

La trombosi venosa profonda degli arti inferiori

Prof. Anna Florio

MALATTIA VENOSA TROMBOEMBOLICA (MVTE)

- Solo il 30% dei pazienti con sospetto clinico di MVTE trova conferma da indagini strumentali
- Una diagnosi e terapia tempestive consentono di :
 - **ridurre morbilità e mortalità**
 - **ridurre l'incidenza di recidive**
 - **ridurre l'incidenza di sindromi post-trombotiche**

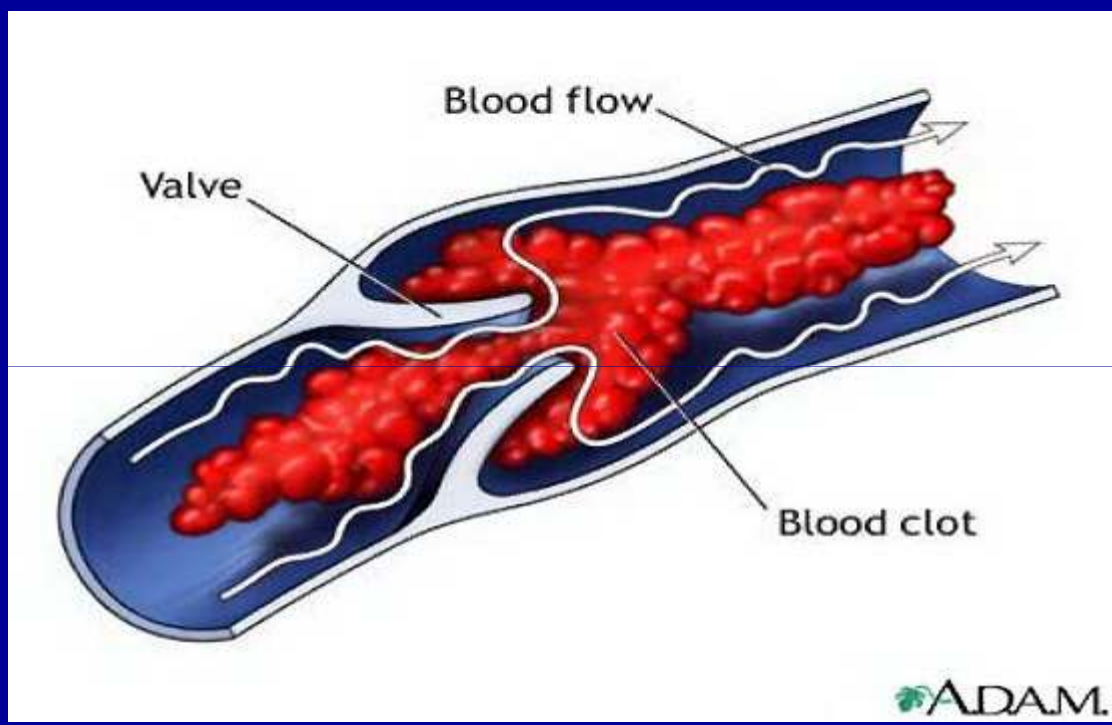
(Linee guida SISET, SIAPAV.... 2000)

