UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Sezione di Medicina Legale

PROPOSTA DI UN NUOVO METODO MEDICO LEGALE PER LA DATAZIONE DEL TROMBO EMBOLO

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Rossana Cecchi

Correlatore:
Dott.ssa Maria Paola Bonasoni

Tesi di Laurea di:
Elena Carazza

Anno Accademico 2024-2025

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Sezione di Medicina Legale

PROPOSTA DI UN NUOVO METODO MEDICO LEGALE PER LA DATAZIONE DEL TROMBO EMBOLO

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Rossana Cecchi

Correlatore:
Dott.ssa Maria Paola Bonasoni

Tesi di Laurea di:
Elena Carazza

Anno Accademico 2024-2025

A Nonna Clara,

la cui forza e il cui amore sono la mia guida

INDICE

Riassunto *5*

Introduzione: il riscontro diagnostico post-mortem e il problema dell'incertezza *7*

Il trombo: struttura, formazione ed evoluzione *11*

Definizione, struttura e significato patologico del trombo **11**

Fattori predisponenti e Triade di Virchow **18**

Infiammazione e immunotrombosi **20**

Trombosi venosa ed embolia polmonare: aspetti clinici e terapeutici *24*

Il tromboembolismo venoso (TEV) **24**

La trombosi venosa profonda **25**

La tromboembolia polmonare **27**

Destino dei tromboemboli e complicanze **29**

Profilassi e terapia **30**

Materiali e Metodi *33*

Risultati *35*

Discussione *79*

Conclusioni *87*

Bibliografia *88*

Ringraziamenti *93*

Riassunto

Il riscontro diagnostico post-mortem, disciplinato dalla normativa italiana, rappresenta uno strumento fondamentale per accertare le cause di morte improvvisa, ridurre l'incertezza clinico-diagnostica e fornire elementi di rilievo medico-legale. In tale contesto, particolare importanza riveste lo studio dei fenomeni trombotici: la corretta datazione dei trombi, distinta dal semplice coagulo post-mortale, consente infatti di migliorare l'accuratezza eziologica e di valutare con maggiore precisione eventuali responsabilità professionali. La tromboembolia polmonare (TEP) costituisce una delle principali cause di morte improvvisa e la sua insorgenza è strettamente correlata alla trombosi venosa profonda, che ne rappresenta la fonte emboligena più frequente. Dal punto di vista patogenetico, la formazione del trombo in vivo è caratterizzata dall'adesione alla parete vascolare e da specifiche caratteristiche istopatologiche, ed è regolata da tre fattori fondamentali, noti come Triade di Virchow: danno endoteliale, stasi ematica e ipercoagulabilità. A questi si aggiungono i processi di immunotrombosi, che mettono in relazione l'attivazione della cascata coagulativa con le risposte infiammatorie locali e sistemiche, ampliando la comprensione dei meccanismi alla base della TEP.

Materiali e metodi

In analogia con uno studio precedente sui trombi fetali, il presente lavoro si focalizzerà sui trombi di soggetti adulti. Lo studio ha incluso 26 casi autoptici di decessi per TEP: 14 provenienti dall'Azienda USL IRCSS di Reggio Emilia, 1 dall'Università di Bologna e 11 dall'Istituto di Medicina Legale di Modena. I trombi polmonari e venosi sono stati fissati in formalina, inclusi in paraffina e sottoposti a colorazioni istochimiche (ematossilina-eosina, tricromia di Mallory, Perl, Von Kossa) e immunoistochimiche (CD15, CD68, CD61, CD31, SMA). Il parametro centrale è stato il rapporto neutrofili/macrofagi (N/M ratio), calcolato in campi ad alto ingrandimento ed elaborato mediante l'algoritmo di Levenberg-Marquardt, basato su un modello di decadimento biesponenziale.

Risultati

L'analisi ha mostrato una marcata eterogeneità temporale tra i campioni. Sono stati analizzati 67 trombi polmonari, la cui età stimata variava da meno di un'ora fino a oltre dieci giorni, con frequente coesistenza di fasi evolutive diverse nello stesso soggetto, a testimonianza di un processo dinamico e recidivante. Nei trombi venosi profondi e superficiali (14 campioni) la distribuzione temporale è risultata più omogenea, con minore variabilità. Il N/M ratio si è confermato un indicatore sensibile nelle prime 24 ore: valori elevati riflettevano la prevalenza dei neutrofili e quindi una fase iniziale, mentre la progressiva riduzione degli stessi associata a un aumento dei

macrofagi indicava stadi più maturi. La comparsa di neoangiogenesi (CD31+), miofibroblasti (SMA+) ed emosiderina (Perl+) ha permesso di collocare i trombi oltre i cinque giorni di evoluzione, mentre i depositi calcifici documentati con la colorazione di Von Kossa hanno caratterizzato esclusivamente i casi più avanzati.

Conclusione

Il metodo applicato si è rivelato più preciso rispetto ai modelli tradizionali, soprattutto nelle prime 24 ore, con significative ricadute cliniche e medico-legali. La presenza di trombi di età diversa nello stesso paziente ha confermato la natura recidivante e dinamica del processo trombotico. Il principale limite di questo metodo resta la difficoltà di datazione oltre le due settimane.

In conclusione, la combinazione di N/M ratio, immunoistochimica e analisi statistica si configura come un approccio semplice, riproducibile e sostenibile, utile sia nella pratica clinica sia nella valutazione della responsabilità professionale in ambito forense.

Introduzione: il riscontro diagnostico post-mortem e il problema dell'incertezza

Nel campo della medicina legale, il riscontro diagnostico post-mortem — noto anche come autopsia amministrativa — rappresenta una delle procedure più emblematiche e complesse. Si tratta di un accertamento anatomo-patologico eseguito sul cadavere con finalità clinico-scientifiche, regolato a livello normativo dall'articolo 37 del D.P.R. 10 settembre 1990, n. 285 (Regolamento di Polizia Mortuaria) **[I]** e dalla legge 12 febbraio 1961, n. 83 **[II]**. Tale pratica, pur condividendo alcuni elementi con l'autopsia giudiziaria, se ne distingue in maniera sostanziale per l'autorità che la dispone e per gli obiettivi perseguiti: nel primo caso, l'intento è giuridico-forense e l'iniziativa è dell'autorità giudiziaria; nel secondo, l'intento è clinico, epidemiologico, formativo o preventivo e l'iniziativa è medica o amministrativa.

Storicamente, il riscontro diagnostico ha svolto un ruolo essenziale nell'evoluzione della medicina moderna, permettendo la verifica post-mortem delle diagnosi effettuate in vita e contribuendo in maniera decisiva alla formazione dei medici. Le autopsie cliniche, di cui il riscontro diagnostico è una variante, sono state alla base di importanti scoperte patogenetiche, fungendo da banco di prova per l'interpretazione dei segni clinici osservati nei pazienti durante il ricovero. Con l'avanzare della tecnologia e l'affinamento delle metodiche diagnostiche strumentali, il ricorso a questa pratica si è ridotto in frequenza, ma non in importanza. In molti casi, soprattutto in presenza di decessi improvvisi, sospetti o privi di una spiegazione clinica chiara, il riscontro diagnostico continua a rappresentare uno strumento indispensabile per la comprensione delle cause della morte **[IV]**.

Le finalità principali di questa procedura sono molteplici e comprendono: la verifica anatomica della diagnosi clinica formulata in vita; il chiarimento di quesiti clinico-scientifici rimasti irrisolti; l'individuazione di patologie infettive o diffusive ai fini della tutela della salute pubblica; e l'accertamento delle cause di decesso in assenza di assistenza medica o in presenza di dubbi fondati sull'effettiva causa della morte. Il riscontro diagnostico può essere inoltre richiesto anche per finalità didattiche e di aggiornamento scientifico, rappresentando uno strumento prezioso per la formazione degli studenti di medicina e dei medici in specializzazione.

La normativa italiana prevede l'obbligatorietà del riscontro diagnostico in alcuni casi specifici: in particolare, per i cadaveri di persone decedute senza assistenza medica e trasportate in ospedale, in un deposito di osservazione o in obitorio. In tali casi, l'esecuzione dell'autopsia amministrativa è imprescindibile per procedere con la certificazione del decesso. Negli altri casi, il riscontro diagnostico è disposto d'autorità dai direttori sanitari, dai medici primari o dai medici curanti delle strutture sanitarie, pubbliche o private, qualora si ritenga necessario per chiarire il quadro clinico o

per finalità di controllo qualità. Sul territorio, la decisione può essere assunta dal medico di medicina generale oppure dal responsabile sanitario dell'azienda sanitaria locale (ASL), specialmente in presenza di sospette malattie infettive **[IV]**.

Un punto cardine della regolamentazione è che nessuno, nemmeno i familiari del defunto, può opporsi legalmente all'esecuzione del riscontro diagnostico. Tuttavia, nella prassi, è consuetudine da parte dei sanitari confrontarsi con i parenti del deceduto, informarli sulle finalità dell'intervento e tener conto, per quanto possibile, delle loro opinioni. In alcuni casi, motivi religiosi o culturali portano i familiari a esprimere una forte opposizione, e sebbene il medico abbia piena facoltà di procedere, può scegliere — per ragioni di opportunità e umanità — di rinunciare alla procedura. In tal caso, è essenziale documentare con precisione tale decisione nella cartella clinica, riportando i contenuti dei colloqui intercorsi, le motivazioni dell'opposizione e le ragioni della rinuncia.

Un'eccezione a questa regola riguarda i decessi in età pediatrica, in particolare i casi di SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), per i quali la legge prevede il consenso di entrambi i genitori. Dal momento che si tratta di una categoria particolarmente delicata di decessi, la normativa impone una maggiore tutela dei diritti familiari, pur garantendo l'importanza dell'accertamento diagnostico.

Dal punto di vista procedurale, il riscontro diagnostico può essere condotto dai servizi di Anatomia Patologica — per i decessi avvenuti in ambiente ospedaliero — o dai servizi di Medicina Legale — per i decessi avvenuti sul territorio. Il medico che formula la richiesta sia esso un curante ospedaliero o un medico di medicina generale, deve motivarla sulla base di un dubbio clinico fondato, di una mancanza di dati anamnestici o dell'impossibilità di redigere la scheda ISTAT con sufficiente certezza. Non di rado, l'autopsia amministrativa rivela elementi inaspettati o conferma patologie silenti che non si erano manifestate clinicamente, contribuendo così non solo alla conoscenza medica ma anche alla tutela della salute pubblica e alla prevenzione di future morti evitabili.

Il riscontro diagnostico si differenzia inoltre dall'autopsia giudiziaria per il tipo di dissezione effettuata. Mentre quest'ultima impone una dissezione completa e sistematica di tutti i distretti corporei per finalità investigative, l'autopsia amministrativa prevede una dissezione mirata e limitata all'individuazione della causa della morte. Ad esempio, in presenza di segni macroscopici evidenti di tamponamento cardiaco, non è necessario esplorare il distretto cranio-encefalico, se non vi sono motivi fondati per sospettare patologie cerebrali. Questo approccio, pur più contenuto dal punto di vista invasivo, consente di raggiungere l'obiettivo diagnostico evitando manovre superflue e rispettando, per quanto possibile, la dignità del defunto.

Negli ultimi anni, il riscontro diagnostico ha assunto un ruolo crescente anche nel contesto della responsabilità sanitaria. La legge Gelli-Bianco del 2017 ha introdotto importanti innovazioni **[III]**

in materia di sicurezza delle cure e di trasparenza della documentazione sanitaria. In particolare, all'articolo 4, viene esplicitata la possibilità per i familiari o per gli altri aventi diritto di richiedere al direttore sanitario l'esecuzione di un riscontro diagnostico **[III]**, anche al fine di acquisire informazioni preliminari su eventuali profili di responsabilità professionale. In questi casi, è possibile che il medico di fiducia della famiglia assista all'autopsia, se concordato con la struttura sanitaria. Il risultato del riscontro può poi orientare la famiglia rispetto alla possibilità di intraprendere un contenzioso giudiziario — sia in sede penale che civile — oppure di archiviare il dubbio.

Questa funzione preventiva, spesso sottovalutata, rappresenta una delle dimensioni più interessanti e moderne del riscontro diagnostico: esso consente, in un momento non ancora formalmente conflittuale, di acquisire elementi oggettivi che possono evitare contenziosi inutili o rafforzare la fiducia nelle strutture sanitarie. In altre parole, l'autopsia amministrativa non è soltanto un atto medico, ma può divenire un potente strumento di mediazione e di comunicazione medico-legale, capace di creare un ponte tra l'esigenza clinica e quella umana.

In termini più ampi, la trasparenza del processo diagnostico è un'esigenza sempre più sentita nella società contemporanea. I familiari desiderano spesso comprendere meglio le dinamiche cliniche che hanno condotto alla morte del loro congiunto, e una comunicazione chiara, supportata da un accertamento post-mortem adeguato, può ridurre il senso di smarrimento e di sfiducia nei confronti del sistema sanitario. In quest'ottica, la legge Gelli-Bianco ha previsto tempi stringenti per la consegna della cartella clinica (sette giorni per i documenti già disponibili, trenta per quelli in attesa di referti), allo scopo di facilitare l'accesso alla documentazione e rafforzare i diritti degli aventi titolo.

Tuttavia, nonostante le molteplici potenzialità, il riscontro diagnostico non è esente da limiti. La principale criticità è rappresentata dall'incertezza diagnostica post-mortem. Tale incertezza può derivare dalla mancanza di dati clinici in vita, dalla presenza di più patologie concomitanti, da alterazioni cadaveriche che modificano l'aspetto degli organi o da segni patologici di significato incerto. In questo contesto, è emersa l'utilità della *Post-Mortem Diagnostic Certainty Scale* (PMDCS), una scala di classificazione che consente di esprimere in modo più chiaro e sistematico il grado di certezza associato alla causa di morte. Pur non potendo eliminare del tutto l'incertezza, tale strumento favorisce la trasparenza nella comunicazione dei risultati autoptici e rafforza il valore scientifico del referto **[V]**.

Proprio in virtù di questi limiti, il riscontro diagnostico apre la strada a ulteriori approfondimenti in grado di ridurre l'incertezza interpretativa nei casi di morte improvvisa o clinicamente inspiegata. Tra questi, l'analisi dei fenomeni trombotici riveste un ruolo centrale: il trombo, osservato e

campionato in sede autoptica, rappresenta un indicatore patologico la cui struttura, composizione e cronologia possono fornire informazioni cruciali. Lo studio istologico e immunoistochimico dei trombi consente infatti di integrare il riscontro con dati oggettivi, migliorando l'accuratezza diagnostica e offrendo nuovi strumenti per la valutazione eziologica e medico-legale della morte.

Il trombo: struttura, formazione ed evoluzione

Definizione, struttura e significato patologico del trombo

Il trombo è una formazione solida costituita da cellule del sangue (eritrociti, leucociti e piastrine) e da una rete di fibrina, che si origina all'interno dei vasi sanguigni a seguito di una stimolazione patologica dei meccanismi dell'emostasi. A differenza di quanto accade nei processi fisiologici, la formazione del trombo avviene in assenza di una lesione macroscopicamente visibile della parete vascolare. Si tratta, dunque, di un evento patologico, che rappresenta una risposta disfunzionale a stimoli locali o sistemici, come alterazioni del flusso ematico, lesioni microscopiche dell'endotelio o condizioni di ipercoagulabilità. Tali condizioni possono essere aggravate o sostenute da uno stato infiammatorio persistente, come accade nel fenomeno dell'immunotrombosi, dove componenti del sistema immunitario, come i neutrofili e le NETs, contribuiscono all'attivazione della cascata coagulativa [1].

Sebbene trombi e coaguli post-mortali presentino una composizione cellulare simile (fibrina, piastrine, eritrociti, leucociti e NET), vi sono caratteristiche distintive fondamentali. Il trombo si sviluppa durante la vita, in risposta a segnali biologici attivi, presenta un'organizzazione interna stratificata e aderisce saldamente alla parete del vaso. Il coagulo post-mortale, invece, si forma passivamente dopo la morte per semplice sedimentazione del sangue nei vasi, senza coinvolgimento dei meccanismi cellulari attivi della coagulazione. Questo lo rende facilmente distinguibile: è privo di adesione alla parete, ha consistenza gelatinosa e mostra una tipica organizzazione a due strati, con una componente inferiore ricca di globuli rossi e una parte superiore più chiara, sierosa [2].

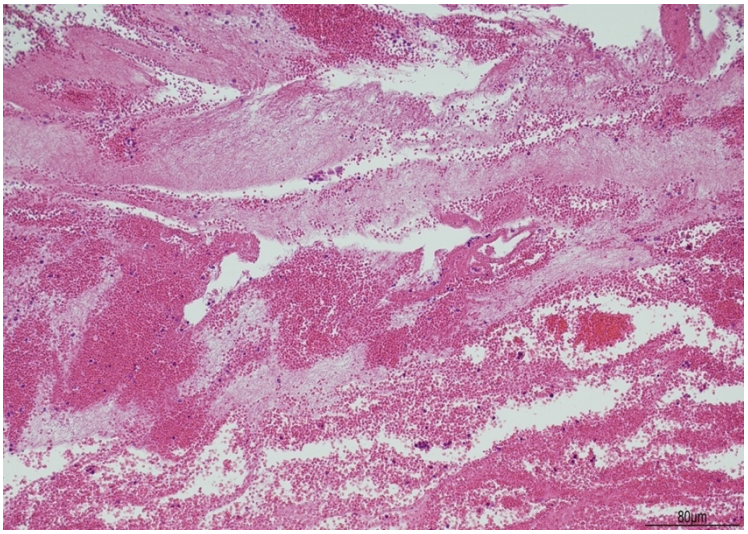


Figura 1: coagulo post-mortale. Ematossilina-Eosina (10HPF). (da archivio Istituto Medicina Legale di Modena). Si evidenzia la mancanza di organizzazione interna tipica dei trombi formatisi in vivo, con assenza di stratificazione e di adesione alla parete vascolare.

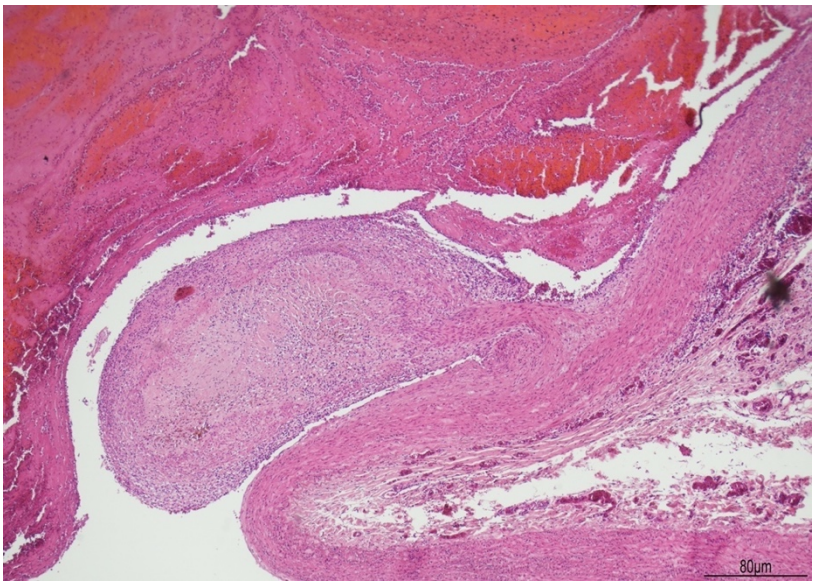


Figura 2: trombo parzialmente organizzato. Ematossilina-Eosina (10HPF). (da archivio Istituto Medicina Legale di Modena). Sono evidenti la stratificazione interna e i segni iniziali di organizzazione.

Il trombo, ostruendo parzialmente o completamente il lume vascolare, interferisce con il normale flusso ematico, causando possibili conseguenze cliniche severe. Può svilupparsi in ogni distretto del sistema circolatorio, sia a livello arterioso che venoso, ma anche nei capillari e all'interno delle cavità cardiache. In base alla sede e alle condizioni di flusso, si distingue tra trombi arteriosi e trombi venosi. I primi, detti anche trombi "bianchi", sono prevalenti in contesti di flusso turbolento e lesioni endoteliali, come in prossimità di placche aterosclerotiche. Questi trombi sono composti principalmente da piastrine e fibrina, con un modesto contenuto eritrocitario, e si presentano con un aspetto più chiaro. I trombi venosi, o "rossi", si formano invece in condizioni di stasi ematica, sono più ricchi di eritrociti inglobati in una fitta rete di fibrina, e risultano spesso più estesi e occludenti [3].

Una recente review di Narwal et al. (2023) ha approfondito il legame tra la struttura interna del trombo e la sua risposta ai trattamenti trombolitici. In particolare, è emerso che i trombi ad alta densità fibrinica e con predominanza di eritrociti, tipici della trombosi venosa, tendono a essere più rigidi e meno permeabili ai farmaci fibrinolitici. Ciò comporta una maggiore resistenza alla terapia, rendendo necessario valutare con attenzione la morfologia trombotica per pianificare l'intervento clinico più adeguato [4].

