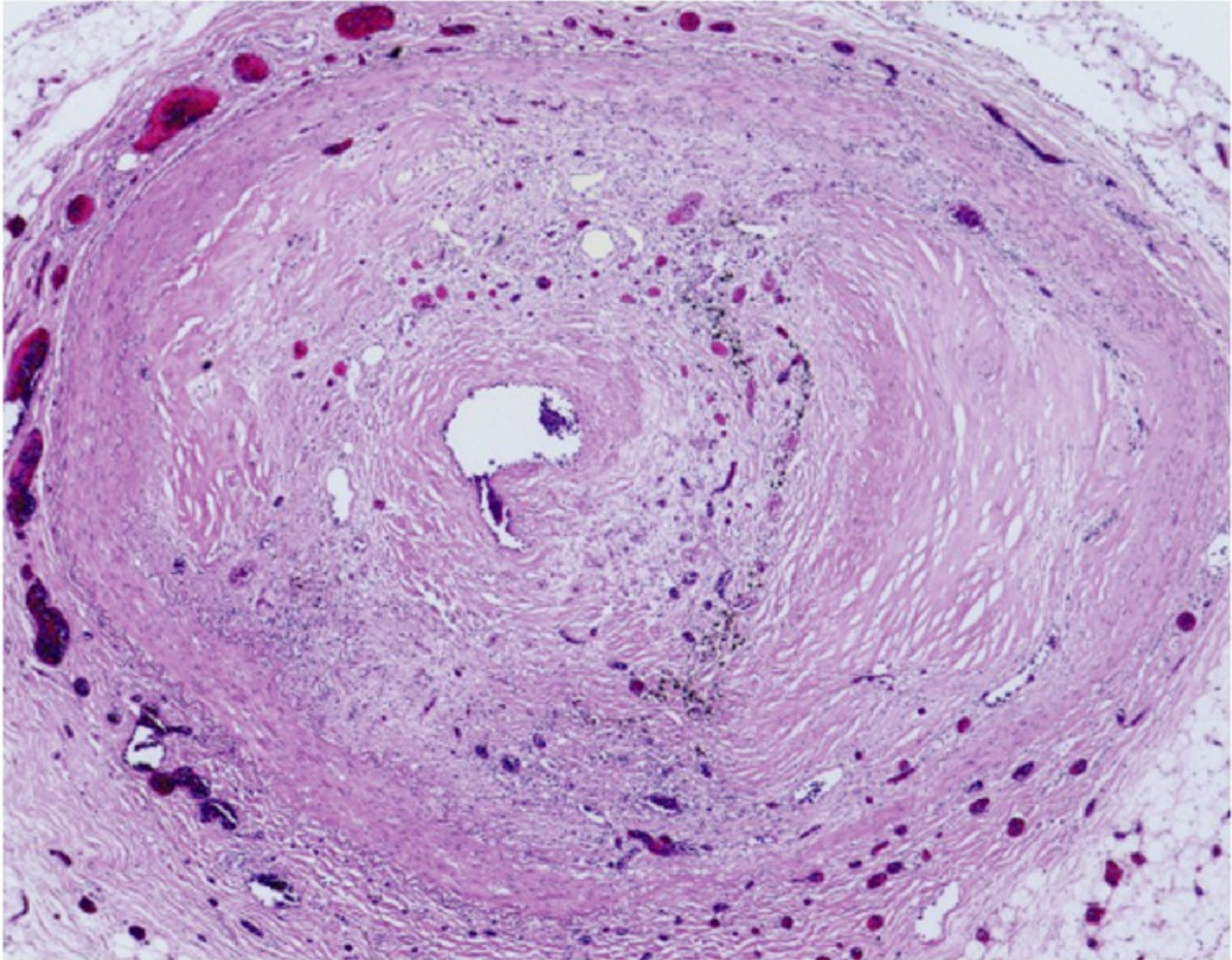


Figura 4-14

Piccolo ingrandimento di arteria con lume totalmente occluso da un trombo organizzato punteggiato da numerosi piccoli vasi di ricanalizzazione. *A*, Sezione colorata con: Eumatossilina ed Eosina. *B*, Colorazione per il tessuto elastico; il lume originale è delimitato dalla lamina elastica interna (*frecce*).

