

FOCUS ON : FLEBOLOGIA

Inquadramento diagnostico Prevenzione delle flebopatie

Ruggiero CURCI
Direttore UOC di chirurgia vascolare ed endovascolare
ASST Lodi
Ospedale Maggiore

IVC



IPERPIGMENTAZIONE



CLINICA

Stadi funzionali (Widmer):

1. Stadio

Corona delle Flebectasie

isolate con o senza edema. Sono interessate le piccole vene mediali laterali del piede.

2. Stadio

Dermite Ocra

(deriva dai depositi di emosiderina simile ad un tatuaggio)

Atrofia bianca per la sclerosi locale

Eczema

3. Stadio

Ulcere delle gambe aperte o cicatrizzate

Ipodermite acuta o cronica (dermatosclerosi per flogosi sottocutanea che regredisce spontaneamente e lentamente in fibrosi in DD con l'eresipela)



CEAP

American Venous Forum

Straub Foundation, Maui Hawaii

(USA)-1994

C = Clinica

E = Eziologia

A = Anatomia

P = Fisiopatologia

IVC classificazione CEAP

- *Classificazione clinica (C 0-6)*

classe 0: assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa

classe 1: presenza di **teleangiectasie** o vene reticolari

classe 2: presenza di **vene varicose**

classe 3: presenza di **edema**

classe 4: **turbe trofiche** di origine venosa: pigmentazione, eczema, ipodermite, atrofia bianca

classe 5: come classe 4 con **ulcere cicatrizzate**

classe 6: come classe 4 con **ulcere in fase attiva**

IVC

- *Classificazione etiologica (Ec, Ep, Es)*
 - Ec = congenita (dalla nascita)
 - Ep = primitiva (da causa non identificabile)
 - Es = secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)
- *Classificazione fisiopatologia (Pr, Po, Pr+o)*
 - Pr = reflusso
 - Po = ostruzione
 - Pr+o = ostruzione + reflusso
- *Classificazione anatomica (As, d, p)*
 - As = interessamento del sistema superficiale
 - Ad = interessamento del sistema profondo
 - Ap = coinvolgimento delle vene perforanti

IVC

- PERCORSO TERAPEUTICO-RIABILITATIVO
- **Tutori elastici:** (preventivo o riposante: pressione < 18 mm Hg; terapeutico: press. > 18 mm Hg) (*Guidelines 2004 - 40.309.318*)
 - gambaletto
 - calza a mezza coscia
 - calza
 - monocollant
 - collant
 - bracciali per l'arto superiore
- **Esercizio fisico adattato**

Inquadramento dell' IVC

Clinico



Strumentale











I segni clinici

Colorito cutaneo

Teleangectasie

Varici Reticolari

Gavoccioli varicosi

Dermatite da stasi

Lipodermatosclerosi

Ulcera Cutanea



I segni clinici

Colorito Cutaneo

Può modificarsi a seconda delle patologie.

Può essere pallido, e con temperatura cutanea diminuita, nel caso di patologie che coinvolgono le arterie.



I segni clinici

Dermatite da stasi

Edema cronico
infiammatorio della parte
inferiore della gamba,
accompagnato da prurito e
dalla presenza di cute
eczematosa.

Puo' essere un segno di
insufficienza venosa cronica
grave.





I segni clinici

Teleangectasie

Le teleangectasie sono gruppi di capillari venulari intradermici dilatati che presentano delle ramificazioni caratteristiche: possono essere di colore rossastro o bluastro. Più spesso sono localizzate sulla faccia laterale della coscia ed a livello del ginocchio, in particolare sulla superficie interna o in corrispondenza del cavo popliteo.



I segni clinici

Varici Reticolari

Le varici reticolari sono rappresentate da ectasie venose sottocutanee non rilevate.



I segni clinici

Varici

Sono rappresentate da ectasie venose superficiali, rilevate e palpabili di dimensioni variabili e sono espressione di alterazione parietali dei principali tronchi venosi degli arti inferiori.



I segni clinici

Lipodermatosclerosi

La lipodermatosclerosi rappresenta una delle complicanze piu' frequenti della malattia venosa;

Si localizza al terzo inferiore di gamba si presenta come una ***zona di ispessimento cutaneo che interessa i piani profondi fino a determinare spesso delle vere e proprie aderenze.***

La zona superficiale tende ad arrossarsi e scurirsi per la deposizione di emosiderina e il processo ha un andamento cronico evolutivo che può giungere nei casi trascurati fino alla comparsa di vere e proprie ulcerazioni



I segni clinici

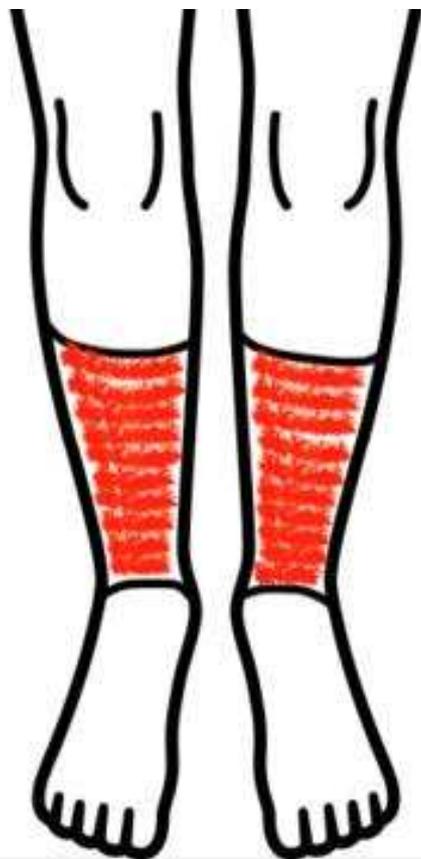
Ulcera Cutanea

Lesione cronica che non tende spontaneamente alla guarigione.

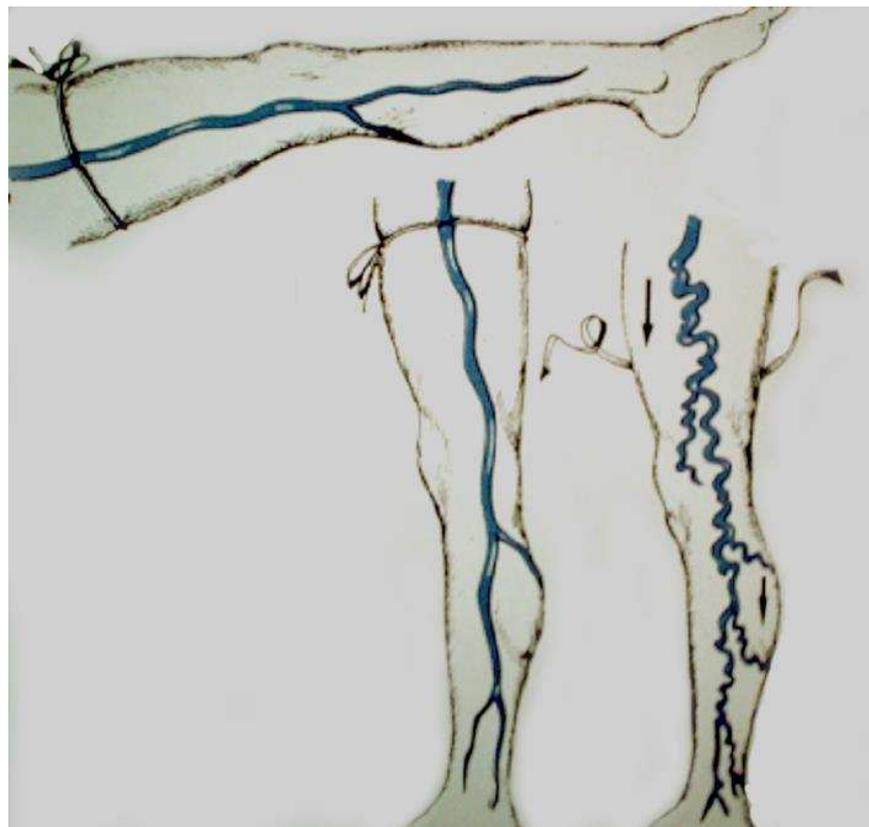
Riconosce varie forme eziologiche.

Il meccanismo patogenetico comune è l'ipossia tissutale loco-regionale.





Trendelenburg



Perthes



Sintomatologia

Dolore

Bruciore

Gonfiore

Parestesie

Prurito

Gambe senza riposo

Temperatura



Sintomatologia

Dolore

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	Anca Ginocchi o Caviglia Piede	Accessionale	Comparsa dopo un certo grado di esercizio	Alleviato tardivamente	Alleviato in particolari posizioni
Nervoso (compressione) 	Coscia Polpaccio	Accessionale Lancinante	Intenso all' inizio dell' esercizio	Non alleviato	Alleviato in particolari posizioni
Vascolare Arterioso 	Coscia Polpaccio	Crampiforme	Comparsa dopo esercizio	Rapidamente alleviato	Nessuna
Vascolare Venoso 	Polpaccio Caviglia Piede	Gravativo	Alleviato dopo esercizio	Comparsa in ortostatismo	Alleviato dalla sopraelevazione degli arti
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTE				

Sintomatologia

Bruciore

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Nervoso (compressione) 	Coscia Polpaccio	Accessionale All' inizio della sintomatologia	Intenso all' inizio dell' esercizio	Non alleviato	Nessuna
Vascolare Arterioso 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Venoso 	Polpaccio Caviglia Piede	Continuo	Alleviato dopo esercizio	Comparsa in ortostatismo	Alleviato dalla sopraelevazione degli arti
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTE				

Sintomatologia

Gonfiore

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	Ginocchi o Caviglia Piede	Comprende anche la cute circostante	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Nervoso (compressione) 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Arterioso 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Venoso 	Caviglia	Consistenza tissutale nella norma	Alleviato dopo esercizio	Comparsa in ortostatismo	Alleviato dalla sopraelevazione degli arti
Vascolare Linfatico 	Diffuso a tutto l'arto	Consistenza tissutale aumentata	Nessuna	Nessuna	Nessuna

Sintomatologia

Parestesie

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	GENERALMENTE NON PRESENTI				
Nervoso (compressione) 	Coscia Polpaccio	Intermittenti	Intenso all' inizio dell' esercizio	Non alleviato	Alleviato in particolari posizioni
Vascolare Arterioso 	Polpaccio	Variabili	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Vascolare Venoso 	Polpaccio Caviglia Piede	Tipo formicolio	Alleviato dopo esercizio	Comparsa in ortostatismo	Alleviato dalla sopraelevazione degli arti
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTI				

Sintomatologia

Prurito

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	
Osteoarticolare 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Nervoso (compressione) 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Arterioso 	GENERALMENTE NON PRESENTI				
Vascolare Venoso 	Polpaccio Caviglia Piede	Variabili	Nessuna	Nessuna	
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTI				

Sintomatologia

Gambe senza riposo

EZILOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Nervoso (compressione) 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Arterioso 	GENERALMENTE NON PRESENTE				
Vascolare Venoso 	Diffuso a tutto l'arto	Variabile ad insorgenza serotina	Nessuna	Insorge spesso durante il riposo notturno	Alleviato dalla sopraelevazione degli arti
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTE				

Sintomatologia

Temperatura

EZIOLOGIA	SEDE	CARATTERI	RELAZIONE ESERCIZIO	RELAZIONE RIPOSO	RELAZIONE POSIZIONE
Osteoarticolare 	Anca Ginocchi o Caviglia Piede	Aumentata in sede articolare durante gli episodi acuti	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Nervoso (compressione) 	NESSUNA MODIFICA				
Vascolare Arterioso 	Gamba Piede	Diminuita	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Vascolare Venoso 	Gamba Piede	Aumentata	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Vascolare Linfatico 	GENERALMENTE NON PRESENTE				