Un segno istologico distintivo dei trombi vitali è rappresentato dalle strie di Zahn. Queste bande, alternanti materiale chiaro (piastrine e fibrina) e scuro (eritrociti), sono visibili sia macroscopicamente che al microscopio e riflettono l'accrescimento del trombo in presenza di flusso sanguigno attivo. La loro presenza consente di distinguere un trombo antemortem da un coagulo

post-mortale, che invece appare liscio, non adeso alla parete, e presenta una classica organizzazione bifasica gravitazionale. Lo studio immunoistochimico di Krywanczyk et al. (2023), mediante marcatori specifici come CD61 per le piastrine, ha ulteriormente rafforzato l'importanza diagnostica delle strie di Zahn nella pratica patologica e medico-legale [5].

Altri criteri macroscopici rilevanti nella distinzione tra trombi vitali e coaguli post-mortali includono:

- forte adesione del trombo alla parete del vaso;
- colorazione grigiastro-rosata;
- consistenza friabile e secca;
- conformazione che riproduce fedelmente il lume vascolare, detta "a stampo" [6].

La struttura interna del trombo non è omogenea, ma riflette la sua dinamica evolutiva e la storia della sua formazione. In genere si distinguono tre zone:

1. Testa: il segmento più antico, localizzato prossimalmente, aderente all'endotelio, con prevalenza di piastrine e fibrina;
2. Corpo: porzione centrale e più ampia, costituita principalmente da eritrociti compattati per effetto dalla retrazione meccanica indotta dall'attività piastrinica;
3. Coda: porzione terminale e più recente, meno aderente, localizzata a valle del flusso sanguigno.

Questa distribuzione è tipica dei trombi venosi profondi e suggerisce un accrescimento per apposizione, in cui nuovi strati si sovrappongono progressivamente a quelli preesistenti. La porzione distale, più fragile e meno saldamente ancorata, può staccarsi facilmente, originando fenomeni di embolizzazione, specialmente nel distretto venoso degli arti inferiori.

La tendenza alla formazione trombotica è particolarmente elevata nei distretti a flusso rallentato, come le vene profonde degli arti inferiori, il plesso pelvico, le vene periuterine, periprostatiche, portali ed epatiche. In tali sedi, la stasi ematica agisce in sinergia con le altre due componenti della triade di Virchow: la lesione endoteliale e l'ipercoagulabilità. Questi tre fattori non solo favoriscono la formazione del trombo, ma si potenziano reciprocamente, creando un microambiente favorevole alla trombogenesi.

A livello microscopico, la componente eritrocitaria del trombo si presenta morfologicamente eterogenea. Accanto agli eritrociti biconcavi normali si osservano forme modificate. Questi ultimi

sono il risultato della contrazione del coagulo, mediata dall'attività delle piastrine, e costituiscono un importante indicatore istologico della formazione in vivo del trombo [7].

Dal punto di vista clinico, distinguere con precisione tra trombi arteriosi e venosi è essenziale, non solo per la gestione terapeutica ma anche per fini diagnostici, anatomo-patologici e medico-legali. I trombi arteriosi sono tipicamente associati a eventi ischemici acuti, come infarto miocardico o ictus cerebrale, e si sviluppano con una crescita laminare aderente alla parete. Al contrario, i trombi venosi, che si formano in contesti di stasi, sono più voluminosi, a stampo, e presentano una maggiore propensione all'embolizzazione.

Il riconoscimento morfologico dei trombi vitali si basa su caratteristiche chiave come l'adesione alla parete vascolare, la superficie irregolare, la friabilità e la presenza di stratificazioni ordinate. I coaguli post-mortali, al contrario, risultano liberi nel lume, lisci, con consistenza gelatinosa e caratterizzati da una stratificazione passiva dovuta alla forza di gravità.

L'analisi istologica del trombo consente di individuare con precisione le fasi evolutive, la sede di formazione e la natura del materiale ematico coinvolto. Nei trombi venosi, è frequente osservare una stratificazione centrale più compatta rispetto alla periferia, indice di un accrescimento sequenziale.

Mediante tecniche immunoistochimiche è possibile caratterizzare ulteriormente il trombo. Ad esempio, l’utilizzo di marcatori specifici consente di rilevare la presenza di piastrine (CD61), macrofagi (CD68), neutrofili (CD14) e cellule endoteliali (CD31). Tali dati offrono indicazioni utili sulla cronologia del trombo, sul grado di organizzazione e sull’attivazione di processi di ricanalizzazione o fibrosi. Inoltre, la presenza di emosiderofagi e di depositi di calcio (evidenziabili con la colorazione di Von Kossa) suggerisce una fase evolutiva avanzata.

In ambito anatomo-patologico, la classificazione accurata dei trombi in base alla sede, alla composizione e allo stadio evolutivo è cruciale per stabilire l’origine del processo trombotico. In particolare, nel contesto medico-legale, è fondamentale distinguere tra trombi ante-mortem e coaguli post-mortali, per attribuire correttamente le cause del decesso e valutare l’eventuale correlazione con fattori clinici, traumatici o iatrogeni.

La valutazione della morfologia e della composizione del trombo consente inoltre di determinare se l’evento trombotico sia primitivo o secondario a patologie sottostanti, come neoplasie, infezioni, alterazioni ematologiche o stati di ipercoagulabilità. In caso di embolia, identificare la sede

originaria del trombo può avere implicazioni medico-legali rilevanti per definire responsabilità cliniche o perizie assicurative.

Evoluzione e destino del trombo

La progressione temporale di un trombo intravascolare rappresenta un processo complesso e dinamico, soggetto a numerosi fattori locali e sistemici che ne influenzano l'evoluzione. La variabilità della sede anatomica, la struttura istologica, il calibro del vaso, lo stato emodinamico e l'attivazione dei meccanismi endogeni di difesa dell'organismo sono solo alcune delle variabili che determinano l'esito finale del processo trombotico. Comprendere appieno i possibili destini del trombo è di importanza cruciale per il clinico, in quanto consente di delineare strategie terapeutiche mirate, e per il medico legale, nella valutazione del nesso causale in contesti di responsabilità professionale.

Propagazione

Il fenomeno della propagazione rappresenta una delle traiettorie più frequenti del trombo, in particolare nel sistema venoso profondo. Consiste in un accrescimento progressivo della massa trombotica, che si sviluppa in direzione del flusso sanguigno, mediante l'accumulo di elementi cellulari e proteici come piastrine, fibrina, globuli rossi e leucociti. Questo processo può condurre all'occlusione completa del lume vascolare e determinare una significativa compromissione emodinamica. La stasi venosa, specialmente a livello degli arti inferiori, costituisce un importante fattore favorente, così come la lesione endoteliale e l'ipercoagulabilità, i tre elementi della classica Triade di Virchow [6]. Dal punto di vista morfologico, il trombo in fase di propagazione presenta spesso strie di Zahn, che testimoniano un'alternanza ordinata di strati cellulari chiari e scuri, indicativa di una formazione intravitale. In alcuni casi, la propagazione può assumere un carattere segmentario, con alternanza di tratti trombotici e tratti canalizzati.

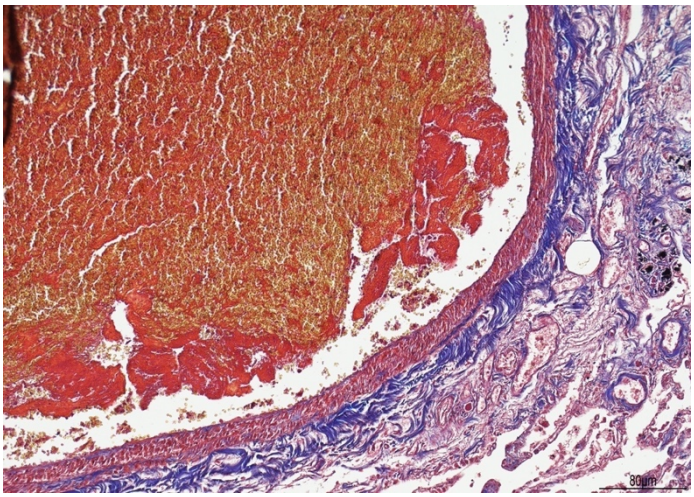


Figura 3: Caso 20. Trombo murale non occludente (da archivio Istituto Medicina Legale di Modena). La colorazione Picro Mallory evidenzia chiaramente le strie di Zahn, caratterizzate dall'alternanza tra fasci di fibrina (in rosso) e componenti cellulari, segno distintivo della formazione intravitale del trombo.

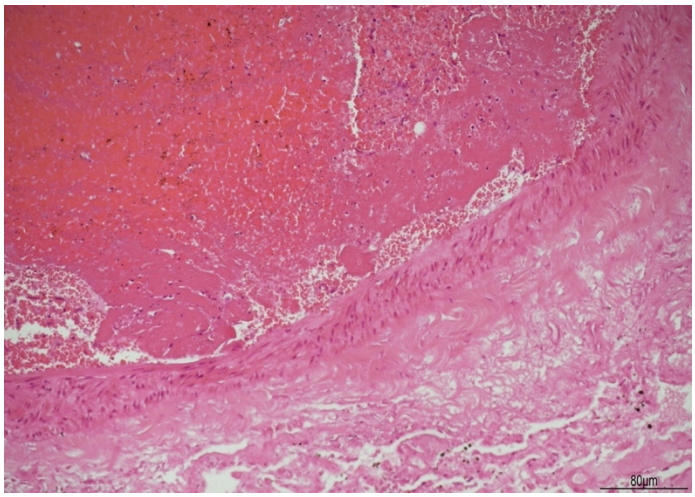


Figura 4: Caso 20. Trombo murale non occludente (da archivio Istituto Medicina Legale di Modena). Ematossilina-Eosina (10HPF)

Embolizzazione

Tra le complicanze più gravi della trombosi vi è senza dubbio l'embolizzazione, ovvero il distacco e la migrazione di una porzione del trombo dalla sua sede originaria. La parte distale del trombo, spesso poco aderente alla parete e costituita prevalentemente da materiale eritrocitario e fibrinico meno organizzato, è maggiormente soggetta al distacco. Una volta entrata nel circolo venoso, la porzione staccata può raggiungere l'arteria polmonare, provocando una tromboembolia polmonare (TEP), condizione che può esitare in ipossia, scompenso del cuore destro o, nei casi più gravi, in morte improvvisa. La gravità clinica è direttamente correlata al volume embolico e al calibro del vaso occluso [6]. Episodi ricorrenti di embolizzazione, anche di piccole dimensioni, possono condurre nel tempo allo sviluppo di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH). L'embolia può inoltre verificarsi anche in altri distretti, come il circolo cerebrale in presenza di forame ovale pervio, con quadri di embolia paradossa.

Organizzazione e ricanalizzazione

Quando il trombo non viene dissolto per via fibrinolitica, può evolvere verso una fase di organizzazione. In questo scenario, la struttura trombotica viene colonizzata da cellule infiammatorie e stromali, tra cui macrofagi, fibroblasti e miofibroblasti, che contribuiscono alla sua trasformazione in tessuto connettivo fibroso. Tale trasformazione può comportare l'integrazione del trombo nella parete vasale e la perdita irreversibile della pervietà del vaso. Tuttavia, in alcuni casi, all'interno del trombo organizzato può avvenire un processo di neoangiogenesi, con la formazione

di canali vascolari che attraversano la massa trombotica: si tratta della ricanalizzazione. Questo fenomeno rappresenta un tentativo dell'organismo di ristabilire il flusso ematico nel vaso occluso. Studi sperimentali su modelli animali, mediante risonanza magnetica potenziata con ferumossitolo, hanno dimostrato la correlazione tra presenza di macrofagi CD68+ e cellule endoteliali CD31+ e la formazione di questi canali [8]. La comprensione di tali meccanismi apre la possibilità a interventi terapeutici volti a promuovere la ricanalizzazione in trombi cronici.

Fibrinolisi spontanea

La fibrinolisi è il principale meccanismo fisiologico attraverso il quale l'organismo rimuove un trombo. Il processo è mediato dalla plasmina, enzima derivante dal plasminogeno, che scinde la fibrina, principale componente della matrice trombotica. Nei trombi di recente formazione, dove l'organizzazione cellulare è minima e la fibrina è ancora predominante, la fibrinolisi è particolarmente efficace. I frammenti risultanti vengono rimossi dal sistema reticolo-endoteliale e dal circolo linfatico [9]. Tuttavia, l'efficacia della fibrinolisi dipende da un delicato equilibrio tra attivatori (t-PA, u-PA) e inibitori (PAI-1, α2-antiplasmina). Un'insufficiente attivazione del sistema fibrinolitico può impedire la lisi del trombo e favorirne la progressione o la cronicizzazione. È noto che in alcune condizioni cliniche, come sepsi, cancro o trauma, lo squilibrio fibrinolitico possa essere marcato, con conseguenze rilevanti sul decorso della trombosi.

Extravasazione

Una modalità meno conosciuta ma recentemente documentata di risoluzione trombotica è l'extravasazione. Si tratta di un processo attivo mediato dalle cellule endoteliali, che fagocitano porzioni del trombo e le traslocano negli spazi subendoteliali, come gli spazi perivascolari di Virchow-Robin nel sistema nervoso centrale. Successivamente, la massa trombotica viene degradata da cellule della microglia e da enzimi litici, tra cui le metalloproteasi. Questo meccanismo di eliminazione, sebbene associato a una risposta infiammatoria locale, non determina necessariamente danno parenchimale, ma rappresenta una via alternativa di rimozione del trombo [10]. Sebbene finora descritto prevalentemente nei piccoli vasi cerebrali, è plausibile che l'extravasazione avvenga anche in altri letti vascolari microcircolatori, specialmente in condizioni di prolungata attivazione endoteliale.

La conoscenza dei possibili destini evolutivi di un trombo riveste un ruolo cruciale nella pratica clinica, poiché consente di orientare con maggiore precisione le decisioni terapeutiche. L'impiego di tecniche diagnostiche avanzate, come la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata, permette di identificare lo stadio evolutivo del trombo e di calibrare l'approccio terapeutico più

adeguato, modulando l'anticoagulazione o valutando strategie come la fibrinolisi sistemica o la trombectomia. In ambito medico-legale, la datazione del trombo assume un significato determinante per la ricostruzione del nesso causale tra un evento clinico e l'esito fatale, ad esempio in caso di decesso improvviso per tromboembolia polmonare. In questo contesto, le tecniche immunoistochimiche costituiscono uno strumento diagnostico di grande valore, consentendo di riconoscere le diverse fasi istopatologiche del trombo – da quello recente a quello organizzato o ricanalizzato – e di stimarne l'epoca di formazione, con implicazioni rilevanti nella distinzione tra complicanze imprevedibili ed eventuali responsabilità professionali.

Fattori predisponenti e Triade di Virchow

La trombosi è una condizione patologica complessa e multifattoriale che si sviluppa quando vengono a determinarsi, in modo singolo o combinato, tre alterazioni fondamentali: il danneggiamento dell'endotelio vascolare, le anomalie del flusso ematico e l'instaurarsi di uno stato di ipercoagulabilità. Questa combinazione, nota come Triade di Virchow, fu concettualizzata nel XIX secolo dal medico e patologo tedesco Rudolf Virchow. Nonostante la sua origine storica, tale modello interpretativo conserva una straordinaria attualità e utilità clinica, poiché continua a guidare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della formazione di trombi, tanto nel compartimento venoso quanto in quello arterioso [11]. Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno infatti confermato che la maggior parte degli eventi trombotici riconduce, direttamente o indirettamente, all'attivazione almeno parziale di questi tre elementi, spesso in modo sinergico.

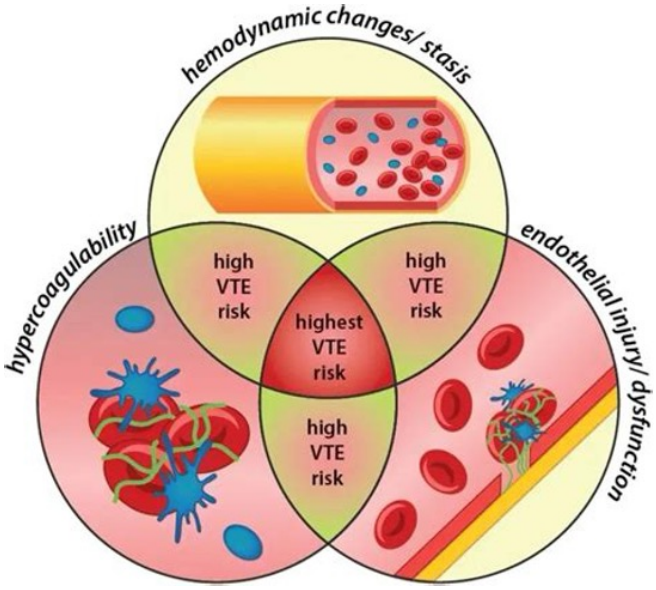


Figura 5: Schema della triade di Virchow: stasi emodinamica, danno endoteliale e ipercoagulabilità (European Journal of Clinical Pharmacology, da ResearchGate).

Danno endoteliale

L'endotelio vascolare riveste un ruolo chiave nel mantenimento dell'equilibrio emostatico. In condizioni fisiologiche, le cellule endoteliali formano una superficie liscia e antitrombotica grazie alla produzione di sostanze vasodilatatrici (come il monossido di azoto e la prostaciclina), molecole anticoagulanti (trombomodulina, antitrombina) e modulatori dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia, quando l'endotelio subisce un danno, per effetto di agenti fisici (traumi, ipertensione), chimici

(radicali liberi, fumo, farmaci citotossici) o biologici (infezioni, citochine infiammatorie), la sua funzione protettiva viene compromessa. L'espressione del fattore tissutale aumenta, le piastrine si legano al collagene esposto e si attiva la cascata coagulativa. Il risultato è un ambiente proinfiammatorio e trombogenico, in cui si favorisce la formazione e la stabilizzazione del trombo [11]. Questo tipo di danno è particolarmente rilevante nelle patologie vascolari croniche, come l'aterosclerosi, ma anche in contesti acuti, come la sepsi o la chirurgia maggiore.

Alterazioni del flusso ematico

Il flusso sanguigno fisiologico è di tipo laminare e mantiene le cellule ematiche lontane dalle pareti vascolari, contribuendo alla distribuzione efficiente dell'ossigeno e dei nutrienti. Quando il flusso viene alterato da condizioni patologiche, come la stasi (tipica della circolazione venosa) o la turbolenza (più comune nei distretti arteriosi), si crea un ambiente favorevole alla trombogenesi. La stasi si osserva frequentemente in soggetti immobilizzati, nei pazienti post-operatori o nei casi di insufficienza cardiaca: essa impedisce il normale allontanamento dei fattori procoagulanti e consente la loro accumulazione a livello endoteliale. La turbolenza, invece, genera microtraumi che stimolano l'espressione di molecole adesive da parte dell'endotelio. Inoltre, entrambe le condizioni favoriscono la localizzazione e l'attivazione delle piastrine e riducono l'apporto locale di anticoagulanti fisiologici [11]. Anche anomalie anatomiche come le varici o le biforcazioni vascolari contribuiscono in maniera significativa a queste alterazioni emodinamiche.

Ipercoagulabilità

Il terzo pilastro della Triade di Virchow è rappresentato da una condizione di ipercoagulabilità, definita come una predisposizione sistemica o locale del sangue alla coagulazione. Tale stato può essere di natura ereditaria o acquisita. Le forme ereditarie includono mutazioni genetiche come quella del fattore V di Leiden, del gene della protrombina (G20210A), e le carenze congenite di antitrombina III, proteina C e proteina S. Le condizioni acquisite comprendono un ampio spettro di situazioni cliniche: gravidanza, tumori maligni, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, terapia ormonale sostitutiva o uso di contraccettivi orali, obesità, diabete mellito, malattie infiammatorie croniche e sepsi. In tali contesti, l'equilibrio tra fattori pro e anticoagulanti viene alterato, con una prevalenza dei primi, facilitando l'attivazione persistente della cascata coagulativa [11].

Nella pratica clinica, i tre fattori della Triade di Virchow non operano in modo isolato, ma si influenzano e si potenziano vicendevolmente. La presenza di stasi può indurre ipossia parietale, la quale danneggia ulteriormente l'endotelio, incrementando l'espressione del fattore tissutale e la secrezione di citochine infiammatorie. Il danno endoteliale, a sua volta, stimola l'attivazione

piastrinica e leucocitaria, mentre lo stato di ipercoagulabilità determina una maggiore suscettibilità del sangue alla formazione di trombi in presenza di anche lievi stimoli. È dunque evidente che la combinazione sinergica di questi elementi costituisce la base per un rischio trombotico elevato. Studi recenti, come quello di Schulman et al. (2024), suggeriscono di ampliare la lettura classica della triade integrando fattori dinamici quali l'ipossia tissutale, lo stato infiammatorio sistemico e l'attivazione immunitaria come modulazioni trasversali capaci di influenzare simultaneamente tutti e tre i componenti [12].