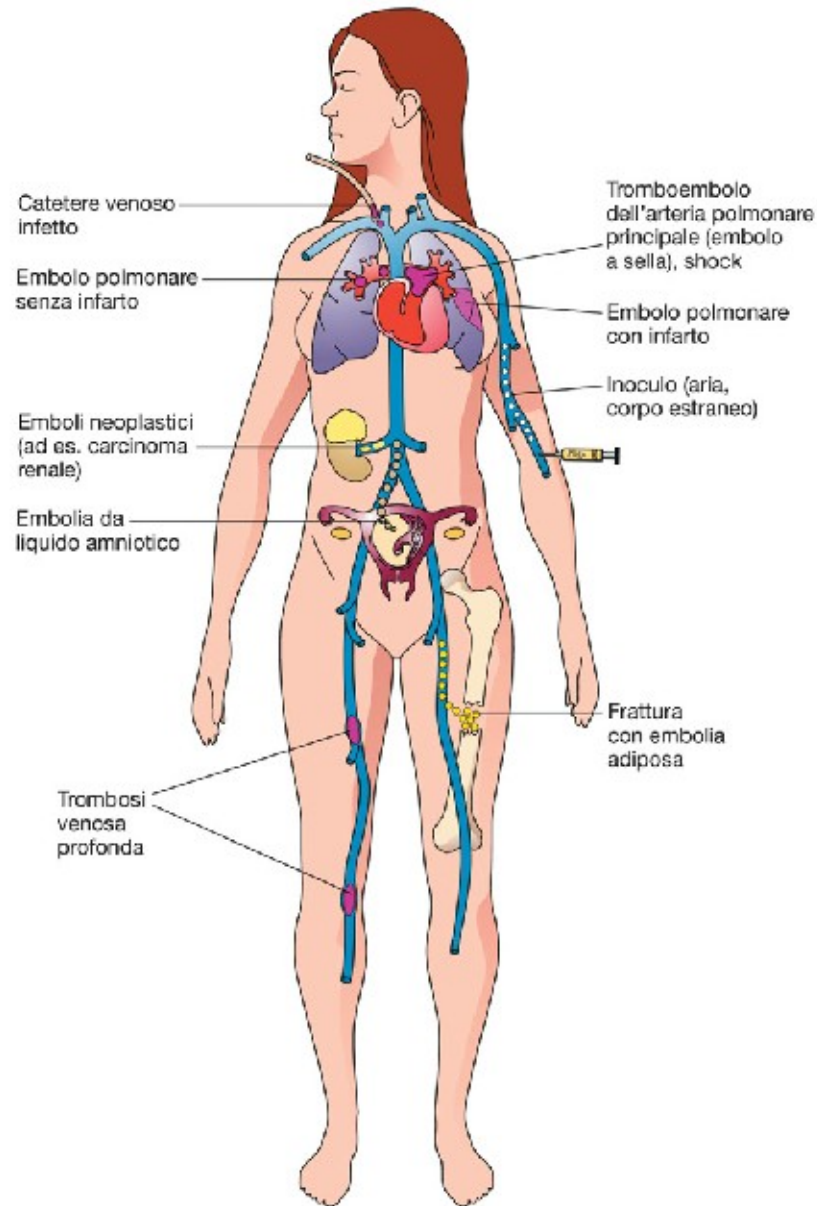
Canalizzazione di un trombo



EMBOLIA

Rappresenta il passaggio nel circolo venoso o in quello arterioso di qualsiasi materiale in grado di fermarsi in un vaso sanguigno e, alla fine, di ostruirne il lume.

