

Capacità fibrinolitica del plasma e suscettibilità della fibrina all'azione della plasmina nella fisiopatologia dell'embolia polmonare

La persistente ostruzione tromboembolica dei vasi arteriosi polmonari dopo embolia polmonare (EP) può condurre allo sviluppo di ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (IPCT). I meccanismi che determinano l'incompleta risoluzione dei tromboemboli polmonari dopo un episodio di EP acuta non sono stati del tutto chiariti. In particolare, studi sul sistema fibrinolitico hanno fornito risultati non conclusivi. Il letto vascolare polmonare possiede normalmente un elevato potenziale fibrinolitico. Questo dato è in accordo con l'osservazione che, nella maggior parte dei pazienti, si assiste ad una completa risoluzione dell'EP acuta con sostanziale mantenimento dell'integrità vascolare; tuttavia, al contrario di quanto ci si potrebbe attendere, nessuna alterazione del sistema fibrinolitico o dell'endotelio polmonare è stata riscontrata nei pazienti che sviluppano IPCT. Sebbene non vi sia alcuno sbilanciamento nella sintesi di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) da parte delle cellule endoteliali dei polmoni di pazienti con IPCT, vi sono evidenze di un'aumentata espressione di PAI-1 e fattore VIII sulla superficie dei vasi sede dei tromboemboli polmonari irrisolti. Queste potenti proteine procoagulanti potrebbero favorire la trombosi in situ e quindi la persistenza dei trombi, contribuendo così alla progressione della malattia. Inoltre, dati sul sistema fibrinolitico nei pazienti con EP non complicata da ipertensione polmonare sono scarsi, perché la maggior parte degli studi è stata condotta, utilizzando metodi diversi, in pazienti con tromboembolismo venoso e non specificatamente con EP.

Un recente studio di Morris e coll., condotto su un gruppo di 10 pazienti con IPCT e su un gruppo di 10 soggetti di controllo sani, suggerisce che la causa dell'incompleta risoluzione dei tromboemboli polmonari sia da ricercare in una intrinseca resistenza della fibrina di questi pazienti alla lisi mediata dalla plasmina, indipendentemente da anomalie del sistema fibrinolitico di per sé. Questa resistenza alla lisi potrebbe essere dovuta ad alterazioni nella struttura del fibrinogeno/fibrina tali da compromettere l'accesso della plasmina ai siti di clivaggio sulla fibrina.

In particolare, è stato osservato che risulta ritardato, rispetto al gruppo di controllo, soprattutto il rilascio dei frammenti N-terminali della catena β della fibrina, che sono in grado di promuovere processi, quali la segnalazione e migrazione cellulare e l'angiogenesi, potenzialmente implicati nella progressione da EP acuta a IPCT. Tuttavia non è noto se questa costituisca una caratteristica propria dei pazienti con IPCT oppure sia presente anche nei pazienti con EP che non hanno sviluppato ipertensione polmonare.

Scopo dello studio

Scopo dello studio è quello di valutare in un gruppo di pazienti con EP senza ipertensione polmonare e in un gruppo di soggetti di controllo sani: 1) la resistenza della fibrina alla lisi ad opera della plasmina in un sistema standardizzato; 2) il tempo di lisi del coagulo; 3) i principali componenti plasmatici del sistema fibrinolitico endogeno.

Materiali e metodi

Saranno arruolati nello studio 40 pazienti con un primo episodio oggettivamente documentato di EP non complicata da ipertensione polmonare afferiti al Centro di Riferimento Regionale per la Trombosi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze. Come gruppo di controllo saranno reclutati 30 soggetti clinicamente sani, comparabili per età e sesso, con anamnesi negativa per eventi tromboembolici venosi e/o arteriosi e assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici e/o anticoagulanti. Tutti i pazienti ed i controlli saranno sottoposti a prelievo di sangue venoso. I pazienti saranno studiati a distanza di almeno un anno dall'episodio di EP e dopo almeno un mese dalla sospensione della terapia anticoagulante orale. Sui campioni di sangue venoso ottenuti verranno valutati: 1) la degradazione nel tempo a 1, 2, 3, 4 e 6 ore di coaguli di fibrina ottenuti purificando il fibrinogeno e incubandolo con trombina; 2) il sistema fibrinolitico endogeno mediante test globali su plasma, quali il tempo di lisi del coagulo (CLT) ed il tempo di lisi delle euglobuline (ELT); 3) i principali componenti plasmatici del sistema fibrinolitico: il t-PA, il

plasminogeno, il PAI-1, l'alfa-2-antiplasmina, l'inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina (TAFI), il fibrinogeno e il fattore XIII.