Infiammazione e immunotrombosi

Negli ultimi anni, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della trombosi si è notevolmente approfondita grazie all'emergere di solide evidenze scientifiche che sottolineano il ruolo centrale dell'infiammazione nella genesi e nella progressione dei fenomeni trombotici. La trombosi, in particolare quella venosa, non può più essere considerata come un evento esclusivamente emostatico, bensì come il risultato finale di una complessa interazione tra il sistema immunitario innato, le risposte infiammatorie locali o sistemiche e i meccanismi coagulativi. Questo concetto ha portato alla definizione del termine "immunotrombosi", che sintetizza l'integrazione fra infiammazione e trombogenesi.

In condizioni di infiammazione acuta o cronica, l'equilibrio dell'omeostasi vascolare risulta profondamente compromesso. La disfunzione endoteliale, caratterizzata dalla perdita delle sue proprietà protettive, dall'aumentata espressione di molecole di adesione e dalla liberazione di citochine pro-infiammatorie, genera un ambiente pro-trombotico. In questo contesto, l'infiammazione agisce da fattore amplificante, influenzando direttamente o indirettamente ciascuno dei tre elementi della Triade di Virchow.

Uno degli aspetti più rilevanti dell'immunotrombosi è rappresentato dal ruolo attivo dei neutrofili. In risposta a stimoli infettivi, immunitari o flogistici, questi leucociti rilasciano strutture extracellulari tridimensionali note come *neutrophil extracellular traps* (NETs), costituite da DNA decondensato, istoni e proteine granulari. Le NETs, inizialmente descritte come un meccanismo difensivo antimicrobico, sono state successivamente riconosciute come elementi altamente protrombotici. Esse facilitano l'adesione e l'attivazione delle piastrine, fungono da superficie catalitica per l'attivazione della cascata coagulativa e stabilizzano la rete di fibrina che forma l'impalcatura del trombo [7].

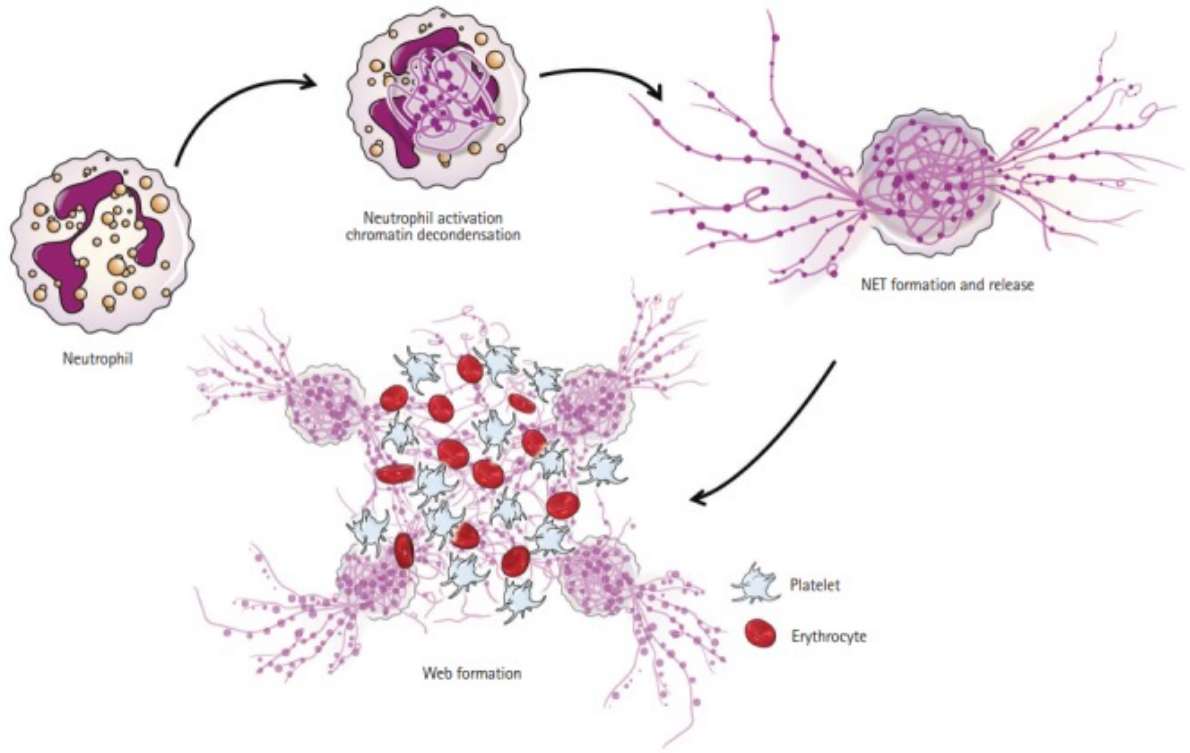


Figura 6: Formazione delle NETs (neutrophil extracellular traps) da parte dei neutrofili e loro ruolo nella trombosi (da Journal of Stroke)

Le NETs, oltre a promuovere la trombogenesi, possono contribuire alla progressione della trombosi rendendo il trombo più resistente alla fibrinolisi. La presenza di NETs nei trombi è stata documentata in diversi modelli sperimentali e campioni umani, evidenziando una correlazione tra densità delle NETs e gravità del quadro trombotico. Inoltre, le NETs stimolano ulteriormente il rilascio di mediatori infiammatori da parte delle cellule immunitarie e contribuiscono alla disfunzione endoteliale, aggravando il danno vascolare.

Un altro elemento centrale nel collegamento tra infiammazione e trombosi è rappresentato dall'attivazione sterile della coagulazione. In assenza di infezioni evidenti, stimoli di pericolo endogeni come le DAMPs (damage-associated molecular patterns), o esogeni come le PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), possono attivare l'endotelio e le cellule mieloidi. Questo porta all'espressione di fattori pro-coagulanti, tra cui il fattore tissutale (TF), e all'innesco di risposte infiammatorie intracellulari come la formazione dell'inflammasoma.

Tra i vari tipi di inflammasoma, il complesso NLRP3 ha assunto un ruolo di particolare rilievo. Questo complesso multiproteico intracellulare, attivato da stimoli quali ROS, cristalli di acido urico, ATP extracellulare e danno cellulare, induce l'attivazione della caspasi-1. La caspasi-1, a sua volta,

promuove la maturazione e la secrezione delle citochine pro-infiammatorie IL-1β e IL-18, le quali esercitano un potente effetto amplificatore sulla risposta infiammatoria sistemica e locale.

L'attivazione di NLRP3 favorisce la produzione di ROS e l'attivazione dei neutrofili, innescando un rilascio massivo di NETs e contribuendo a creare un ambiente favorevole alla coagulazione. Questo circolo vizioso porta a un danno endoteliale progressivo e alla formazione di trombi ricchi di cellule infiammatorie e materiale fibrinoso. Il legame funzionale tra inflammasoma NLRP3 e immunotrombosi rappresenta oggi un importante campo di studio anche in ambito terapeutico.

Uno studio sperimentale pubblicato nel 2025 su *Frontiers in Cardiovascular Medicine* ha fornito evidenze robuste a supporto del ruolo dell'inflammasoma NLRP3 nella patogenesi della trombosi venosa. In modelli murini geneticamente modificati, l'inibizione farmacologica del complesso NLRP3 ha comportato una significativa riduzione dell'estensione del trombo, dell'infiltrazione leucocitaria e dell'espressione endoteliale di molecole pro-adesive. Tali risultati indicano che il blocco mirato del pathway NLRP3 potrebbe costituire una strategia terapeutica innovativa per limitare la trombosi in contesti infiammatori [13].

L'identificazione di molecole in grado di interferire con l'attivazione dell'inflammasoma, come MCC950, ha aperto nuove prospettive nella ricerca di farmaci antitrombotici non convenzionali. Tali approcci, se combinati con le terapie anticoagulanti tradizionali, potrebbero migliorare l'efficacia del trattamento e ridurre il rischio di recidiva tromboembolica, specialmente nei pazienti con malattie infiammatorie croniche o neoplasie.

In condizioni di infiammazione cronica, l'endotelio vascolare perde progressivamente le sue proprietà anticoagulanti, diventando un attivo promotore della trombosi. L'incremento dell'espressione di molecole di adesione come ICAM-1 e VCAM-1, l'aumento della permeabilità vascolare e la produzione persistente di citochine pro-infiammatorie rappresentano fattori predisponenti alla formazione di trombi organizzati e refrattari alla lisi. Inoltre, il reclutamento di monociti e macrofagi contribuisce alla stabilizzazione del trombo e alla sua progressiva trasformazione in tessuto connettivo.

Numerose patologie croniche, tra cui l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la psoriasi e le infezioni sistemiche gravi (come la sepsi o le complicanze da SARS-CoV-2), sono state associate a un incremento del rischio di tromboembolismo venoso. In questi pazienti, è fondamentale adottare strategie di prevenzione

primaria e secondaria, che includano sia la valutazione del rischio individuale sia l'uso precoce di trattamenti profilattici personalizzati.

La crescente comprensione dei meccanismi dell'immunotrombosi suggerisce la necessità di un approccio terapeutico integrato e multidimensionale. L'associazione tra anticoagulanti orali diretti (DOAC), agenti antinfiammatori selettivi e terapie biologiche potrebbe rappresentare la nuova frontiera nella gestione dei pazienti a rischio elevato. Farmaci anti-citochinici, inibitori di NLRP3, modulatori della funzione endoteliale e antagonisti della formazione di NETs sono oggetto di numerosi studi preclinici e trial clinici.

Inoltre, strumenti diagnostici in grado di identificare biomarcatori di attivazione immunitaria e coagulativa (ad esempio, livelli plasmatici di IL-1β, D-dimero, istone-DNA complessi) potrebbero supportare una stratificazione del rischio più precisa e tempestiva. L'integrazione tra medicina di precisione, farmacologia molecolare e approccio clinico personalizzato offre una concreta opportunità per migliorare gli esiti nei pazienti affetti da patologie infiammatorie trombofile.

Il concetto di immunotrombosi ha rivoluzionato la visione tradizionale della trombosi, evidenziando come l'infiammazione non sia soltanto un cofattore, ma un elemento patogenetico centrale. Le interazioni tra cellule immunitarie, endotelio e fattori della coagulazione rappresentano nodi critici nella formazione e stabilizzazione del trombo. Comprendere tali meccanismi a livello molecolare e cellulare consente non solo di spiegare la variabilità clinica dei fenomeni trombotici, ma anche di identificare nuove strategie terapeutiche e diagnostiche.

L'integrazione tra anticoagulazione, modulazione dell'infiammazione e protezione dell'endotelio costituisce il futuro della gestione dei pazienti a rischio trombotico elevato. Le prospettive offerte dalla ricerca traslazionale e dalla medicina personalizzata aprono nuove vie per la prevenzione e il trattamento mirato delle complicanze tromboemboliche.

Trombosi venosa ed embolia polmonare: aspetti clinici e terapeutici

Il tromboembolismo venoso (TEV)

Il tromboembolismo venoso (TEV) costituisce una sindrome patologica complessa e multifattoriale, che comprende due principali entità cliniche intimamente correlate: la trombosi venosa profonda (TVP) e la tromboembolia polmonare (TEP). A queste si affiancano forme meno comuni, come il cosiddetto trombo in transito e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH), entrambe riconosciute come manifestazioni cliniche differenti di un medesimo processo fisiopatologico. Come evidenziato da recenti ricerche, tra cui quella di Peracaula et al., la disfunzione endoteliale, l'attivazione piastrinica e la risposta infiammatoria costituiscono elementi chiave nella genesi e nella progressione del TEV [14]. L'approccio moderno, pertanto, riconosce l'unitarietà del quadro fisiopatologico alla base di queste condizioni, superando la visione compartimentata del passato.

L'importanza clinica ed epidemiologica del TEV è significativa. Secondo una revisione aggiornata di Lutsey e Zakai, l'incidenza annuale del TEV è compresa tra 100 e 200 casi ogni 100.000 persone sia negli Stati Uniti che nei Paesi europei ad alto reddito [15]. Queste stime riflettono dati consolidati su popolazioni ampie e diverse, supportando il riconoscimento del TEV come uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale. La sua elevata incidenza e il rischio di complicanze gravi ne giustificano il rilievo in ambito clinico, preventivo e di sanità pubblica.

La classificazione del TEV si articola secondo diversi criteri: la localizzazione anatomica del trombo (arti inferiori, arti superiori, distretto pelvico), l'estensione e la morfologia del processo trombotico, la sintomatologia (presente o assente), e l'andamento clinico (acuto, subacuto o cronico). La TVP interessa più comunemente il sistema venoso profondo degli arti inferiori, con predilezione per i segmenti iliaci, femorali e crurali. Tuttavia, non sono rare le localizzazioni pelviche, addominali o agli arti superiori, soprattutto in presenza di cateteri venosi centrali. La TEP, invece, rappresenta la conseguenza embolica della TVP: segmenti del trombo possono distaccarsi e raggiungere il circolo arterioso polmonare, causando l'ostruzione di vasi di calibro variabile e determinando quadri clinici che spaziano dalla dispnea lieve fino all'arresto cardiocircolatorio improvviso.

La presentazione clinica del TEV è ampiamente eterogenea. In alcuni casi, soprattutto nella TVP distale, i pazienti possono risultare completamente asintomatici; in altri, sintomi come dolore,

gonfiore, arrossamento e senso di peso all'arto coinvolto possono suggerire il sospetto diagnostico. La TEP, invece, si manifesta con sintomi respiratori (dispnea, dolore toracico, tachipnea) e cardiovascolari (tachicardia, sincope), con un quadro clinico che può mimare altre patologie acute, rendendo spesso difficoltosa una diagnosi tempestiva. Questa variabilità impone un elevato livello di attenzione clinica, l'uso di algoritmi diagnostici validati e una gestione terapeutica rapida, individualizzata e multidisciplinare.

Uno studio pubblicato nel 2024 da Gil et al. ha ulteriormente confermato l'importanza di un approccio unitario alla gestione del TEV. Nella loro analisi, condotta attraverso un'ampia revisione dei dati clinici e l'impiego di strumenti predittivi avanzati, gli autori sottolineano come la corretta identificazione precoce dei pazienti a rischio di recidiva, mediante modelli personalizzati, migliori l'outcome clinico e ottimizzi le risorse terapeutiche. L'articolo evidenzia inoltre come la stratificazione del rischio e l'adozione di strategie terapeutiche integrate rappresentino i cardini per una gestione efficace del TEV nell'era moderna della medicina di precisione [16].

La trombosi venosa profonda

La trombosi venosa profonda (TVP) rappresenta una condizione clinico-patologica rilevante, caratterizzata dalla formazione di un trombo all'interno delle vene del circolo profondo, con localizzazione predominante negli arti inferiori. Le sedi maggiormente coinvolte includono le vene iliache, femorali e crurali. Tra queste, le vene crurali risultano spesso asintomatiche, ma non per questo prive di rischio: possono infatti costituire un serbatoio per trombi destinati a propagarsi prossimalmente e a generare eventi embolici polmonari potenzialmente fatali [17].

La patogenesi della TVP riconosce un ruolo centrale alle tasche valvolari venose, in cui particolari condizioni emodinamiche e morfologiche si combinano per creare un ambiente favorevole alla trombogenesi. La riduzione della velocità del flusso sanguigno, la bassa tensione di ossigeno e la geometria complessa delle valvole contribuiscono a indurre un'attivazione proinfiammatoria dell'endotelio vascolare. Ciò promuove l'espressione di molecole di adesione, il rilascio di fattori tissutali e l'attivazione della cascata coagulativa. Questa situazione risulta particolarmente evidente in soggetti sottoposti a immobilizzazione prolungata, come nel caso di interventi chirurgici, ricoveri ospedalieri o stati di disabilità cronica. L'ipomobilità degli arti inferiori comporta un'ulteriore compromissione del ritorno venoso, potenziando il rischio trombotico [18].

Nonostante la prevalenza negli arti inferiori, la TVP può insorgere anche in distretti atipici come le vene pelviche, ovariche, periuterine, nei seni venosi durali, nella vena porta o nella vena epatica.

Tali localizzazioni sono spesso correlate a condizioni cliniche particolari, come gravidanza, neoplasie pelviche o patologie infiammatorie croniche. Va inoltre considerato che la presenza di una TVP non è condizione indispensabile per l'insorgenza di embolia polmonare: alcune forme emboliche derivano da stati sistemici di ipercoagulabilità, come neoplasie maligne, sindromi trombofiliche ereditarie o acquisite, o ancora malattie autoimmuni, in assenza di un trombo venoso macroscopicamente identificabile.

Il quadro clinico della TVP può manifestarsi con sintomi e segni variabili, la cui intensità dipende dalla sede, dall'estensione e dalla rapidità di sviluppo del trombo. I sintomi più frequenti includono dolore spontaneo o evocato, tumefazione, aumento della temperatura locale, iperemia cutanea, senso di tensione e lucentezza della pelle. La comparsa di asimmetria tra gli arti inferiori rappresenta un segno suggestivo. In presenza di forme profonde o in pazienti con alterata percezione del dolore, la sintomatologia può essere sfumata o assente. I segni semeiologici classici, un tempo descritti nella letteratura medica, comprendono il segno di Homans (dolore al polpaccio provocato dalla dorsiflessione forzata del piede), il segno di Bauer (dolore alla compressione del polpaccio) e il segno di Denecke (dolore alla pressione plantare). Tuttavia, studi recenti e le attuali linee guida non ne raccomandano l'uso routinario nella pratica clinica, a causa della scarsa sensibilità e specificità diagnostica [19,20]. È importante sottolineare che circa il 50% dei casi decorre in modo asintomatico, rendendo necessaria una sorveglianza clinica attenta nei soggetti a rischio.

Le più recenti linee guida dell'American Society of Hematology (ASH) e dell'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) raccomandano un approccio diagnostico strutturato basato sulla valutazione iniziale della probabilità clinica tramite punteggio di Wells, seguita dal dosaggio dei D-dimeri e, nei casi indicati, dall'ecografia venosa a compressione come esame di imaging di prima scelta [19,20]. Gli esami ematochimici possono evidenziare un aumento degli indici di flogosi sistemica, come la VES, la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno e le alfa-2 globuline. Di particolare utilità è il dosaggio dei D-dimeri, prodotti di degradazione della fibrina: il loro valore predittivo negativo è elevato, consentendo di escludere con buona affidabilità la presenza di TVP in soggetti a basso rischio clinico. Tuttavia, la loro specificità è limitata, poiché concentrazioni aumentate si riscontrano anche in molte altre condizioni, tra cui infezioni, neoplasie, traumi e stati post-operatori.

L'indagine strumentale di elezione è rappresentata dall'ecocolordoppler venoso, esame non invasivo, ripetibile, privo di rischi e ampiamente disponibile. La metodica consente di visualizzare

direttamente la presenza del trombo, di valutarne l'estensione e di misurare l'eventuale assenza di collassabilità venosa. La flebografia, considerata storicamente il gold standard, è oggi raramente utilizzata a causa della sua invasività e della necessità di mezzo di contrasto iodato. In casi selezionati, soprattutto in presenza di trombosi in sedi non accessibili all'ecografia, possono essere impiegati la risonanza magnetica venosa o l'angio-TC.

La diagnosi differenziale della TVP è ampia e comprende condizioni sia acute che croniche. Tra le forme acute rientrano la linfangite, l'erisipela e la cellulite, mentre tra quelle croniche lo scompenso cardiaco congestizio, l'insufficienza venosa cronica e le patologie osteoarticolari dell'arto inferiore. La valutazione differenziale richiede pertanto un esame clinico accurato e, spesso, l'ausilio di indagini strumentali mirate.

Un contributo rilevante alla comprensione della patogenesi della TVP è stato fornito da studi recenti che hanno evidenziato il ruolo dell'ambiente microvascolare all'interno delle tasche valvolari. In particolare, l'ipossia tissutale e il flusso disturbato inducono uno stato proinfiammatorio endoteliale con sovraregolazione di molecole procoagulanti e adesive, facilitando l'adesione leucocitaria e l'attivazione della cascata della coagulazione. Questa interazione tra fattori locali e predisposizioni sistemiche conferma la natura multifattoriale della TVP e suggerisce nuove prospettive per l'individuazione di biomarcatori e target terapeutici [21].

La tromboembolia polmonare

La tromboembolia polmonare (TEP) rappresenta la manifestazione clinica più comune dell’embolia a carico del circolo polmonare, derivando nel 95% dei casi dal distacco di trombi venosi profondi, prevalentemente situati negli arti inferiori. Si tratta di una condizione patologica potenzialmente letale, con un quadro clinico estremamente variabile, che spazia da forme paucisintomatiche a eventi fatali improvvisi.

Dal punto di vista epidemiologico, la TEP non è considerata una malattia ad elevata incidenza, ma è frequentemente sottodiagnosticata. Una revisione sistematica recente ha evidenziato che la diagnosi di embolia polmonare rimane complessa, con una percentuale significativa di casi non riconosciuti clinicamente prima del decesso, nonostante l’evoluzione delle tecniche diagnostiche [22]. Inoltre, la TEP costituisce la principale causa di morte prevenibile nei pazienti ospedalizzati e rappresenta la terza causa di decesso cardiovascolare a livello globale, dopo infarto miocardico e ictus cerebrale [23].