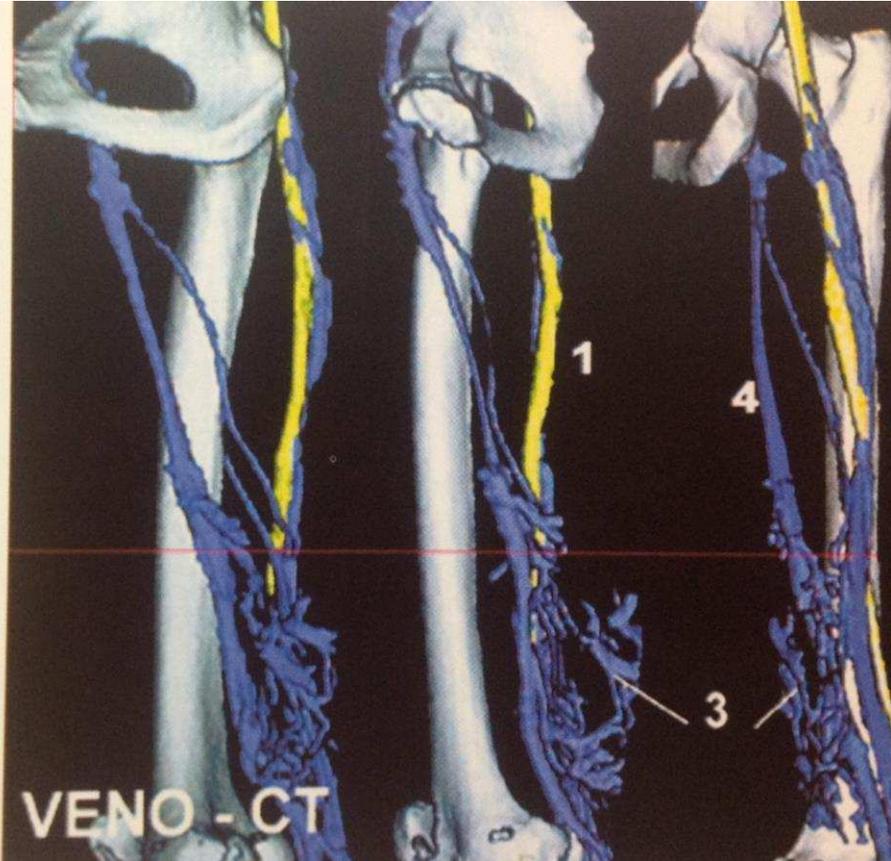
La diagnosi

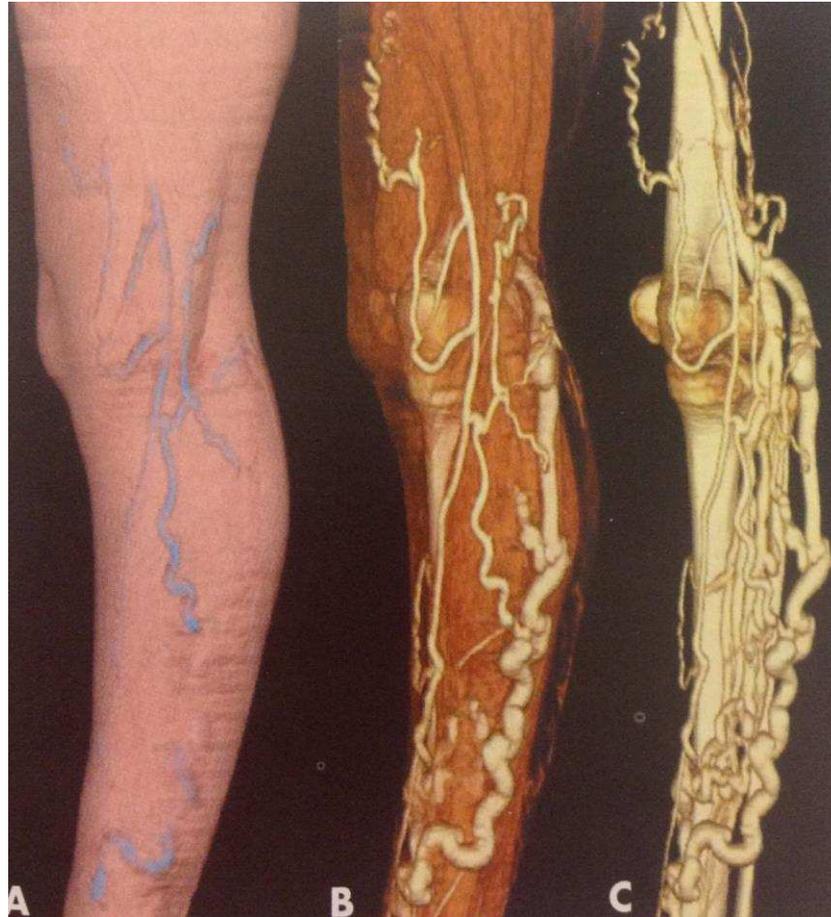
clinica

strumentale

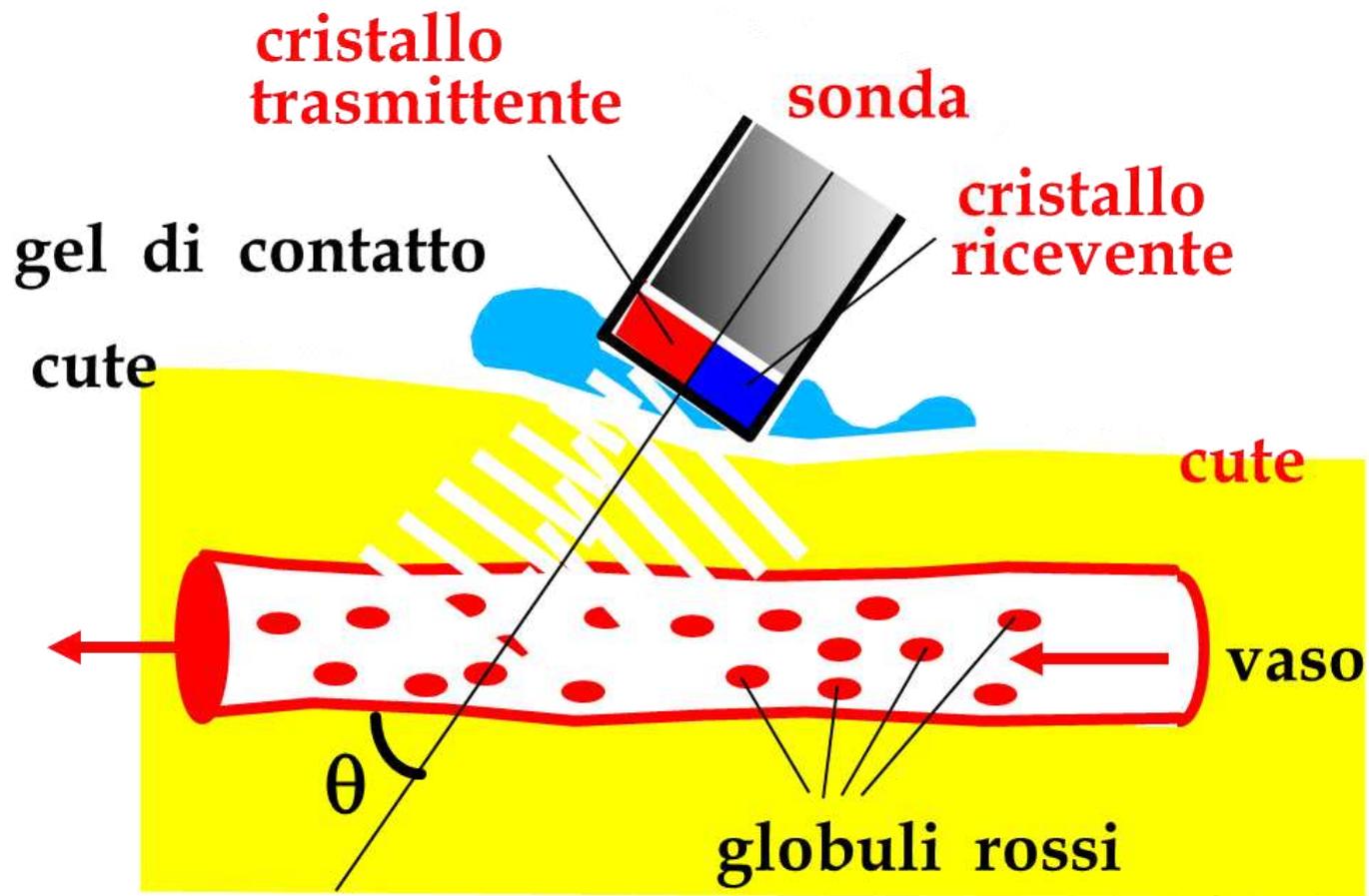
- **Doppler a onda continua**
- **Duplex scan/eco-color doppler**
- **Pletismografia**
- **Indagini sulla microcircolazione** (laser doppler, capillaroscopia, microinfografia ecc.)

- **Flebografia**











A NEW METHOD OF MECHANICAL VIBRATION MEASUREMENT AND ITS APPLICATION

By Shigeo SATOMURA, Shigeo MATSUBARA and Masaru YOSHIOKA

(Received Dec. 27, 1955)

Summary

When electromagnetic or sound waves are applied to a vibrating substance, the reflecting waves are affected and a periodical alteration of their phases results. Utilizing this, a new means of vibration measurement is developed by detecting the phase changes of the reflected waves. This method has an outstanding feature of remote measurement.

Microwave and ultrasonics are preferably employed in order to obtain a sharp beam easily.

The experiment on microwaves of about 3 cm wavelength showed that it was possible to measure as small amplitude of the vibrating object as one micron at a distance of about 25 cm.

The experiment on ultrasonics were carried out at frequencies of 100 kc to several megacycles. By making use of a concave type transducer (150 kc), the area of the beam focus could be made very small.

Several examples of the application, such as a ultrasonic cardiograph, a gas-microphone etc., are described.



超音波による末梢循環の検査法¹⁾

里 村 茂 夫 (大阪大学理学研究所)

(昭和34年6月29日受理)

Study of the Flow Patterns in Peripheral Arteries by Ultrasonics

Shigeo SATOMURA

(Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University)

(Received June 29, 1959)

When an ultrasonic beam is radiated into the bloodvessel by a transducer placed on the surface of the skin, the reflected waves are produced from the blood-flow.

Hence they can be detected as a kind of tone by means of a sensitive receiver.

Because the intensity and the frequency character of this tone is proportional to the velocity of the bloodflow, it is possible to investigate the behavior of the blood-flow through this method.

Tones are consisted of two kinds, one of them being produced by the carotid arterial system while the other produced by the limbs arterial system.

The author suggests to make a diagnosis of Arterial sclerosis utilizing this method.

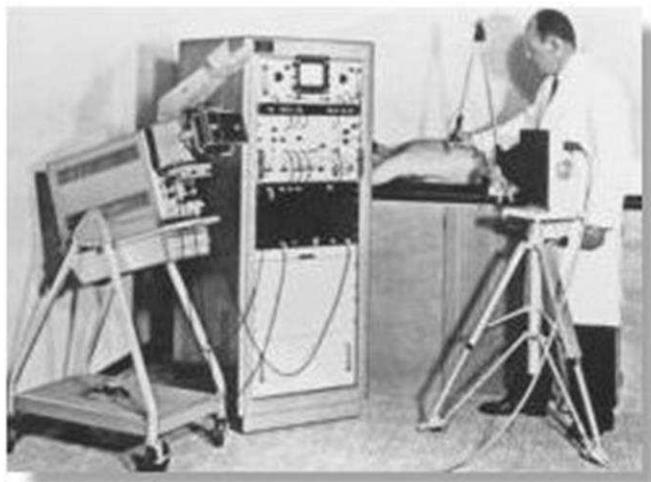


direzione di flusso
stenosi con impegno emodinamico





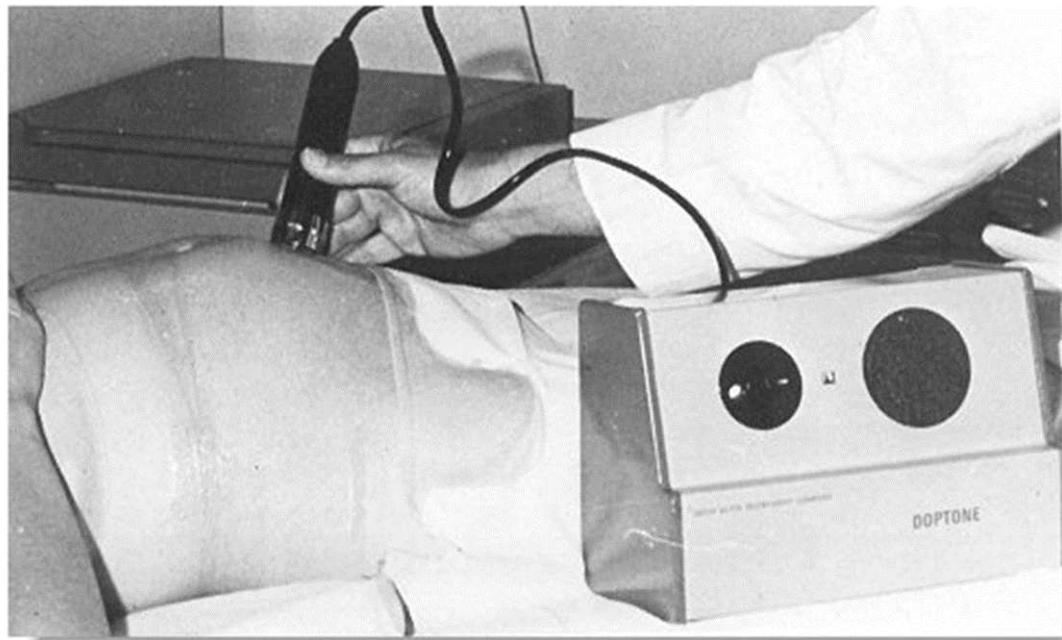
The pan-scanner in 1957



The articulated arm scanner that Wright and Meyerdirk built in 1962, the earliest of such design in the U.S.