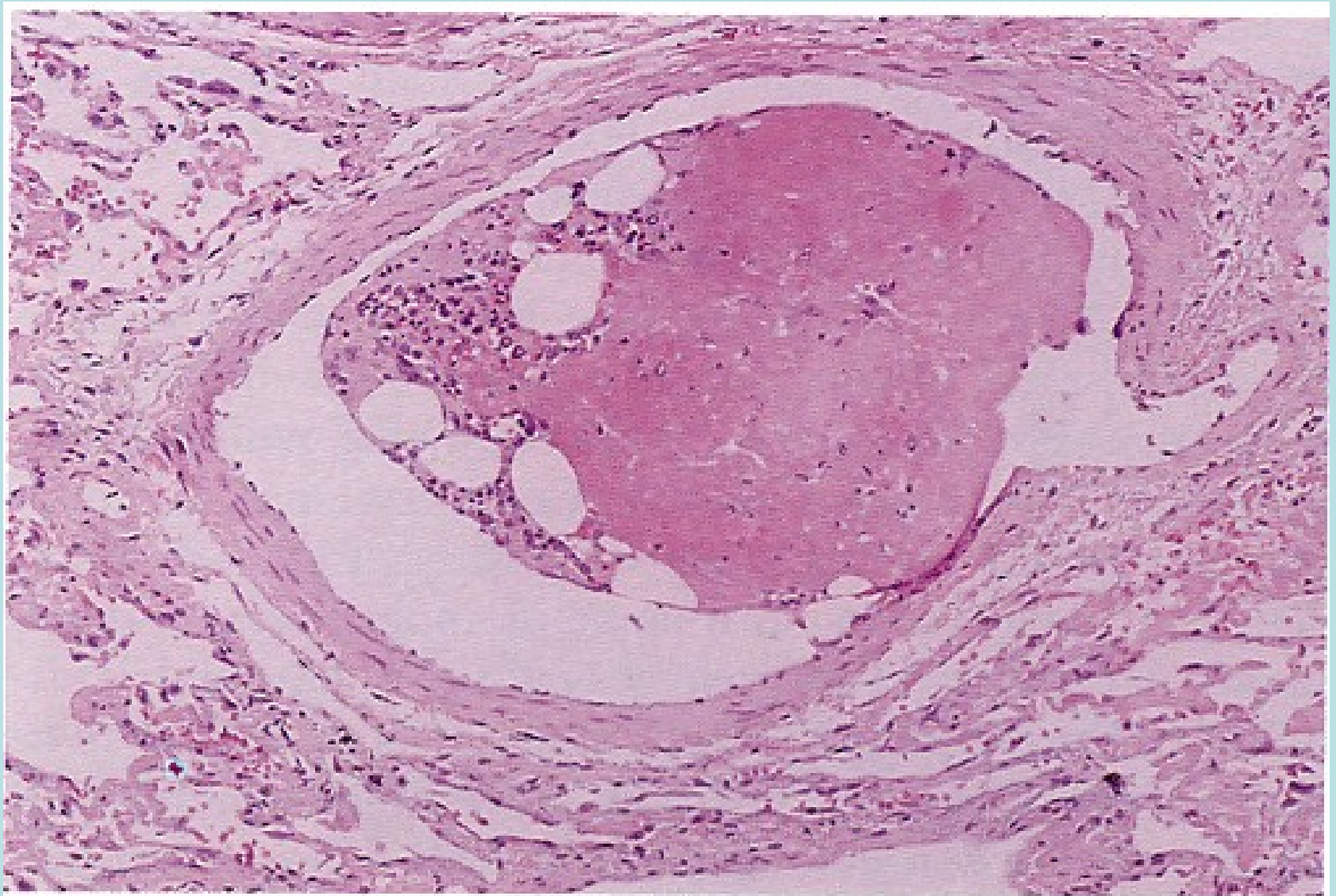
Fonti ed effetti degli emboli venosi



EMBOLIA POLMONARE

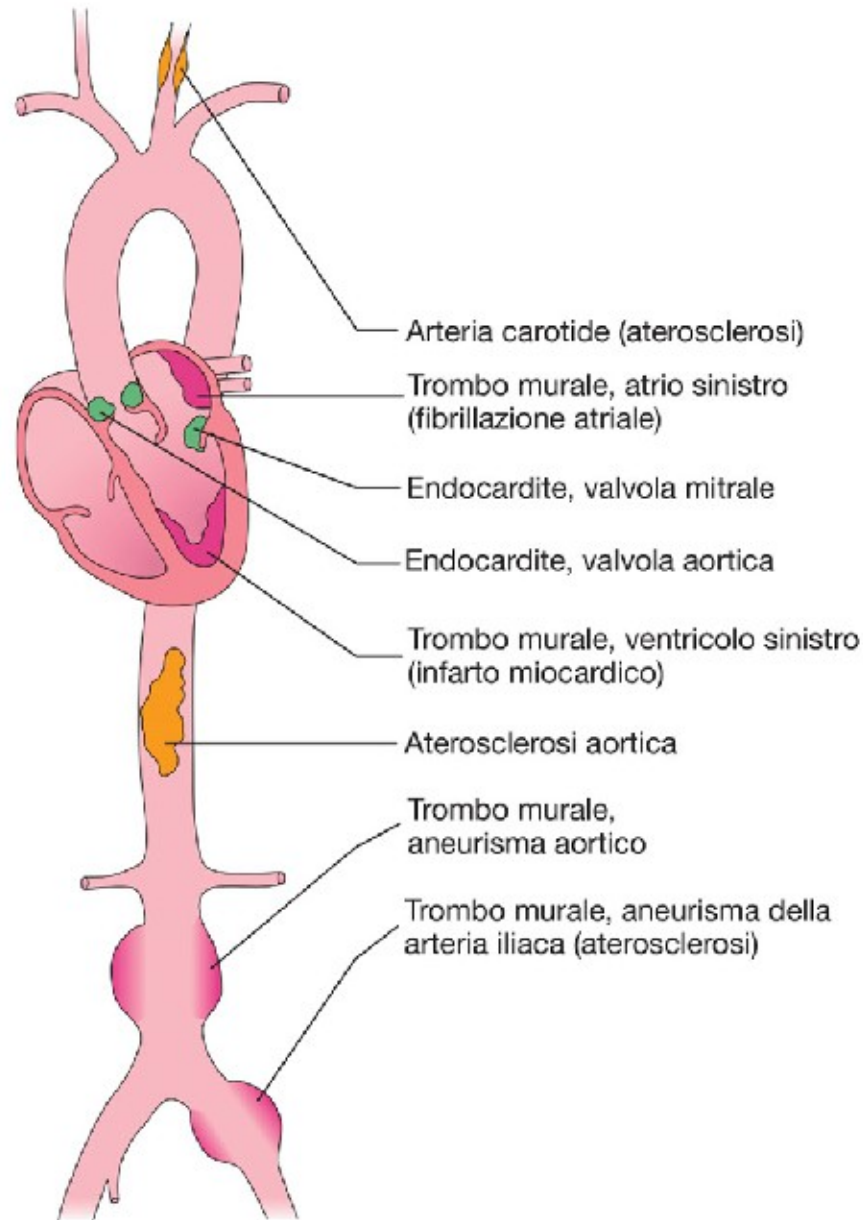


Embolo di grosse dimensioni derivato da una trombosi venosa profonda degli arti inferiori, che occlude un ramo dell'arteria polmonare.