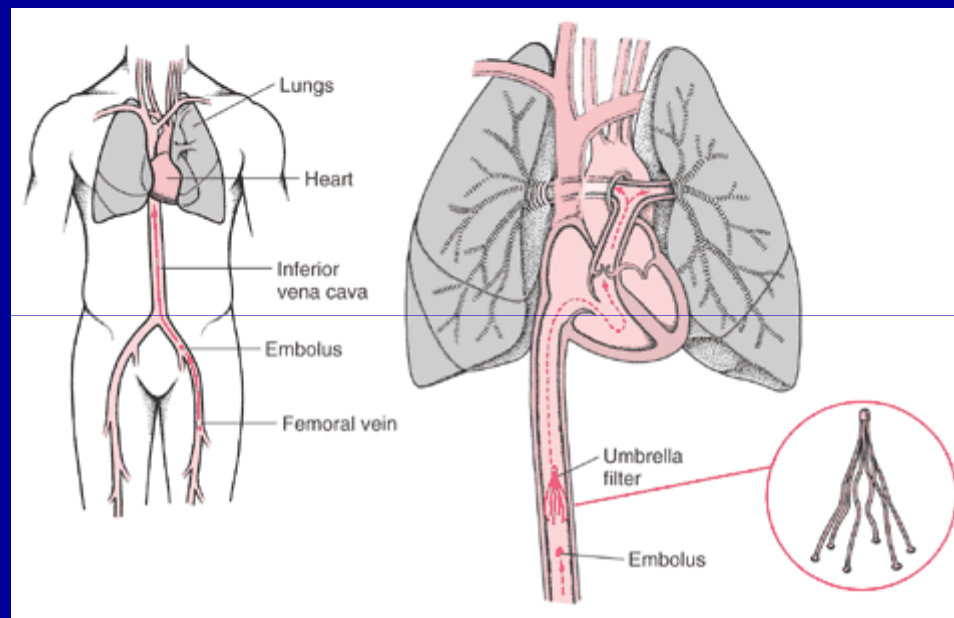




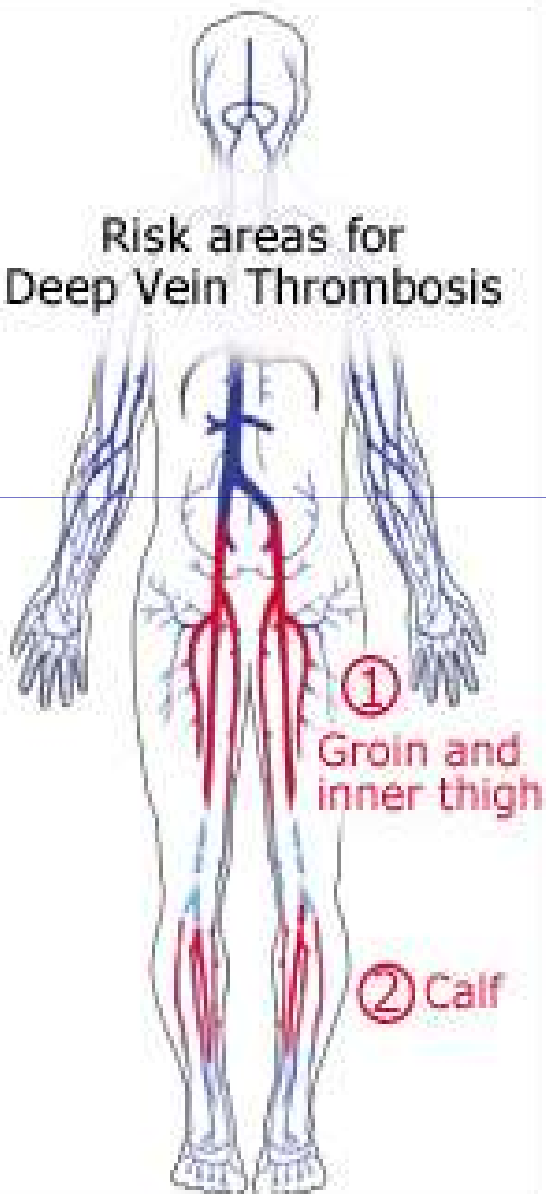


SRHVU





Risk areas for Deep Vein Thrombosis



TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)

ANAMNESI

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

*ULTRASUONI
FLEBOGRAFIA*

DIAGNOSTICA LABORATORIO

D-dimeri

D-DIMERO

- **Prodotto degradazione fibrina**
- **Utile solo per **escludere** EP se è normale (metodo ELISA: sensibilità >90%)**
- **Valori > 500 mcg/L**
- **Sensibilità 99%**
- **Specificità 10 - 40%**
- **presente in molte altre affezioni (necrosi, infiammazioni, cancro)**

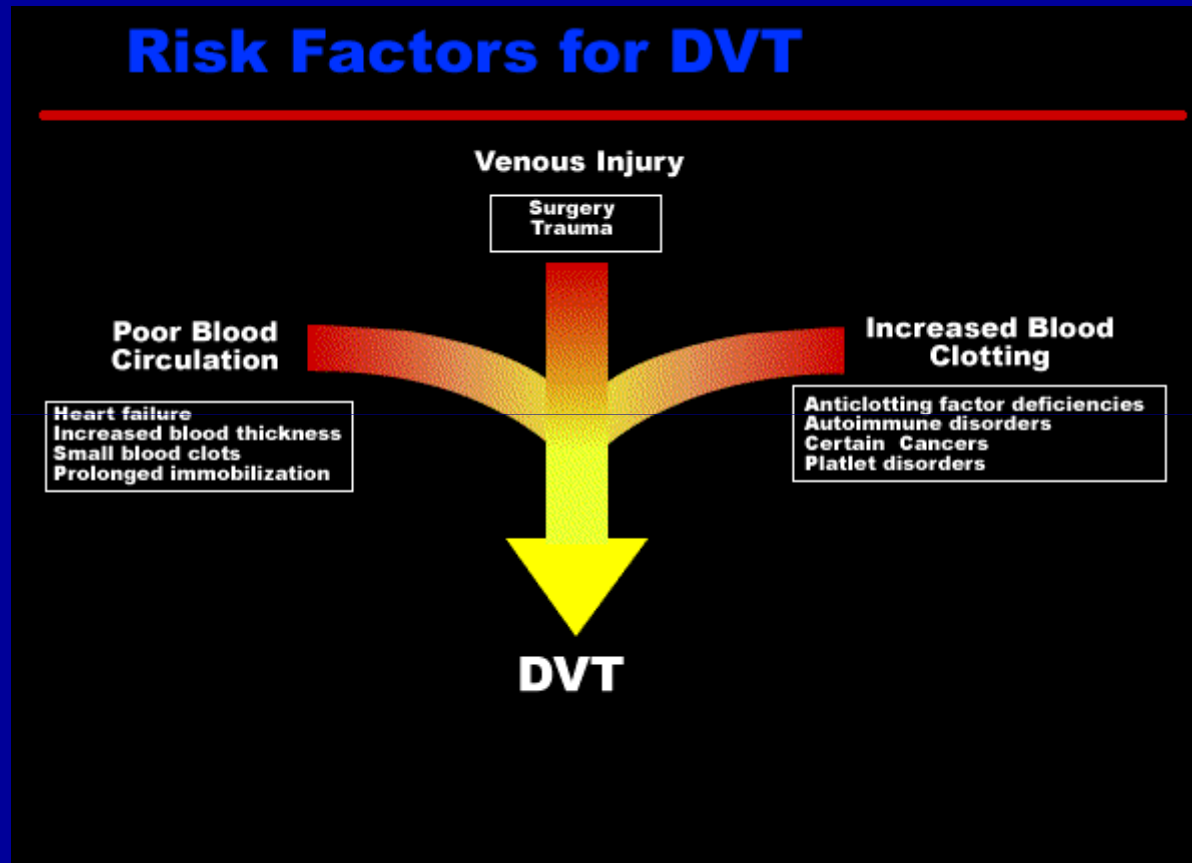
ANAMNESI

- DEFINIRE LA PROBABILITA' DI RISCHIO DI TVP.