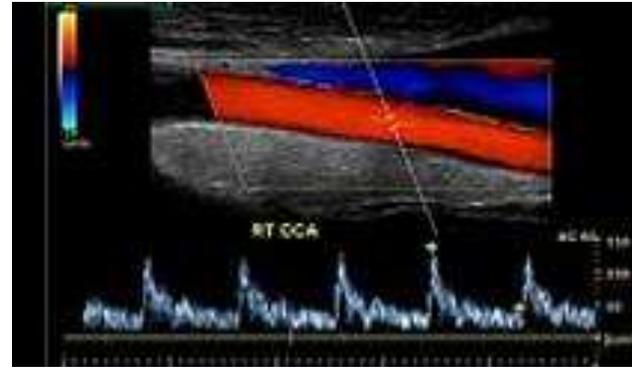
The water-bag B-mode scanning system, the SSD-1, from Aloka in 1960

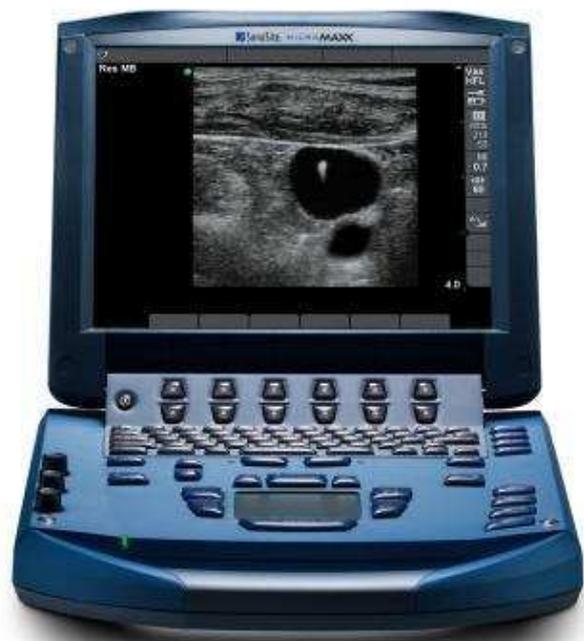






The first real time color flow Doppler machine from Aloka, Japan (SSD-880)





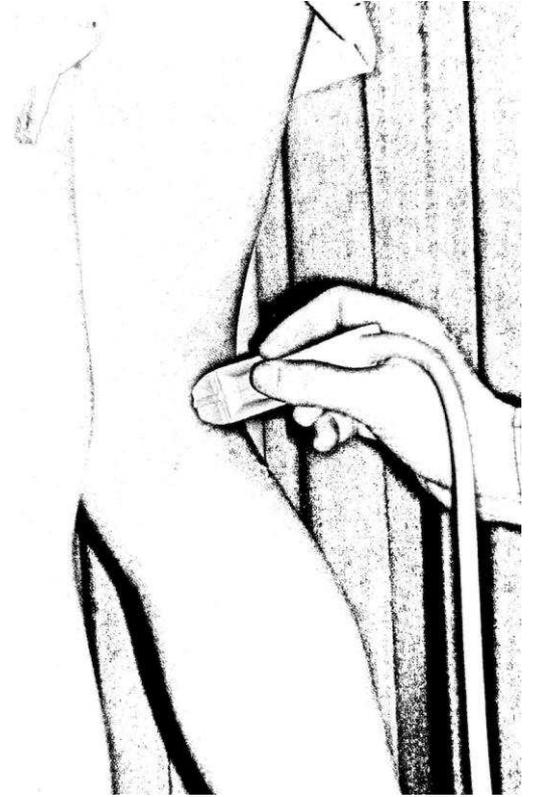
Diagnosi strumentale

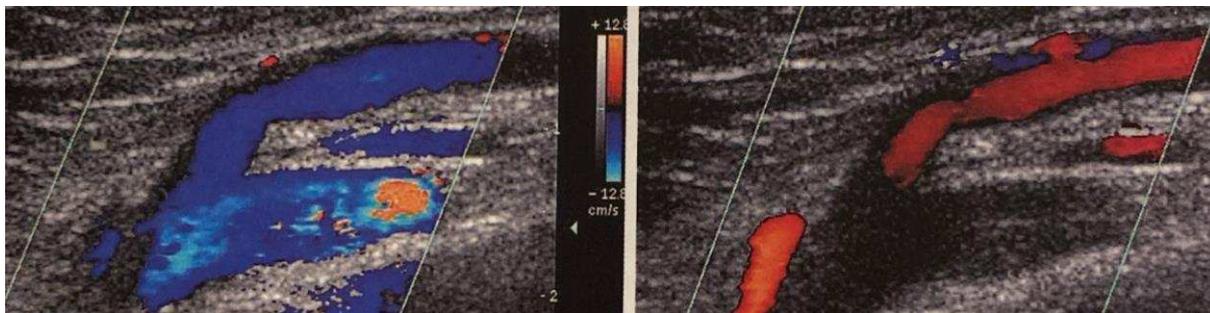
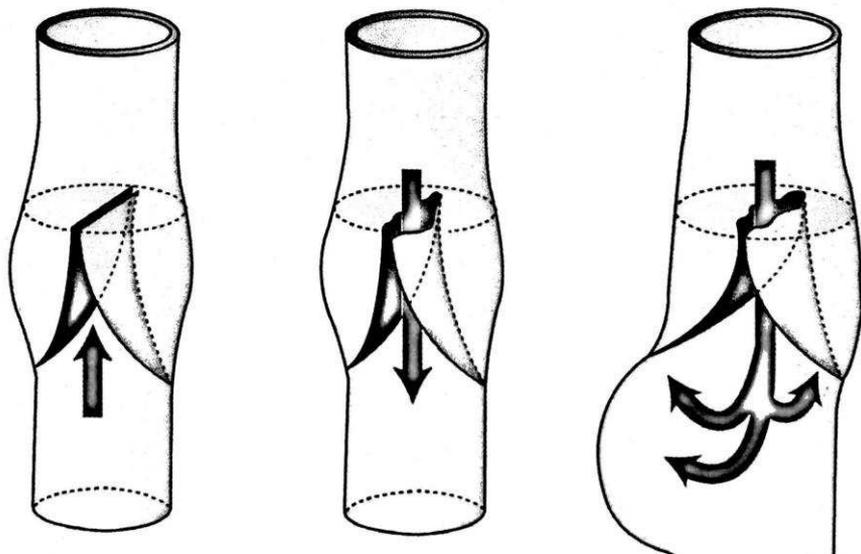
Valutazione Ultrasonografica

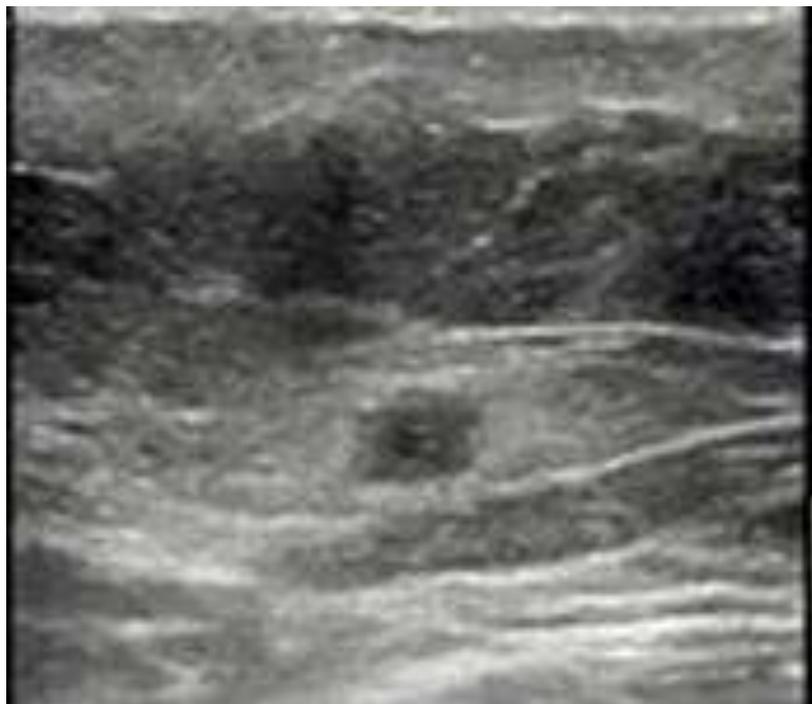
ECOCOLORDOPPLER

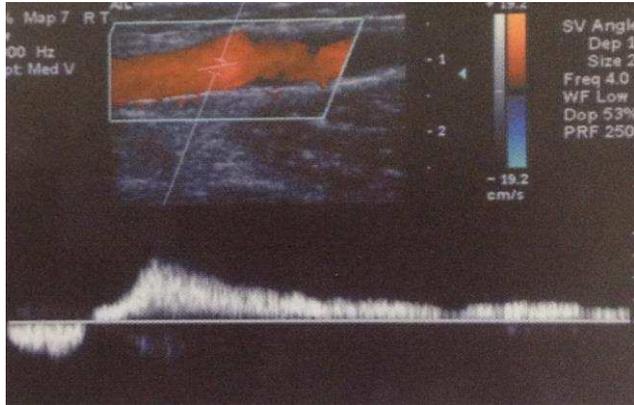
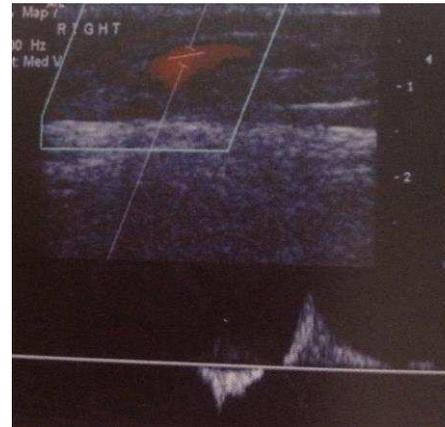
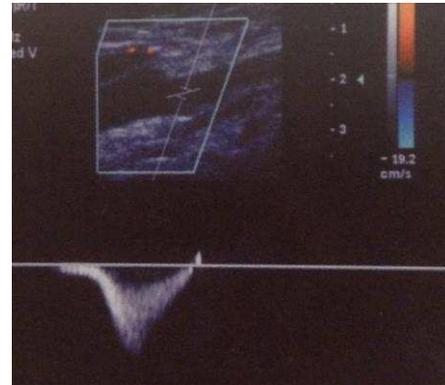
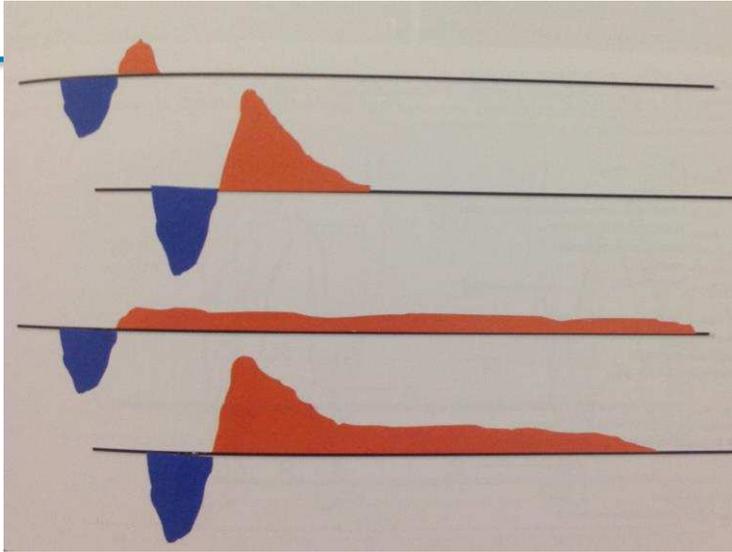
- ❖ Rappresenta l'indagine di I livello per lo studio del sistema circolatorio periferico.
- ❖ Consente di visualizzare il vaso, le sue pareti e valutare le caratteristiche del flusso ematico.
- ❖ Possono essere valutati:
 - Decorso del vaso
 - Anomalie anatomiche
 - Misurazione del diametro
 - Spessore parietale
 - Morfologia delle valvole (vene)
 - Placche aterosclerotiche (arterie)
 - Velocimetria del flusso ematico

