

Mensile - Sped. Abb. Post. - 45% art. 2, comma 209, Legge 662/96 - Filiale di Pavia. Il mittente chiede la restituzione dei fascicoli non consegnati impegnandosi a pagare le tasse dovute

haematologica

Journal of Hem



ISSN 1592-8721
educational edition

Volume 88
Supplement no. 7
April 2003

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy



**II° CORSO EDUCAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI**

**La Trombosi Venosa Profonda:
Presente e Futuro**

Caserta, 11 Aprile 2003

**Guest Editors
R. Torella, A. Niglio**



editorial board

editor-in-chief

Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors

Carlo Brugnara (Boston), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebutta (Milano), Gilles Salles (Lyon),
Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

scientific societies committee

Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Campobasso, Italian Society of Hemostasis and Thrombosis), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

consulting editors

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Batlle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccardo (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro), Neal S. Young (Bethesda)

editorial office

Luca Arcaini, Gaetano Bergamaschi, Luca Malcovati, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner

official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)
SIE (Italian Society of Hematology)
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)
SISSET (Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascarì; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.

Editing: Mikimos - Medical Editions via gen. C.A. Dalla Chiesa 22, Voghera, Italy

Printing: Tipografia PI-ME via Vigentina 136, Pavia, Italy

Printed in January 2003

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

information for authors, readers and subscribers

Haematologica (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

Papers should be submitted online: <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal considers also papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages (office@haematologica.org). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters. Manuscripts should be prepared according to the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Preprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica is published in two printed editions: International (worldwide except Spain, Portugal and Latin Americas) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin Americas). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2003 are as following:

	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
Print edition and full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail office@haematologica.org). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: doyma@doyma.es).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: mikimos@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana.
Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali

Haematologica (ISSN 1592-8721) is an educational journal of hematology that publishes several items, including educational material from scientific meetings and meeting abstracts. The reader is advised that these items are peer reviewed by the meeting organizers and not by the journal's editorial staff. Accordingly, the guest editors and scientific committees concerned are entirely responsible for the quality of peer review. Although Haematologica (ISSN 1592-8721) is primarily an online journal, educational material from scientific meetings and meeting abstracts may also appear in print supplements.

**La Trombosi Venosa Profonda:
Presente e Futuro****Caserta, 11 Aprile 2003****Guest Editors
R. Torella, A. Niglio****SESSIONE I – EPIDEMIOLOGIA E CAUSE PREDISPONENTI***Moderatori: G. de Gaetano, F. Violi*

L'ipercoagulabilità gravidica e puerperale <i>R. Abbate, M. Lenti, C. Fatini, A. Gazzini, I. Lapini, S. Fedi</i>	1
L'ipercoagulabilità in corso di sepsi <i>B. Di Micco, P. Di Micco</i>	3
Il tromboembolismo venoso in età pediatrica <i>P. Simioni, D. Tormene, A. Pagnan</i>	6

SESSIONE II – DIAGNOSTICA DI LABORATORIO*Moderatori: M. Cattaneo, G. Valentini*

Valutazione dei fattori di rischio del tromboembolismo venoso <i>M. Margaglione, E. Grandone</i>	9
La diagnosi di tromboembolia venosa (ruolo del D-dimero) ed il monitoraggio della terapia <i>C. Legnani</i>	11
Le sindromi da anticorpi antifosfolipidi <i>A. Tripodi</i>	13

SESSIONE III – DIAGNOSTICA STRUMENTALE*Moderatori: P.L. Antignani, P. Prandoni*

Inquadramento clinico-diagnostico delle trombosi venose profonde degli arti inferiori <i>M. Amitrano, M. Izzo, P. Zamboni</i>	15
Inquadramento clinico diagnostico delle trombosi venose profonde degli arti superiori <i>A. Niglio, R. Torella, T. Izzo, G. Viggiano, P. Di Micco</i>	17
La diagnosi di embolia polmonare <i>R. Landolfi</i>	19

SESSIONE IV – PROFILASSI E TERAPIA*Moderatori: S. Coccheri, G. Di Minno*

Profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso nei pazienti a rischio <i>D. Prisco, M. Falciani, A. Rogolino, L. Mencarini, L. Rossi</i>	19
Terapia acuta e cronica del tromboembolismo venoso <i>G.G. Nenci</i>	27
Profilassi e terapia della trombosi nel paziente oncologico <i>A. Falanga</i>	29
Rischio residuo e problematiche ancora aperte del tromboembolismo venoso <i>M.B. Donati, N. Maugeri</i>	33

L'ipercoagulabilità gravidica e puerperale

ROSANNA ABBATE, MERI LENTI, CINZIA FATINI, ALESSANDRA GAZZINI, ILARIA LAPINI, SANDRA FEDI

Dipartimento Area Critica Medico-Chirurgica, Sezione Clinica Medica Generale e Cliniche Specialistiche, Centro Trombosi, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi, Firenze

La gravidanza è caratterizzata da uno stato fisiologico di ipercoagulabilità che, se da un lato riveste un ruolo protettivo verso le emorragie che si possono verificare durante l'intero periodo gestazionale, al momento del parto o durante il periodo puerperale, è dall'altro una delle principali cause degli eventi tromboembolici che possono presentarsi in questo periodo durante il quale il rischio aumenta di 5 volte e una delle complicanze, l'embolia polmonare, rappresenta la principale causa di morte nel periodo gravidico e puerperale.