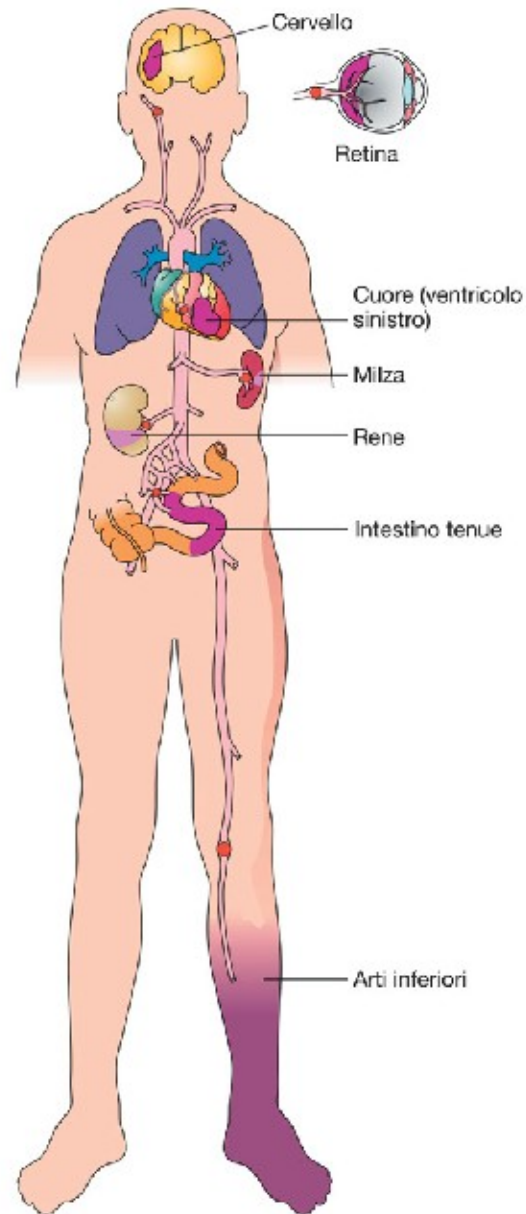


Embolo di midollo osseo, contenente cellule adiposee (vacuoli chiari) ed ematopoietiche, che occlude un vaso polmonare.