- FATTORI PREDISPONENTI O SCATENANTI :

- Precedenti episodi di TVP o EP
- Chirurgia recente
- Obesità
- Terapia ormonale estrogenica
- Gravidanza
- Trombofilia (acquisita o genetica)
- Scompenso cardiaco
- Traumi con distruzione di tessuti e/o fratture
- Immobilizzazione
- Età
- Malattia neoplastica

Risk Factors for DVT



TVP ARTI INFERIORI

Quadro Clinico

- **Dolore spontaneo (o provocato dallo stiramento dei muscoli)**
- **Rossore , cianosi aumento della temperatura cutanea**
- **Crampi**
- **Aumento dimensioni arto**
- **Edema**
- **Aumento di consistenza delle masse muscolari**
- **Sviluppo circoli collaterali (“Vene Sentinella di Pratt”)**
- **Rialzo termico**
- **Riduzione dei polsi arteriosi**
- **Phlegmasia alba dolens**

ASPETTI LIMITATIVI

- **La diagnosi clinica non è accurata ossia si basa**

su segni e sintomi che presi sia singolarmente che insieme non sono specifici (Wells JAMA 98)

- **Mancando un elemento patognomonico è necessario procedere ad altri accertamenti**

SCORE DI WELLS

*Quantificazione della probabilità clinica di
MVTE*

**E'fondamentale definire la probabilità di rischio di
MVTE prima dell'esecuzione di qualsiasi test
diagnostico (Dd, CUS) perché essa condiziona la
strategia diagnostica e decisionale per ogni paziente.**

**Wells (*Lancet 97*) ha elaborato un sistema a
punteggio (dati anamnestici + dati clinici) che
consente di identificare 3 categorie di probabilità
clinica**

Quantificazione della probabilità clinica di TVP in singoli pazienti

● CARATTERISTICHE CLINICHE PUNTEGGIO

CANCRO ATTIVO (terapia attuale; < 6 mesi; palliativa)	1
PARALISI, PRESI, RECENTE INGESSATURA ARTI INFERIORI	1
ALLETTAMENTO > 3 giorni o CHIRURGIA MAGGIORE entro 4 settimane	1
DOLORABILITÀ LOCALIZZATA (lungo la distribuzione del sistema venoso profondo)	1
EDEMA DI UN INTERO ARTO INFERIORE	1
EDEMA POLPACCIO > 3 cm (rispetto all'arto inferiore asintomatico) (misurare 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
EDEMA IMPRONTABILE (maggiore nell'arto sintomatico)	1
PRESENZA DI VENE SUPERFICIALI COLLATERALI (non varicose)	1
DIAGNOSI ALTERNATIVA	- 2

● PROBABILITÀ CLINICA PUNTEGGIO

ELEVATA ≥ 3 INTERMEDIA 1 – 2 BASSA ≤ 0

Diagnosi

- Alta Probabilità:
 - Ricovero
 - Diagnosi
 - Terapia anticoagulante
- Probabilità Intermedia:
 - Evidenza Clinica
 - Conferma Strumentale
 - Terapia Anticoagulante
- Bassa Probabilità:
 - Quadro clinico incerto

Diagnosi Differenziale

- Tromboflebite superficiale
- Lacerazione del muscolo gemello
- Compressione vena poplitea
- Linfedema – Linfangite
- Edema da cause sistemiche
- Altro

ULTRASONOGRAFIA

(ECOGRAFIA B-MODE , ECOCOLOR DOPPLER)

Non invasiva

- 1° scelta diagnosi TVP prossimale per elevata accuratezza
- Praticità , economicità, possibilità ripetizione a breve
- Elevata sensibilità per diagnosi TVP prossimale in pazienti sintomatici
- La componente doppler è essenziale per indagare sulla funzionalità valvolare (il modulo “color” velocizza la valutazione ma non modifica l'accuratezza e la sensibilità diagnostica)
- La CUS (Compression Ultrasonography) è il criterio diagnostico per la presenza o assenza di TVP in quanto una vena completamente comprimibile non contiene trombi.

ASPETTI LIMITATIVI

- Poco affidabile a livello distale (sensibilità 33%, predittività positiva 58%) in quanto la profondità e la localizzazione anatomica delle vene rendono difficoltosa la compressione.
- Poco affidabile nei pazienti asintomatici

D-dimeri

Prodotto di degradazione della fibrina stabile (attivazione della fibrinolisi)

- E' quasi sempre aumentato in caso di MVTE (*Perrier et al Lancet 97*)
- Ha un elevato valore predittivo negativo (VPN) (*lineeguida SIAPAV, Siset, SIDV, CIF 2000*)
- Il valore soglia (< 500 ng/ml) esclude MVTE
- Falsi negativi solo nel 0.7 % (*Perrier et all Lancet 99*)
- Il VPN è elevato nelle fasi precoci di malattia (entro 7-10gg dalla comparsa dei sintomi)