Nel corso della gravidanza il processo emostatico subisce notevoli variazioni che portano ad un incremento variabile dal 20 al 200% dei livelli di fibrinogeno e dei fattori II, VII, VIII, X e XII e dell'antigene del fattore von Willebrand (FvW), mentre la concentrazione dei fattori V e IX rimane invariata: in particolare, l'aumento dell'attività del FVII può essere secondario alla liberazione di fattori trombogeni della placenta, assai ricca di fattore tissutale, con possibile formazione di trombina attraverso la via estrinseca.¹ I livelli plasmatici di tutti questi fattori tendono a tornare ai valori normali entro tre mesi dal parto.²

I livelli degli anticoagulanti fisiologici quali il *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) e il cofattore eparinico II aumentano sensibilmente, mentre rimangono inalterati quelli dell'antitrombina (AT) e della proteina C (PC). Riguardo al comportamento della Proteina C la letteratura non è del tutto concorde, infatti accanto a studi che non rilevano variazioni in gravidanza,³ altri mostrano un incremento nel II° e III° trimestre⁴ attribuibile, probabilmente, ad una più alta disponibilità di trombomodulina (TM) a livello placentare. All'aumento della frazione antigenica non corrispondono tuttavia significative modificazioni dei livelli di attività che sembra invece lievemente aumentata nel puerperio.

La presenza di una resistenza alla proteina C attivata transitoria, in assenza di mutazione V Leiden, è stata evidenziata nel 60% delle donne durante il II° e III° trimestre di gravidanza, mentre non si verificano sostanziali modificazioni nel corso del I° trimestre e già durante il puerperio si assiste ad un ritorno ai valori basali.³ A questo fenomeno transitorio contribuiscono meccanismi diversi che sono influenzati da variazioni di fattori della

fase coagulativa e anche dalla fisiologica diminuzione della PS. Infatti questo inibitore, cofattore della PC, diminuisce già a partire dal I° trimestre di gravidanza¹ raggiungendo anche valori del 40-50% al di sotto di quelli basali e ancora 8 settimane dopo il parto il 15% delle puerpere presenta bassi livelli di PS.

In gravidanza il numero di piastrine rimane pressoché invariato tranne che al termine del periodo gestazionale in cui si verifica una lieve riduzione mentre la reattività aumenta sensibilmente nel corso del II° e III° trimestre.¹

La concentrazione plasmatica dei markers di attivazione della coagulazione, quali il fibrinopeptide A,⁵ il frammento 1+2 della protrombina (F1+2)⁶ ed i complessi trombina-antitrombina (TAT)⁷ risulta significativamente aumentata già al primo trimestre di gravidanza e anche la concentrazione plasmatica del D-Dimero (D-D) aumenta progressivamente con il progredire della gravidanza fisiologica.⁸

Rilevanti sono le modificazioni che si realizzano durante la gravidanza a carico dell'attività fibrinolitica che globalmente diminuisce: è stato dimostrato infatti un incremento della concentrazione dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1) che aumenta di circa 3 volte la propria concentrazione plasmatica, per diminuire di circa il 50% già un'ora dopo il parto e di quella del PAI-2, che tende gradualmente ad aumentare durante l'intero periodo gestazionale per raggiungere la concentrazione massima al termine della gravidanza con livelli che permangono elevati per alcuni giorni dopo il parto a causa dei residui di placenta che rimangono attaccati alla parete uterina.⁹ Alle variazioni degli inibitori della fibrinolisi non si associano variazioni dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e del plasminogeno determinando così la diminuzione dell'attività del sistema fibrinolitico caratteristica della gravidanza.

L'ipercoagulabilità gravidica può sovrapporsi ed amplificare una condizione di trombofilia preesistente alla gravidanza per la presenza di trombofilie ereditarie causate da mutazioni a carico di geni codificanti proteine implicate nel processo coagulativo.