I principali fattori predisponenti alla tromboembolia polmonare coincidono con quelli che favoriscono la formazione di trombosi venosa profonda. La stasi venosa secondaria all'immobilizzazione (allettamento, viaggi prolungati, insufficienza cardiaca), l'ipercoagulabilità (patologie ematologiche, uso di contraccettivi orali, neoplasie, trombofilie genetiche come la mutazione del fattore V di Leiden o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi) e il danno endoteliale (traumi, interventi chirurgici) sono i principali meccanismi fisiopatologici coinvolti. Questi fattori sono compresi nella triade di Virchow [24].

Dal punto di vista fisiopatologico, la TEP determina una doppia compromissione: un aumento acuto delle resistenze vascolari polmonari, con conseguente sovraccarico del ventricolo destro, e un'alterazione degli scambi gassosi secondaria all'ipoperfusione di aree ventilate. Questo squilibrio determina ipossiemia e, nei casi più gravi, insufficienza respiratoria acuta. Gli emboli di dimensioni intermedie possono causare emorragia alveolare, mentre quelli di piccole dimensioni, se ripetuti nel tempo, possono evolvere in ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH).

Il quadro clinico è eterogeneo. La sintomatologia più frequente è la dispnea a insorgenza improvvisa, spesso associata a tachipnea e tachicardia. In alcuni casi si osservano dolore toracico pleuritico, febbricola o emottisi, soprattutto in presenza di infarto polmonare periferico. In pazienti anziani, la TEP può esordire con sintomi atipici come confusione mentale. La sincope può rappresentare una manifestazione iniziale nei casi più gravi.

I segni clinici della trombosi venosa profonda associata possono includere edema unilaterale, arto dolente, caldo e arrossato, con presenza del segno della fovea. Tuttavia, circa il 50% delle TVP decorre in modo asintomatico.

La diagnosi di TEP si basa su un approccio integrato, che combina dati anamnestici, clinici e strumentali, in accordo con le più recenti linee guida ESC 2019 e raccomandazioni internazionali aggiornate al 2024 [25]. Gli esami ematochimici possono evidenziare livelli elevati di D-dimero, il cui valore predittivo negativo è elevato, ma che presenta una scarsa specificità. L'emogasanalisi mostra spesso ipossiemia associata a ipocapnia e alcalosi respiratoria. L'elettrocardiogramma può evidenziare segni di sovraccarico del ventricolo destro, come il pattern S1Q3T3, ma non è diagnostico.

Le indagini di imaging rappresentano il cardine diagnostico. L'angio-TC toracica con mezzo di contrasto è l'esame di riferimento per identificare i difetti di perfusione polmonare. La scintigrafia

polmonare può essere utile in caso di controindicazioni alla TC. L'ecocardiografia può evidenziare dilatazione del ventricolo destro e disfunzione acuta in pazienti instabili.

La distinzione istopatologica tra trombi autoctoni (in situ) e emboli convenzionali è clinicamente significativa e può influenzare l'approccio terapeutico: i trombi in situ mostrano caratteristiche diverse nella composizione e nella sede rispetto agli emboli migrati da trombi venosi profondi [26]

Destino dei tromboemboli e complicanze

l destino dei tromboemboli polmonari dipende in larga misura da variabili quali il calibro del vaso ostruito, il carico embolico complessivo, lo stato del circolo collaterale bronchiale e l'efficienza della risposta trombolitica endogena. Le manifestazioni cliniche e le sequele anatomopatologiche associate a embolia polmonare sono fortemente influenzate dall'interazione di questi fattori [6].

Nel caso in cui l'embolo occluda il tronco principale dell'arteria polmonare o uno dei suoi rami principali, la conseguente interruzione acuta del flusso ematico può provocare una rapida insufficienza del ventricolo destro con morte improvvisa. Questo scenario si verifica in presenza di un'ostruzione di oltre il 60% del circolo arterioso polmonare e rappresenta una delle forme più gravi di presentazione clinica della TEP [27].

Quando l'occlusione interessa arterie polmonari di medio calibro, può verificarsi una emorragia polmonare centrale. Nonostante la sospensione del flusso nel circolo arterioso polmonare, l'infarto del tessuto polmonare non è una conseguenza inevitabile, poiché il polmone riceve una doppia vascolarizzazione (polmonare e bronchiale). Solo in presenza di compromissione simultanea di entrambi i sistemi si può osservare necrosi ischemica del parenchima.

In caso di embolizzazione a carico di rami terminali di piccolo calibro, la probabilità di emorragia alveolare periferica o infarto polmonare aumenta, soprattutto in soggetti con patologie cardiopolmonari croniche o in condizioni settiche.

I microemboli ripetuti e silenti, che coinvolgono vasi polmonari periferici in modo subclinico, rappresentano un meccanismo patogenetico rilevante nella progressiva ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH). In questi casi, il mancato riassorbimento completo dei trombi determina una trasformazione organizzativa della lesione: i trombi vengono colonizzati da cellule endoteliali e miofibroblasti, con deposizione di matrice extracellulare, portando alla formazione di cordoni connettivali o bande fibrotiche che attraversano il lume vascolare.

Dal punto di vista temporale, il riassorbimento dei trombi più piccoli avviene in genere entro 2-3 settimane. Tuttavia, studi recenti indicano che circa il 50% dei trombi si organizza e persiste anche oltre le 8 settimane [27]. Il materiale trombotico organizzato può alterare in modo permanente l'anatomia vascolare polmonare e contribuire all'innesco di meccanismi di ipertensione arteriosa polmonare secondaria.

Le caratteristiche istologiche differenziano l'embolia acuta dalla CTEPH: i coaguli recenti sono ricchi di eritrociti e piastrine, scarsamente aderenti alla parete vascolare; al contrario, nella CTEPH si osservano trombi giallastri, aderenti, contenenti collagene, elastina, cellule infiammatorie, neovasi e calcificazioni [28]. Questa distinzione è fondamentale anche ai fini diagnostici e terapeutici.

Le complicanze a lungo termine della TEP includono:

- ipertensione polmonare persistente,
- sclerosi vascolare polmonare,
- insufficienza ventricolare destra cronica,
- recidive tromboemboliche.

Le recidive si verificano con maggiore frequenza nei pazienti non trattati o in quelli con condizioni procoagulanti persistenti. Il rischio di recidiva a lungo termine può raggiungere il 30% in assenza di terapia.

La comprensione dei meccanismi evolutivi e delle complicanze dei tromboemboli è essenziale per la gestione clinica e per l'individuazione di strategie preventive nei soggetti a rischio.

Profilassi e terapia

La profilassi della tromboembolia polmonare (TEP) costituisce un pilastro fondamentale nella gestione dei pazienti a rischio e si articola in misure farmacologiche e non farmacologiche.

Tra le strategie farmacologiche, rivestono un ruolo centrale le eparine a basso peso molecolare (LMWH) e il fondaparinux, somministrabili per via sottocutanea in dosi profilattiche standardizzate. Questi farmaci sono ampiamente utilizzati nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore e nei pazienti allettati, grazie alla loro efficacia nella prevenzione della formazione di trombi venosi profondi [29]. L’eparina non frazionata, per quanto meno impiegata in profilassi

rispetto alle LMWH, trova indicazione nei pazienti con insufficienza renale grave, grazie alla sua breve emivita e alla possibilità di rapido controllo mediante aPTT [30].

Le misure meccaniche comprendono l'uso di calze elastiche a compressione graduata e dispositivi di compressione pneumatica intermittente, finalizzati a ridurre la stasi venosa negli arti inferiori. La mobilizzazione precoce rappresenta un presidio essenziale per prevenire l'insorgenza di trombosi nei pazienti post-operatori e negli anziani ospedalizzati. Nei soggetti ad altissimo rischio tromboembolico e con controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante, si può considerare il posizionamento temporaneo di filtri cavali per impedire la migrazione dei trombi verso il circolo polmonare [29].

Il trattamento della TEP richiede un'immediata terapia anticoagulante e si adatta in base al profilo clinico del paziente e al rischio emorragico. Le principali opzioni terapeutiche includono:

- Anticoagulanti parenterali, tra cui l'eparina non frazionata (in infusione continua con monitoraggio dell'aPTT), le LMWH (a dosaggio fisso sottocutaneo) e il fondaparinux (a dosaggio ponderale) [29,30];
- Anticoagulanti orali diretti (DOACs), come rivaroxaban, apixaban, edoxaban e dabigatran. Questi inibitori diretti della trombina (IIa) o del fattore Xa presentano un'esposizione farmacologica stabile, con scarsa variabilità interindividuale, e non richiedono monitoraggio dell'attività anticoagulante [30,31]; Secondo il Rapporto OsMed 2023 di AIFA, nel 2023 i DOAC hanno rappresentato il 94% dei consumi totali di anticoagulanti orali a livello territoriale, confermandosi come opzione terapeutica largamente preferita anche per la loro semplicità d'uso e il favorevole profilo rischio-beneficio [31];
- Antagonisti della vitamina K (warfarin**)**, meno utilizzati oggi a causa della necessità di controlli INR frequenti e dell'elevato rischio di interazioni con farmaci e alimenti. Restano tuttavia indicati in alcune condizioni specifiche (es. protesi valvolari meccaniche, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) [29].

Nei casi di TEP ad alto rischio con instabilità emodinamica, è indicata la fibrinolisi sistemica con alteplase o tenecteplase, idealmente entro le prime due ore dalla comparsa della sintomatologia. In alternativa, in centri specializzati, si può optare per trombolisi catetere-guidata o trombectomia chirurgica.

In presenza di shock o insufficienza respiratoria acuta, il supporto emodinamico può prevedere l'infusione di liquidi, l'utilizzo di vasopressori (es. noradrenalina) e inotropi (es. dobutamina). Nei

pazienti refrattari, si può ricorrere all'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o ad altri sistemi temporanei di supporto meccanico.

In caso di ipossiemia grave persistente, si inizia con la somministrazione di ossigeno ad alti flussi e si ricorre, se necessario, alla ventilazione meccanica invasiva [29].

Queste evidenze aprono la strada a un approccio terapeutico più personalizzato, potenzialmente guidato dalla composizione del trombo stesso.

Materiali e Metodi

Il presente studio ha incluso complessivamente 26 casi autoptici di soggetti deceduti per tromboembolia polmonare (TEP), provenienti da tre differenti sedi.

CASI	SEDE DI PROVENIENZA
1-14	Azienda USL IRCSS di Reggio Emilia
15	Dipartimento di Medicina Legale dell'Università di Bologna
16-26	Istituto di Medicina Legale di Modena

Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici e anamnestici disponibili: fattori di rischio (ipertensione, diabete, obesità, gravidanza, autoimmunità, neoplasie, interventi chirurgici, immobilizzazione), eventuali terapie anticoagulanti o trombolitiche, esami ematochimici ed emogasanalisi pre-mortem, quando disponibili.

Durante le procedure autoptiche sono stati prelevati trombi sia a livello polmonare sia, quando repertati, a carico del sistema venoso profondo. I campioni sono stati fissati in formalina ed inclusi in paraffina per l'analisi istologica. Sono state eseguite colorazioni standard e speciali:

- Ematossilina-eosina per lo studio morfologico generale,
- Picro-Mallory per l'identificazione della fibrina,
- Von Kossa per i depositi di calcio,
- Perl's per la ricerca di emosiderina.

Le indagini immunoistochimiche hanno incluso i seguenti anticorpi:

- CD15 per i neutrofili,
- CD68/PGM1 per i macrofagi,
- CD61 per le piastrine,
- CD31 per le cellule endoteliali,
- SMA (actina muscolare liscia) per i miofibroblasti.

L'analisi cellulare è stata condotta in campi ad alto ingrandimento (60 HPF), con la valutazione di una patologa forense. Per ogni trombo sono stati documentati: numero di neutrofili e macrofagi,

presenza di neovasi, miofibroblasti, emosiderina e depositi calcifici. La valutazione è stata effettuata considerando 5 campi disposti lungo una diagonale che attraversava l'intero spessore del trombo, in modo da includere le differenti aree costitutive.

Il rapporto neutrofili/macrofagi (N/M ratio) è stato calcolato separatamente nella porzione adesa alla parete vascolare (considerata più antica) e nella porzione distale o libera (più recente). Tale parametro è stato integrato con i dati immunoistochimici e istochimici per stimare l'epoca di formazione dei trombi.

Al fine di stimare l'età dei trombi, abbiamo applicato l'equazione calcolata tramite l'algoritmo di Levenberg Marquardt che applica un decadimento bi-esponenziale del rapporto neutrofili/macrofagi secondo l'equazione A1*exp(-x/t1) + A2*exp(-x/t2) + y0 sviluppata da Cecchi e coll. [33] dove:

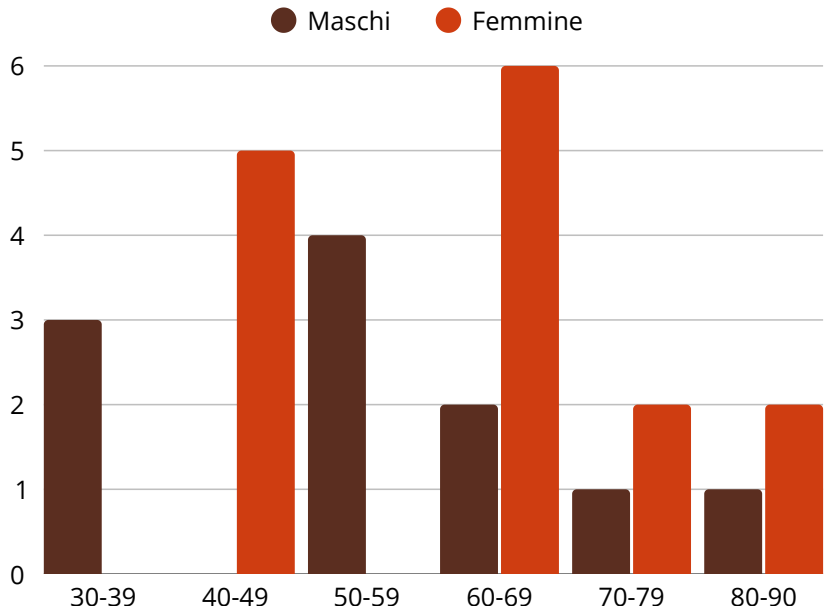
x= rapporto N/M del trombo
A1= 25.07359
t1=0.32694
A2=8.69034
t2=2.27867
y0=-0.01971

Utilizzando la formula inversa, abbiamo calcolato l'età dei trombi secondo la presente tabella di conversione:

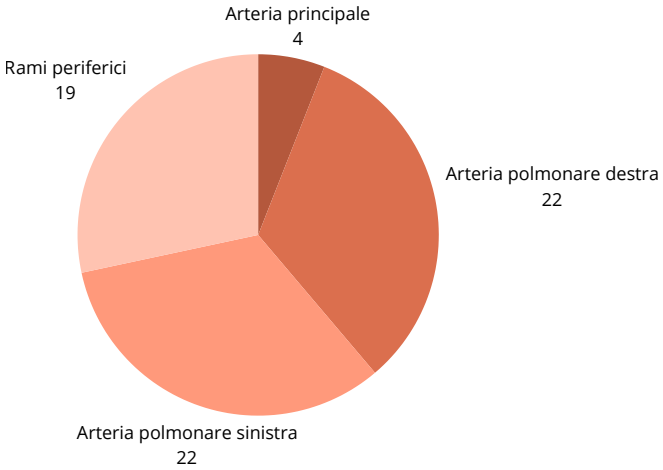
N/M stimato	A1	T1	A2	T2	y0	x (tempo) in gg	ore del giorno	ore totali	tempo in gg
30,58651045	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	0,042	1	24	**1 h**
12,39140511	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	0,500	12	24	**12 h**
6,760824803	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	1,000	24	24	**1 g**
3,648447216	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	2,000	48	24	**2 gg**
2,312387174	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	3,000	72	24	**3 gg**
1,482418679	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	4,000	96	24	**4 gg**
0,948753511	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	5,000	120	24	**5 gg**
0,604728498	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	6,000	144	24	**6 gg**
0,382912724	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	7,000	168	24	**7 gg**
0,239891415	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	8,000	192	24	**8 gg**
0,147674732	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	9,000	216	24	**9 gg**
0,088215639	25,07359	0,32694	8,69034	2,27867	-0,01971	10,000	240	24	**10 gg**

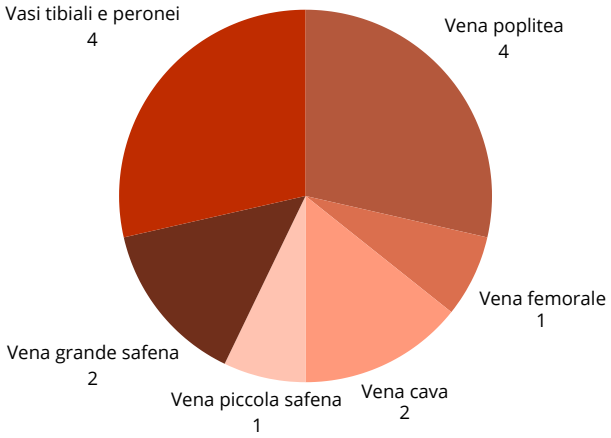
Risultati

La popolazione dello studio è composta da 11 uomini e 15 donne di età compresa tra i 31 e 90 anni (età media 61 anni).



67 trombi sono stati trovati nei vasi polmonari, mentre 12 sono stati rilevati nelle vene profonde e 2 nelle vene superficiali.

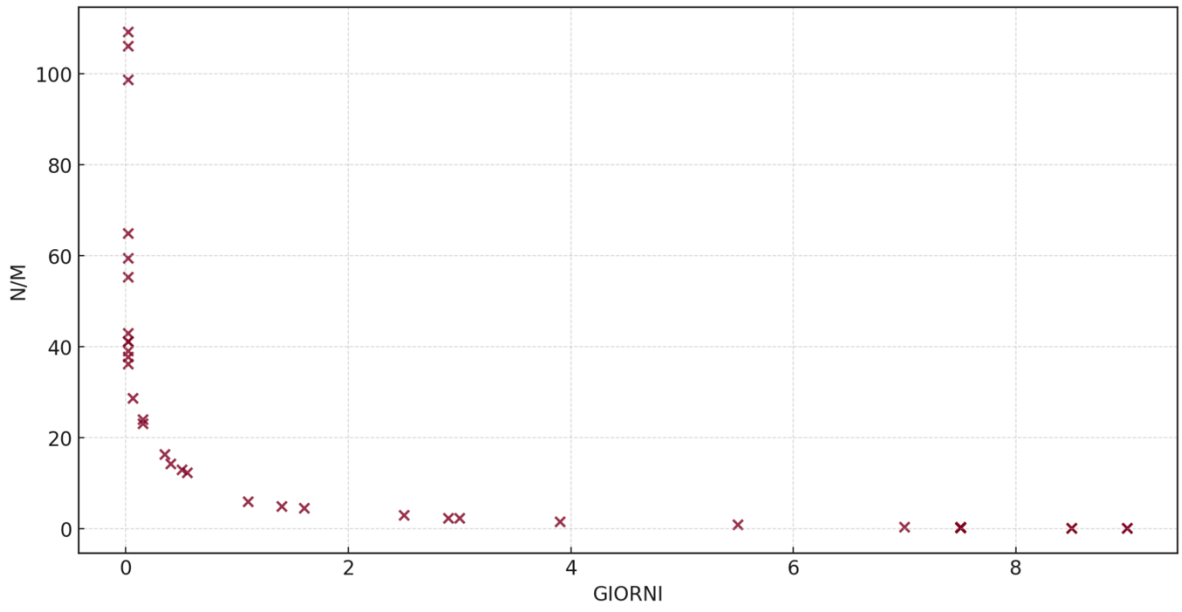




Su un totale di trombi analizzati, 27 sono risultati positivi sia al CD31, marcatore di neoangiogenesi, sia alla SMA, indicativa della presenza di miofibroblasti.
La colorazione di Perl's per il ferro ha dato esito positivo in 30 trombi, e in 25 di questi si osservava anche la positività contemporanea a CD31 e SMA.
La Von Kossa, impiegata per la rilevazione di depositi calcifici, è risultata positiva soltanto in 2 casi.
Per quanto riguarda il CD61, che evidenzia gli aggregati piastrinici, e la colorazione Picro-Mallory per i filamenti di fibrina, entrambi i metodi hanno mostrato positività in tutti i trombi esaminati.

Il rapporto N/M calcolato in corrispondenza della parete vasale nei trombi polmonari ha variato da 0,009 fino a un massimo di 1094.
L'applicazione dell'algoritmo di Levenberg-Marquardt su questi valori ha permesso di distribuire i casi nei seguenti intervalli temporali:

- 8 con datazione inferiore a 1 ora,
- 7 tra 1 e 3 ore,
- 4 tra 4 e 7 ore,
- 11 tra 8 e 35 ore,
- 8 tra 36 e 95 ore,
- 14 compresi tra 96 ore e 7 giorni,
- 15 databili da 8 giorni fino a oltre 10 giorni.