FLOW- CHART PER IL RICOVERO

E' tratta, in accordo alla "medicina basata sulle evidenze",

dalla linee guida sulla TVP redatte dalle più importanti soc. angiologiche (SIAPAV,SISET,SIDV,CIF)

- E' modellata sulle esigenze del DEA accessibilità dosaggio D-dimeri 24h accessibilità CUS 6 h (6gg.\sett)
- Inserisce anamnesi e esame obiettivo in un sistema valutativo (score di Wells)
- Limita il ricorso a metodiche costose e/o invasive (es.flebografia, angiografia)

.... FLOW-CHART PER IL RICOVERO

Consente di ottimizzare i tempi e le modalità di
accesso

alla diagnostica strumentale ed alla terapia

- Consente di limitare il ricovero in Medicina di
Urgenza

ai casi a rischio più significativo

- Consente di escludere rapidamente la TVP in una
significativa percentuale di pazienti (20%) che
accedono al ricovero (“NO TVP”)

FLOW CHART PER SOSPETTA TVP IN PAZIENTI AMBULATORIALI SINTOMATICI

Probabilità clinica PRE TEST
BASSA (0-20%)

D-dimeri

Positivo

Negativo

**CUS
Semplificata**

**STOP - NO
TPV**

Positivo

Negativo

CUS RIPETUTA a 2 - 7 gg

**TVP -
TRATTAMENTO**

Probabilità clinica PRE TEST
INTERMEDIA (21-79%)

D-dimeri

Negativo

STOP - NO TPV

Positivo

CUS
Semplificata

Positivo

CUS RIPETUTA a 2 - 7 gg

Positivo

TVP - TRATTARE

**Probabilità clinica PRE TEST
ALTA (80-100%)**

D-dimeri

Negativo

STOP - NO TPV

Positivo

**CUS
Semplificata**

Positivo

CUS RIPETUTA a 2 - 7 gg

Positivo

TVP - TRATTARE

Diagnostica Radiologica

Metodiche radioisotopiche

Metodiche radiologiche

Metodiche radioisotopiche

- Costi
- Tempi di esecuzione
- Misure di radioprotezione

Un isotopo radioattivo legato ai costituenti cellulari del sangue, viene seguito nel suo percorso e nelle sue localizzazioni, definendo l'anatomia del sistema ovvero evidenziando abnormi accumuli di componenti corpuscolate (trombi).

Le tecniche radioisotopiche sono le più impiegate per la diagnosi di embolia polmonare (scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale)

Metodiche radioisotopiche

✓ *Test di captazione del Fibrinogeno*

Il trombo venoso incorpora fibrinogeno marcato con radioiodio e quindi può essere individuato come incremento localizzato di radioattività nel distretto a rischio esplorato.

La scansione può essere eseguita seriatamente per i giorni successivi potendo così seguire l'evoluzione del trombo

Sensibilità del 95 % per le trombosi surali

Metodiche radioisotopiche

✓ *Flebografia Radioisotopica* (*Fleboscintigrafia*)

Si somministrano microsfere di albumina marcata e si effettuano scansioni degli arti con una γ -camera.

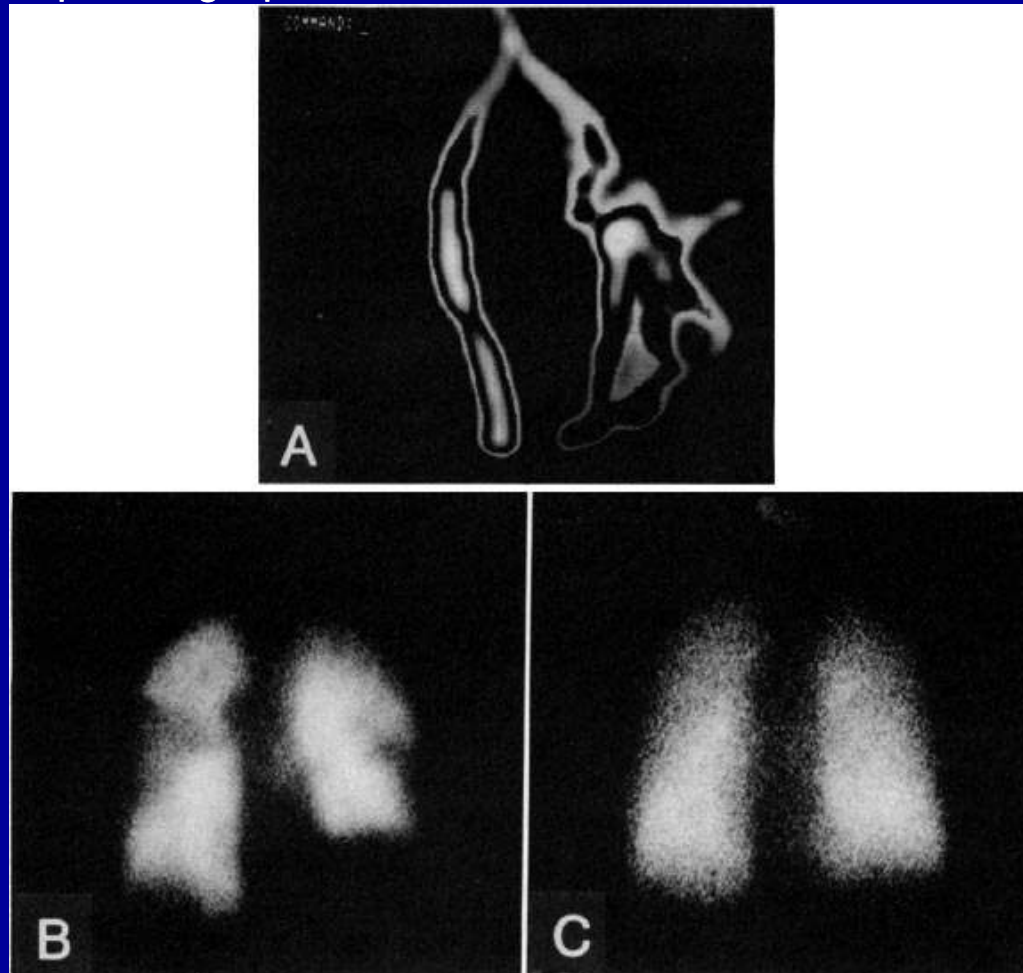
Si somministrano traccianti radioattivi e si eseguono scansioni sulle aree di interesse. Una seconda scansione a breve distanza di tempo consente di identificare aree di residua radioattività (aree calde). Al termine delle scansioni standard degli arti si può procedere al rilievo di radioattività sui campi polmonari