La mutazione Leiden del fattore V è presente in forma eterozigote nel 5-9% della popolazione caucasica ed è stata rilevata in circa il 40% (11-78%) delle gestanti che hanno sviluppato eventi tromboembolici.¹⁰

Anche il polimorfismo G20210A del gene della protrombina, la cui frequenza tra la popolazione caucasica generale è del 2-3%, sembra essere responsabile del 17% degli eventi tromboembolici in gravidanza.¹¹

Corrispondenza: Rosanna Abbate, Dipartimento Area Critica Medico-Chirurgica, Sezione Clinica Medica Generale e Cliniche Specialistiche, Centro Trombosi, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi, 50110 Firenze.

Le trombofilie ereditarie con una prevalenza tra la popolazione generale dell'1%, quali quelle dovute a deficit di antitrombina (AT), proteina C (PC) e proteina S (PS), possono essere causa di complicazioni tromboemboliche in gravidanza.

La condizione di trombofilia ereditaria, che aumenta il rischio di trombofilia venosa in gravidanza, può avere un ruolo nel realizzarsi della gravidanza patologica (morte intrauterina, aborti ricorrenti, preeclampsia, ritardo di crescita intrauterina e rottura di placenta). In particolare sono molti gli studi condotti negli ultimi cinque anni che hanno messo in evidenza l'associazione tra gravidanze patologiche e mutazione V Leiden anche se i criteri di inclusione non omogenei, rendono difficile il confronto fra i risultati ottenuti. In alcuni studi è stata trovata una correlazione tra polimorfismo G20210A e ritardo di crescita intrauterina e preeclampsia ma questi risultati non sono stati confermati da studi più ampi.¹²⁻¹⁵

Negli ultimi anni è stato ben documentato il ruolo di fattore di rischio trombotico dell' iperomocisteinemia che, attraverso meccanismi diversi, può indurre uno stato protrombotico. Risultati di vari studi suggeriscono che le forme medie e moderate di iperomocisteinemia associate con l'omozigosi per la variante termolabile C677T del gene codificante l'enzima metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) sembrano essere correlate a complicanze gravidiche quali: preeclampsia, morte fetale, grave ritardo di crescita intrauterino e *abruptio placentae*.^{13,14} Una meta-analisi di dieci studi caso-controllo riporta una associazione tra iperomocisteinemia, mutazione C677T MTHFR e perdite fetali ricorrenti prima delle 16 settimane.¹⁶

In conclusione lo stato di gravidanza ed il puerperio sono condizioni che, seppur fisiologiche, si associano a variazioni del sistema emostatico che hanno un ruolo nel determinare il rischio trombotico.

Le condizioni di trombofilia congenita o acquisita possono essere correlate non solo ad eventi tromboembolici nel corso della gravidanza e del puerperio ma anche a gravidanze patologiche.

Bibliografia

1. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176-82.
2. Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, Kittl EM, et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without Factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999; 82:1232-6
3. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC Resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81: 527-31.
4. Bremme K, Östlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blombäck M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992; 80:132-7.
5. Pinto S, Abbate R, Rostagno C, Bruni V, Rosati DD, Neri Serneri GG. Increased thrombin generation in normal pregnancy. *Acta Europaea Fertilitatis* 1988; 19:263-7.
6. Comeglio P, Fedi S, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Chiarantini E, Prisco D, et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res* 1996; 84:199-202.
7. de Boer K, Ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 95-100.
8. Francalanci I, Comeglio P, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-Dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78:399-405.
9. Kruithof EKO, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood* 1995; 86:4007-24.
10. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med* 2001; 6:3-14.
11. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374-80.
12. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
13. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Hock Toh C. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001;97:753-9.
14. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
15. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96:45-9.
16. Nelen WLD, Blom HJ, Steegers EAP, den Heijer M, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.

L'ipercoagulabilità in corso di sepsi

B. Di Micco,* P. Di Micco^o

*Biochimica Clinica, Università del Sannio, Benevento; ^oMedicina Interna, Seconda Università di Napoli

L'ipercoagulabilità in corso di sepsi crea una condizione patologica, corrispondente ad una sindrome da defibrinazione, caratterizzata essenzialmente da ridotta concentrazione di fibrinogeno, e generata da abnorme attivazione della coagulazione; essa è chiamata comunemente coagulopatia da consumo oppure coagulazione intravascolare disseminata (DIC). Tale condizione patologica si esprime sul piano clinico sia con emorragie, sia con particolari manifestazioni trombotiche, rappresentate da abbondanti depositi di fibrina che intasano la microcircolazione di molti organi e che, come ogni intasamento del circolo, per ischemia e necrosi, causano una severa insufficienza d'organo; questa è la base del crollo dell'organismo umano. Gli organi più compromessi sono fegato, polmone, cuore, cervello, rene. L'abnorme attivazione della coagulazione è operata da molecole provenienti da germi gram-negativi, delle quali la più importante è l'endotossina, detta anche lipopolisaccaride (LPS).