Quando lo stesso algoritmo è stato applicato ai valori registrati nella coda del trombo, la distribuzione è risultata la seguente:

- 15 inferiori a 1 ora,
- 5 compresi fra 1 e 3 ore,
- 7 fra 4 e 7 ore,
- 12 fra 8 e 35 ore,
- 10 fra 36 e 95 ore,
- 2 entro 5 giorni.

Per quanto riguarda i trombi venosi degli arti inferiori, in 6 casi si è riscontrata positività concomitante a CD31 e SMA.
La colorazione di Perl's è risultata positiva in 7 trombi, di cui 5 mostravano anche marcatura per CD31 e SMA.
La Von Kossa non ha evidenziato depositi di calcio in nessuno di questi campioni.
Il CD61 e la Picro-Mallory sono risultati positivi in 11 trombi, mentre i trombi canalizzati erano negativi.

Il rapporto N/M nei trombi delle vene profonde ha mostrato valori compresi tra 0,05 e 36,28.
L'analisi con l'algoritmo di Levenberg-Marquardt ha consentito di suddividere i casi secondo i seguenti intervalli cronologici:

- 3 con datazione inferiore a 1 ora (uno dei quali relativo alla vena cava),
- 2 fra 1 e 3 ore,
- 3 compresi fra 4 e 11 ore,
- 1 tra 12 ore e 7 giorni,
- 5 databili tra 8 e 10 giorni.

Nel complesso, i trombi venosi degli arti inferiori hanno mostrato una cronologia piuttosto uniforme, con una sola eccezione in cui si è riscontrata una discrepanza minima di poche ore.

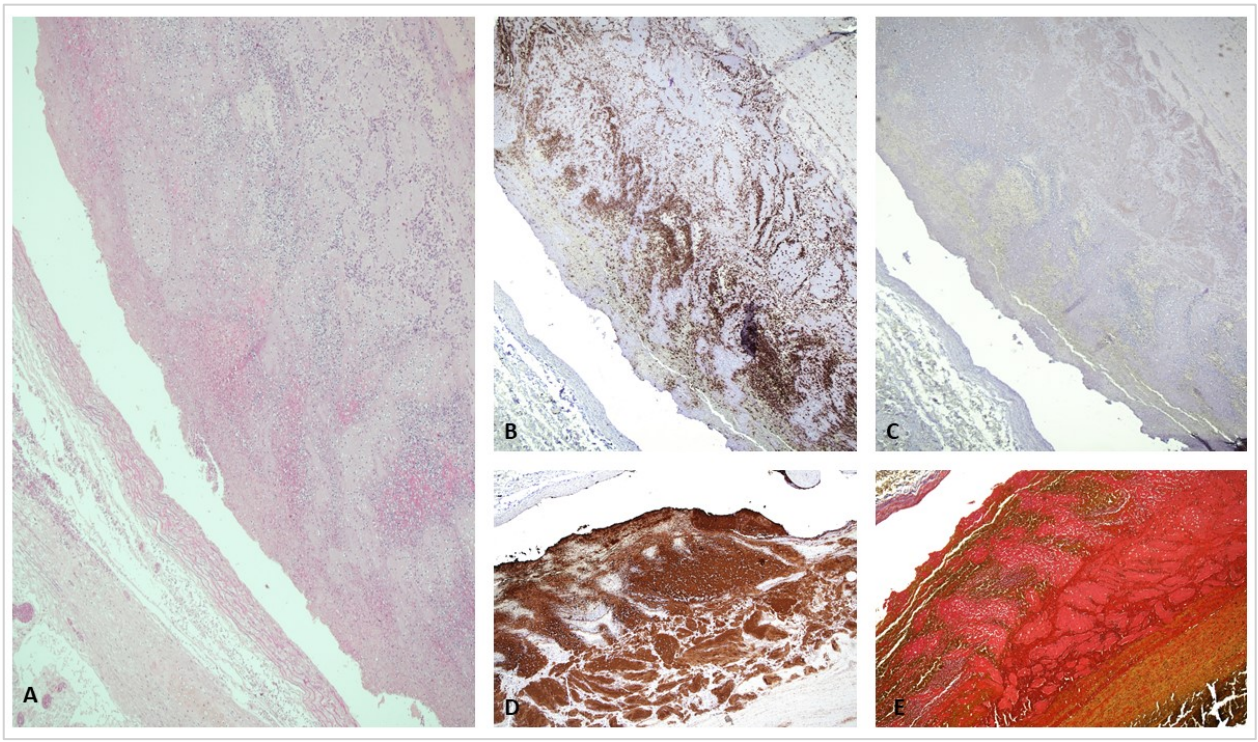


Figura 7: Caso 3 (da archivio Istituto di An. Patologica di Reggio Emilia). Trombo sub-occlusivo nell'arteria polmonare destra risalente a meno di 1 ora prima del decesso, rapporto N/M 109,2. A: Ematossilina-Eosina (4HPF); B-C: Immunoistochimica con neutrofili abbondanti (B:CD15) e macrofagi assenti (C:CD68) (4HPF); D-E: aggregati piastrinici visualizzati con immunoistochimica CD61 (D) e istochimica di Picro-Mallory (E) (4HPF)

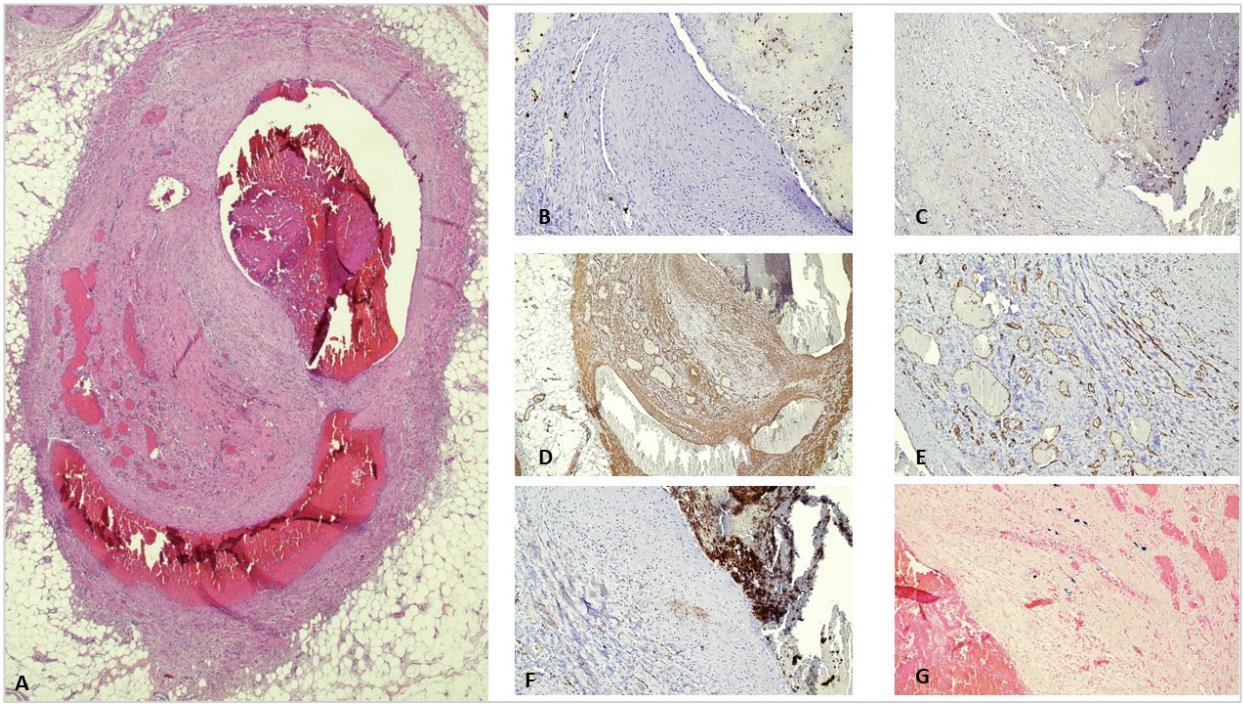


Figura 8: Caso 12 (da archivio Istituto di An. Patologica di Reggio Emilia). Trombo murale sub-occlusivo, parzialmente canalizzato, all'interno della piccola safena sinistra. Il rapporto N/M 0,31 e gli altri parametri hanno datato il trombo a 7 giorni prima del decesso. A: Ematossilina-Eosina (2HPF); B-C: Immunoistochimica con neutrofili scarsi (B:CD15) e macrofagi discreti (C:CD68) (4HPF); D: Immunoistochimica per SMA con abbondanti miofibroblasti (4HPF); E: Immunoistochimica per CD31 che evidenzia numerosi capillari (10HPF); F: Immunoistochimica per CD61 che mostra abbondanti aggregati piastrinici (4HPF); G: Istochimica per i depositi di ferro (Pearl's) che aumentano focalmente l'emosiderina(10HPF).

CASO CLINICO 1 (n° 65/2010)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	79	Piccolo intervento chirurgico. Rottura del polso un mese prima del decesso. Eliminazione gesso un giorno prima della morte.	Esiti di ischemia cerebrale sx, decadimento cognitivo su base vascolare, progressiva difficoltà nella deambulazione	Accesso PS	Non noti	Non eseguiti	No

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
B: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	19	112	0,17	99	++	496	+	-	+ strands di fibrina	8-9gg
B: arteria polmonare destra (parte centrale)		357	6	59,5	-	+	-	-	-	+	<1h
B: arteria polmonare destra (parte periferica)		250	55	4,55	-	+	-	-	-	+	37-38h
C: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	43	99	0,43	74	++	279	+	-	+ strands di fibrina	6-7gg
C: arteria polmonare sinistra (parte recente)		453	12	37,75	-	+	-	+/-	-	+	<1h

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TVP											
A: vena femorale sinistra (parte vecchia)	Trombo non occludente con attacco murale	502	34	14,76	-	++	-	+	-	+ strands di fibrina	9-10h
A: vena femorale sinistra (parte recente)		212	11	19,27	-	+	-	-	-	+	6-7h

Referto autoptico:

- a livello della vena femorale sx, nel lume, abbondante materiale fibrino-ematico;
- a livello di entrambe le arterie polmonari all'origine è presente materiale fibrino-ematico adeso alla parete vasale;
- entrambi i polmoni mostrano capillari settali congesti.

CASO CLINICO 2 (n° 71/2010)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	90	Non noti	Metastasi epatiche da adenocarcinoma delle vie biliari	Ricoverato in degenza nel reparto di Geriatria	Non noti	Emogas analisi (5 giorni prima del decesso): pH: 7,373 Unità PH pCo2: 24,5 mmHg pO2: 105 mmHg Test della Coagulazione (12 giorni prima del decesso): PT: 16,4 sec INR: 1,51 APTT: 31,5 sec APTT ratio: 1,13 ratio Fibrinogeno: 568 mg/dl D-Dimero: 4749 ng/ml	No

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
I: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	21	41	0,51	41	++	149	+	-	+ strands di fibrina	6-7gg
B: arteria polmonare destra (parte periferica)		506	48	10,54	-	+	-	+/-	-	+	14-15h

Referto autoptico:

- a livello dell'arteria polmonare sinistra, all'ilo polmonare, presenza di materiale distrofico fibrino-granulocitario in rimaneggiamento, adeso alla parete vasale.

CASO CLINICO 3 (n° 39/2010)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	44	Storia di emicrania, familiarità per carcinoma mammario	Non noti	Accesso PS	Dispnea, 1 ora e mezza prima del decesso	Non eseguiti	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
B: arteria polmonare destra	Trombo sub-occludente	546	5	109,2	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h

Referto autoptico:

- a livello dell'arteria polmonare del polmone dx voluminoso embolo a cavaliere che interessa tutte le principali diramazioni del vaso e si addentra nel parenchima polmonare per una lunghezza di 8 cm;
- edema polmonare diffuso bilaterale associato a marcata congestione ed a focolai di bronchiolite respiratoria.

CASO CLINICO 4 (n° 122/2012)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	77	Diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, obesità di grado 1	Non noti	Accesso PS	Dispnea, 2 ore prima del decesso	Non eseguiti	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
A: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	65	213	0,31	40	++	211	+	+	+ strands di fibrina	7-8gg
A: arteria polmonare destra (parte recente)		251	14	17,93	-	+	-	-	-	+	6-7h
B: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	29	205	0,14	56	++	220	+	-	+ strands di fibrina	9gg
B: arteria polmonare sinistra (parte centrale)		339	31	10,94	-	+	-	-	-	+	13-14h
B: arteria polmonare sinistra (parte recente)		174	113	1,54	-	+	-	-	-	+	93-94h 3-4gg

Referto autoptico:

- all'ilo l'arteria polmonare appare bilateralmente occlusa da tromboembolia;
- al taglio il parenchima polmonare appare di colore bruno-rossastro con marcato edema e trombi brunastri visibili anche nelle diramazioni vascolari minori, associato a marcata congestione interstiziale.

CASO CLINICO 5 (n° 35/2013)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	68	Diabete, ipertensione e intervento chirurgico a tre mesi dal decesso.	Non noti	Clinica esterna	Non noti	Non eseguiti	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
C: arteria polmonare destra	Trombo murale sub-occludente	531	22	24,1	-	++	-	+ focalmente	-	+ strands di fibrina	3-4h
F: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	9	66	0,14	60	++	196	+	-	+ strands di fibrina	9gg
F: arteria polmonare sinistra (parte centrale)		593	31	19,13	-	+	-	-	-	+	6-7h
F: arteria polmonare sinistra (parte recente)		172	147	1,17	-	+	-	-	-	+	4-5gg

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TVP											
M: vena poplitea destra	Trombo murale sub-occludente	593	48	12,35	-	++	-	+ focalmente	-	+ strands di fibrina	12-13h

Referto autoptico:

- al taglio tutte le principali diramazioni dell'arteria polmonare sia di destra che di sinistra sono interessate da un processo trombo-embolico diffuso che si associa a edema polmonare ed a marcata congestione dorso-basale bilaterale;
- l'esame della vena poplitea destra mostro un trombo sub-occludente il lume di circa 2,5 cm di lunghezza.



Figura 9: trombosi occludente in arteria polmonare (da archivio dell'Istituto di An. patologica di Reggio Emilia)

Figura 10: dettaglio trombosi occludente (da archivio dell'Istituto di An. patologica di Reggio Emilia)



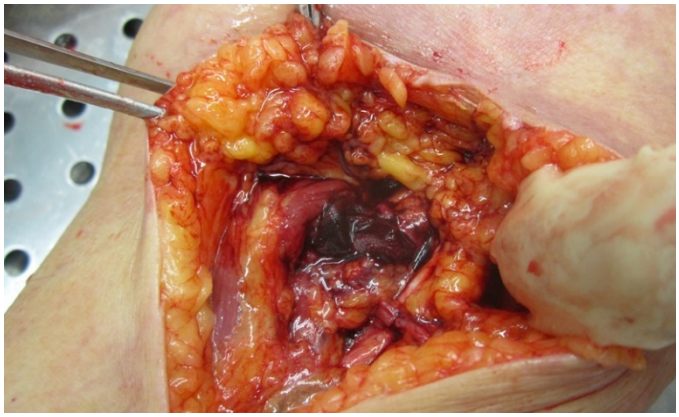


Figura 11: trombosi venosa profonda in vena poplitea destra (da archivio dell'Istituto di An. patologica di Reggio Emilia)

CASO CLINICO 6 (n° 80/2013)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	57	Paziente allettato, incapace di comunicare	Morbo di Parkinson grave	Accesso PS con trasferimento in Anestesia e Rianimazione	Stato comatoso, ipotensione, 2 ore e mezza prima del decesso	Emogas analisi (mezz'ora prima del decesso): pH: 7,424 Unità PH pCo2: 32 mmHg pO2: 106 mmHg Test della Coagulazione (mezz'ora prima del decesso): PT: 11,1 sec INR: 1,05 INR APTT: 26,4 sec APTT ratio: 0,96 ratio	No

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
B: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	56	63	0,88	32	++	122	+ focalmente	-	+ strands di fibrina	5-6gg
B: arteria polmonare destra (parte recente)		688	16	43	-	+	-	-	-	+	<1h
D: arteria polmonare sinistra	Trombo sub-occludente	920	56	16,4	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	8-9h
G: ramo periferico polmone sinistro (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	17	113	0,15	45	++	226	+	-	+ strands di fibrina	8-9gg
G: ramo periferico polmone sinistro (parte recente)		577	16	36,06	-	+	-	-	-	+	<1h

Referto autoptico:

- parenchima polmonare con voluminose occlusioni trombo-emboliche a livello delle diramazioni principali dell'arteria polmonare di entrambi i polmoni, edema polmonare diffuso bilaterale, focolai emorragici intraparenchimali, marcata congestione e focolai di bronchiolite respiratoria.

CASO CLINICO 7 (n° 57/2015)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	66	Intervento chirurgico maggiore (duodenoencefalia-pancreasectomia) ad una settimana dal decesso, ipertensione arteriosa, sovrappeso	Ipotiroidismo	Chirurgia Generale, Oncologia	Cianosi, ipostenia bilaterale alle gambe, 1 giorno prima dal decesso	Test della Coagulazione (8 ore prima del decesso): PT: 12,6 sec INR: 1,05 INR APTT: 23,7 sec APTT ratio: 0,91 ratio	No

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
S: ramo periferico polmone destro	Trombo sub-occludente	330	8	41,25	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
TVP											
Q: vena poplitea destra	Trombo sub-occludente	643	28	22,96	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	4-5h
R: vena poplitea sinistra	Trombo sub-occludente	648	26	24,92	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	3-4h

Referto autoptico:

- presenza di micro-trombi vascolari ad iniziale laminazione di fibrina, pareti arteriose talora ispessite (congestione passiva cronica), micro-emboli intravascolari arteriosi di midollo osseo (esiti di CPR).
- Micro-trombi polmonari prevalenti nella circolazione polmonare arteriosa del polmone destro. Focali aree di edema polmonare e di microemorragie endoalveolari.

CASO CLINICO 8 (n° 62/2015)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	68	Obesità, ipertensione, diabete	Depressione	Accesso PS	Dispnea, ortopnea, 1 giorno dal decesso. Sudorazione, agitazione, ipotensione, pallore e tachipnoica, 1 ora dal decesso	Test della Coagulazione (1 ora prima del decesso): PT: 11,9 sec INR: 1,04 INR APTT: 23,7 sec APTT ratio: 0,88 ratio D-Dimero: 77242 ng/ml	Eparina in bolo 5000 U, somministrazione mezz'ora prima del decesso

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
P: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	32	78	0,41	55	++	234	+	-	+ strands di fibrina	6-7gg
P: arteria polmonare destra (parte recente)		648	28	23,14	-	+	-	-	-	+	3-4h
Q: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	58	242	0,24	66	++	218	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg
Q: arteria polmonare sinistra (parte recente)		573	26	22,04	-	+	-	-	-	+	4-5h

Referto autoptico:

- Trombosi dell'arteria polmonare e dei suoi rami di minor calibro.

CASO CLINICO 9 (n° 84/2015)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	50	Dispnea da 3 mesi, fumatrice	Focolaio polmonare (sotto terapia antibiotica da 3 giorni prima del decesso)	Accesso PS	Dispnea, aspetto cianotico	Non eseguiti	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
M: rami periferici polmone destro (parte vecchia)	Trombo murale occludente	31	96	0,32	26	++	146	-	-	+ strands di fibrina	7-8gg
M: rami periferici polmone destro (parte recente)		775	14	55,36	-	+	-	-	-	+	<1h
P: rami periferici polmone sinistro (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	35	184	0,19	33	++	187	+	-	+ strands di fibrina	8-9gg
P: rami periferici polmone sinistro (parte recente)		171	77	2,22	-	+	-	+/-	-	+	74h
Q: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	86	170	0,5	95	++	266	+	-	+ strands di fibrina	6-7gg
Q: arteria polmonare sinistra (parte recente)		829	58	14,29	-	+	-	-	-	+	9-10h
TVP											
R: vena cava	Trombo murale sub-occludente	1086	11	98,72	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h

Referto autoptico:

- Presenza di trombosi acuta nei grossi vasi con strie di fibrina e aspetti di riorganizzazione fibroblastica periferica. Edema polmonare con focale iperplasia degli pneumociti.
- La presenza di riorganizzazione periferica dei trombi è indicativa di una situazione trombo-embolica cronica (almeno da una settimana) a gettate progressive, terminate in un evento acuto fatale.