Fleboscintigrafia : Criteri interpretativi

<i>Reperti Tipici</i>	Normalità	TVP conclamate
Deflusso bolo marcato	Rapido	Rallentato
Rappresentazione Assi Venosi	Regolare	Irregolare
Arresto del bolo marcato	Assente	Presente
Circoli Collaterali	Assenti	Presenti
Reflussi	Assenti	Presenti
Stasi tardive	Assenti	Presenti

FLEBOSCINTIGRAFIA

A, Radionuclide phlebography reveals unimpeded flow of ^{99m}Tc -labeled microspheres in right iliac vein up to inferior caval vein but network of collateral vessels on left side. **B**, Reaching lungs, microspheres are trapped in pulmonary arterioles of perfused regions. Perfusion defects can be seen in both lungs. **C**, Inhalation scintigraphy with ^{99m}Tc -labeled diethylenetriamine pentaacetic acid reveals a homogenous distribution of activity. In presence of iliofemoral DVT, mismatch between normal ventilation and pathologic perfusion indicates PE.



Flebografia

- Flebografia per puntura diretta di una vena
- Cateterismo Venoso (Cavografia – Flebografia Selettiva)
- Flebografia Transossea

Documentazione:

- Tecnica tradizionale
- Tecnica digitale
- Flebografia ascendente (vena periferica)
- Flebografia discendente (vena femorale)

Per lo studio dell'incontinenza valvolare del circolo profondo e gradazione dei reflussi profondi

Flebografia

1. Evidenziare intero sistema venoso territorio in esame
2. Documentare direzione del flusso ematico
3. Rilevare la presenza dei trombi:
 - Recente formazione
 - Organizzati
 - Estensione
4. Opacizzazione eventuali circoli collaterali
5. Alterazioni valvolari e della parete venosa
 - Studio del circolo venoso prorondo
 - Studio del circolo venoso superficiale
 - **Vene Muscolari del polpaccio**

Flebografia : Trombosi Venosa Profonda

1. Difetto di riempimento di un vaso opacizzato (visibile in almeno 2 proiezioni A-P e obliqua)
2. Trombo recente : immagine “ a binario “
3. Trombo organizzato : immagine “ in minus “ del vaso