Storia

Le prime descrizioni di tali condizioni patologiche risalgono agli anni 50-60 del 1900. In tali anni fu notato, in Ambienti Ostetrici, che l'irruzione di *tromboplastina* nella circolazione materna era seguita da emorragie profuse, ipofibrinogenemia e trombocitopenia. Lo studio approfondito della coagulopatia in corso di sepsi, negli ultimi anni, ha arricchito di conoscenze la patogenesi di tale patologia.

Le cause

Tra le cause di ipercoagulabilità in corso di sepsi distinguiamo: a) cause batteriche, e b) cause dell'Organismo Ospite.

Cause batteriche: struttura e molecole batteriche

La membrana più esterna dei batteri gram-negativi è un bistrato lipidico che contiene fosfolipidi nel foglietto più interno e lipopolisaccaridi nel foglietto più esterno.^{1,2} Incastrate in questa membrana vi sono anche diverse classi di porine, che controllano la permeabilità cellulare, formando canali che attraversano la membrana.^{1,2} Non solo LPS ma anche le porine hanno ruolo

nella genesi della DIC. Possiamo, infatti, distinguere, tra le tante molecole coinvolte in tale patologia, una molecola capace di avviare il processo patologico, LPS, e molecole che estendono o amplificano il fenomeno, sia batteriche (porine), sia dell'organismo ospite (trombina, *tumor necrosis factor*, TNF, interleuchina 1, ed altre).

Cause dell'organismo ospite

Le cause dell'organismo ospite consistono nella sua risposta non adeguata all'aggressione batterica. Possiamo riassumere nel seguente modo la reazione dell'organismo: A) enorme produzione di trombina; B) insufficiente risposta degli anticoagulanti fisiologici; C) insufficiente azione del sistema fibrinolitico.

A) Enorme produzione di trombina

Alla invasione di microbi e tossine l'organismo umano reagisce soprattutto con il sistema immunitario, ma può reagire anche con il sistema degli anticoagulanti e con il sistema fibrinolitico, quando è attaccato da germi gram-negativi, a volte anche gram-positivi. La molecola del batterio che avvia l'evento patologico è, come già detto, LPS; questa è capace di far esporre il fattore tissutale o fattore coagulativo III (TF) al monocito,^{3,4} appena essa lo contatta; tale fattore attiva a sua volta il fattore coagulativo VII, formando il complesso TF-VIIa, che iperattiva il fattore coagulativo Xa, costituente la protrombinasi, con la possibilità di produrre enormi quantità di trombina. L'avvio all'ipercoagulabilità parte quindi dalla via estrinseca, di cui inibitore specifico è Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). LPS induce anche il monocito a liberare citochine, tra cui il TNF e l'IL-1: è la *Protein Binding Lipopolisaccaride* (LBP) che, legando il lipopolisaccaride al CD14 del monocito, induce tale liberazione.⁵⁻⁹ E' acquisito che l'iniezione sperimentale in conigli e soggetti normali di TNF produce un'attivazione della coagulazione. L'azione attivante la coagulazione del TNF si realizza, però, attraverso le cellule endoteliali, che intervengono con le azioni procoagulanti seguenti: 1) aumento della produzione di TF; 2) inibizione dell'esposizione della trombomodulina (la proteina C non verrà attivata); 3) aumento della secrezione di inibitore dell'attivatore tissutale di plasminogeno (PAI-1) con conseguente riduzione della fibrinolisi. Pertanto, l'azione delle cellule endoteliali accresce la produzione e la potenzialità della trombina. La IL-1, inoltre, opera in modo analogo al TNF sulle cellule endoteliali, inducendole a liberare molecole procoagulanti e

Corrispondenza: Biagio Di Micco, Biochimica Clinica, Università del Sannio, 82100 Benevento.

antifibrinolitiche: la trombina, anche qui, è ulteriormente potenziata.

Tale meccanismo biochimico iniziale viene, poi, amplificato dalla nefasta moltiplicazione dell'azione della trombina, dalla relativa riduzione della fibrinolisi ad opera del PAI-1 e dalla ridotta azione degli anticoagulanti fisiologici (proteina C, proteina S, AT III).

La trombina, da sé, è capace di moltiplicare le sue potenzialità: essa si lega alla fibrina per difendersi dalla AT III; ma, quando la fibrinolisi ha eliminato la fibrina, la trombina ritorna attiva ed in grande quantità; inoltre essa attiva i fattori V, VIII, VII, XI che aumenteranno a loro volta, dopo l'attivazione, la produzione di trombina. La trombina fa aderire neutrofili e monociti all'endotelio, ma questi liberano i loro granuli che iperattivano la coagulazione, perché con le loro proteasi distruggono i fattori coagulativi adesivi all'endotelio. La potenza della trombina è ancora cresciuta!