Fonti di emboli arteriosi



Sedi più frequenti di infarto da emboli arteriosi



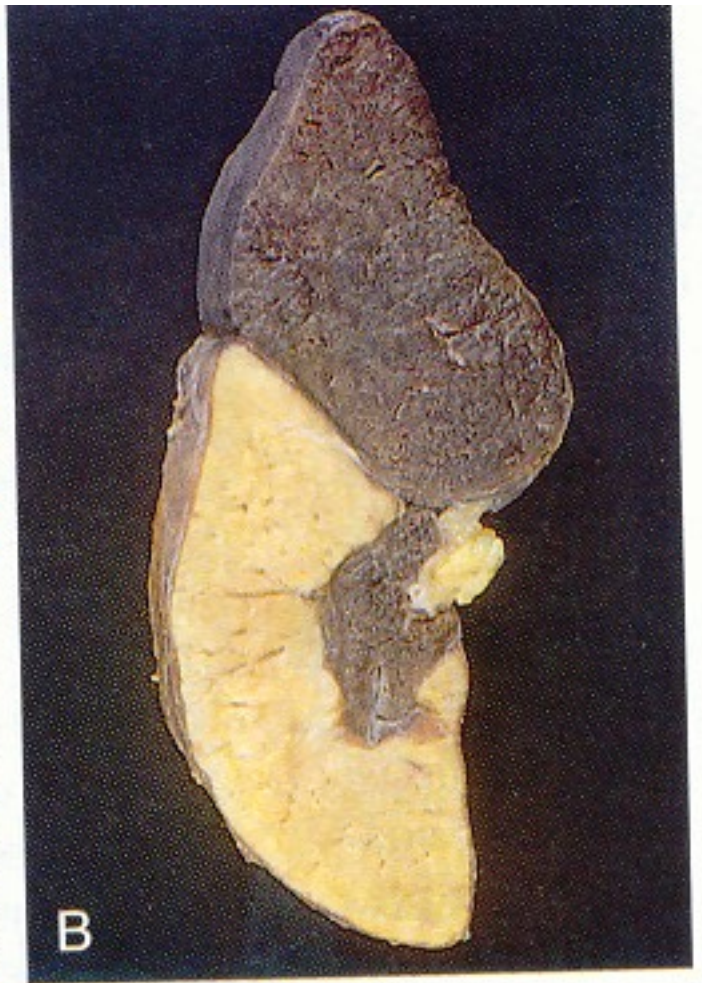
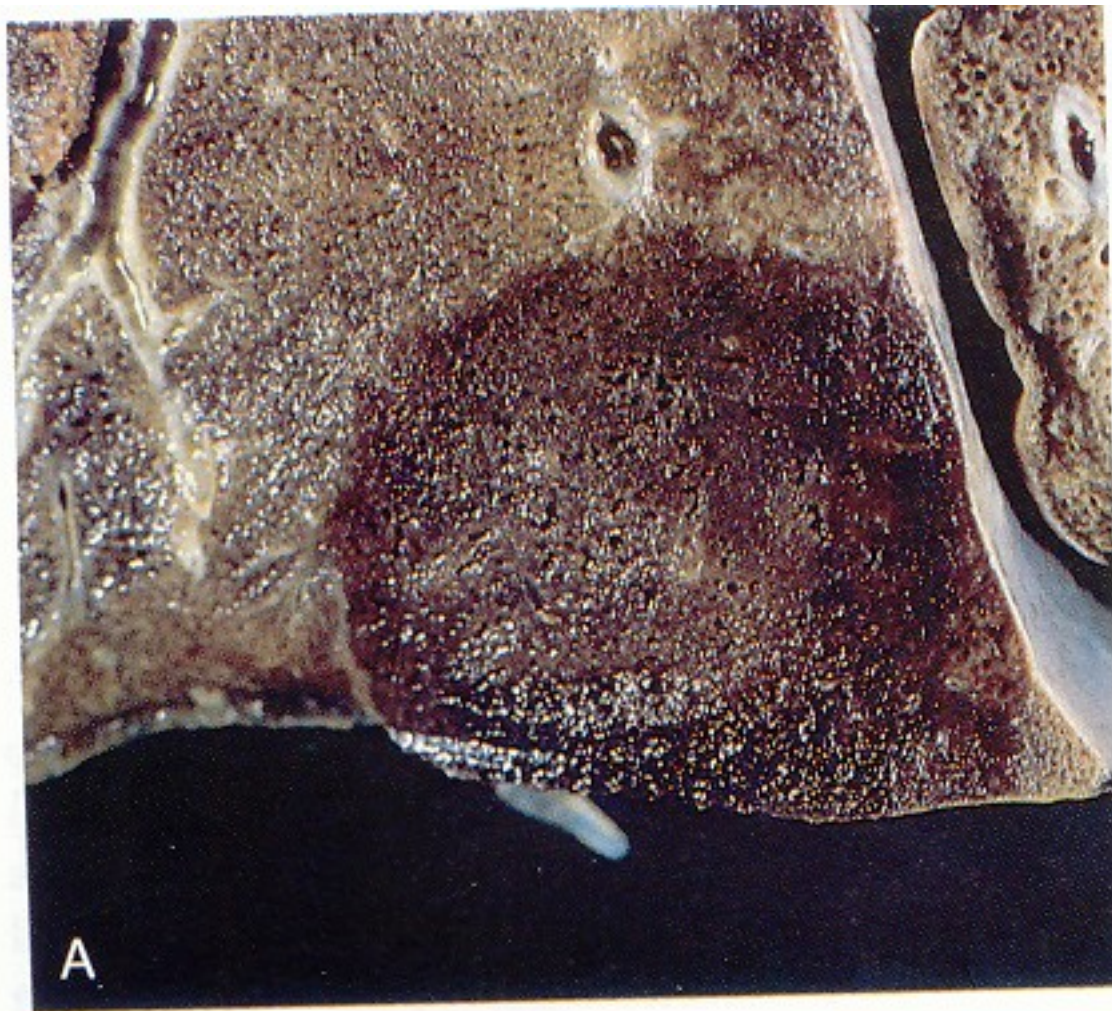
INFARTO

Processo tramite il quale si sviluppa una necrosi ischemica in un'area distale all'occlusione di un'arteria terminale.

- **INFARTO ROSSO (EMORRAGICO)**
 1. In caso di occlusione venosa (torsione del testicolo).
 2. Nei tessuti con doppia circolazione che permette la riperfusione (polmone, intestino tenue).
 3. Nei tessuti lassi (come il polmone), in cui il sangue può raccogliersi nella zona infartuata.