Evoluzione flebografica del trombo

➤ *Lisi del Trombo*

Flebografia con vene normali con piccoli residui di trombo

➤ *Ricanalizzazione*

Irregolarità parietali e danno o distruzione valvolare

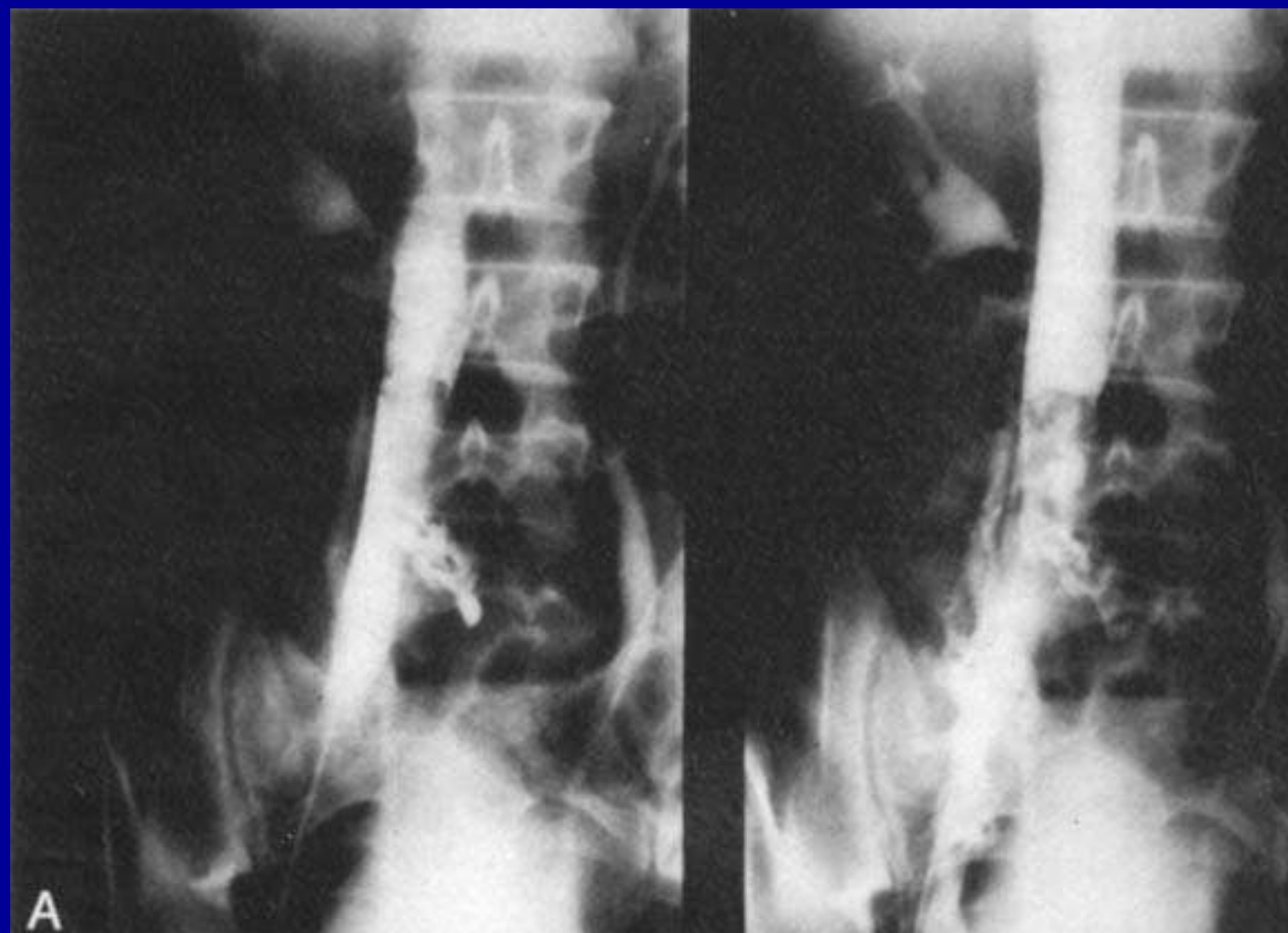
➤ *Ostruzione*

Ostruzione con eventuali circoli collaterali di compenso

TVP asse popliteo-femorale pre e post



TVP iliaco-cavale sinistra



Angio-TC (TC Spirale)

- Visualizzazione sedi difficilmente accessibili
- Visualizzazione tessuti perivasali
- Visualizzazione ampio volume con copertura intero
asse venoso
- Sensibilità : 100 %
- Specificità : 80 %
- Ridotti dosaggi di m.d.c.

Limiti

- Costi Elevati
- Elevata esposizione alle radiazioni

Angio-TC

- Consente di valutare i rapporti tra trombo e parete e i pazienti a rischio di embolia polmonare
- Studio dell'estensione dell'ostruzione venosa
- Studio del trombo : densità, natura ed età
- ✓ *Trombi ad elevata densità* difetti di riempimento riconoscibili anche nelle scansioni senza m.d.c. : “ recenti “
- ✓ *Trombi neoplastici* : difetti di riempimento ad elevata densità con disomogeneità strutturale
- ✓ *Trombi ipodensi* : difetti di riempimento “ non recenti “ e con componente calcifica

Risonanza Magnetica (RM)

L'indagine è in grado di individuare e misurare la velocità di un flusso ematico e quindi di ricostruirlo in immagini simili a quelle che si ottengono con i tradizionali studi contrastografici (angio-RM).

Nella diagnosi di TVP :

- Sensibilità : 97 %
- Specificità : 95 %

L'uso del Gadolinio come mdc consente di ottenere un'alta intensità del segnale intravascolare in presenza del sangue circolante.

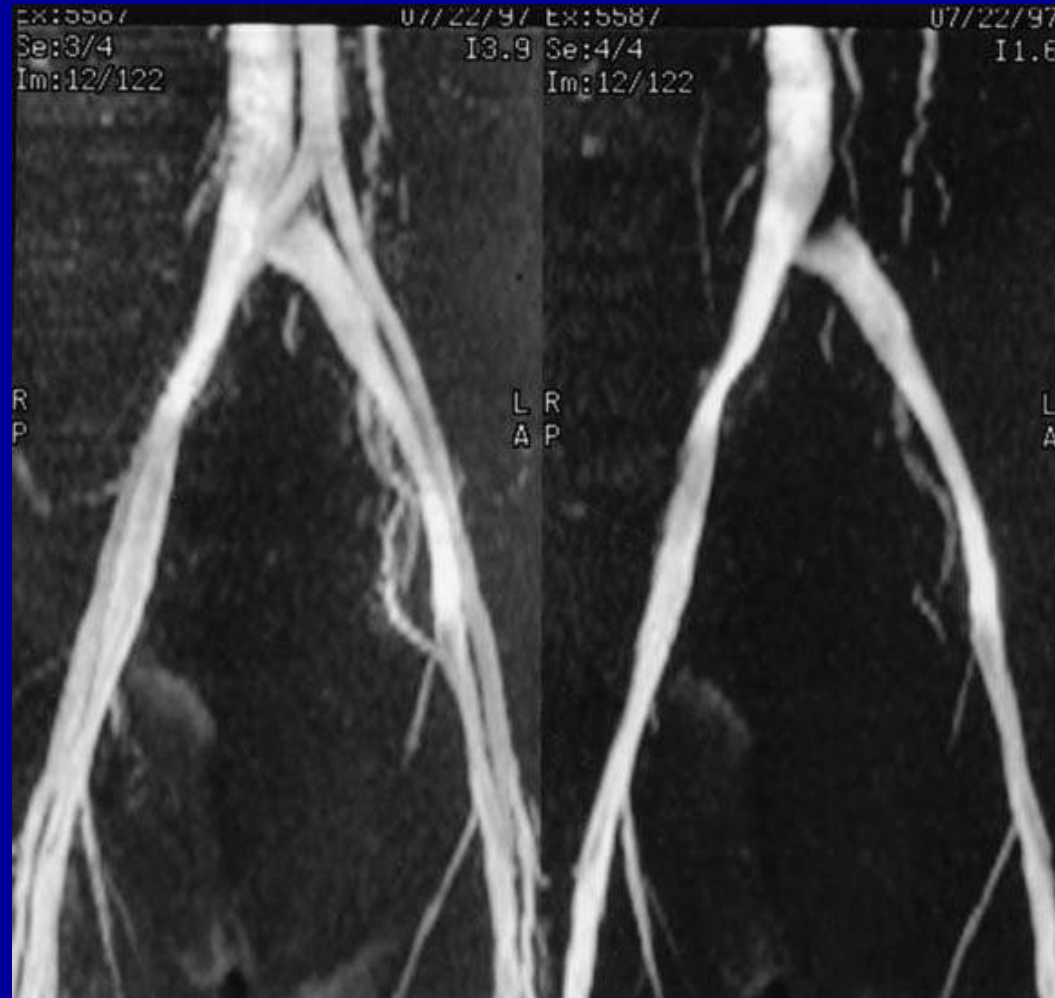
Il gadolinio produce un segnale ad alta intensità della parete venosa riflettendo probabilmente l'infiammazione consensuale alla TVP.