Come si comporta, poi, il sistema della difesa? L'organismo umano reagisce ai microbi con la formazione degli anticorpi (risposta tardiva); ma, esso, prima che formi anticorpi, si difende con la opsonizzazione (risposta precoce), grazie alla quale, un microbo può essere fagocitato da macrofagi e neutrofili. Per essere fagocitato il batterio deve, però, essere ricoperto dalla frazione C3 del sistema del complemento e proteina C reattiva, che sono però scarsamente sintetizzati dal fegato affetto dalla insufficienza d'organo. Possibilità di difesa sono anche la copolazione del TNF e CD14, che possono divenire solubili, rendendo innocuo il TNF. L'organismo ha altre possibilità di difesa nel sistema degli anticoagulanti e nel sistema fibrinolitico, come già sottolineato in precedenza.

L'insufficienza degli anticoagulanti

La Proteina C non è sufficientemente attivata per deficit di trombotomodulina, come detto sopra. La scarsa quantità attivata comunque viene consumata nella estesa iperattivazione della coagulazione. Ma il grave deficit è anzitutto da addebitare alla insufficienza d'organo (fegato), che si viene a creare in tale patologia. Anche la AT III, inibitrice della trombina, sarà insufficiente nella sua azione, perché, alla riduzione creata dal suo consumo, c'è da aggiungere la sua ridotta elaborazione. Il TFPI, inibitore specifico della via estrinseca, secreto da cellule endoteliali e piastrine, che in presenza di Xa costituisce il complesso quaternario TF-VIIa-Xa-TFPI che rende inattivi VII e X, quando riduce del solo 20% il suo tasso nel coniglio già induce una DIC in presenza di poco TF; nell'animale più provvisto di TFPI la DIC, invece, non avviene: in tale patologia, creata da sepsi da gram-negativi, anche il TFPI si consuma e non coopera per l'anticoagulazione.

L'insufficienza della fibrinolisi

Nella liberazione dall'endotelio di t-PA e PAI-1 prevale, per quantità, il PAI-1, per cui la fibrinolisi è ridotta. Inoltre, l'alfa-2-antiplasmina è fisiologicamente di bassa concentrazione, non sufficiente perciò a frenare la superiore formazione di plasmina: la fibrina, dunque non viene rimossa e moltiplica i suoi danni.

Conclusioni

E' così che l'organismo umano comincia a soccombere e ad avviarsi verso lo shock settico. La bilancia emostatica, ora, è calata in favore della ipercoagulabilità e la fibrina che intasa la microcircolazione degli organi resta lì a danneggiare, per ischemia e necrosi, gli organi e l'organismo. Per tale intasamento di fibrina si realizza il cosiddetto danno d'organo: il cervello, il rene, il polmone, il fegato, il cuore non avranno più la loro funzione; il fegato ed il rene non libereranno più l'organismo da NH₃; il fegato non riformerà i fattori coagulativi consumati, rendendo possibile l'emorragia.

E' stato segnalato che altre molecole della membrana batterica, oltre a LPS, possono contribuire alla creazione della DIC:¹⁰ Di Micco *et al.*, hanno pubblicato i risultati ottenuti dalle porine di salmonelle, cimentate con trombina; esse sono procoagulanti perché iperattivano la trombina, come dimostrano il test al Chromozym ed anche i test funzionali.¹¹ Noi sosteniamo l'idea che c'è da valutare non solo l'enorme quantità di trombina prodotta, ma anche l'incremento dell'attività della trombina operata dalle porine batteriche dei gram-negativi.

La DIC sfocia molto spesso nello shock settico e nella morte, e le morti sono tante: uno studio epidemiologico del 1998 segnalava nel solo Stato di New York 50.000 morti per DIC e shock settico. Robert S. Munford riferisce che, negli Stati Uniti, la sepsi da gram-negativi è oggi responsabile di oltre un milione di morti l'anno.¹² Nuovi sforzi devono essere quindi compiuti nella ricerca di nuove strategie terapeutiche per combattere l'ipercoagulabilità in corso di sepsi. Risultati definitivi sono infatti attesi dagli studi che hanno testato nella sepsi, allo scopo di combattere lo stato di ipercoagulabilità e la DIC, la proteina C e il TFPI.^{13,14}

E' proprio vero che la Natura ci ha resi più capaci di vincere un'emorragia e meno capaci di vincere una trombosi; l'evoluzione, certo, ha cominciato più tardi, rispetto all'emorragia, ad elaborare le molecole per la difesa dalla trombosi, perché agli inizi della vita dell'uomo, non si arrivava alla vecchiaia. Bisogna allora capire di più, continuare e incrementare la ricerca perché, l'ammalato, affetto da infezione da gram-negativi, non perda la partita, e non la perda neanche la Medicina.