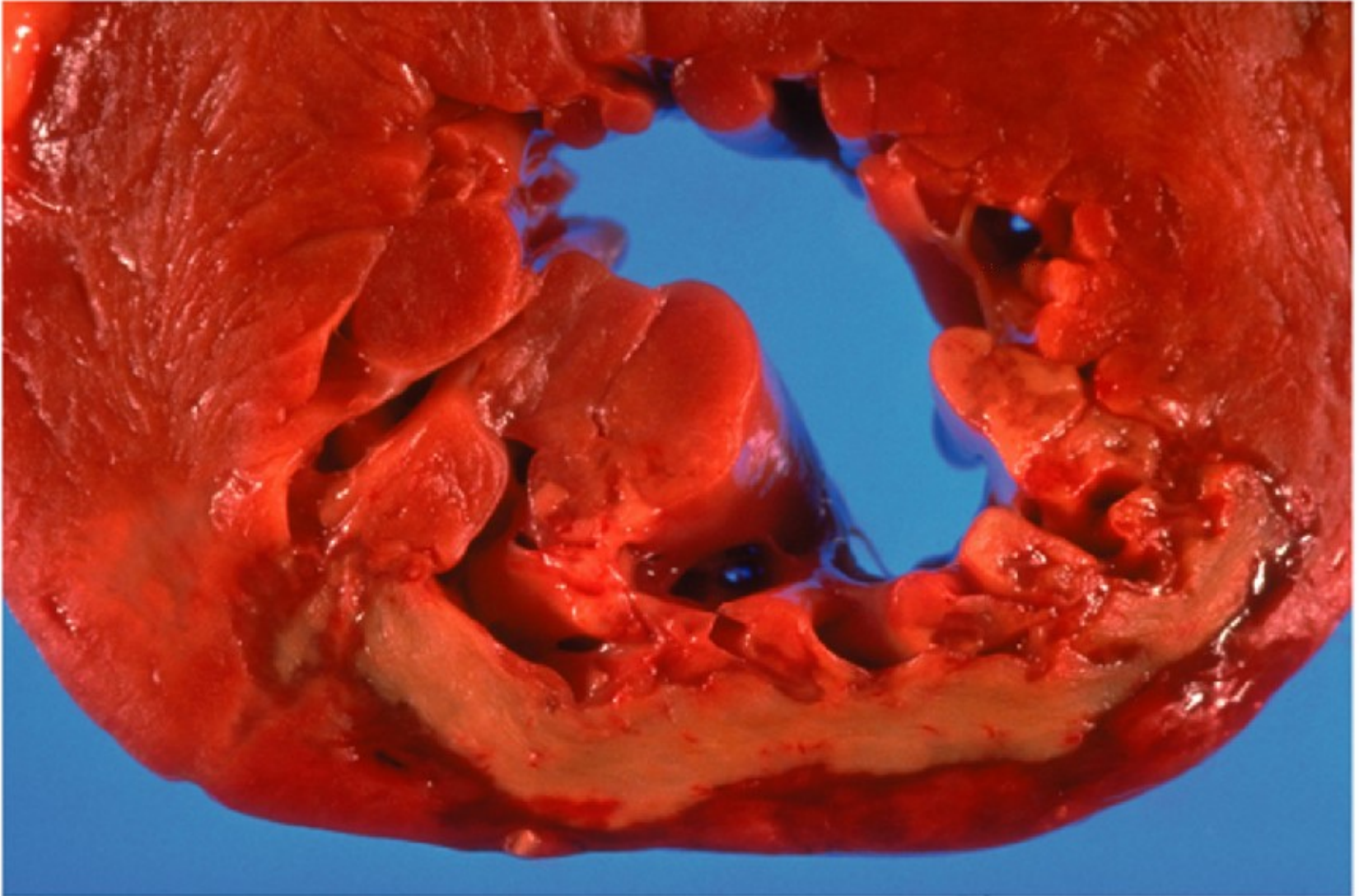
- **INFARTO BIANCO (ANEMICO)**

In organi solidi a circolazione arteriosa terminale (cuore, milza e rene) dove la compattezza del tessuto limita la quantità di emorragia che può filtrare nella zona di necrosi ischemica dalla rete capillare contigua.



Esempi di infarto. *A*, Infarto polmonare emorragico, di forma irregolarmente cuneiforme. *B*, Infarto bianco della milza nettamente delimitato.

Infarto miocardico recente con area di necrosi giallastra, ben circoscritta, della parete posteriore del ventricolo sinistro del cuore.





Infarto renale progressivo, rimpiazzato da un'ampia cicatrice fibrosa a livello corticale.