L'intensità del segnale decresce con il tempo (forme acute vs forme croniche).

Risonanza Magnetica : Indicazioni

- Studio delle vene pelviche e della vena cava inferiore quando l'eco-doppler non è in grado di fornire informazioni chiare circa l'estensione del trombo in senso prossimale
- Nella diagnosi tra forme acute e croniche
- Nella diagnostica differenziale
- Nelle malformazioni cavali
- Patologia displastica, neoplastica ed estrinseca dei principali collettori venosi
- Intrappolamento popliteo

Angio-RM



Magnetic resonance venograms of projectional reconstruction of normal venous system **(A)** and cross-sectional transaxial image **(B)** show partially occlusive thrombus. Inferior vena cava (*IVC*), internal iliac vein (*IIV*), external iliac vein (*EIV*), superficial and profunda femoris veins (*SFV*, *PFV*), can be seen



PROFILASSI E TRATTAMENTO

Il controllo della malattia tromboembolica venosa si articola in 2 fasi fondamentali:

- la profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) nelle classi di pazienti a rischio**
- il trattamento della TVP e della EP clinicamente conclamate**

Profilassi

Farmaci

Eparina non frazionata (UFH)

Eparina a basso p.m. (LMWH)

Mezzi fisici

Compressione elastica graduata

Compressione pneumatica
intermittente (IPC)

Filtro cavale

Presidi terapeutici

ANTITROMBOTICI E ANTICOAGULANTI

- eparina
- non frazionata (ENF)
- a basso peso molecolare (EBPM)
- anticoagulanti orali
- inibitori trombinici diretti

TROMBOLITICI

- Streptochinasi
- Urochinasi
- Rt-PA

Caratteristiche delle Eparine

Eparina (UFH)

grande variabilità nella risposta terapeutica individuale

- stretto monitoraggio
- aumento del rischio emorragico
- aumento del rischio di trombocitopenia

Eparina (LMWH)

maggiore biodisponibilità

- maggiore costanza dell'effetto anticoagulante
- monitoraggio non necessario
- minore incidenza del rischio di trombocitopenia

Trombocitopenia da Eparina

- **Lieve, precoce e transitoria**
- **Immunologica** (incidenza 2-4%; aumento del 50% del rischio di complicanze tromboemboliche)
 - da IgG anti-piastrine
 - maggiore gravità
 - comparsa tra 8 e 10 giorni o in poche ore in pazienti precedentemente esposti alla terapia eparinica

Risk stratification and recommended Prophylactic Measures *

*** Chest - 2004**

Risk Category	Calf Vein Thrombosis	Proximal Vein Thrombosis	Preventive strategies
Low Risk Minor Surgery ; < 40 age; no clinical risk factors	2%	0.4%	None
Moderate Risk Major Surgery or > 40 age; no clinical risk factors	10 to 20%	2 to 4%	LMWH or IPC
High risk IMA or Major Surgery or > 40 age; with additional risk factors	20 to 40%	4 to 8%	UFH or LMWH (+ IPC)
Very High risk Stroke; Malignancy; Major Surgery in > 40 age; with previous DVT/PE orthopedic surgery; spinal cord injury	40 to 80%	10 to 20%	UFH or LMWH (+ IPC) or warfarin ADH