Bibliografia

1. Pier GB. Molecular mechanisms of bacterial pathogenesis. In: Fauci AS et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 1998. p. 852-6.
2. Vaari M. Lipopolysaccharide and permeability of the bacterial outer membrane. In: Brade et al., eds. *Endotoxin in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 31-8.
3. Baker WF. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinician's point of view. *Semin Thromb Hemostasis* 1989;15:1-57.
4. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4533.
5. Edwards RL, Rickles FR. Macrophage procoagulants. *Prog Hemost Thromb* 1984;7:183-209.
6. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991;88:1747-54.
7. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975-9.
8. Goudemand J, Lovi V, Tournays A. Les syndromes de defibrination. In: J Sampol D' Arnoux, B Boutiere: *Manuel d' hemo-stase*. Paris, Elsevier, 1995;409-26.
9. van der Poll T, Jansen J, van Leenen D, von der Mohlen M, Levi M, ten Cate H, et al. Release of soluble receptors for tumor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 1993;168:955-60
10. Madoff LC, Kasper DL. Introduction to infectious disease: host- parasite interaction. In: Fauci AS et al. editors. *Harrison' s Principles of Internal Medicine*. New York, Mc Graw-Hill; 1998. p. 749-54.
11. Di Micco B, Metafora S, Colonna G, Carteni M, Ragone R, Macalello MA, et al. Porins from *Salmonella Typhimurium* accelerate human blood coagulation in vitro by selective stimulation of thrombin activity: implication in septic shock DIC pathogenesis. *Journal Endotoxin Research* 2001;7:211-7.
12. Munford RS. Sepsis e shock settico. In Fauci AS et al., eds. *Harrison' s Principles of Internal Medicine*. Milano, McGraw-Hill 1999;124:894-900.
13. Key NS, Ely EW. Coagulation inhibition for sepsis. *Curr Opin Hematol* 2002;9:416-21.
14. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; 16:167-77.

Il tromboembolismo venoso in età pediatrica

PAOLO SIMIONI, DANIELA TORMENE, ANTONIO PAGNAN

Clinica Medica II, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova

L'imaturità dell'emostasi nel bambino può essere considerata una condizione fisiologica che protegge il bambino stesso da eventi trombotici o emorragici. Gli eventi tromboembolici che infatti comunemente possono avvenire nell'adulto durante condizioni a rischio quali interventi chirurgici, ingessature o immobilizzazioni, raramente avvengono nel bambino posto nelle stesse condizioni, tanto che misure di profilassi anticoagulante raccomandate in tali situazioni per l'adulto non vengono a tutt'oggi utilizzate nel bambino. Nel bambino gli eventi tromboembolici sono generalmente secondari ad una patologia primaria o ad una terapia. L'allungamento della sopravvivenza di bambini con patologia cardiaca congenita o cancro ha infatti determinato un importante aumento della patologia tromboembolica nell'età pediatrica. Stime di incidenza di eventi tromboembolici in età pediatrica evidenziano una frequenza di tale fenomeno decisamente inferiore a quella dell'età adulta: 0,1% anno nell'adulto contro lo 0,07 per 10.000 nel bambino (Registro Canadese). Tale stima aumenta a 0,51 per 10.000 nati se viene considerato il solo periodo neonatale.^{1,2} Infatti i bambini al di sotto di un anno di età e gli adolescenti sembrano essere, da stime del Registro Canadese, le fasce a maggior rischio tromboembolico in età pediatrica.^{1,3} Come nell'adulto anche nel bambino i tre criteri essenziali che predispongono a trombosi sono il danno delle pareti del vaso, le alterazioni del flusso ed i disordini della coagulazione. Cateteri intravasali che danneggiano il vaso e alterano il flusso sanguigno, i globuli rossi naturalmente grandi e poco deformabili che aumentano la viscosità del sangue nel neonato, l'attivazione della coagulazione scatenata da infezioni, circolazione extracorporea, cateteri venosi centrali sono cause primarie di trombosi nel bambino. Mentre il 40% delle trombosi negli adulti sono idiopatiche solo l'1% dei neonati e il 5% dei bambini le sviluppano.^{1,3,4} Nei neonati gli eventi trombotici sono soprattutto legati alla prematurità, all'asfissia neonatale, alla presenza di cateteri intravasali e ad infezioni sistemiche. Nei bambini patologie importanti come malattie cardiache congenite, cancro, traumi e chirurgie maggiori, il lupus eritematoso sistemico (LES), malattie renali sono le principali cause di trombosi.^{1,5,6} Spesso i bambini presenta-

no associati più fattori di rischio per trombosi: dai dati del Registro Canadese emerge che l'84% ha due o più fattori di rischio per trombosi.⁷ Nel corso degli anni il miglioramento delle cure ha modificato le cause di trombosi in età pediatrica. Infatti mentre prima degli anni '70 gli shunts ventricoloatriali erano la prima causa di trombosi nel bambino insieme con le patologie cardiache congenite e le infezioni sistemiche, dagli anni '90 il cancro è divenuto una delle principali cause di trombosi nel bambino.