CASO CLINICO 10 (n° 98/2015)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	50	Dispnea	Corea di Huntington	Degenza ordinaria	Non noti	Test della Coagulazione (il giorno prima del decesso): PT: 13 sec INR: 1,14 INR APTT: 26,7 sec APTT ratio: 0,99 ratio	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
H: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	63	208	0,3	27	++	179	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg
H: arteria polmonare destra (parte recente)		239	11	21,73	-	+	-	-	-	+	4-5h
L: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	69	255	0,27	27	++	129	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg
L: arteria polmonare sinistra (parte recente)		1038	80	12,98	-	+	-	-	-	+	11-12h

Referto autoptico:

- Tromboembolia polmonare “a cavaliere” bilaterale con estensione massiva a tutti i rami lobari in soggetto con flebo trombosi iliaco-femorale destra di cm 10 di asse maggiore ed esiti recenti di infarto miocardico ventricolare posteriore sinistro.

CASO CLINICO 11 (n° 2/2018)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	56	Obesità, Danno alveolare diffuso, Insufficienza respiratoria acuta	Non noti	Accesso PS e trasferimento nel reparto di Medicina Interna	Emottisi, emoftoe, tosse e febbre, 1 settimana prima del decesso	Emogas analisi (13 ore prima del decesso): pH: 7,50 Unità PH pCo2: 44,3 mmHg pO2: 53 mmHg Test della Coagulazione (12 ore prima del decesso): PT: 13,3 sec INR: 1,06 INR	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
A: arteria polmonare destra (parte vecchia)	Trombo murale non occludente	467	93	5,02	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	33-34h 1-2gg
A: arteria polmonare destra (parte recente)		455	7	65	-	+	-	-	-	+	<1h
AE: arteria polmonare sinistra (parte vecchia)	Trombo murale non occludente	681	281	2,42	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	69-70h 2-3gg
AE: arteria polmonare sinistra (parte recente)		637	6	106,17	-	+	-	-	-	+	<1h
TVP											
S: vasi tibiali e peronei di destra	Trombo non occludente	800	56	14,28	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	9-10h
AM: vasi tibiali e peronei di sinistra	Trombo murale non occludente	1061	28	36,28	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h

Referto autoptico:

- Tromboembolia polmonare bilaterale massiva nelle diramazioni delle arterie polmonari, sia rami maggiori che minori, con presenza di micro-trombi anche nei piccoli vasi periferici; discreto edema polmonare.
- Gamba sinistra: dissezione muscolare e vascolare con presenza di trombosi nei vasi venosi profondi (vasi tibiali e peronei).
- Gamba destra: dissezione muscolare e vascolare con presenza di trombosi nei vasi venosi superficiali (vena piccola safena) e profondi (vasi tibiali e peronei).

CASO CLINICO 12 (n° 91/2018)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
F	83	Sovrappeso	Non noti	Accesso PS	Sincope in corso di vomito e diarrea, 30 minuti prima del decesso	Emogas analisi (mezz'ora prima del decesso): pH: 6,978 Unità PH pCo2: 72,1 mmHg pO2: 21,7 mmHg	Non nota

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
C: arteria polmonare principale, trombo a cavaliere	Trombo non occludente	1095	28	39,11	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
E: arteria polmonare destra	Trombo non occludente	568	34	16,7	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	7-8h
G: arteria polmonare sinistra (Parte vecchia)	Trombo non occludente	940	319	2,96	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	58-59h 2-3gg
G: arteria polmonare sinistra (Parte recente)	Trombo non occludente	832	29	28,69	-	+	-	-	-	+	1-2h
AB: rami periferici polmone destro (Parte vecchia)	Trombo murale non occludente	34	137	0,25	48	++	184	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg
AB: rami periferici polmone destro (Parte recente)	Trombo murale non occludente	215	76	2,83	-	+	-	-	-	+	61h 2-3gg
AF: vasi periferici polmone sinistro (Parte vecchia)	Trombo murale non occludente	12	206	0,06	38	++	162	+	-	+ strands di fibrina	>10gg
AF: vasi periferici polmone sinistro (Parte recente)	Trombo murale non occludente	278	80	3,48	-	+	-	-	-	+	50-51h 2-3gg

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TVP											
O: 1. vena poplitea sinistra (parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	14	257	0,05	38	++	217	+	-	+ strands di fibrina	>10gg
O: 1. vena poplitea sinistra (parte recente)		144	144	1	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	4-5gg
O: 2. Piccola safena sinistra	Trombo murale sub-occludente in parte organizzato	13	42	0,31	56	++	201	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg
R: vasi tibiali sinistra	Trombo murale sub-occludente in parte organizzato	11	226	0,05	71	+	273	+	-	+	>10gg
V: vasi tibiali destra	Trombo murale non occludente	36	125	0,29	37	++	208	+	-	+ strands di fibrina	7-8gg

Reperto autoptico:

- Tromboembolia polmonare bilaterale massiva con trombo a cavaliere alla biforcazione dell'arteria polmonare e nelle diramazioni delle arterie polmonari, sia rami maggiori che minori; discreto edema polmonare.
- Gamba sinistra: dissezione muscolare e vascolare con presenza di trombosi nei vasi venosi superficiali (vena poplitea e piccola safena) e profondi (vasi tibiali e peronei posteriori).
- Gamba destra: dissezione muscolare e vascolare con presenza di trombosi nei vasi venosi profondi (vasi tibiali e peronei posteriori).

CASO CLINICO 13 (n° 103/2019)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	31	Obesità severa, asma bronchiale, edema negli arti inferiori	Non nota	Accesso PS	Dispnea, asma, 1 ora e mezzo prima del decesso	Non eseguiti	No

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
C: arteria polmonare destra (Parte vecchia)	Trombo murale non occludente	25	126	0,2	43	++	74	+	-	+ strands di fibrina	8-9gg
C: arteria polmonare destra (Parte recente)		446	75	5,95	-	+	-	-	-	+	27-28h
E: arteria polmonare sinistra (Parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	55	147	0,37	46	++	259	+	-	+ strands di fibrina	7gg
E: arteria polmonare sinistra (Parte recente)		254	109	2,33	-	+	-	-	-	+	71-72h

Referto autoptico:

- Tromboembolia polmonare bilaterale massiva nelle diramazioni delle arterie polmonari, dei rami maggiori.
- Arti inferiori con edema e macchie brunastre come da insufficienza venosa.

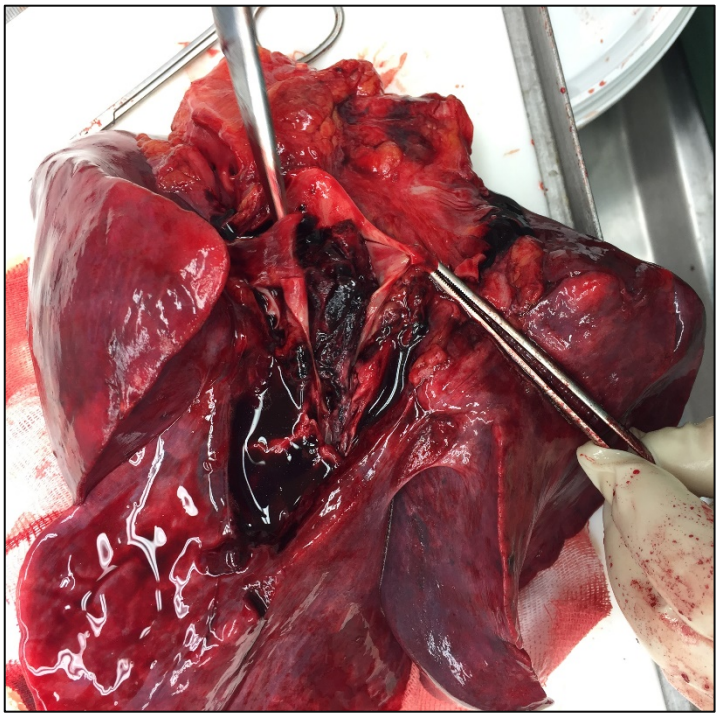


Figura 12: trombosi in arteria polmonare destra (da archivio dell'Istituto di An. Patologica di Reggio Emilia)

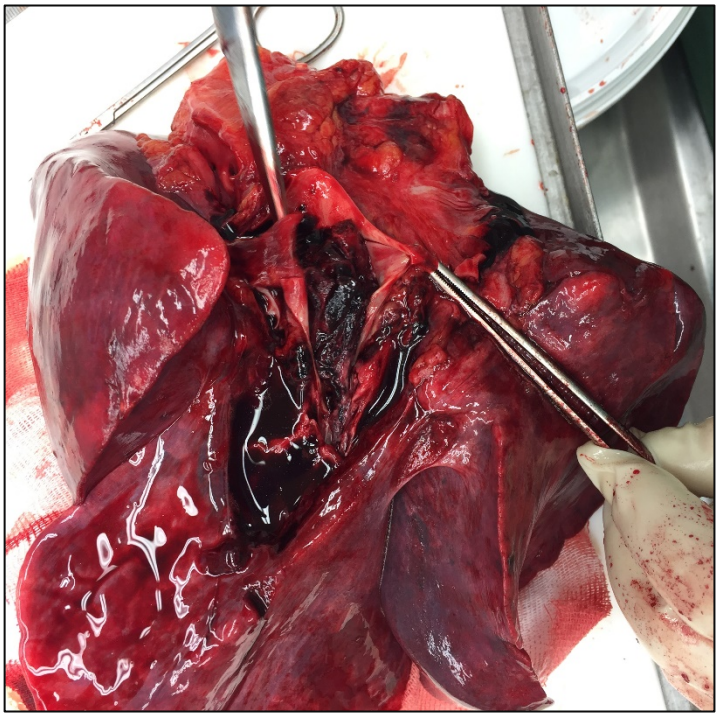


Figura 13: dettaglio trombosi in arteria polmonare destra (da archivio dell'Istituto di An. patologica di Reggio Emilia)

CASO CLINICO 14 (n° 64/2020)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	74	Insufficienza circolatoria acuta, aterosclerosi calcifica, ipertensione, dispnea a riposo (nelle 3 settimane precedenti al decesso)	Tremore essenziale	Accesso PS	Sincope con dispnea, pallore, sudorazione, 1 ora prima del decesso	Non eseguiti	Somministrazione Ateplase 50 mg, 20 minuti prima del decesso

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
C: arteria polmonare sinistra (Parte vecchia)	Trombo murale sub-occludente	154	226	0,68	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	5-6gg
C: arteria polmonare sinistra (Parte recente)		292	54	5,41	-	+	-	-	-	+	30-31h
G: arteria polmonare destra (Parte vecchia)	Trombo murale non occludente	49	137	0,36	14	++	58	+ focalmente	-	+ strands di fibrina	7gg
G: arteria polmonare destra (Parte recente)		517	77	6,71	-	-	-	-	-	-	1g

Referto autoptico:

- Parenchima polmonare con notevole congestione vascolare, stravasi emorragici intra alveolari e massivo edema.
- Presenza di tromboemboli occludenti completamente il lume vascolare all'interno dei grossi vasi in prossimità dell'ilo polmonare sia a destra che a sinistra.
- All'ecodoppler in PS presenza di trombo in poplitea dx.

CASO CLINICO 15 (n° 3412/2021)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO	COMORBILITÀ	MODALITÀ DI ACCESSO NOSOCOMIALE	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	ESAMI EMATICI PRE-MORTEM	TERAPIA ANTICOAGULANTE PREGRESSA E DURATA
M	55	Intervento di ernectomia L4-L5 (3 giorni prima del decesso)	Non noti	Accesso PS	Vomito e nausea, 18 ore prima del decesso. Sudorazione, cianosi, malessere, difficoltà respiratoria (1 ora prima del decesso)	Test della Coagulazione (10 ore prima del decesso): INR: 0,89 INR Fibrinogeno: 289 mg/dl	Somministrazione Enoxaparina sodica 4000 U, tre giorni prima del decesso. Terapia sospesa per 40 ore con sostituzione di calze ATE. Ulteriore somministrazione di Enoxaparina sodica 4000 U a seguito di difficoltà respiratorie ad un'ora dal decesso

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
K: arteria polmonare destra (Parte vecchia)	Trombo non occludente	84	45	1,86	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	83-84h 3-4gg
K: arteria polmonare destra (Parte recente)		509	22	23,14	-	+	-	-	-	+	3-4h
O: arteria polmonare sinistra	Trombo non occludente	715	59	12,12	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	12-13h
P: all'ilo polmonare sinistro	Trombo murale non occludente	469	95	4,94	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	34-35h
Q: all'ilo polmonare destro	Trombo non occludente	670	28	23,92	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	3-4h
AF: rami periferici sinistra	Trombo murale non occludente	670	156	4,29	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	40-41h

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TVP											
Z: vena grande safena destra	Trombo canalizzato	3	22	0,14	18	+	256	-	-	+ strands di fibrina	9gg
AB: vena grande safena destra	Trombo canalizzato	12	144	0,083	39	+	228	+	-	+ strands di fibrina	>10gg

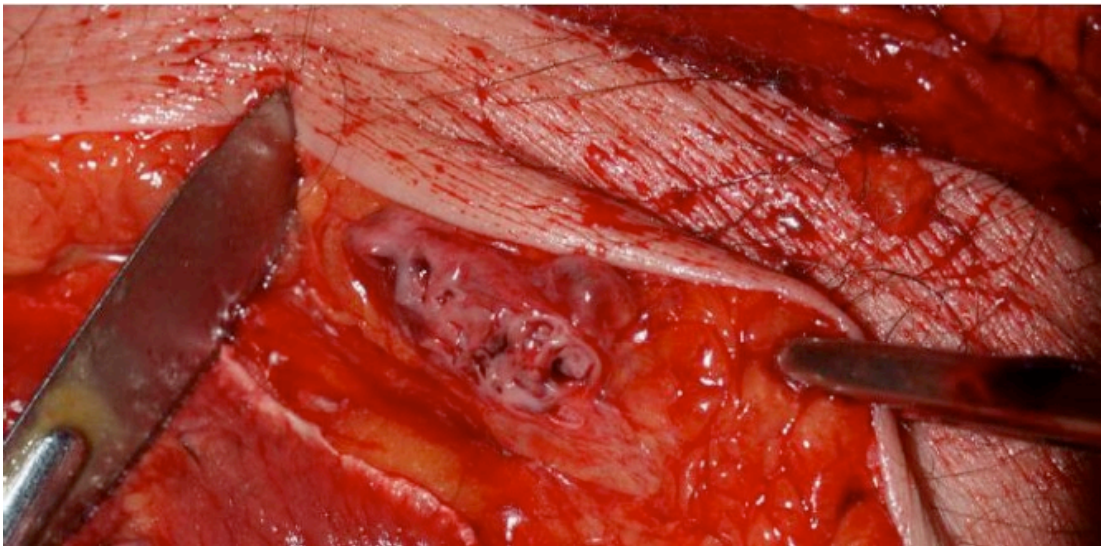


Figura 14: trombosi venosa superficiale in vena grande safena (da archivio Istituto di An. Patologica di Reggio Emilia)

CASO CLINICO 16 (n° 107/2017)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
M	67	Tabagismo Ectasia dell'aorta addominale e recente intervento di prostatectomia	Dolore toracico intermittente nei 2-3 giorni antecedenti il decesso	Terapia eparinica con calcieparina 0.2 mg ogni 8 ore iniziata 14 giorni prima	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Trombo a cavaliere (parte periferica)	Aggregato ematico, parete assente	592	41	14,43	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	9-10h
Trombo a cavaliere (parte centrale)		466	26	17,92	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	6-7h
Trombo a cavaliere (parte alla base)		206	105	1,96	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	80-81h 3-4gg
Rami periferici (parte periferica)	Aggregato ematico, parete assente	791	17	46,52	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Rami periferici (parte centrale)		980	22	44,54	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Rami periferici (parte alla base)		311	13	23,92	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	3-4h

Referto autoptico:

- a livello del tronco polmonare e delle arterie polmonari principali, presenza di voluminosa formazione trombotica rossastra con variegature biancastre, posta a cavaliere tra i due rami, con estensione a stampo lungo alcune diramazioni distali;
- alla spremitura del parenchima polmonare, fuoriuscita di piccole formazioni trombotiche rossastre dai vasi periferici;
- asse venoso iliaco-femoro-popliteo bilateralmente pervio, senza evidenza di trombosi.
- A livello del parenchima polmonare si osserva edema alveolare bilaterale.

CASO CLINICO 17 (n° 59/2018)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
M	34	Disturbo bipolare	Intensa astenia e anoressia, calo ponderale nei dieci giorni antecedenti il decesso, negli ultimi due giorni avrebbe lamentato dolori allo stomaco. La sera del decesso assumeva esclusivamente liquidi (coca-cola) per cena, che vomitava poco dopo per poi accasciarsi al suolo.	Olanzapina prescritta 8 giorni prima del decesso, ma gia assunta in precedenza, sin dal 2011.	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra (parte periferica)	Aggregato ematico, parete assente	572	31	18,45	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	6-7h
Arteria polmonare destra (parte centrale)		270	17	15,88	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	8-9h
Arteria polmonare destra (parte alla base)		416	16	26	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	2-3h
Arteria polmonare sinistra (parte periferica)	Aggregato ematico, parete assente	1094	1	1094	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte centrale)		1017	31	32,8	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi “tufts”	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte alla base)		599	17	35,23	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Rami periferici polmone destro	Trombo murale non occludente	72	299	0,24	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	8gg

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TVP											
Vena cava inferiore (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	784	5	156,8	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina con iniiziali fiocchi "tufts"	<1h
Vena cava inferiore (parte centrale)		486	26	18,69	-	++	-	+	-	+ strands compatti di fibrina	6-7h
Vena cava inferiore (parte periferica 2)		1332	18	74	-	+++	-	+/-	-	+ strands compatti di fibrina con iniiziali fiocchi "tufts"	<1h

Referto autoptico:

- a livello delle prime diramazioni dell'albero polmonare bilateralmente, presenza di formazioni rossastre disomogenee sospette per trombi vascolari;
- alla spremitura dei vasi degli arti inferiori: fuoriuscita di sangue fluido.
- A livello del parenchima polmonare si osserva edema alveolare bilaterale.

CASO CLINICO 18 (n° 82/2019)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	47	Sesso femminile Obesità di I grado Età maggiore di 40 anni	Non nota	Terapia cronica con antipsicotici (aloperidolo, biperidene, quetiapina, diazepam)	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra (parte periferica 1)	Trombo murale non occludente	103	176	0,58	76	++	335	+	-	+ strands di fibrina	6-7gg
Arteria polmonare destra (parte centrale)		796	12	66,33	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare destra (parte periferica 2)		60	184	0,32	100	+	559	+	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi "tufts"	7-8gg
Arteria polmonare sinistra (parte verso il bronco)	Trombo murale non occludente	412	153	2,69	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	63-64h 2-3gg
Arteria polmonare sinistra (parte centrale)		880	39	22,56	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	4-5h
Arteria polmonare sinistra (parte opposta)		88	44	2	-	+	-	-	-	-	79-80h 3-4gg

Referto autoptico:

- a livello dei rami arteriosi polmonari si riscontra abbondante sangue parzialmente fluido, bilateralmente occupato da formazioni cilindriche rossastre, friabili, con estremità affusolate e variegature più chiare, interpretabili come materiale tromboembolico.
- Alla spremitura del parenchima vascolare tali formazioni fuoriescono a guisa di comedoni.
- A livello del parenchima polmonare si osserva edema alveolare bilaterale, in particolare intorno ai vasi occlusi.

CASO CLINICO 19 (n° 117/2019)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	83	Tachicardia Cardiomiopatia dilatativa Frattura non consolidata di omero sx Sindrome ipocinetica in grave polineuropatia sensitivo-motoria di tipo misto e radicolopatia in stenosi del canale vertebrale Osteoporosi	Non noti	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	578	28	20,64	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina poco compatti	5-6h
Arteria polmonare destra (parte centrale)		195	17	11,47	-	++	-	+/-	-	+ strands di fibrina poco compatti	13-14h
Arteria polmonare destra (parte periferica 2)		273	35	7,8	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	20-21h
Rami periferici polmone destro lobo medio (parte vecchia)	Trombo murale non occludente	53	46	1,15	113	+++	9	+	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts"	4-5gg
Rami periferici polmone destro lobo medio (parte recente)		129	23	5,6	-	+	-	+/-	-	+ strands di fibrina	29-30h

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Rami periferici polmone destro l.i. (parte verso il bronco)	Trombo non occludente	324	17	19,05	-	++	-	+	-	+ strands di fibrina meno compatti	6-7h
Rami periferici polmone destro l.i. (parte centrale)		284	23	12,34	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	12h
Rami periferici polmone destro l.i. (parte opposta)		347	26	13,34	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina meno compatti	10-11h
Rami periferici polmone sinistro l.s. prossimale (parte verso la parete)	Aggregato ematico, parete assente	120	41	2,92	2	+++	224	-	-	+	59-60h 2-3gg
Rami periferici polmone sinistro l.s. prossimale (parte centrale)		336	17	19,76	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	5-6h
Rami periferici polmone sinistro l.s. prossimale (parte periferica)		85	106	0,8	36	+	267	+/-	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts"	5-6gg

Referto autoptico:

- Al polmone destro, formazioni prevalentemente cilindriche; negli aggregati delle arterie lobari superiore e media, prevalenza di ammassi eritrocitari con stratificazione esterna di fibrina, piastrine e cellule bianche, talora presenti anche in profondità in forma di tralci;
- Nell'arteria del lobo inferiore, aggregato con tipica conformazione a strati, con intersezione ordinata delle componenti eritrocitaria, leucocitaria e fibrino-piastrinica;
- Al polmone sinistro, aggregati cilindrici con contenuto eritrocitario prevalente, con stratificazione fibrino-piastrinica e leucocitaria di superficie, talora estesa in profondità.
- Asse vascolare iliaco-femorale con sangue fluido alla spremitura manuale.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema diffuso; in un piccolo ramo periferico dell'arteria polmonare è presente una trombosi iniziale, caratterizzata da infiltrato neutrofilico e tranci di fibrina.