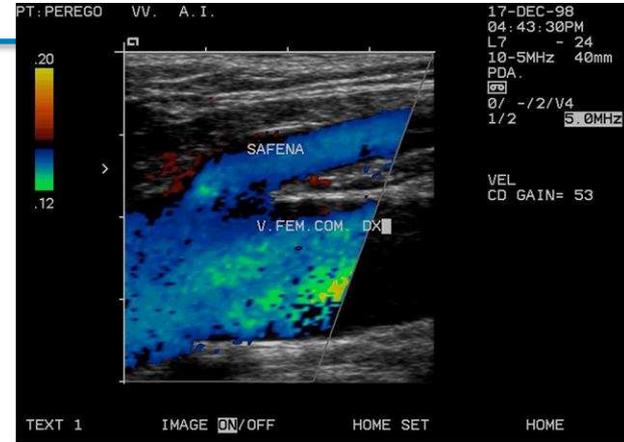


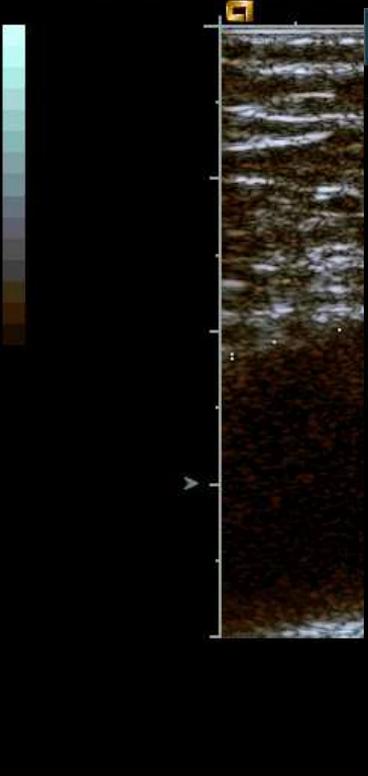




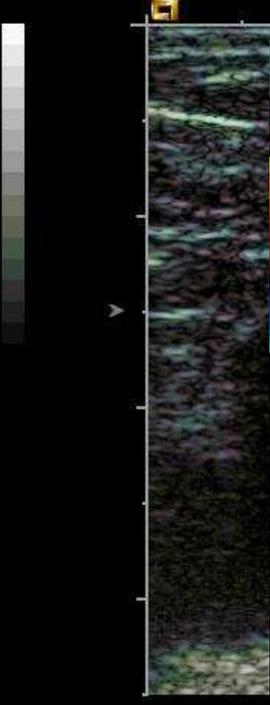




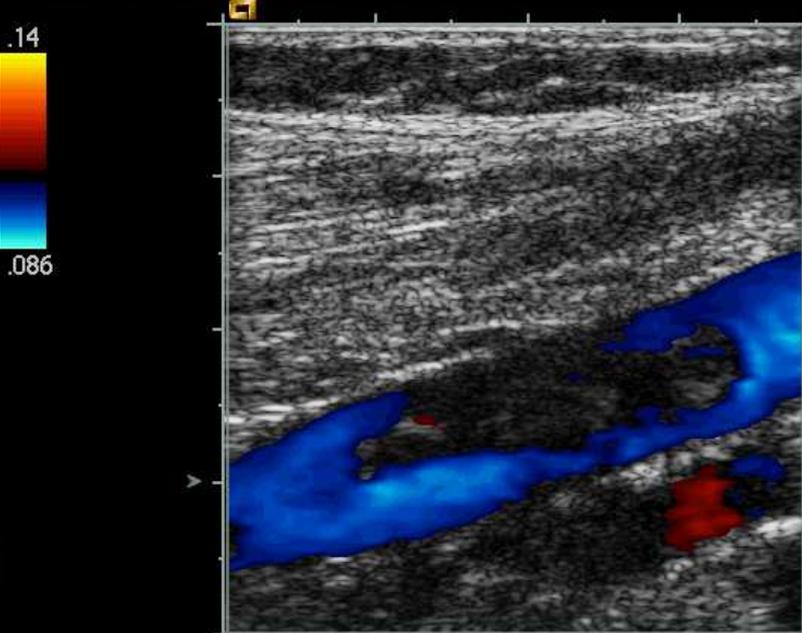




Testo 1&2 C



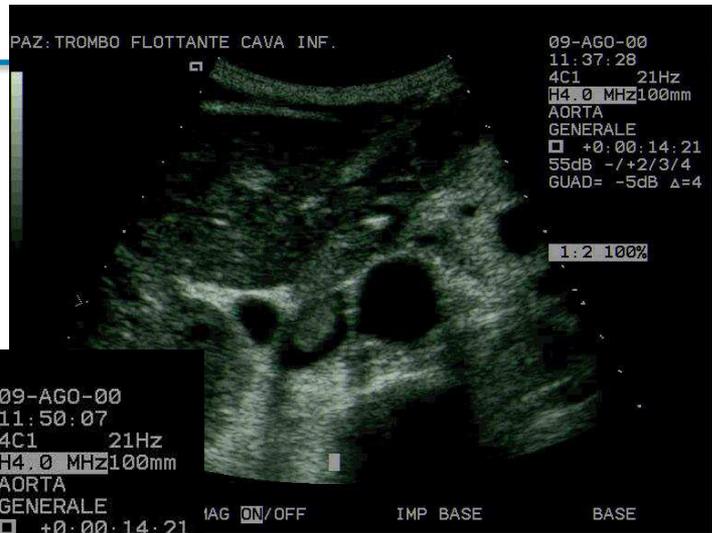
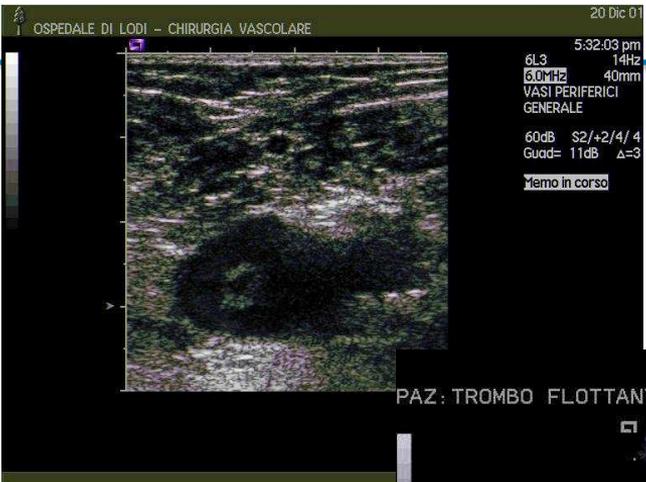
Testo 1&2



6L3
6.0MHz 40mm
VASI PERIFERICI
VV PERIFERICHE

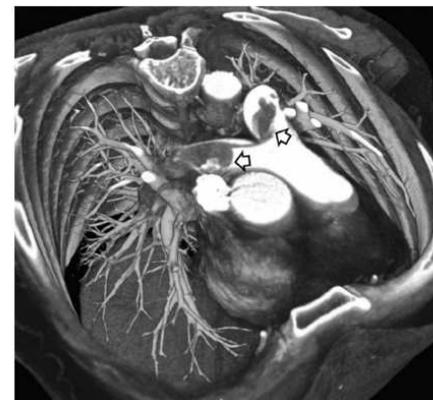
S1/-3/ 3/V:3
2/1 **CD:3.5MHz**
Quad CD= 50

Memo in corso



Embolia polmonare (EP)

- E' determinata dal distacco di frammenti del coagulo di sangue, che migrano attraverso il circolo venoso, fino al distretto polmonare
- Quando l'impegno del letto polmonare è massivo, la morte improvvisa può essere l'evoluzione clinica della EP
- La mortalità da EP è superiore rispetto a quella da IMA, poiché quest'ultimo è di più immediata diagnosi¹
- Causa da 100.000 a 180.000 morti/anno nei paesi occidentali¹
- Nei pazienti che sopravvivono, la EP si associa a ipertensione polmonare cronica in 2-4 pazienti su 100¹
- Complicanza del TVP è la sindrome post-trombotica, caratterizzata da insufficienza venosa cronica agli arti inferiori, che si verifica in circa la metà dei pazienti colpiti da TVP

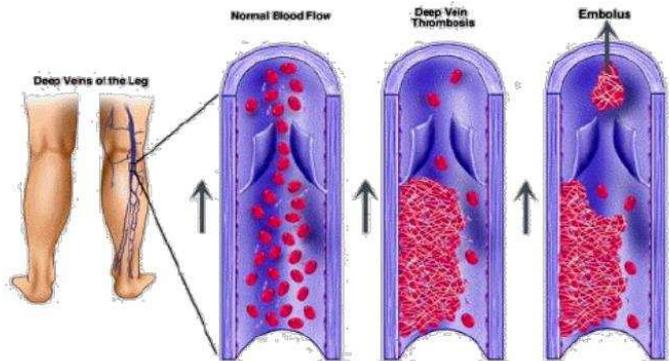


¹Goldhaber SZ et al, Best Pract Res Clin Haematol 2012



Tromboembolismo venoso (TEV)

- E' la terza malattia cardio-vascolare più frequente dopo cardiopatia ischemica e ictus
- Incidenza annuale
 - Trombosi venosa profonda (TVP) → circa 100-150/100.000 (*Cushman M., Semin Hematol 2007; White RH. Circulation 2003; Huang W, Am J Med 2014*)
 - Embolia polmonare (EP) ± TVP → circa 50-70/100.000 (*Wiener et al. BMJ 2013; Dentali et al. Thromb Haemost 2015*)



Localizzazione

- Sistema venoso profondo:
 - arti inferiori 90-95%
 - arti superiori 1-4% (in aumento fino al 10% con uso di CVC)
 - sedi atipiche (cerebrali, portali, renali) 5-8 %
- Sistema venoso superficiale degli arti
- Fonti emboligene rare: embolia polmonare senza fonti documentabili (a partenza dal cuore destro: fibrillazione atriale, valvulopatie; trombosi delle arterie polmonari)

Trombosi Venosa Profonda

Trombosi venosa profonda

- E' determinata dalla ostruzione, per coagulazione intravasale del sangue, di uno o più tronchi dell'asse venoso profondo di un arto o di un altro distretto da parte di un ostacolo intrinseco che è il trombo

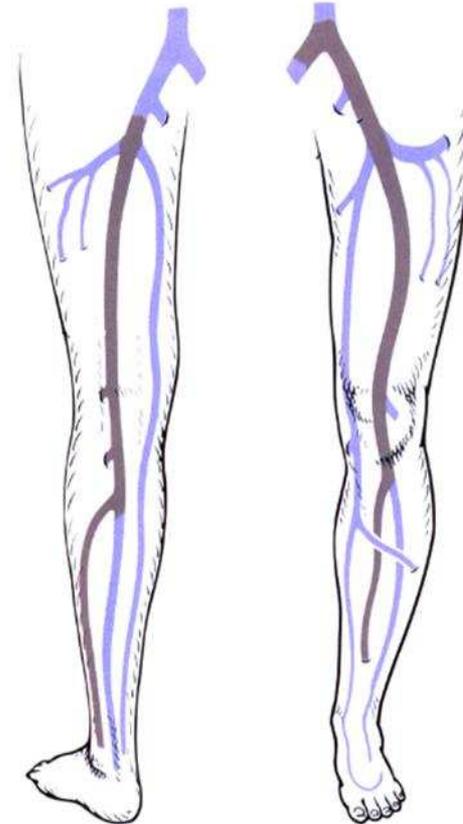
Trombosi venosa profonda

- La Trombosi Venosa Profonda agli arti inferiori è la forma più comune di trombosi venosa
- TVP distale: interessa le vene del polpaccio e/o la parte di vena poplitea posta al di sotto dell'articolazione del ginocchio



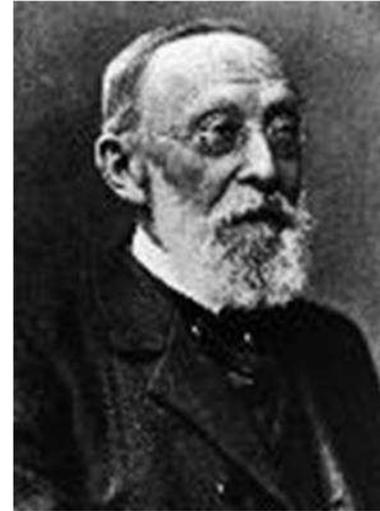
Trombosi venosa profonda

- TVP prossimale: sopra l'articolazione del ginocchio
- La distinzione tra TVP prossimale e distale ha grande importanza clinica (complicanze emboliche sostenute nella grande maggioranza dei casi da TVP prossimali)



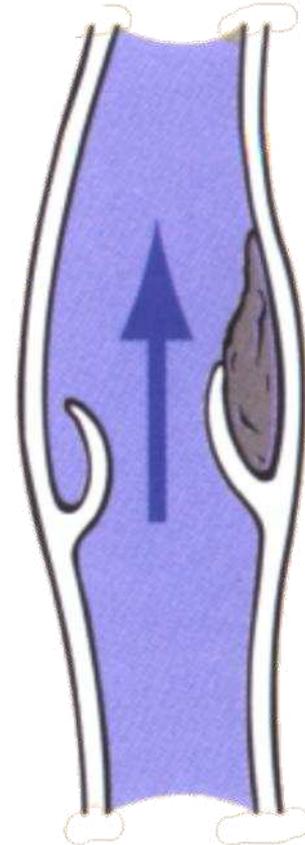
Patogenesi

- Triade di Virchow:
 - Lesione endoteliale
 - Stasi venosa
 - Ipercoagulabilità ematica



Patogenesi

- La sede preferenziale di formazione del trombo è a livello della valvola venosa, dove è più evidente il rallentamento della corrente ematica; il trombo tende poi ad assumere una progressione di segmento in segmento