SHOCK: definizione

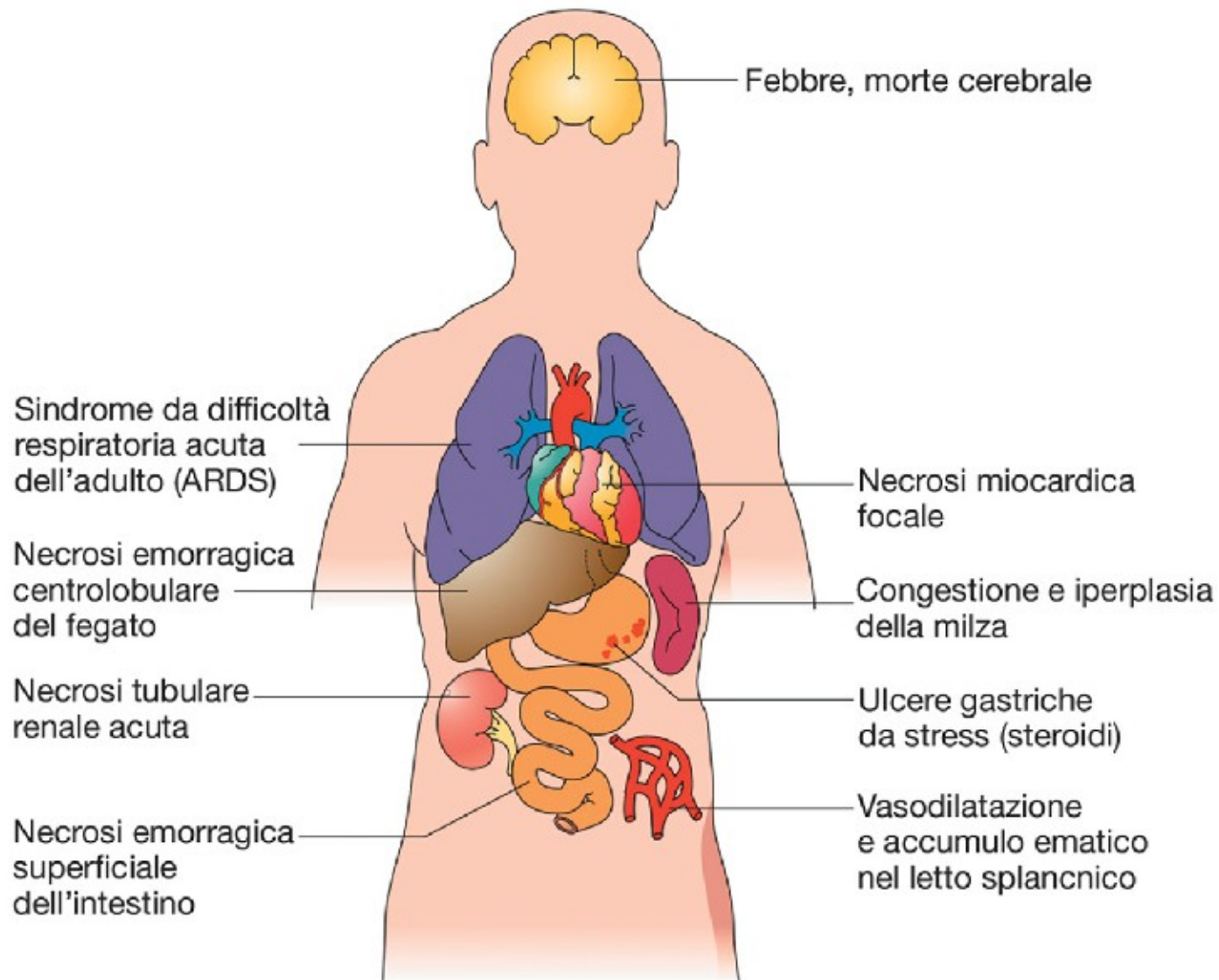
- Lo shock, o collasso cardiocircolatorio, è una **insufficienza acuta del circolo periferico** causata da uno **squilibrio tra la massa fluida circolante e la capacità del letto vascolare**.
- E' una condizione in cui la **riduzione grave e diffusa della perfusione tissutale** conduce a un **danno cellulare inizialmente reversibile e successivamente irreversibile**.

SHOCK: patogenesi

1. Diminuita perfusione tissutale →
2. Ipossia cellulare →
3. Danno alle cellule endoteliali →
4. Aumentata permeabilità vascolare →
5. Fuoriuscita di liquidi dal compartimento vascolare, →
6. Riduzione del volume ematico e della gittata cardiaca con ulteriore diminuzione della perfusione tissutale.



Se non si riesce a correggere per tempo la cause e le complicanze dello shock, **la progressiva diminuzione della perfusione nel cuore, rene, fegato, polmoni e cervello provoca la morte del paziente.**



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

Complicanze dello shock

SHOCK: eziologia

Può verificarsi per un **deficit della pompa cardiaca** (shock cardiogeno), per una **diminuzione reale della massa sanguigna** (shock ipovolemico emorragico o non emorragico) o per una **vasodilatazione sistemica**, con o senza aumento della permeabilità vascolare (shock settico, anafilattico e neurogeno).

SHOCK

Cardiogeno

- Infarto del miocardio
- Miocardite
- Tamponamento cardiaco
- Embolia polmonare

Ipovolemico

- Emorragia
- Diarrea
- Disidratazione
- Ustioni

Settico

Infezioni gravi

Anafilattico

Reazioni di ipersensibilità di I tipo

Neurogeno

Danno cerebrale
Lesione del midollo spinale

↓ Insufficienza della pompa cardiaca ↓ Volume ematico
↑ Vasodilatazione ↑ Permeabilità vascolare

Shock Cardiogeno

“Stato di insufficienza circolatoria di origine cardiaca, associata a ipoperfusione in presenza di volume intravascolare adeguato”

Eziologia

- **Infarto miocardico di ampie dimensioni**
- **Aritmie ventricolari**
- **Miocardite**
- **Tamponamento cardiaco**
- **Embolia polmonare**

Shock Ipovolemico Emorragico

“Ipoperfusione tissutale conseguente a diminuzione acuta e prolungata del volume ematico circolante”

Eziologia: **sanguinamento:**

- Esterno
- Nelle cavità corporee

Si realizza:

- in un contesto traumatico
- in un contesto non traumatico

Le determinanti di gravità sono:

1. la velocità con cui l'emorragia si sviluppa
2. la quantità di sangue perduto
3. l'efficacia dei meccanismi compensatori
4. le possibilità di controllo dell'emostasi

Shock Ipovolemico Non Emorragico

“Ipoperfusione tissutale conseguente a diminuzione acuta e prolungata del volume plasmatico circolante”

Eziologia: **perdita di volume plasmatico**

- Perdita di plasma: ustioni estese.
- Disidratazione: diabete scompensato, diarrea irrefrenabile (colera), occlusione intestinale, insufficienza corticosurrenalica.