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte verso il bronco)	Aggregato ematico circolare, parete assente	96	57	1,68	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina meno compatti	3-4gg
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte centrale)		107	11	9,72	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	16h
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte opposta)		95	54	1,75	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	3-4gg
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte verso la parete)	Aggregato ematico trapezoide, parete assente	138	45	3,06	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	2-3gg
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte centrale)		699	10	69,9	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Rami periferici polmone sinistro l.s. distale (parte periferica)		95	34	2,79	-	+++	116	+/-	-	+ strands compatti di fibrina	2-3gg
Arteria polmonare sinistra (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	171	167	1,02	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	4-5gg
Arteria polmonare sinistra (parte centrale)		1092	25	43,68	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte periferica 2)		1058	42	25,19	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina poco compatti	3-4h

CASO CLINICO 20 (n° 139/2019)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	62	Obesità Cardiopatia dilatativa Neoformazioni utero, tube e ovaio sinistro	ACR	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	1289	63	20,46	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	5-6h
Arteria polmonare destra (parte centrale)		3002	54	55,59	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Arteria polmonare destra (parte alla base)		1300	4	325	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
All'ilo polmonare destro (parte verso il bronco)	Trombo murale non occludente	557	40	13,92	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	10-11h
All'ilo polmonare destro (parte centrale)		290	17	17,05	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	7-8h
All'ilo polmonare destro (parte opposta)		261	43	6,06	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi "tufts"	27-28h

Referto autoptico:

- Bilateralmente all'eviscerazione si osservano formazioni intraluminali a stampo, di aspetto variegato, adese nelle porzioni distali alla parete vasale, compatibili con trombosi delle arterie polmonari.
- Nelle diramazioni distali di sinistra è presente una modesta quantità di sangue fluido.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema diffuso.

CASO CLINICO 21 (n° 35/2020)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
M	60	Tabagismo Diabete Mellito	ACR	Terapia diabete Metforal 850g (da almeno 15 anni)	Pubblica via-parcheggio

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Tronco comune (parte concava)	Aggregato ematico, parete assente	577	4	144,25	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Tronco comune (parte centrale)		464	8	58	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Tronco comune (parte convessa)		1524	12	127	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h

Referto autoptico:

- Il tronco comune dell'arteria polmonare e le diramazioni principali risultano bilateralmente occupati da formazioni cilindriche, di colore rosso scuro con variegature più chiare, di consistenza friabile, riferibili a materiale trombo-embolico.
- Le diramazioni distali, a valle dell'occlusione, mostrano parete liscia e rivestita da sangue fluido.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema focale attorno ai vasi arteriosi.

CASO CLINICO 22 (n° 45/2020)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
M	32	Morbo di Chron e Rettocolite ulcerosa Dermatite cheratosica condilomatosa ulcerata Gastrite emorragica	ACR, ritmo non defibrillabile	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare sinistra (parte libera)	Trombo murale sub-occludente con riorganizzazione endoluminale peripariletale	2000	126	15,87	-	+++	12	-	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	8-9h
Arteria polmonare sinistra (parte centrale)		429	6	71,5	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte verso parenchima)		872	184	4,73	15	+	221	+	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	35-36h
Arteria polmonare destra (parte libera)	Trombo murale sub-occludente con riorganizzazione endoluminale peripariletale	1890	145	13,03	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	11-12h
Arteria polmonare destra (parte centrale)		850	118	7,2	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	22-23h
Arteria polmonare destra (parte adesa)		23	165	0,13	63	+	522	+	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	9-10gg

Referto autoptico:

- Alla sezione delle arterie polmonari bilateralmente si osservano aggregati ematici di natura trombotica che occludono il lume vasale.
- All'atto della rimozione le formazioni risultano adese alla parete, con aspetto disomogeneo, variegature cromatiche rosso-bluastre e consistenza friabile.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema emorragico diffuso.

CASO CLINICO 23 (n° 52/2020)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
M	68	Tabagismo Insufficienza veno-capillare arti inferiori con distrofie, aneurisma sacciforme aorta addominale	Non noti	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra aggregato (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	1506	36	41,83	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare destra aggregato (parte centrale)		1980	20	99	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare destra aggregato (parte periferica 2)		1830	8	228,75	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi “tufts”	<1h
Arteria polmonare destra (parte verso i linfonodi)	Trombo murale sub-occludente	120	306	0,39	43	+	160	+	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi “tufts”	7gg
Arteria polmonare destra (parte centrale)		460	87	5,28	-	+	-	+	-	+ strands di fibrina	31-32h
Arteria polmonare destra (parte verso il lume)		2785	112	24,86	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	3-4h

Referto autoptico:

- Le arterie polmonari di destra e sinistra, con le rispettive diramazioni, risultano occupate da formazioni trombo-emboliche di colore rossastro e aspetto variegato, intimamente adese alla parete vasale.
- Nella sede sotto-renale, si documenta aneurisma sacciforme della parete aortica, con fuoriuscita spontanea di materiale poltaceo sub-endoteliale giallo-verdastro, compatibile con “pappa” trombotica.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema diffuso.

CASO CLINICO 24 (n° 100/2020)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	66	Ipertensione Carcinoma mammario (sx) invasivo metastatico a coinvolgimento pluri-organico	Infezione da Proteus mirabilis Miasi	Alprazolam	Stabilimento tessile (propria abitazione)

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare destra (parte verso la parete)	Trombo sub-occludente	2	205	0,009	2	++	358	+	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi "tufts"	>10gg
Arteria polmonare destra (parte centrale)		173	82	2,1	-	+	67	+	-	+ strands compatti di fibrina	3-4gg
Arteria polmonare destra (parte luminale)		3	227	0,01	11	+	316	+	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi "tufts"	>10gg

Referto autoptico:

- Nelle diramazioni dell'arteria polmonare destra, in particolare a livello dell'arteria lobare inferiore, si osserva formazione endoluminale rossastra con marezzature più intensamente colorate, adesa alla parete e conformata a stampo del vaso.
- All'esame istologico della formazione endoluminale si osservano lamine di fibrina con inglobamento di eritrociti e leucociti (linee di Zahn), aree di ricanalizzazione centrale e tessuto conenttivo periferico con fibroblasti ed elementi infiammatori, quadro compatibile con tromboembolia polmonare in fase di organizzazione.
- A livello del parenchima polmonare si rileva fibrosi interstiziale.

CASO CLINICO 25 (n° 2/2021)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	63	Pregresso intervento di cardiochirurgia per pervietà del setto interatriale Ipertensione Asma bronchiale	Sintomi da raffreddamento, febbre e dolore toracico alcuni giorni prima del decesso Positività COVID-19, flogosi polmonare bilaterale	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare principale (testa)	Aggregato ematico, parete assente	1357	18	75,38	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Arteria polmonare principale (corpo)		850	96	8,85	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	17-18h
Arteria polmonare principale (coda)		1396	131	10,65	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	14-15h
Rami periferici prossimali polmone destro 1	Trombo sub-occludente	1435	98	14,64	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	9-10h
Rami periferici prossimali polmone destro 2	Trombo murale non occludente	1644	96	17,12	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	7-8h
Rami periferici prossimali polmone destro 3	Trombo murale sub-occludente	608	113	5,38	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	31-32h

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Rami periferici distali polmone destro 1	Trombo murale non occludente	1460	97	15,05	-	++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	9-10h
Rami periferici distali polmone destro 2	Trombo murale non occludente	1036	41	25,26	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina	3-4h
Arteria polmonare sinistra	Trombo non occludente	937	34	27,55	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	2-3h

Referto autoptico:

- Le pareti vasali appaiono indenni da lesioni, con intima liscia; il lume contiene discreta quantità di sangue, per lo più coagulato a sinistra.
- A destra, in sede di emergenza dei rami lobari superiore e inferiore dell'arteria polmonare, è presente un aggregato ematico rossastro con variegature bianco-grigiastre, tenacemente adeso all'intima. Dopo l'apertura del vaso la formazione viene rimossa e prelevata, mostrando sul piano di taglio un aspetto "a stampo" corrispondente alla conformazione dei vasi che la contenevano.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema diffuso e piccoli micro-trombi nelle ramificazioni periferiche delle arterie polmonari.

CASO CLINICO 26 (n° 101/2023)

SESSO	ETÀ	FATTORI DI RISCHIO E COMORBILITÀ	SINTOMATOLOGIA PRIMA DEL DECESSO E TEMPO DI INSORGENZA	TERAPIA PREGRESSA E DURATA	LUOGO DEL DECESSO
F	45	Diabete Mellito tipo II Ipertensione arteriosa Modico emotorace dx da lacerazione aortica per verosimile picco ipertensivo Cardiopatia ischemico-ipertrofica cronica	ACR, dolore addominale con dispnea e malessere generalizzato	Non nota	Propria abitazione

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare sinistra (parte periferica 1)	Aggregato ematico, parete assente	2110	40	52,75	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte centrale)		796	12	66,33	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra (parte periferica 2)		2202	4	550,5	-	+++	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra prossimale (parte verso il bronco)	Trombo non occludente	798	25	31,92	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra prossimale (parte centrale)		1252	47	26,63	-	++	-	-	-	+ strands di fibrina con aggregati a fiocchi "tufts" focali	2-3h
Arteria polmonare sinistra prossimale (parte opposta)		2020	17	118,82	-	+	-	-	-	+ strands di fibrina	<1h

TROMBO: SEDE ANATOMICA	MORFOLOGIA	CD15	CD68	N/M	CD31	CD61	SMA	Fe	VK	PM	DATAZIONE
TEP											
Arteria polmonare sinistra distale (parte libera)	Trombo murale non occludente	188	7	26,85	-	+	-	-	-	+ strands compatti di fibrina con iniziali fiocchi "tufts"	2-3h
Arteria polmonare sinistra distale (parte centrale)		2408	9	267,55	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h
Arteria polmonare sinistra distale (parte verso il bronco)		1751	17	103	-	+++	-	-	-	+ strands compatti di fibrina	<1h

Referto autoptico:

- L'albero vascolare risulta occupato da multiple formazioni endoluminali a stampo, in parte adese alla parete e in parte libere, di colorito rosso-biancastro disomogeneo, con superficie irregolare e consistenza friabile.
- A livello del parenchima polmonare si rileva edema alveolare lieve e in un ramo dell'arteria polmonare c'è una fibrosi iniziale con neutrofili e strands di fibrina.

Discussione

La tromboembolia polmonare, in ambito medico-legale, è una condizione di grande importanza per diversi motivi. Anzitutto rappresenta una causa frequente di morte improvvisa che spesso non viene diagnosticata in vita, poiché i sintomi risultano atipici o poco specifici, rendendo difficile un corretto inquadramento clinico [32]. In molti casi, pertanto, l'embolia viene riconosciuta solo in sede autoptica, sottolineando il valore del riscontro post-mortem.

Un secondo aspetto riguarda la necessità di stabilire il rapporto causale tra l'evento embolico e un trauma, un trattamento medico o un intervento chirurgico. In queste circostanze, l'accertamento medico-legale deve chiarire se la TEP sia conseguenza diretta dell'evento analizzato o se derivi da un processo trombotico preesistente e indipendente.

Particolare attenzione va anche ai pazienti ospedalizzati, nei quali l'insorgenza di TEP impone una valutazione della correttezza della gestione clinica e delle misure preventive adottate. In questa prospettiva, la patologia rappresenta un indicatore della qualità e della sicurezza delle cure.

Per il medico legale, la datazione del trombo è cruciale: consente di distinguere se la formazione sia collegata a un trauma, a una condotta sanitaria inadeguata o a una trombosi precedente. Tuttavia, definire con precisione la cronologia dei trombi resta complesso, poiché l'evoluzione varia in base alla sede, alle condizioni emodinamiche e alle comorbidità del paziente.

La nostra casistica conferma la difficoltà di applicare criteri unici e universalmente riconosciuti per la classificazione temporale dei trombi. Le metodiche oggi disponibili presentano limiti e la scarsità di studi condotti su materiale umano rende la questione ancora aperta. Ciò rende necessario un continuo impegno nella ricerca anatomo-patologica e forense.

La TEP non va interpretata solo come evento clinico acuto, ma anche come elemento di rilievo forense. La sua corretta analisi, basata sull'integrazione di dati clinici, morfologici e contestuali, permette non solo di comprenderne la patogenesi, ma anche di fornire strumenti fondamentali per la valutazione delle responsabilità medico-legali.

In tutti i 26 casi presi in esame, la causa accertata del decesso è stata la tromboembolia polmonare (TEP). L'esame autoptico ha documentato prevalentemente forme massive bilaterali e localizzazioni multiple a carico di entrambi i polmoni, con interessamento dell'ilo e delle diramazioni segmentarie. Solo in una minoranza di pazienti sono stati osservati trombi nel tronco comune/arteria polmonare principale o con morfologia a cavaliere.

L’analisi dei dati clinici ha evidenziato la presenza di diversi fattori predisponenti:

- 6 pazienti (23,1%) con intervento chirurgico recente;
- 8 pazienti (30,8%) con BMI >25 (sovrappeso o obesità);
- 8 pazienti (30,8%) con ipertensione arteriosa in trattamento;
- 5 pazienti (19,2%) con diabete mellito;
- 3 pazienti (11,5%) con neoplasie;
- 3 pazienti (11,5%) con infezioni attive;
- 3 pazienti (11,5%) con disturbi psichiatrici o in terapia specifica;
- 4 pazienti (15,4%) con abitudine tabagica;
- 1 paziente (3,8%) con immobilità o allettamento.

I sintomi più frequentemente riportati sono stati:

- dispnea in 8 pazienti (30,8%);
- sincope in 2 pazienti (7,7%);
- ipotensione in 2 pazienti (7,7%);
- emottisi o emoftoe in 1 paziente (3,8%);
- stato comatoso in 1 paziente (3,8%);
- ipostenia agli arti in 1 paziente (3,8%).

L’accesso in Pronto Soccorso è stato registrato in 11 casi (42,3%), mentre 3 pazienti (11,5%) erano già in degenza ospedaliera o presso altra struttura al momento dell’evento.

La distribuzione dei trombi ha mostrato con maggiore frequenza localizzazioni bilaterali e multiple, con estensione all’ilo e ai rami segmentari. I trombi nel tronco comune o con morfologia a cavaliere sono risultati meno comuni.

I dati emersi confermano che la tromboembolia polmonare si manifesta spesso in presenza di più fattori di rischio concomitanti, frequentemente sovrapposti nello stesso paziente. L’associazione tra condizioni croniche (ipertensione, diabete, obesità) e fattori acuti o iatrogeni (interventi chirurgici, infezioni, immobilità) evidenzia la complessità del quadro clinico e la natura multifattoriale del rischio tromboembolico. Queste osservazioni sottolineano l’importanza di una valutazione preventiva accurata e di strategie mirate a ridurre il rischio nei soggetti più vulnerabili, rafforzando la necessità di un approccio integrato nella gestione clinica e nella pratica medico-legale.

Nei casi in cui, durante l'esame post-mortale, è stata eseguita la dissezione del sistema venoso profondo, si è potuto rilevare la presenza di trombosi venosa profonda (TVP). Questo dato conferma come la TEP sia spesso conseguenza diretta di un processo trombotico a livello degli arti inferiori, sottolineando l'importanza di includere sistematicamente tale indagine nelle autopsie quando la morte viene attribuita a tromboembolia polmonare.
Non sempre, tuttavia, la dissezione venosa è stata realizzata. In alcuni decessi, infatti, è stato eseguito un riscontro diagnostico, procedura prevista per legge che ha finalità diverse dall'autopsia giudiziaria. In questi casi l'accertamento è volto principalmente a definire la causa immediata della morte per finalità clinico-assistenziali, senza obbligo di estendere l'indagine ad altri distretti anatomici. Per questo motivo, nelle situazioni in cui il decesso era già attribuibile con certezza a TEP, non sono stati condotti approfondimenti aggiuntivi sul sistema venoso profondo. Tale distinzione evidenzia come i diversi tipi di accertamento post-mortale possano condizionare l'ampiezza delle informazioni ricavate, soprattutto per quanto riguarda l'origine venosa del materiale embolico.

La datazione dei trombi è stata effettuata seguendo la metodologia proposta da Nosaka e coll., messa a punto in studi sperimentali su modelli animali, e successivamente applicata da Cecchi e coll. nell'analisi dei trombi placentari. In quest'ultimo lavoro, al semplice calcolo del rapporto neutrofili/macrofagi (N/M) sono stati associati altri parametri istologici e immunoistochimici, come la rilevazione di emosiderina, i segni di neoangiogenesi e la presenza di miofibroblasti.
L'attendibilità del rapporto N/M deriva dal fatto che, nelle primissime fasi, i neutrofili si concentrano rapidamente nell'aggregato piastrine-fibrina tipico del trombo fresco. Con il passare dei giorni, essi vengono progressivamente sostituiti dai macrofagi, con conseguente modifica e successiva inversione del rapporto.

Lo studio di Cecchi e Bonasoni sui vasi ombelicali ha mostrato che intorno al quinto giorno il rapporto si avvicina a 1, per poi ribaltarsi nei giorni successivi.
Nella nostra casistica, i trombi con rapporto N/M compatibile con un'età inferiore ai cinque giorni risultavano sempre negativi alle altre colorazioni. Viceversa, i trombi databili oltre questo limite temporale mostravano la positività ad almeno uno degli altri marcatori. Secondo quanto riportato in letteratura, la comparsa di neoangiogenesi, fibroblasti e depositi di emosiderina è infatti tipica delle fasi successive al quinto giorno [33]. L'osservazione, nei nostri casi, di un rapporto N/M maggiore di 5 giorni associato alla positività degli altri parametri supporta l'affidabilità di questo approccio come strumento per la determinazione cronologica dei trombi.

Le ricerche iniziali sulla cronologia dei trombi si sono concentrate soprattutto sull'analisi di campioni venosi provenienti dagli arti inferiori, senza prendere in esame i tromboemboli veri e propri. Tra i lavori di maggiore rilievo va ricordato quello di Irninger, che per molti anni ha rappresentato il principale riferimento in ambito istopatologico. L'autore propose una classificazione in sei fasi, con un arco temporale che andava da un giorno fino a dodici mesi [34]. Successivamente, Fineschi e coll. hanno condotto uno studio su trombi degli arti inferiori prelevati da soggetti deceduti per tromboembolia polmonare, nei quali non era stata diagnosticata trombosi venosa profonda prima del ricovero. Da tale lavoro è emersa una nuova proposta di stadiazione, più sintetica, articolata in tre fasi ma ancora caratterizzata da intervalli cronologici piuttosto ampi:

- Fase I: 1–7 giorni;
- Fase II: 2–6 settimane;
- Fase III: oltre 2 mesi. [35]

Nonostante entrambi gli studi abbiano avuto il merito di basarsi su campioni umani, la loro applicabilità pratica risulta limitata: l'ampiezza dei range temporali descritti non permette infatti di stabilire con precisione l'età del trombo nelle fasi iniziali del processo trombotico.

Il metodo proposto da Nosaka e coll. si basa su studi sperimentali condotti su modelli murini, nei quali la stasi venosa veniva indotta mediante legatura della vena cava inferiore. In seguito alla legatura, i topi venivano sacrificati a intervalli prefissati (1, 3, 5, 7, 10, 14 e 21 giorni) e i trombi prelevati nella loro interezza per essere sottoposti ad analisi. Per ogni punto temporale venivano utilizzati cinque animali da esperimento.
Nella prima indagine, l'attenzione era rivolta soprattutto alla dinamica cellulare, con particolare riferimento alla variazione del numero di neutrofili e macrofagi, da cui veniva calcolato il rapporto N/M [36]. Negli studi successivi gli stessi autori hanno ampliato l'osservazione includendo ulteriori marcatori, come l'actina, le cellule endoteliali e la presenza di elementi positivi alla colorazione per l'emosiderina. [37,38]

Parallelamente, lo studio di Cecchi e Bonasoni ha confermato la validità del rapporto N/M come strumento di datazione, dimostrando la possibilità di stimare l'età del trombo già entro le prime 24 ore. L'applicazione del test di Levenberg-Marquardt ha ulteriormente supportato la variabilità del rapporto N/M, evidenziando la coerenza dei risultati ottenuti con l'andamento teorico della curva attesa. Ciò ha consentito di individuare range temporali più ristretti già nella fase iniziale del processo trombotico:

intervallo	*Ratio N/M*
1-2 ore	*28,1*
5 ore	*21,1*
6 ore	*19,4*
8 ore	*16,5*
11 ore	*13,2*
13 ore	*11,6*
24 ore	*6,76*

La maggior parte delle ricerche dedicate alla cronologia dei trombi non prende in considerazione la possibilità che possano coesistere trombi caratterizzati da differenti epoche di formazione. Nel nostro studio, al contrario, è stato frequentemente riscontrato materiale tromboembolico polmonare con datazioni eterogenee, da poche ore fino a diversi giorni, nei casi 1, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23 e 25.
Analogamente, Ro e collaboratori, nella loro analisi sugli aspetti medico-legali della tromboembolia polmonare, hanno evidenziato istologicamente la coesistenza di trombi freschi e di trombi organizzati nello stesso polmone, formulando anche un'ipotesi sui meccanismi di formazione sequenziale [39,40].