Patogenesi

- A livello dell'arto inferiore esistono delle “zone pericolose”:
 - Cavo popliteo
 - Canale di Hunter
 - Arcata inguinale
 - Anello del soleo

Condizioni favorevoli

- Interventi chirurgici
- Immobilizzazione
- Malattie ematologiche
- Deficit di:
 - AT III, Proteina C, Proteina S

Condizioni favorenti

- LLAC (Lupus Like Anti Coagulant)
- Estrogeni
- Neoplasia
- Gravidanza e parto

Condizioni favorenti

- LLAC (Lupus Like Anti Coagulant)
- Estrogeni
- Neoplasia
- Gravidanza e parto

Phlegmasia caerulea dolens



Clinica

- Dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli



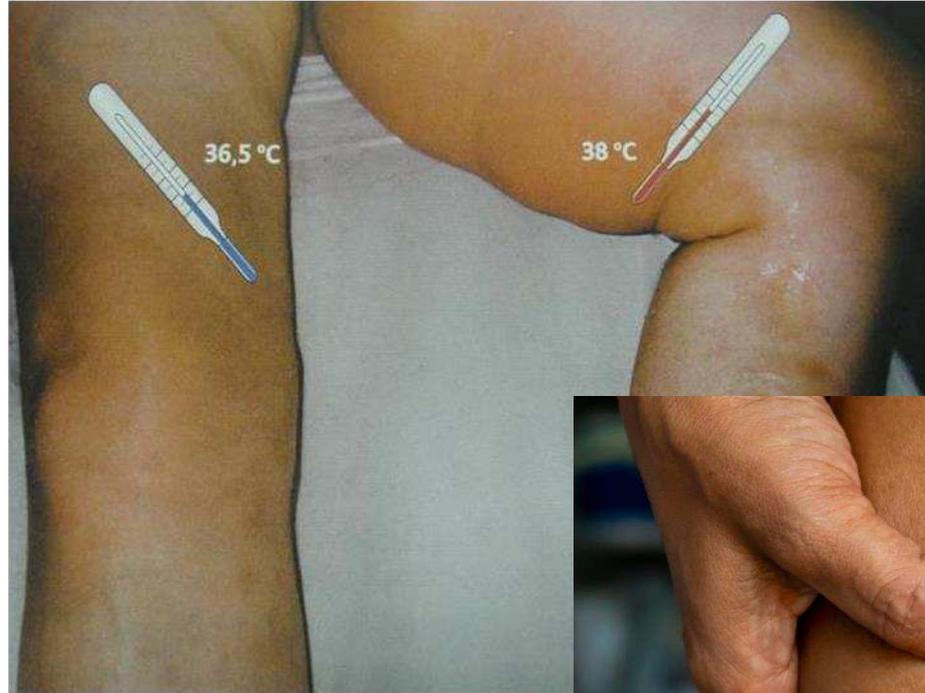
Clinica

- Dolore alla compressione del polpaccio



Clinica

- Rossore
cianosi
- Aumento
temperatura
cutanea



Fovea



Diagnosi differenziale

- Patologie muscolari ed articolari
- Ematomi
- Linfangiti e celluliti

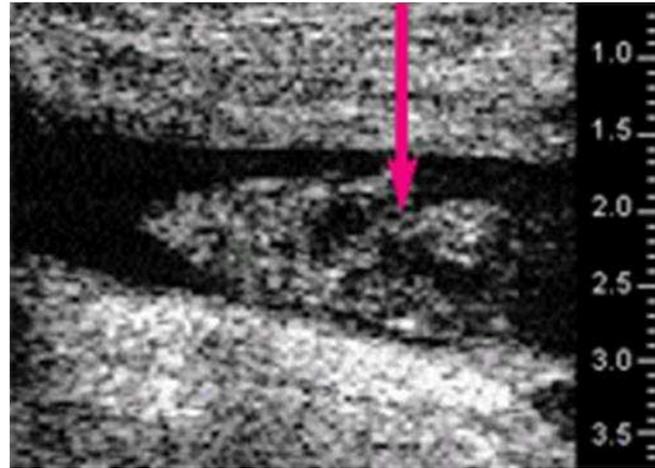
Clinica

- Aumento delle dimensioni dell'arto, edema franco
- Sviluppo di circoli collaterali



Diagnosi

- EcoColorDoppler
- Flebografia
- RMN
- D-dimeri



EcoColorDoppler

- Considerato la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi della TVP nel paziente sintomatico
 - Non è metodica accurata per la valutazione dei pazienti asintomatici, anche se ad alto rischio



Flebografia

- Esame “gold standard”
- E’ da eseguire solo in particolari situazioni



Flebografia- Indicazioni

- Risultati dubbi o discordanti tra eco e clinica
- Recidiva trombotica quando l'analisi eco è dubbia
- Ricerca di sorgenti emboliche occulte in pazienti con embolia polmonare (EP) grave o recidivante

Indicazioni elettive

- Situazioni di particolare complessità clinica (quadri malformativi, compressioni vasali ab estrinseco, monitoraggio trombolisi)

Risonanza Magnetica

- Permette di evidenziare TVP prossimali con buona accuratezza
- Consente di valutare l'eventuale estensione iliaco-cavale della trombosi

D-dimeri

- Prodotti dalla degradazione della fibrina stabilizzata e possono trovarsi in circolo per molte cause
- Il trombo venoso è solo una delle loro possibili fonti

D-dimeri

- Applicato alla diagnostica della TVP , il dosaggio plasmatico dei D-dimeri, ha una elevata sensibilità, ma bassa specificità
- Servono solo per escludere (in caso di risultato normale), ma non per confermare una diagnosi di TVP (in caso di risultato alterato)

Sintomatologia

- TVP prossimale
 - Febbre
 - Stato di agitazione
 - Dolore
 - Edema

Sintomatologia

- TVP distale
 - Dolore alla palpazione del polpaccio
 - Aumento volumetrico della gamba
 - Riduzione del ballottamento passivo
 - Piccoli edemi perimalleolari
 - Turgore vene pre-tibiali (vene sentinelle di Pratt)

Terapia

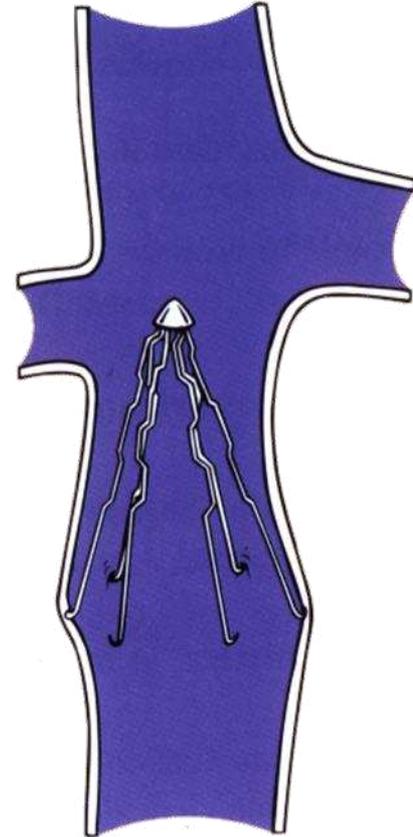
- Prevenzione embolia polmonare e recidive
- Miglioramento sintomi acuti
- Prevenzione sindrome post-trombotica

Terapia

- Eparina e.v. ed eparina bpm
- Terapia anticoagulante orale
- Terapia trombolitica (casi selezionati)
 - streptokinasi, urokinasi, r-tPA)
- Elasto-compressione
- Filtri cavali
- Trombectomia

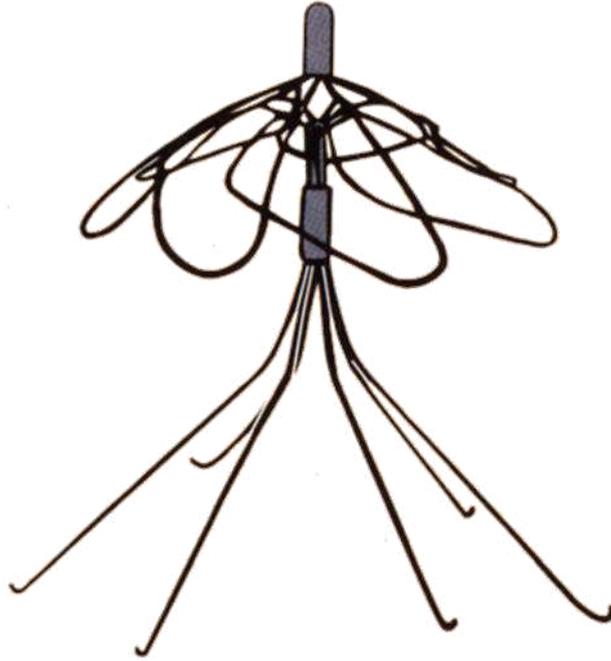
Filtri cavali

- Posizionati per via percutanea attraverso una vena periferica in vena cava inferiore, preferibilmente al di sotto delle vene renali, se il livello della trombosi lo consente



Filtri cavali

- *Definitivi*
- *Temporanei*



Indicazione assoluta

- TVP prossimale recente con TAO controindicata (emorragia gastrointestinale, recente emorragia cerebrale)
- Grave emorragia in corso di TAO
- Recidiva tromboembolica in corso di TAO
- Scarsa risposta alla TAO

Indicazione discutibile

- Trombo “flottante” o presenza di voluminosi trombi parzialmente adesi a livello delle vene prossimali (femorali, iliache, cava)
- Quadro clinico di embolia polmonare di tale entità da far considerare potenzialmente fatale l’ulteriore recidiva embolica

Indicazione profilattica

- Nei pazienti a rischio embolico elevato, senza eventi tromboembolici accertati, in relazione all'età ed a condizioni morbose particolari:
 - neoplasie
 - chirurgia ortopedica dell'anca (protesica)
 - politraumi
 - pazienti terminali

Filtri cavali temporanei

- L'utilizzo dei filtri cavali temporanei trova validità nella profilassi embolica durante trombectomia e trombolisi loco-regionale meccanica e/o farmacologica
- Permanenza in cava limitata nel tempo (max. 4 settimane)

Trombectomia chirurgica

- Trombosi massive con evidente e grave ostacolo emodinamico al deflusso del sangue nelle grandi vene assiali

Trombectomia chirurgica

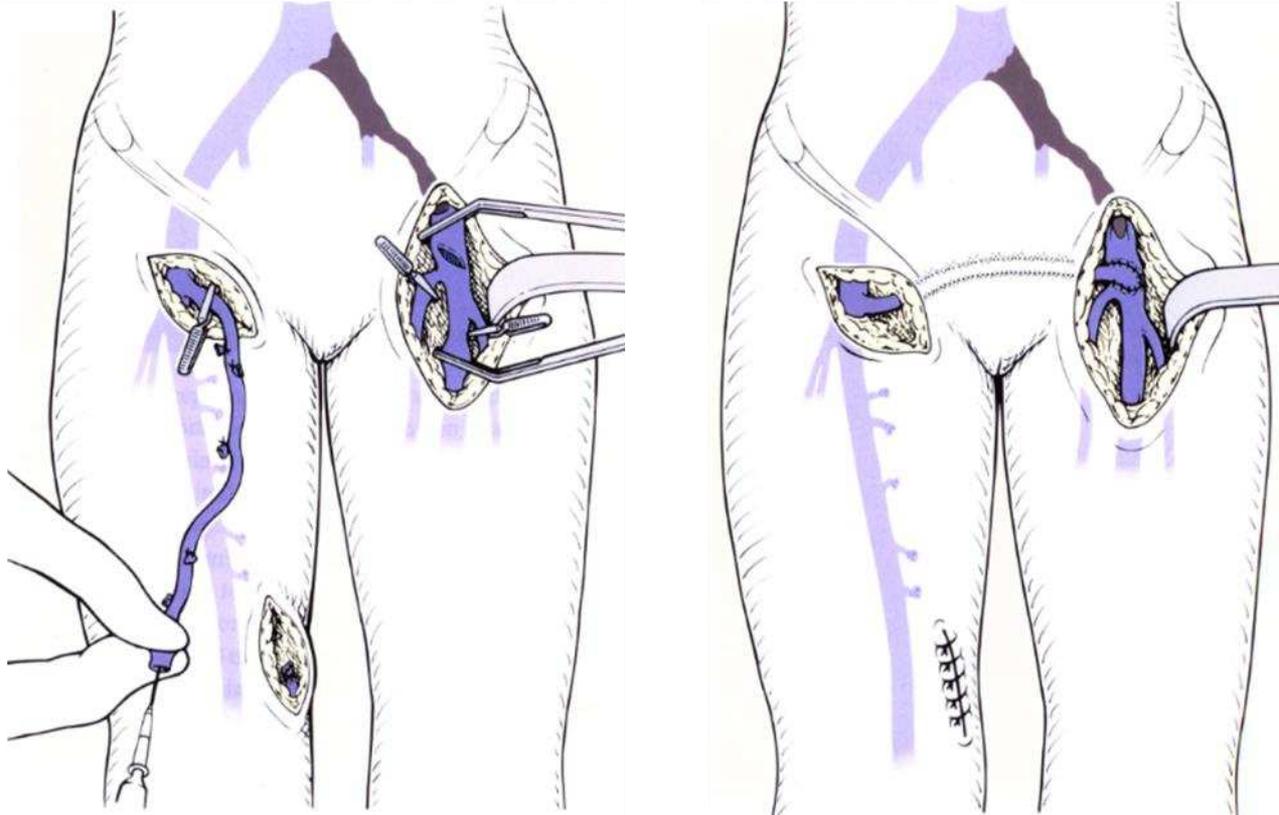
- Al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della trombosi, in quanto l'evoluzione del processo trombotico porta rapidamente ad una alterazione endoteliale e valvolare che limita notevolmente i risultati