Shock Settico

Reazione infiammatoria massiva di solito causata da microrganismi gram-negativi che liberano in circolo endotossine. Ciò comporta il rilascio sistemico di citochine, le più importanti delle quali sono il fattore di necrosi tumorale (TNF), l'interleuchina-1 (IL-1), la IL-6 e il fattore attivante le piastrine (PAF).

Conseguenze:

- 1. Vasodilatazione sistemica (ipotensione).**
- 2. Diminuita contrattilità miocardica.**
- 3. Danno diffuso delle cellule endoteliali.**
- 4. Attivazione del sistema coagulativo che culmina nella coagulazione intravascolare disseminata (CID).**
- 5. Ipoperfusione tessutale.**

Shock Anafilattico

“Sindrome clinica grave, reversibile o irreversibile, causata da esposizione ad allergeni diversi, in soggetti precedentemente sensibilizzati alla stessa sostanza”

Patogenesi: IMMUNOREAZIONE DI TIPO 1° o IgE-MEDIATA

**Liberazione massiva di mediatori chimici vasoattivi (in particolare l'istamina).
Abnorme aumento della permeabilità capillare, essudazione plasmatica ed insufficienza circolatoria acuta periferica.**

A) FARMACI: Fattori efficienti nel 70-80% dei casi.

Ipersensibilità al farmaco con shock anche per dosi minime e per qualunque via di introduzione

[a] Penicillina (oltre il 70%).

[b] Altri antibiotici (soprattutto beta-lattamici).

[c] Corticotropina, naturale (ACTH) o sintetica.

[d] Vitamina B (anello pirimidinico + gruppo aminico)

[e] Insulina.

[f] Miorilassanti (gruppi ammoniacali quaternari).

[g] Vaccini, tossoidi o virali (proteine d'uovo).

[h] Mezzi di contrasto iodati, anestetici locali, emoderivati e sostituti del plasma.

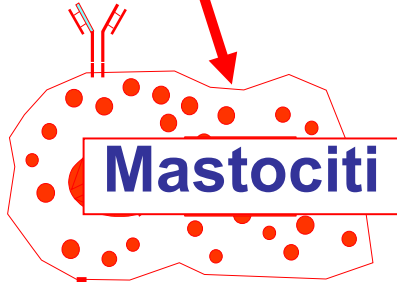
B) ALTRE SOSTANZE

- [a] Veleni di insetti (per punture di Imenotteri: Api, Vespe, Calabroni).
- [b] Immunoterapia specifica (*evenienza molto rara*) per allergopatie respiratorie o per allergia ad Imenotteri.
- [c] Tests diagnostici diretti, cutanei o di provocazione (*evenienza molto rara*).
- [d] Allergeni alimentari o comuni allergeni da inalazione (*evenienza piuttosto rara*).
- [e] Anafilassi idiopatica (casi con fattore scatenante ignoto).
- [f] Anafilassi da esercizio fisico.

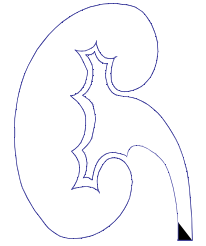
PATOGENESI DELLO SHOCK ANAFILATTICO

Allergene

IgE

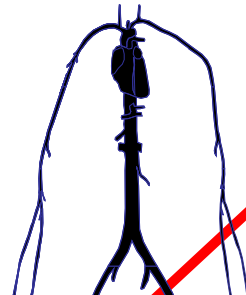


S.N.C.

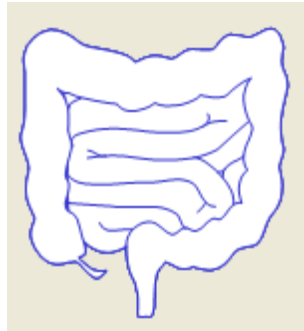
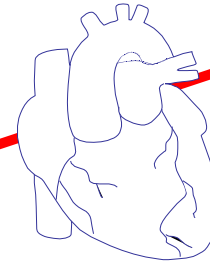


RENE

CIRCOLO



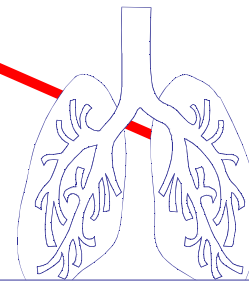
**APP. CARDIO-
VASCOLARE**



**APP. INTE-
STINALE**

**ISTAMINA
LEUCOTRIENI
CHININE**

**APP. POL-
MONARE**



Shock Neurogeno

“Stato di insufficienza circolatoria secondario a un danno acuto a livello cerebrale o del midollo spinale, che altera il controllo vasomotorio, inducendo vasodilatazione generalizzata e ipoperfusione tissutale”