In diversi soggetti della nostra casistica i tromboemboli polmonari sono risultati estremamente recenti, con datazioni inferiori all'ora e valori di N/M ratio molto elevati (fino a oltre 1000). Tra questi il caso 3, relativo a una morte improvvisa in una paziente senza fattori di rischio noti, con dispnea insorta un'ora e mezza prima del decesso, e il caso 12, caratterizzato da un embolo a cavaliere dei rami principali datato a meno di un'ora ma associato a emboli polmonari più vecchi di oltre dieci giorni, coerenti con le TVP dello stesso soggetto. Una dinamica simile di recidivanza è stata osservata anche nel caso 24, in cui emboli recentissimi (<1h) coesistevano con trombi databili a più di dieci giorni in un paziente con gravi comorbilità cardiovascolari. Allo stesso modo, il caso 17 ha mostrato emboli polmonari databili a meno di un'ora accanto a trombi murali di circa otto giorni, delineando una sequenza di eventi successivi. Tali reperti dimostrano che la morte improvvisa può essere la conseguenza di embolizzazioni multiple e ravvicinate, piuttosto che di un singolo episodio.

In alcuni casi è stata rilevata una discrepanza tra la cronologia dei trombi venosi profondi e quella degli emboli polmonari. Nei casi 1, 5, 9, 11 e 17, infatti, i trombi venosi riscontrati apparivano più recenti degli emboli, in contrasto con il modello fisiopatologico classico che prevede l'origine embolica da un trombo venoso già formato e quindi temporalmente più "vecchio".
Questa apparente incongruenza può essere spiegata considerando che il trombo venoso effettivamente osservato non corrisponda al vero trombo sorgente. Quest'ultimo, infatti, potrebbe non essere stato identificato a causa dell'assenza di un reperto macroscopico evidente o per una dissezione cadaverica non estesa a tutti i distretti venosi. In alternativa, il trombo primitivo può essersi distaccato completamente, lasciando come unico reperto un trombo di neoformazione nel punto di origine, il quale, all'analisi istologica e immunoistochimica, appare più recente. Situazioni opposte si sono invece riscontrate nei casi 7, 12 e 15, nei quali la TVP era più antica della TEP: emblematico il caso 15, con intervento chirurgico tre giorni prima e sospensione della profilassi anticoagulante, in cui l'embolizzazione sembra essersi verificata in concomitanza con l'atto operatorio. In questo paziente, il dato clinico di sospensione terapeutica e il successivo reperto autoptico hanno trovato una stretta correlazione, mostrando la rilevanza dei fattori iatrogeni.

La presenza di emboli acuti e di trombi più organizzati è stata documentata trasversalmente nei 26 casi. Nei casi 3, 7 e 12 erano evidenti emboli recentissimi a fianco di trombi più maturi, mentre nei casi 16, 20, 21e 26, lo stesso pattern si accompagnava a sintomi clinici aspecifici, quali dolore toracico, dispnea ingravescente, astenia o arresto cardiaco improvviso. Il caso 19, ad esempio, ha mostrato la compresenza di emboli freschi (5–6 ore) con trombi di 4–5 giorni, mentre il caso 25 ha evidenziato microembolizzazioni multiple nei rami periferici polmonari, suggerendo una sequenza di episodi clinicamente silenti e sottodiagnosticati. L'eterogeneità temporale, che in alcuni pazienti si estendeva fino a oltre dieci giorni (casi 12, 16 e 26), rafforza il concetto che la TEP fatale sia quasi sempre l'esito di embolizzazioni ripetute e progressivamente cumulative.

Un altro dato ricorrente è la predilezione per i rami periferici polmonari, spesso sede di trombi multipli di età diversa. È quanto osservato nei casi 9, 17, 18, 19, 24, 25 e 26, dove piccoli emboli recenti coesistevano con formazioni più datate. Questo andamento suggerisce che la progressione clinica fosse caratterizzata da microembolizzazioni ripetute, clinicamente poco evidenti, ma cumulative fino a determinare l'ostruzione massiva. L'analisi comparativa tra tutti i casi mostra come questa tendenza sia trasversale a tutta la casistica e indipendente dall'età o dalle comorbilità dei pazienti, rendendo tale reperto di rilevanza generale.

La correlazione fra dati clinici e reperti istologici emerge in diversi casi. Nel caso 3 la dispnea insorta 90 minuti prima del decesso coincide con l'embolo datato a meno di un'ora; nel caso 12 la dispnea mezz'ora prima della morte è compatibile con l'embolo a cavaliere. Nei casi 16 e 20 i sintomi riportati (dolore toracico, dispnea, astenia) si sono dimostrati coerenti con la presenza di trombi eterogenei, mentre nei casi 21, 22 e 23 la comparsa improvvisa di arresto cardiaco o dispnea ingravescente si accompagnava a reperti istologici multipli. Nei casi 24 e 26, i pazienti con plurime comorbilità presentavano emboli sia recenti sia antichi, con chiara relazione temporale rispetto alla sintomatologia terminale. Anche le terapie hanno inciso: la fibrinolisi somministrata nel caso 7 e la sospensione della profilassi anticoagulante nel caso 15 hanno condizionato la dinamica trombotica, rendendo l'interpretazione cronologica più complessa. In alcuni pazienti (casi 14 e 18), la somministrazione di farmaci poco prima del decesso può avere ulteriormente influenzato la morfologia e l'evoluzione dei trombi.

Leu, nei suoi studi, ha sostenuto che gli emboli presentino una cronologia uniforme, poiché deriverebbero da porzioni distaccatesi da trombi venosi con età definita; analogamente, Fineschi ha sottolineato come l'embolo rappresenti spesso una propaggine più recente di una trombosi venosa già estesa e più vecchia [41]. L'analisi della nostra casistica ha invece messo in luce un quadro differente: in numerosi soggetti (casi 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 e 26) sono stati osservati tromboemboli con zone interne di datazione eterogenea, con segmenti più antichi adesi alla parete e porzioni più giovani localizzate nella parte distale. Questo dato suggerisce che l'embolo, una volta giunto in arteria polmonare, se non provoca un'occlusione completa del vaso, può crescere progressivamente per apposizione di nuovo materiale trombotico proveniente dal flusso ematico.

In alcuni casi, come 1, 4 e 5, il campione si è mostrato ancora più complesso: gli emboli presentavano tre strati distinti, con una parte centrale sorprendentemente più recente sia rispetto alla zona murale sia rispetto alla coda, che normalmente dovrebbe essere il segmento più giovane. Una possibile spiegazione è che si siano verificati episodi embolici successivi, con nuovi frammenti che, impattando su materiale già presente in sede, abbiano generato una stratificazione anomala: la "coda" di un embolo precedente sarebbe divenuta la parte centrale di un nuovo conglomerato tromboembolico. Nel caso 17**,** ad esempio, erano presenti emboli recentissimi accanto a una parte murale di circa otto giorni; nel caso 18 frammenti databili a poche ore coesistevano con porzioni vecchie di 7–8 giorni; nei **c**asi 24 e 26 erano documentate strutture ancora più articolate, con alternanza di emboli freschissimi (<1h) e componenti croniche di oltre dieci giorni. Insieme, questi dati confermano che la morfologia e la cronologia degli emboli non sono affatto uniformi, ma al

contrario riflettono un processo dinamico e recidivante, fatto di episodi multipli di embolizzazione e di accrescimento locale all'interno del letto vascolare polmonare.

L'analisi dei 26 casi evidenzia che la presenza simultanea di trombi polmonari di epoche differenti e le discrepanze temporali fra distretti venosi e polmonari sono un reperto costante e di grande rilevanza medico-legale. Questi dati dimostrano che la tromboembolia polmonare fatale è il risultato di embolizzazioni recidivanti e temporalmente distribuite, piuttosto che di un episodio isolato. Le implicazioni cliniche e medico-legali sono rilevanti: il riconoscimento di tali dinamiche consente una più accurata ricostruzione del decorso patologico e offre strumenti utili per distinguere tra complicanze imprevedibili e possibili profili di responsabilità professionale. L'eterogeneità dei reperti, la loro coerenza con i dati clinici e la ripetitività degli eventi confermano la necessità di un approccio integrato, che tenga conto sia della cronologia istopatologica sia delle condizioni cliniche pregresse e delle terapie ricevute.

Conclusioni

L'analisi condotta evidenzia come la cronologia dei tromboemboli polmonari sia tutt'altro che omogenea. All'interno dello stesso polmone abbiamo riscontrato emboli di età differente, il che rende difficile stabilire con precisione quale fra essi abbia avuto un ruolo diretto nell'esito letale. In diversi casi, inoltre, anche un singolo embolo presentava aree con datazioni discordanti, talvolta separate da intervalli temporali ampi. Il fatto che una TEP si manifesti clinicamente in un determinato momento non equivale a dire che l'embolo si sia formato o posizionato in quella sede nello stesso istante. Comprendere la storia temporale di ciascun embolo è essenziale per valutare da quanto tempo il materiale circolava o stazionava nella diramazione polmonare e se abbia continuato ad accrescersi localmente fino a determinare l'occlusione, anziché provocarla subito dopo l'impatto.

Nella nostra casistica, la maggior parte dei pazienti erano soggetti anziani con condizioni trombogene croniche, ma senza eventi clinici acuti significativi nei giorni precedenti. In tali situazioni la morte è insorta improvvisamente per episodi embolici ripetuti e ricorrenti, piuttosto che per un unico evento improvviso.

Questi dati assumono particolare valore anche in un'ottica forense. Possono infatti rappresentare un riferimento utile per distinguere i casi di natura spontanea da quelli in cui si sospetti una responsabilità iatrogena. L'apparente coincidenza temporale tra cure mediche e decesso non implica necessariamente un errore, potendo invece riflettere la naturale evoluzione di patologie e fattori predisponenti già presenti.

Il metodo di datazione basato sul rapporto N/M, integrato con l'equazione di Levenberg-Marquardt, ha mostrato il vantaggio di fornire stime temporali accurate entro le prime 24 ore, risultando più preciso di altri strumenti precedentemente utilizzati. Tuttavia, la tecnica non permette di andare oltre il limite di circa dieci giorni, oltre il quale la sua affidabilità cala sensibilmente.

Un'ulteriore considerazione riguarda i limiti della casistica analizzata, numericamente ridotta e non sufficiente a trarre conclusioni statisticamente robuste. Sarà pertanto necessario, in futuro, ampliare il numero dei casi e associare sistematicamente i dati istologici a una raccolta accurata delle informazioni anamnestiche e cliniche. Un approccio metodico alla dissezione dei distretti venosi degli arti inferiori**,** estendendo l'indagine anche a sedi atipiche come gli arti superiori in presenza di cateteri venosi centrali, potrà fornire un quadro più completo e affidabile del fenomeno tromboembolico.

Bibliografia

[I] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Regolamento di polizia mortuaria (D.P.R. 10 settembre 1990, n. 285), art. 37.
https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1990/10/12/090G0312/sg

[II] Legge 13 febbraio 1961, n. 83 – "Norme sui riscontri diagnostici".
https://www.parlamento.it/parlam/leggi/060311.htm

[III] Legge 8 marzo 2017, n. 24 – "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita", art. 4 (Legge Gelli-Bianco).
https://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2017/409073-4.htm

[IV] GIPF – Gruppo Italiano di Patologia Forense. Linee guida per l'autopsia medico-legale.
https://www.gipf.it/2016/09/26/linee-guida-gipf-lautopsia-medico-legale/

[V] Van Den Bogaert W, Alders L, Wuestenbergs J, Dequeker E, Van de Voorde W. *Defining, exploring the sources and expressing post-mortem diagnostic uncertainty.* Forensic Science, Medicine and Pathology. 2024. DOI: 10.1007/s12024-024-00919-z

[1] M. S. Stark K, "Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology.," *Nature reviews. Cardiology*, vol. 18, n. 9, pp. 666-682, 2021.

[2] D. C. S. Y. M. F. A. R. Alkarithi G, "Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 41, n. 9, pp. 2370-2383, 2021.

[3] A. S. Wolberg, "Fibrinogen and factor XIII: newly recognized roles in venous thrombus formation and composition," *Curr Opin Hematol*, vol. 25, n. 5, pp. 358-364, 2018.

[4] Narwal A, Whyte CS, Mutch NJ, "Location, location, location: Fibrin, cells, and fibrinolytic factors in thrombi," *Front Cardiovasc Med*, 2023; 9:1070502. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1070502

[5] Krywanczyk AR, Tan CD, Rodriguez ER. *Histologic and Immunohistochemical Features of Antemortem Thrombus Compared to Postmortem Clot: Updating the Definition of Lines of Zahn.* Arch Pathol Lab Med. 2023 Nov;147(11):1241–1250. DOI: 10.5858/arpa.2022-0147-OA

[6] B. G. M. B. S. L. A. Altucci L, "Trombosi e rischio trombotico," in *Patologia generale - Funzioni differenziate di organi e sistemi*, Idelson-Gnocchi, 2019, pp. 196-208.

[7] M. D. B. R. L. M. G. A. I. T. V. N. C. W. J. L. R. Peshkova AD, "Reduced Contraction of Blood Clots in Venous Thromboembolism Is a Potential Thrombogenic and Embologenic Mechanism," *TH Open*, vol. 2, n. 1, pp. e104-e115, 2018.

[8] Morrison L, Smoody B, Woltjer R, Hinds MT, Loftis JM, Wyatt CW, Nguyen KP. Ferumoxytol-Enhanced MRI Assessment of Venous Thrombus Resolution and Macrophage Content in a Murine Deep Vein Thrombosis Model.Thrombosis Research. 2024 Aug;240:109063. DOI: 10.1016/j.thromres.2024.109063

[9] Kumar V. et al., *Le basi patologiche delle malattie*, Edra, 2022.

[10] Ceruti S., "Manuali di Medicina Intensiva," 2015. [Online]. Available: manualidimedicina.blogspot.com. [Consultato il giorno 6 agosto 2025].

[11] Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. *Virchow Triad*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/

[12] Schulman S, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Kapanadze D. The Basic Principles of Pathophysiology of Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11447. DOI: 10.3390/ijms252111447

[13] J. Zhao, L. Liu, Y. Zhang et al., «Bridging inflammation and venous thrombosis: the NLRP3 inflammasome connection», *Front Cardiovasc Med*, vol. 12, 2025. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1584745.

[14] Peracaula M, Cabrera-Bellver D, Palomo M, Escolar G. Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology of Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Coagulation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):4441. DOI: 10.3390/biomedicines12091936

[15] Lutsey PL, Zakai NA. *Epidemiology and prevention of venous thromboembolism.* Nat Rev Cardiol. 2023 Apr;20(4):248–262. DOI: 10.1038/s41569-022-00787-6

[16] Gil C, Jimenez D, Ageno W, et al. Venous thromboembolism in the era of machine learning: new challenges and opportunities. *Thromb Res.* 2024;233:106–114.
DOI: 10.1016/j.thromres.2024.109121

[17] Di Fazio N, Del Nonno F, d'Amati G, et al. State-of-Art in the Age Determination of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2397.
DOI: 10.3390/diagnostics11122397

[18] Porembskaya O, Sviridov D, Tyurina Y, et al. Pulmonary Artery Thrombosis: A Diagnosis That Strives for Its Independence. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5086. DOI: 10.3390/ijms21145086

[19] Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2020;4(22):4693–4738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830

[20] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Venous Thromboembolism in Adults: Diagnosis and Management*. In: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK611959/

[21] Colling ME, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res*. 2021;128(12):2017-2040. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318225

[22] Ma M, Wang Y, Liu H, et al. Early diagnosis for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of diagnostic methods. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(28):e37434.
DOI: 10.1097/MD.0000000000034352

[23] Silver MJ, Rodriguez RM, Nelson K, et al. Histopathologic analysis of extracted thrombi from deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Mechanisms and timing. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021.

[24] Mabrouk B, Haggui A, Chouchen D, et al. Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment. *La Tunisie Médicale*. 2014;92(7):435–447.

[25] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

[26] Baranga L, Aldea DS, Nistor I, Grigorescu OD, Coman IM. *In situ pulmonary arterial thrombosis: a literature review and insight for clinical practice.* AJR Am J Roentgenol. 2023;220(6):625–634. DOI: 10.2214/AJR.23.28996

[27] Singh S et al., "Recent Pathophysiological Insights Are Advancing the Understanding of Venous Thrombus Aging," *JACC Basic Transl Sci*, 2025;10(1):56–71. DOI: 10.1016/j.jacbts.2024.12.004

[28] Simonneau G et al., "The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Eur Respir Rev*, 2017.

[29] Joseph Loscalzo, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill, 2022.

[30] Rossi F. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*. Edizioni Minerva Medica, 2023.

[31] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed 2023*. Roma: AIFA, Settembre 2024. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2594020/AIFA_Rapporto%20OsMed_2023.pdf

[32] Oleksiuk-Bójko M, Lisowska A. Venous thromboembolism: Why is it still a significant health problem? *Adv Med Sci.* 2023;68(1):10-20. DOI:10.1016/J.ADVMS.2022.10.002

[33] Bonasoni MP, Muciaccia B, Pelligra CB, Goldoni M, Cecchi R. Third trimester intrauterine fetal death: proposal for the assessment of the chronology of umbilical cord and placental thrombosis. *Int J Legal Med.* 2022;136(3):705-711. DOI:10.1007/s00414-022-02784-3

[34] Irninger W. Histologische altersbestimmung von thrombosen und embolien. *Virchows Arch für Pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* 1963;336(3):220-237.

[35] Fineschi V, Turillazzi E, Neri M, Pomara C, Riezzo I. Histological age determination of venous thrombosis: A neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Int.* 2009;186(1-3):22-28. DOI:10.1016/j.forsciint.2009.01.006

[36] Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Time-dependent appearance of intrathrombus neutrophils and macrophages in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Int J Legal Med.* 2009;123(3):235-240. DOI:10.1007/s00414-009-0324-0

[37] Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Time-dependent organic changes of intravenous thrombi in stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Forensic Sci Int.* 2010;195(1-3):143-147. DOI:10.1016/j.forsciint.2009.12.008

[38] Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Immunohistochemical detection of MMP-2 and MMP-9 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 2010;124(5):439-444. DOI:10.1007/s00414-010-0484-y

[39] Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Fukunaga T. Pulmonary thromboembolism: Overview and update from medicolegal aspects. *Leg Med.* 2008;10(2):57-71. DOI:10.1016/j.legalmed.2007.09.003

[40] Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, et al. Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. *Forensic Sci Int.* 2007;173(2-3):127-134. DOI:10.1016/S0379-0738(07)00395-9

[41] Leu AJ, Leu HJ. Spezielle probleme bei der histologische alterbestimmung von thromben und emboli. *Pathologe.*1989;10:89-92.

[42] Hendley SA, Dimov A, Bhargava A, et al. Assessment of histological characteristics, imaging markers, and rt-PA susceptibility of ex vivo venous thrombi. *Sci Rep.* 2021;11(1):20307. DOI:10.1038/s41598-021-02030-7

Ringraziamenti

Vorrei innanzitutto ringraziare con profonda stima la Prof.ssa Cecchi, che, con la sua guida attenta, mi ha insegnato che non sempre la strada più veloce è la più gratificante: l'impegno costante e il lavoro paziente sanno ripagare molto di più, regalando una soddisfazione autentica.

Alla Dott.ssa Bonasoni rivolgo la mia sincera gratitudine per il tempo prezioso e la grande disponibilità che mi ha dedicato. La sua vicinanza e i suoi suggerimenti hanno reso questo percorso più sereno e arricchente.

Desidero ringraziare di cuore tutti gli strutturati, gli specializzandi e i tecnici dell'Istituto di Medicina Legale di Modena, per la calorosa accoglienza e la capacità di regalarmi un sorriso anche nei momenti più difficili.

Un ringraziamento speciale all'Accademia Militare di Modena e a tutti gli Ufficiali e i Sottufficiali che ho incontrato lungo questo cammino: grazie al loro esempio e ai loro insegnamenti ho potuto crescere, affrontare le sfide con determinazione e dare sempre il meglio di me.

Sono profondamente grata ai miei genitori per l'affetto e il sostegno che non mi hanno mai fatto mancare, così come alla mia famiglia e agli amici, che hanno sempre creduto in me.