Un capitolo a parte nell'ambito del rischio trombotico spetta all'uso dei cateteri intravasali. Il loro utilizzo rappresenta a tutt'oggi il principale fattore di rischio per trombosi nel neonato e nel bambino. E' interessante vedere infatti come gli eventi trombotici venosi si localizzino nel sistema venoso degli arti superiori nell'80% dei neonati e nel 60% dei bambini contro il 2% degli adulti.^{7,8} La ragione di tale dato si trova proprio nell'utilizzo dei cateteri venosi. Alcuni studi sono stati condotti per valutare la trombogenicità legata al materiale di costruzione dei diversi cateteri e da alcuni emergerebbe una maggior trombogenicità legata ai cateteri di polietilene (70% contro il 20% dei cateteri in silicone e poliuretano). Tuttavia esistono dati discordanti a tale riguardo. Anche l'uso di cateteri eparinati non sembrerebbe proteggere da eventi trombotici soprattutto quando questi rimangono in sede per più di 24 ore.⁹ Diversi inoltre sono i trombi che possono complicare la presenza dei cateteri intravasali: trombi che occludono la punta del catetere impedendo l'infusione, trombi che avvolgono la parete del catetere senza interessare la parete del vaso e trombi che occludono il vaso stesso con interessamento della parete vasale. I segni clinici di trombosi legata al catetere venoso centrale includono gonfiore, dolore, gonfiore del volto, chilotorace, chiloepicardio, e sindrome della vena cava superiore. Spesso queste trombosi sono evidenziate casualmente tramite indagini radiologiche effettuate durante l'approccio diagnostico al bambino. La valenza clinica di queste trombosi asintomatiche sembrerebbe essere diversa dal significato della trombosi asintomatica dell'adulto. Una trombosi da catetere è spesso legata ad una infezione del catetere. Randolph e collaboratori hanno evidenziato come la profilassi con eparina non frazionata riduca non solo il rischio trombotico da catetere ma anche la colonizzazione batterica e probabilmente la batteriemia correlata al catetere.¹⁰ Inoltre una trombosi da catetere può associarsi ad embolia polmonare che spesso non viene riconosciuta perché i sintomi possono esse-

Corrispondenza: Paolo Simioni, Clinica Medica II, Azienda Ospedale-Università di Padova, 35100 Padova.

re mascherati dall'importante impegno cardiorespiratorio già presente nel bambino per una malattia primaria. Può aumentare il rischio di stroke in bambini con un importante shunt intracardiaco destro-sinistro e può esitare in sindromi post-tromboflebitiche con perdita di successivi accessi venosi importanti in bambini che necessitano di terapia infusiva, parenterale o siano destinati al trapianto d'organo. La reale incidenza di embolia polmonare da catetere venoso centrale è a tutt'oggi sconosciuta e i dati disponibili probabilmente la sotto stimano. Uno studio di Dollery riporta una mortalità per embolia polmonare correlata a catetere venoso del 12%.¹¹ Il rischio di sviluppare una trombosi da catetere sembra essere maggiore nei primi giorni dopo l'inserzione (per il danno vasale causato dall'inserzione stessa) e poi nella permanenza a lungo termine del catetere venoso centrale. Il posizionamento di un catetere venoso centrale sembra essere la principale causa di trombosi nei bambini con cancro, a differenza dell'adulto con cancro che sviluppa trombosi indipendentemente dalla presenza di cateteri venosi. L'incidenza di cancro nei bambini nel Nord America è di 1.31 per 10.000 bambini e l'80% è portatore di un catetere venoso centrale: pur non essendo disponibile l'esatta incidenza di trombosi da catetere venoso nei bambini con cancro, tutte le trombosi nei bambini con cancro sono direttamente correlate alla presenza di un catetere venoso centrale. Inoltre il 50% degli eventi trombotici da catetere venoso centrale riportati nel Registro Canadese sono occorsi in bambini con cancro.⁸ Uguali complicazioni avvengono per i cateteri inseriti, tramite la vena ombelicale, nella vena cava inferiore e per gli accessi percutanei utilizzati per l'emodialisi.