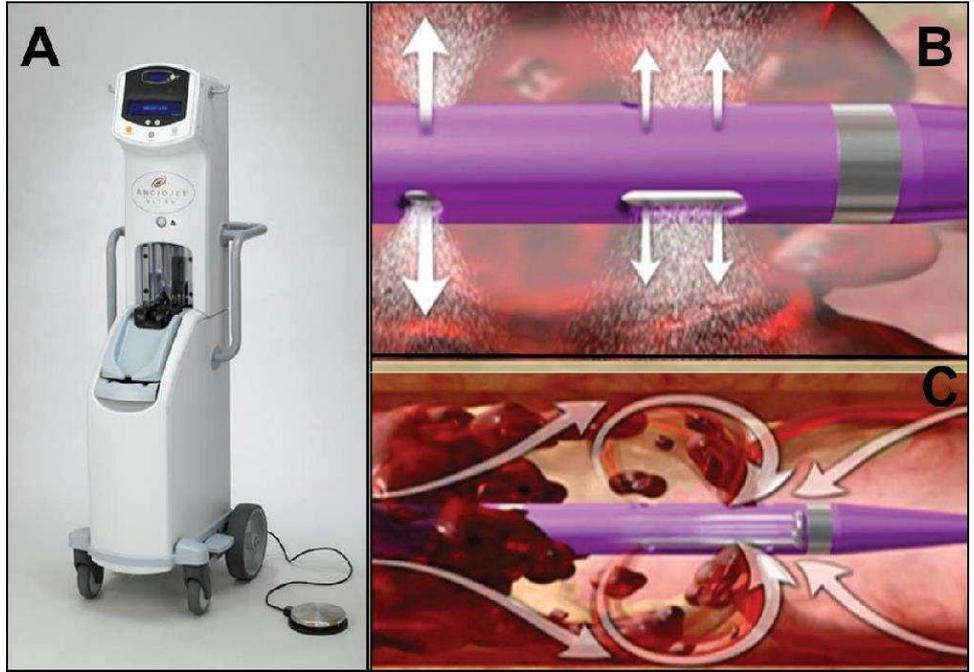
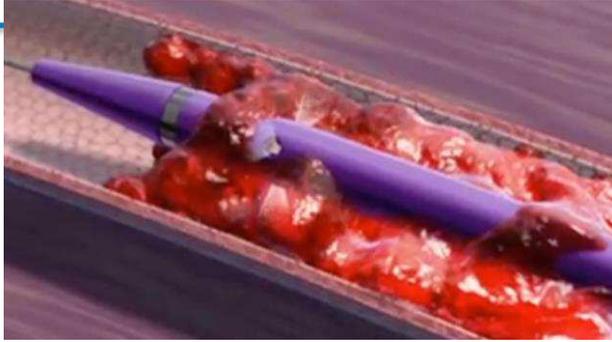
Trombectomia chirurgica

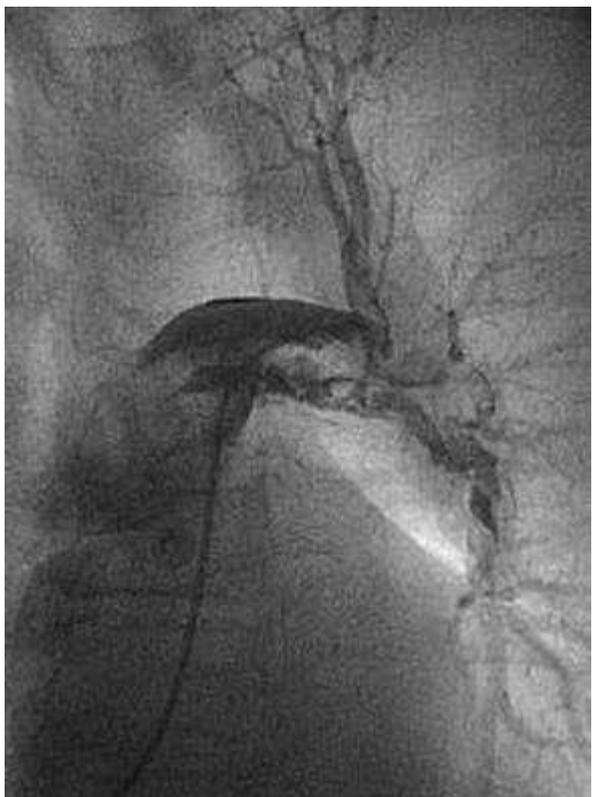
Obiettivi

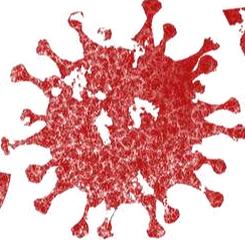
- Prevenzione dell'embolia polmonare quando è possibile la completa rimozione del trombo (trombo fresco, non aderente alle pareti, ad estensione limitata)
- Controllo della sintomatologia a livello degli arti
- Riduzione della sindrome post-trombotica

Intervento sec. Palma







C  **VID-19**

Anno del Maiale

1923: 16 febbraio 1923 – 04 febbraio 1924

1935: 04 febbraio 1935 - 23 gennaio 1936

1947: 22 gennaio 1947 - 09 febbraio 1948

1959: 08 febbraio 1959 - 27 gennaio 1960



1971: 27 gennaio 1971 - 14 febbraio 1972

1983: 13 febbraio 1983 - 01 febbraio 1984

1995: 31 gennaio 1995 - 18 febbraio 1996

2007: 18 febbraio 2007 - 06 febbraio 2008

2019: 05 febbraio 2019 - 24 gennaio 2020

2031: 23 gennaio 2031 – 10 febbraio 2032

Characteristics of Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients: A Multicenter Experience from Northern Italy

Enrico M. Marone,^{1,2} Giovanni Bonalumi,³ Ruggiero Curci,⁴ Aldo Arzini,⁵ Simona Chierico,¹ Giulia Marazzi,¹ Domenico A. Diaco,⁵ Rosa Rossini,¹ Stefano Boschini,¹ and Luigi F. Rinaldi,¹ Pavia, Lodi, and Crema, Italy

Background: The liability of patients affected by novel coronavirus disease (COVID-19) to develop venous thromboembolic events is widely acknowledged. However, many particulars of the interactions between the two diseases are still unknown. This study aims to outline the main characteristics of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in COVID-19 patients, based on the experience of four high-volume COVID-19 hospitals in Northern Italy.

Methods: All cases of COVID-19 in-hospital patients undergoing duplex ultrasound (DUS) for clinically suspected DVT between March 1st and April 25th, 2020, were reviewed. Demographics and clinical data of all patients with confirmed DVT were recorded. Computed tomography pulmonary angiographies of the same population were also examined looking for signs of PE.

Results: Of 101 DUS performed, 42 were positive for DVT, 7 for superficial thrombophlebitis, and 24 for PE, 8 of which associated with a DVT. Most had a moderate (43.9%) or mild (16.9%) pneumonia. All venous districts were involved. Time of onset varied greatly, but diagnosis was more frequent in the first two weeks since in-hospital acceptance (73.8%). Most PEs involved the most distal pulmonary vessels, and two-thirds occurred in absence of a recognizable DVT.

Conclusions: DVT, thrombophlebitis, and PE are different aspects of COVID-19 procoagulant activity and they can arise regardless of severity of respiratory impairment. All venous districts can be involved, including the pulmonary arteries, where the high number and distribution of the thrombotic lesions without signs of DVT could hint a primitive thrombosis rather than embolism.

alterazione della funzione piastrinica

+

attivazione dei fattori della coagulazione da danno
endoteliale

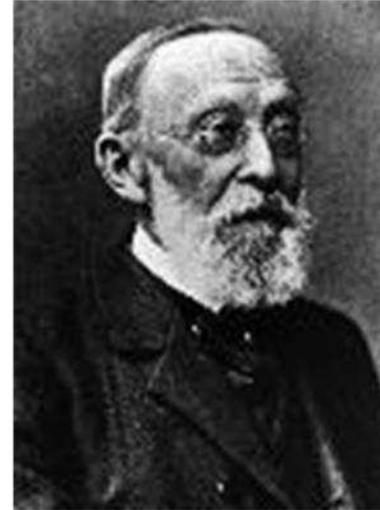
+

atto chirurgico

Ipercoagulabilità

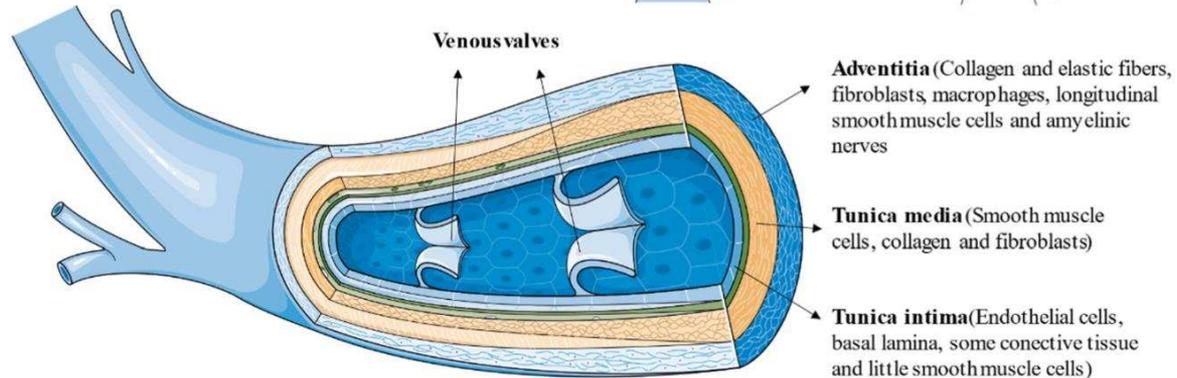
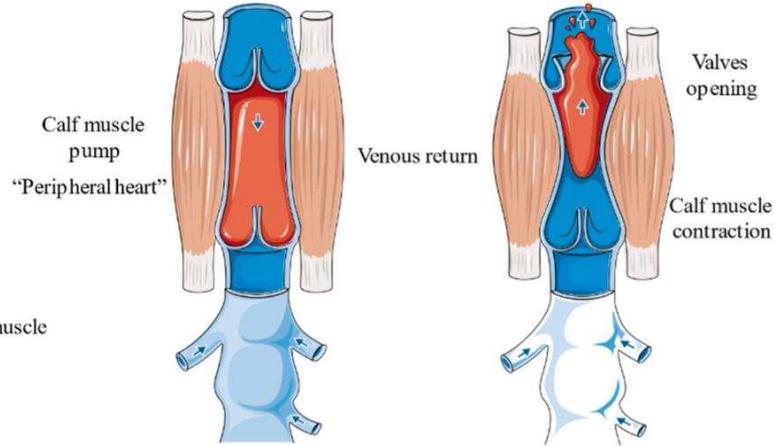
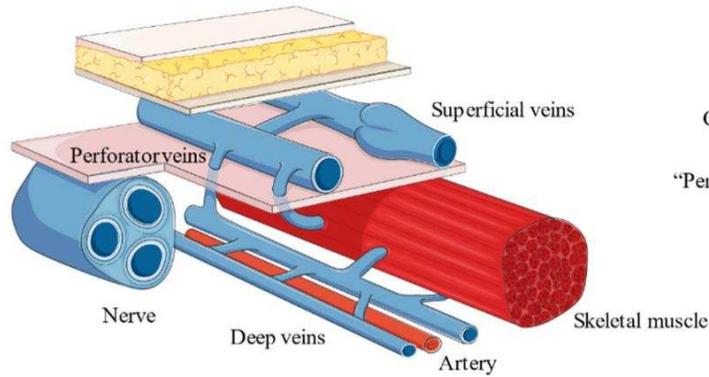
Patogenesi

- Triade di Virchow:
 - Lesione endoteliale
 - Stasi venosa
 - Ipercoagulabilità ematica



Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management

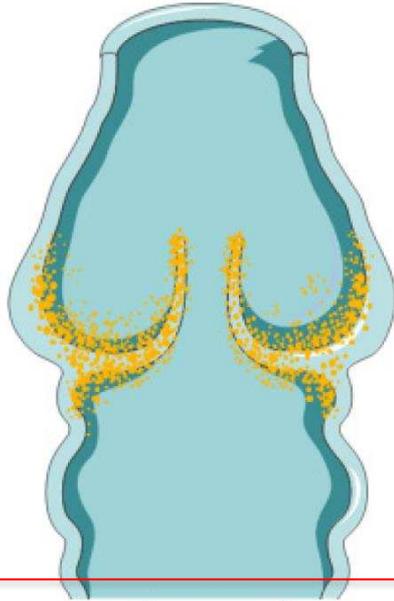
by Miguel A. Ortega^{1,2,3,†}, Oscar Fraile-Martinez^{1,2,†}, Cielo Garcia-Montero^{1,2,†}, Miguel A. Álvarez-Mon^{1,2,*}, Chen Chaowen¹, Fernando Ruiz-Grande^{4,5}, Leonel Pekarek^{1,2}, Jorge Monserrat^{1,2}, Angel Asúnsolo^{2,4,6}, Natalio Garcia-Hondurilla^{1,2,†}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,7,†} and Julia Bujan^{1,2,†}



Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management

by Miguel A. Ortega^{1,2,3†}, Oscar Fraile-Martinez^{1,2†}, Cielo Garcia-Montero^{1,2†}, Miguel A. Álvarez-Mon^{1,2*}, Chen Chaowen¹, Fernando Ruiz-Grande^{4,5}, Leonel Pekarek^{1,2}, Jorge Monserrat^{1,2}, Angel Asúnsolo^{2,4,6}, Natalio García-Honduvilla^{1,2†}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,7†} and Julia Buján^{1,2†}

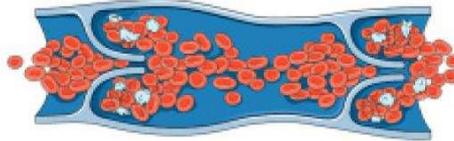
Primary CVD



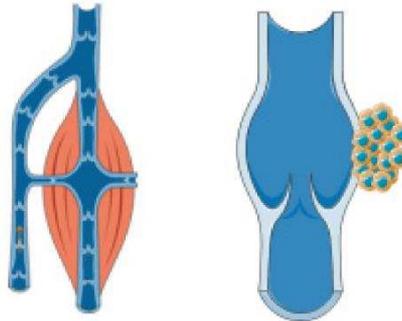
Genetic component
(≈17%)

Environmental factors
(≈83%)

Secondary CVD

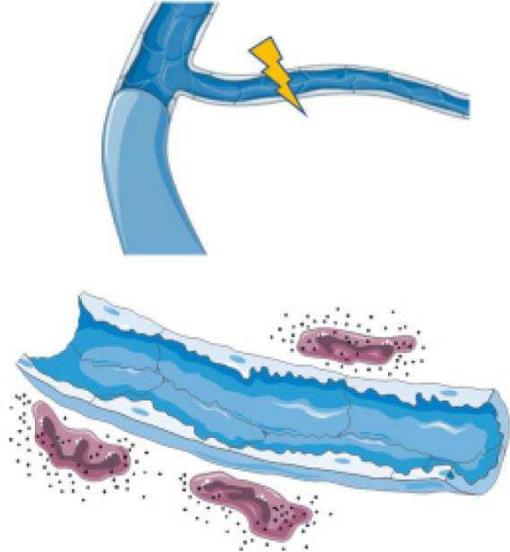


Intravenous
(i.e. DVT, post-traumatic CVD,...)



Extravenous (i.e. Calf muscle paralysis, extrinsic compression...)

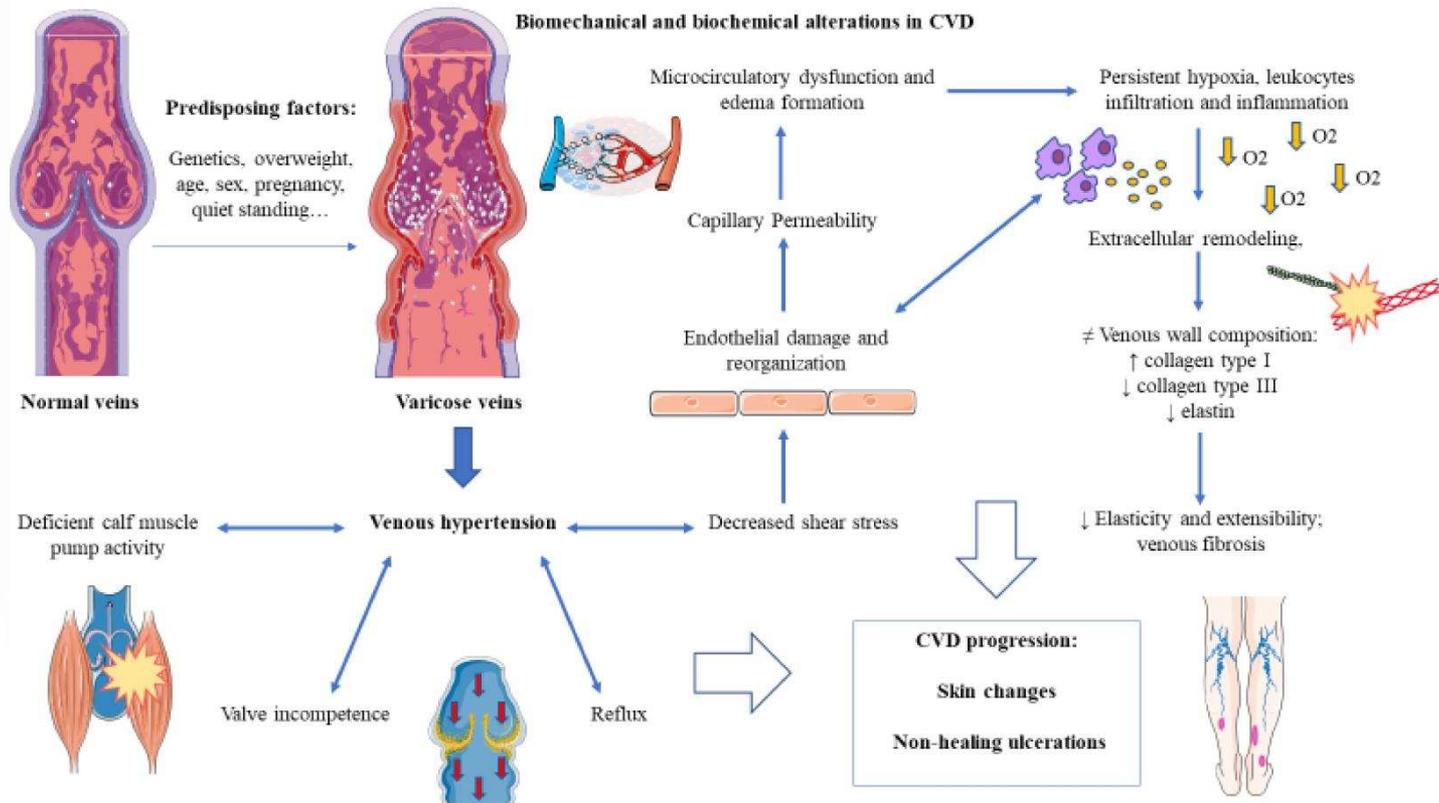
Congenital CVD



Vascular malformations;
Venous wall hyperproliferation;
Edema and ulceration

Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management

by Miguel A. Ortega^{1,2,3*}, Oscar Fraile-Martínez^{1,2†}, Cielo García-Montero^{1,2†}, Miguel A. Álvarez-Mon^{1,2*}, Chen Chaowen¹, Fernando Ruiz-Grande^{4,5}, Leonel Pekarek^{1,2}, Jorge Monserrat^{1,2}, Angel Asunsolo^{2,4,6}, Natalio García-Hondurilla^{1,2,4}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,7,8} and Julia Bujan^{1,2,4}



L'influenza genetica

134 famiglie (Cornu- Thenard, 1994)

Sviluppo CVD 90% se entrambi i genitori sofferenti

25% maschi
62% femmine

20% se genitori non sofferenti

Gene Alteration or Polymorphism	Implication in Vascular Development and Angiogenesis	Implication in Vein Wall Integrity and Function	Implication in Chronic Inflammation
<i>FOXC2</i>	X	X	
<i>VEGFA</i>	X	X	X
<i>MMP9</i>		X	X
<i>TIMP2</i>		X	X
<i>HFE</i>		X	X
<i>MTHFR</i>		X	X
Th17 genes			X
MHC class III			X
<i>PPP3R1</i>			X
<i>NFATC2</i>			X
<i>THBD</i>		X	
<i>SYNM</i>		X	
<i>PIEZO1</i>	X	X	
<i>MCPI</i>		X	X

CVD: chronic venous disease; *FOXC2*: forkhead box protein C2; *VEGFA*: vascular endothelial growth factor A; *MMP9*: matrix metalloproteinase 9; *TIMP2*: tissue inhibitor of metalloproteinase 2; *MTHFR*: methylenetetrahydrofolate reductase; Th17: T-helper-17; *MHC*: major histocompatibility complex; *PPP3R1*: protein phosphatase 2B regulatory subunit 1; *NFATC2*: Nuclear Factor of Activated T Cells 2; *THBD*: thrombomodulin; *SYNM*: Synemin/desmulin; *PIEZO1*: Piezo Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1; *MCPI*: monocyte chemoattractant protein 1.

L'influenza ormonale

Aumento dei recettori estrogenici (ERs) e progesterinici (PRs)

diretta correlazione con la manifestazione clinica

gravidanza

Riduzione dei recettori androgenici (ARs) presenti nella parete vasale

From a mechanistic point of view, ERs act by ER-mediated enhanced venous relaxation and decreased venous contraction, causing more distensible veins. In addition, progesterone inhibits vascular smooth muscles (VSMCs) contraction. The effect is more evident in women, as the estrogen levels are more elevated than in men; nevertheless, the same mechanism is also related to men [58–62].

Matrice ExtraCellulare

La MEC è essenzialmente un gel
(solido fibroso con un fluido viscoso)
prodotto dalle cellule e a loro aderente

Fibre strutturali

Matrice Idratata

Molecole Adesive

Collageni

Elastina

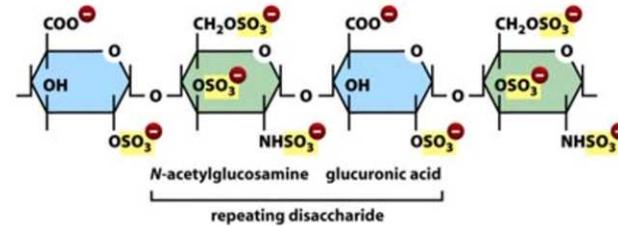
Fluido extracellulare

Proteoglicani

Fibronectina

Laminina

GLICOSAMINOGLICANI



MESOGLICANO

EFFETTO ANTIATEROGENO

Molecola originale

EFFETTO ANTITROMBOTICO

EFFETTO PROFIBRINOLITICO

EFFETTO ANTIEDEMATIGENO

*strutturalmente simile all'eparina

*partecipa all'elasticità cutanea

*partecipa alla struttura delle cartilagini, conferendo ammortizzazione

EPARANSOLFATO

DERMATANSOLFATO

CONDROITINSOLFATO

EPARINA SLOW

4,5%

35,5%

8,5%

8,5%

no aggregazione piastrinica

stimolazione lipoproteinlipasi

no cell. muscolari L. Tonaca Media

attivazione antitrombina III

attivazione cofattore eparinico II

stimolazione Attiv. Tissut. Plasmin.

ripristino barr. selett. endot. capill.



Review

Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review

Davide Costa ^{1,2} , Michele Andreucci ³ , Nicola Ielapi ⁴ , Giuseppe Filiberto Serraino ⁵ ,
Pasquale Mastroroberto ⁵, Umberto Marcello Bracale ⁶  and Raffaele Serra ^{2,7,*} 

Despite best surgical or endovascular care, recurrence following vein surgery is more than 20%, and about 25–50% of CVLUs remain unhealed after six months of adequate treatment [5–7]. Hence, in this area, the current interest of Precision Medicine (PM) for molecular determinants of CVD has increased in order to find molecules that could help to predict this disease and its complications and to better tailor treatment strategies and the related follow-up of patients [8–10].