Profilassi

Identificazione dei fattori di rischio

- **Categorizzazione del rischio**
- **Selezione dei pazienti**

Profilassi

GRAVIDANZA

- **CHIRURGIA ORTOPEDICA**
- **CHIRURGIA MAGGIORE**
- **POLITRAUMATISMI**
- **STATI TROMBOFILICI**
- **ALTRO**

Profilassi

Rischio basso

**Mobilizzazione precoce del paziente
senza alcun intervento farmacologico**

Profilassi

Rischio moderato

Eparina (UHF) 5000 U, s.c. , 2 ore prima
5000 U, s.c. , ogni 8-12 ore

- **Eparina (LMWH) 1750-3100 anti Xa ogni 24 ore, da 12 ore prima**

Profilassi

Rischio elevato

**Eparina (UHF) 5000 U, s.c. , ogni 8 ore +
calza elastica +
compressione pneumatica**

- **Eparina (LMWH) 4000-5000U anti Xa, ogni 24 ore
da 12 ore prima**

Profilassi in Chirurgia ortopedica

E' preferibile l'uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH), alle dosi consigliate, rispetto all'Eparina standard (UHF) *

*** Br Med J 1992**

Lancet 1992

Profilassi in gravidanza

Pazienti con:

- **pregressa TVP**
- **trombofilia**
- **aumento APC- resistance**

**Aumento rischio del
4-5%**

Eparina UFH

5000-7500 U, ogni 12 ore

oppure

Eparina (LMWH)

**2000 U, anti Xa ogni 24 ore
per tutta la gravidanza**

Profilassi in gravidanza

Pazienti con Anticorpi antifosfolipidi e aborti ricorrenti

Eparina UFH

**5000 U, ogni 12 ore +
aspirina 75 mg/die**

oppure

Eparina (LMWH)

**2000 U, anti Xa ogni 24 ore +
aspirina 75 mg/die**

Profilassi

Durata del trattamento

U.S.A.

7-10 giorni

Europa

4-5 settimane

In ogni caso è opportuno prolungare il trattamento fino a completa mobilizzazione del paziente anche dopo la dimissione

Terapia della Trombosi Venosa Profonda

OBIETTIVI

Risolvere l'episodio acuto e limitare l'estensione del trombo

- **Prevenire l'embolizzazione**
- **Prevenire l'insorgenza di complicanze tardive**

Terapia della Trombosi Venosa Profonda

- **Trombolitici**
- **Eparine**
- **Anticoagulanti**
- **Filtro cavale**

Indicazioni alla trombolisi

Potenziale compromissione della vitalità dell'arto

- **Giovane età con interessamento massivo femoro-iliaco e/o cavale**
- **Assenza di fattori di rischio emorragico**
- **Recente insorgenza**

Urokinasi

**Bolo 200.000-250.000 UI in 30 min,
seguito da infusione continua di
200.000-250.000 UI/ora**

Eparina non frazionata

Promuove l'inattivazione della trombina e dei

fattori Xa e IXa da parte dell'AT III

Somministrazione ev (o sc più raramente)

Monitorizzata dall'aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato) inizialmente ogni 6 ore. Obiettivo :aPTT 1,5-3 volte vn

Bolo di 80U/kg e quindi di 18U/Kg/h

Antidoto : solfato di protamina

Impedisce l'accrescersi del trombo già formato

Terapia Eparinica

Eparina (UFH) Bolo 5.000-7.500 U
seguito da infusione continua di
1.250-1.500 U/ora

Raggiungimento di valori dell'aPTT pari a 1.5-2.5 - x -
valori di controllo

Problemi della Terapia Eparinica

Variabilità della risposta (UFH)

- Sanguinamento (non necessariamente legato all'aumento dell'aPTT, UFH)

Durata



1-2 settimane



**Precoce embricazione con
anticoagulanti orali**

Terapia con LMWH

Nadroparina	90U anti Xa/Kg ogni 12 ore 180U anti Xa/Kg ogni 24 ore
• Enoxaparina	100U anti Xa/Kg ogni 12 ore 150U anti Xa/Kg ogni 24 ore
• Reviparina	100U anti Xa/Kg ogni 12 ore
• Dalteparina	200U anti Xa/Kg ogni 24 ore
Dosaggio medio	100U anti Xa/Kg ogni 12 ore 200U anti Xa/Kg ogni 24ore

Controindicazioni al trattamento domiciliare

- **Pregressa TVP o EP**
- **Disturbi emorragici in atto**
- **Ulcera gastrica in fase attiva**
- **Deficit coagulativo**
- **Sintomi suggestivi di EP**

Anticoagulanti orali

Eparina → anticoagulante orale

Aggiunta dell'anticoagulante orale dopo 2 giorni dall'inizio della terapia eparinica fino al raggiungimento di un INR con valore compreso tra 2 e 3

Sospensione della eparina quando INR stabile (2-3) da 2 giorni

Durata terapia con Anticoagulanti orali

TVP con rischio reversibile	3 - 6 mesi
• TVP idiopatiche non associate a fattori di rischio individuati	6 - 12 mesi
• TVP + fattore rischio persistente geneticamente determinato	ad vitam

Trattamento Long Term con LMWH

Pazienti ad alto rischio di sanguinamento

- Pazienti con controindicazioni agli anticoagulanti orali
- Pazienti nei quali la terapia non può essere monitorizzata

Eparina (LMWH) 100 U anti Xa/Kg ogni 12 ore
per 3 mesi

100 U anti Xa/Kg ogni 24 ore
per ulteriori 3 mesi

Nuovi orientamenti terapeutici

Inibitori selettivi della trombina (diretti ed indiretti)

- **Inibitori del Xa (Tick Anticoagulant Peptide - TAP)**

Considerazioni conclusive

... prophylaxis decisions for an individual patient are best made by combining knowledge of the literature with clinical judgment.

The recommendations that are best for the group may not be best for the individual.

*** Chest - 2001**