La matrice extracellulare

Collagene

Proteoglicani

Elastina

Glicoproteine

Fibronectina

- * Supporto alla parete vasale
- * Integrità della parete vasale
- * Omeostasi



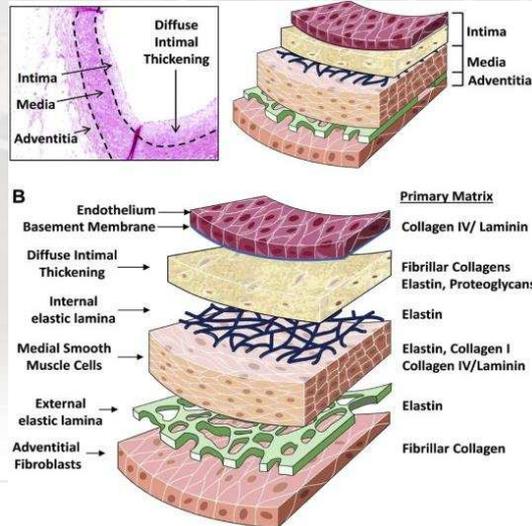
Sistema dinamico

La matrice extracellulare

Collagene
Proteoglicani
Elastina
Glicoproteine
Fibronectina

- * Supporto alla parete vasale
- * Integrità della parete vasale
- * Omeostasi

Interazione connettivale

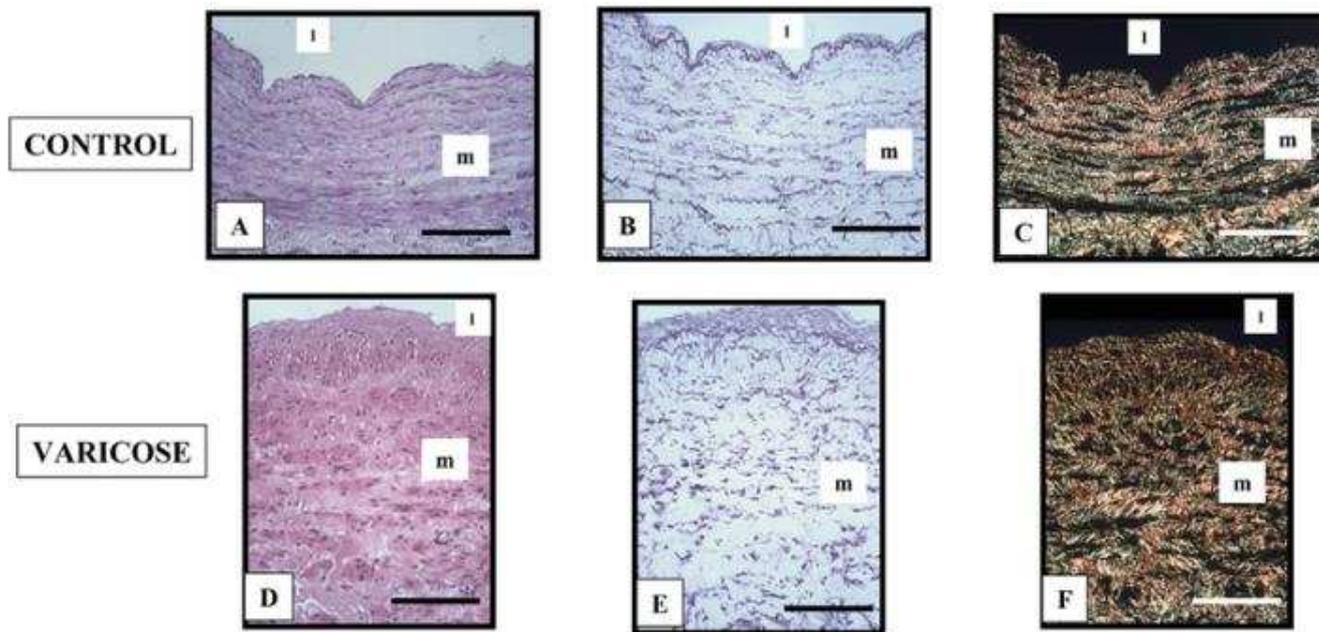


Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: Does the skin reflect venous matrix changes?

Article in Clinical Science · March 2007

DOI: 10.1042/CS20060170 · Source: PubMed

continued



Histological structure of the venous wall of saphenous veins from control subjects (A-C) and patients with varicose veins (D-F). Veins were stained with Hemalun and Schiff reagent (A and D) for the detection of glycoproteins and cell nuclei, (+) catechin (B and E) for the detection of elastic fibres, and Sirius Red and visualized in polarized light (C and F) for the detection of collagen bundles. Smooth muscle cells of the media appear unstructured in varicose veins (D), associated with fragmentation of elastic fibres (E) and disorganized collagen bundles (F). l, Lumen; m, media. Scale bar represents 100 μ m.

La matrice extracellulare

Collagene
Proteoglicani
Elastina
Glicoproteine
Fibronectina

- * Supporto alla parete vasale
- * **Integrità della parete vasale**
- * Omeostasi

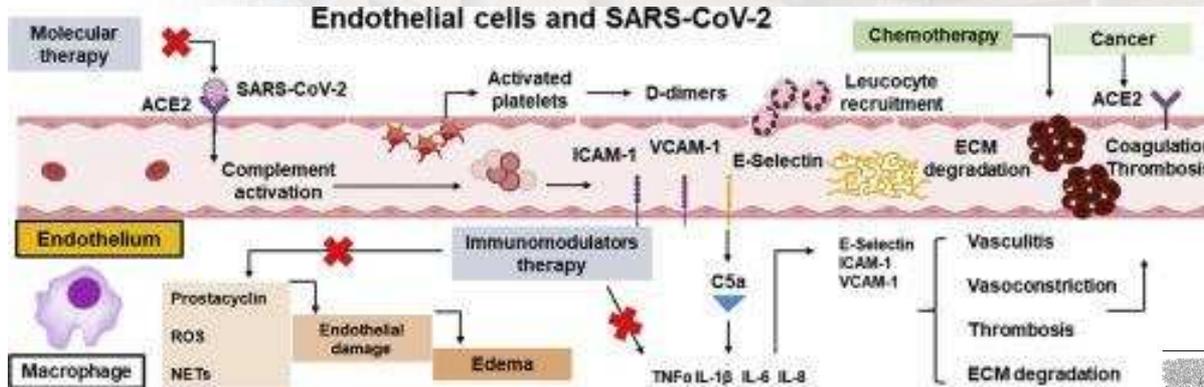
↓
Endotelio



Disfunzione endoteliale

* Infiammazione (cronica) attivazione endoteliale disfunzione

- Incremento produzione di molecole proinfiammatorie e protrombotiche
- Riduzione della produzione di molecole antiinfiammatorie
- Trombosi



Vascular Pharmacology 137 (2021) 106829

Contents lists available at ScienceDirect

Vascular Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vph



Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship

Lucas Cunha Barbosa^{a,b}, Thaynan Lopes Gonçalves^b, Luanna Prudencio de Araujo^b,
Luciane Vieira de Oliveira Rosario^b, Valéria Pereira Ferrer^{a,c,*}

^a Graduate Program in Medicine - Pathological Anatomy, Clementino Fraga Filho Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
^b Brain's Biomedicine Lab, Paulo Niemeyer State Brain Institute, Rio de Janeiro, Brazil
^c Department of Cellular and Molecular Biology, Institute of Biology, Fluminense Federal University, Niterói, Brazil



La matrice extracellulare

Collagene
Proteoglicani
Elastina
Glicoproteine
Fibronectina

- * Supporto alla parete vasale
- * Integrità della parete vasale
- * **Omeostasi**

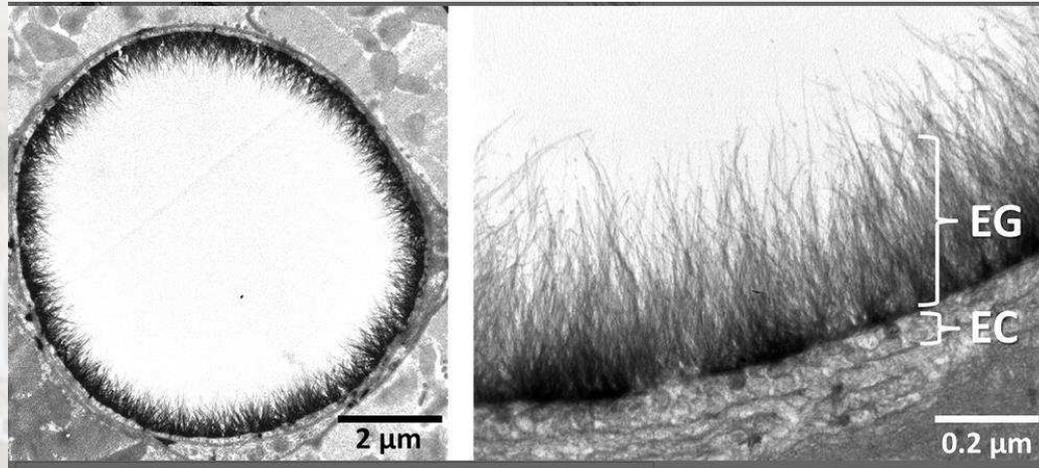
Metalloproteinasi

MPs, MMPs, ADAMs, ADAMTSs

- *Enzimi zinco-dipendenti che hanno la capacità di influenzare la migrazione, proliferazione ed apoptosi delle cellule infiammatorie
- *Possono modulare l'adesione cellulare ed i processi di proteolisi dei recettori di superficie cellulare
- *Condizionano la formazione del collagene
- * Aumentano nel corso di CVD e si correlano con lo stato di evoluzione della malattia

INDEBOLIMENTO E DILATAZIONE DELLA PARETE VENOSA

RIDOTTA INNERVAZIONE DI PARETE ——— MINORE CONTRAZIONE ——— VALVOLE

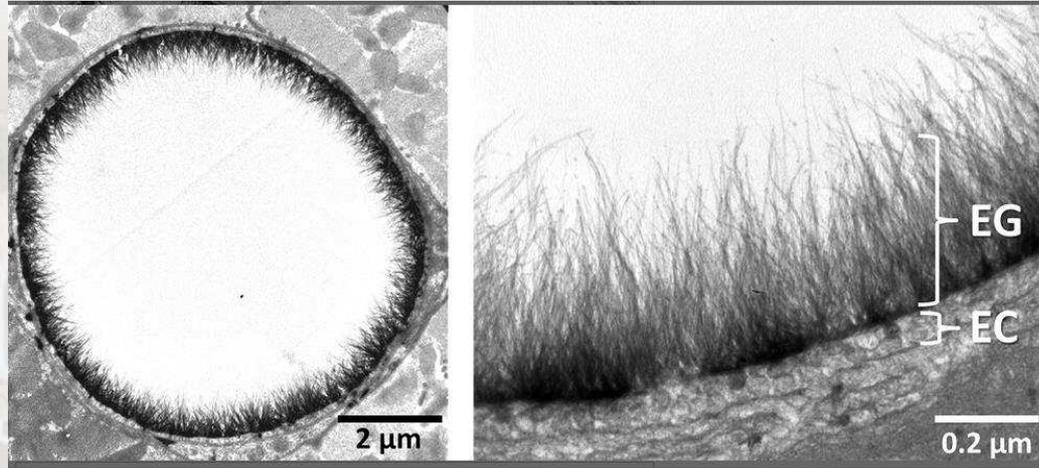


Glicocalice

Proteoglicani

Glicosaminoglicani

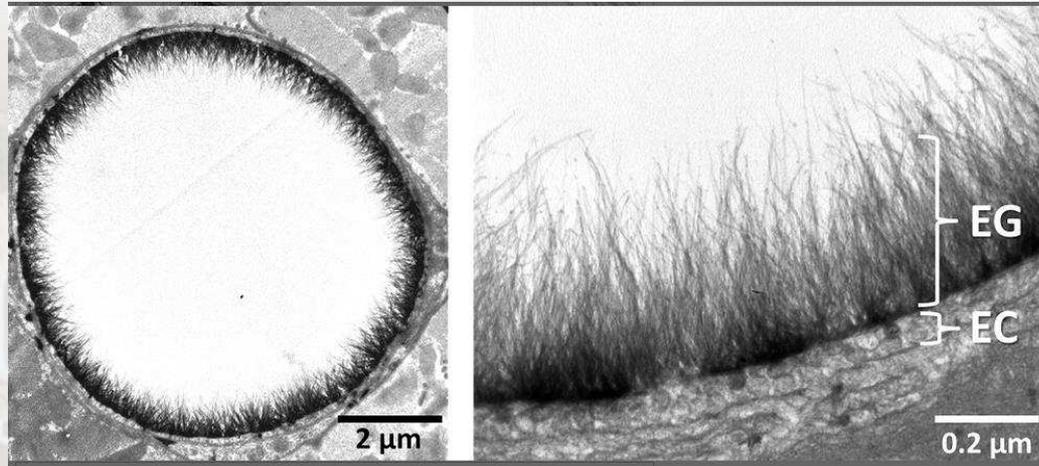
Glicoproteine plasmatiche o endoteliali



Glicocalice

Funzioni extracellulari aspecifiche (traduzione dei segnali, adesione cellulare, recezione di molecole, es. fattori di crescita cellulari)

Permeabilità selettiva del vaso
Modulazione della trombosi
Regolazione dello stravasamento leucocitario



Glicocalice

Fortemente sottoposto ad azione di stress dinamico
Deve essere reintegrato costantemente
Subisce un processo di denaturazione e reintegro

EndMT: Endothelial to Mesenchimal Transition

EDITORIALS

Endothelial-to-Mesenchymal Transition

An Evolving Paradigm and a Promising Therapeutic Target in PAH

Article, see p 1783

Kurt R. Stenmark, MD, Maria Frid, PhD, and Frédéric Perros, PhD