L'incidenza di eventi embolici nei bambini sembra accrescersi negli ultimi anni per la maggior sopravvivenza di bambini portatori di malattie un tempo letali. Studi autoptici retrospettivi hanno evidenziato un'incidenza di embolia polmonare nei bambini che varia dallo 0.05 al 4.2%. Uno studio prospettico riporta un'incidenza di 8.6 per 100.000 in bambini ospedalizzati con un'età compresa tra 1 mese e 18 anni.¹ Probabilmente tale incidenza è sottostimata per la difficoltà di porre il sospetto clinico di embolia polmonare in bambini già gravemente compromessi. A differenza dell'adulto, dove l'evento embolico è spesso una complicanza di una trombosi nel circolo venoso profondo degli arti inferiori, nei bambini l'embolia polmonare deriva da una trombosi del circolo venoso degli arti superiori o centrale. L'evento embolico può avvenire mentre il catetere è *in situ*, durante la rimozione del catetere o per la presenza di residui trombotici dopo la rimozione del catetere. Embolie polmonari possono inoltre avvenire durante la trombolisi di trombi dell'atrio destro da catetere venoso. Altre condizioni che possono essere causa di

embolia polmonare nei bambini, indipendentemente dalla presenza di cateteri venosi centrali, sono il cancro, il trapianto di midollo osseo, patologie cardiache congenite, bypass cardiaci e circolazione extracorporea traumi e chirurgie maggiori, sindrome nefrosica, leucemia, talassemia major, trapianto di fegato, sepsi, omocistinuria e shunts ventricoloatriali. Attualmente solo la frequenza di eventi tromboembolici correlati a cateteri venosi centrali può giustificare la realizzazione di programmi di profilassi anticoagulante. Per tutte le altre condizioni correlate a rischio tromboembolico sono necessari studi prospettici più ampi che dimostrino la necessità di profilassi o di diagnosi precoce.

Un altro importante capitolo nel trattare le trombosi nei bambini riguarda lo stroke e le trombosi dei seni venosi cerebrali.^{12,13} Il Registro Canadese degli stroke nei bambini ha identificato nelle patologie cardiache congenite e nella dissezione di arterie prossimali di largo calibro la principale causa di stroke in età pediatrica. Altre cause sono processi infettivi (meningiti), l'anemia a cellule falciformi, l'anemia sideropenica, le vasculiti, l'arterite di Takayasu, il Moya-moya, l'iperomocisteinemia, traumi o trattamenti radianti del capo.¹² Il seno sagittale è la localizzazione più frequente di trombosi per quanto riguarda i seni venosi cerebrali nei bambini e può causare infarti bilaterali che possono divenire emorragici. Nei neonati la prima causa di trombosi dei seni venosi è la disidratazione mentre l'anemia, le patologie cardiache congenite e processi infettivi del capo e del collo (come otiti, mastoiditi o sinusiti) lo sono nei bambini.¹³

Da quanto sopraddetto risulta chiaro come importanti fattori di rischio acquisiti rappresentino la causa principale di trombosi nell'età pediatrica. È importante valutare però il ruolo della trombofilia nel determinare un possibile aumento del rischio trombotico nei bambini. Da studi familiari condotti nel nostro Centro sembra emergere il dato che i familiari con difetto trombofilico al di sotto dei 15 anni di età abbiano un basso rischio trombotico tale da non indurre la ricerca del difetto nei bambini prima dell'età adolescenziale.^{14,15} Tuttavia è stato evidenziato come la presenza di difetti di antitrombina, proteina C e proteina S della mutazione del fattore V Leiden e, seppur in minor misura, della variante protrombinica 20210A possano sottendere ad eventi trombotici nei bambini. Tali difetti sembrano accrescere il rischio trombotico soprattutto nei neonati e negli adolescenti. Tuttavia quando un evento trombotico avviene nel neonato o nel bambino spesso, oltre al difetto trombofilico ci sono importanti fattori di rischio acquisiti. Bisogna ricordare inoltre come una delle cause maggiori di trombosi venosa ed arteriosa nel bambino è rappresentata dalla presenza del lupus anticoagulant.

Bibliografia

1. Andrew M, David, M, Adams M, Ali K, Anderson R, Bernard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
2. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Educ* 1997;76:F163-7.
3. David M, Andrew M. Venous thromboembolism complications in children: a critical review of the literature. *J Pediatr* 1993;123:337-46.
4. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96:939-43.
5. Andrew M. Acquired disorders in children. In : Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology: of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1677-717.
6. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In : Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology: of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 114-57.
7. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47:763-6.
8. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998;133:770-6.
9. Molenholt P, Eriksson I, Andersson T. Thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. *Intensive Care Med* 1987;13: 57-9.
10. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998;113: 165-71.
11. Dollery CM, Sullivan ID, Bauraind O, Bull C, Milla PJ. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994;344:1043-5.
12. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002;15:133-8.
13. deVeber G, Andrew M. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
14. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1999;81:198-202.
15. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100:2403-5.

Valutazione dei fattori di rischio del tromboembolismo venoso

MAURIZIO MARGAGLIONE, ELVIRA GRANDONE

Cattedra di Genetica Medica, Università degli Studi di Foggia, Unità di Aterosclerosi e Trombosi, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

La via metabolica della coagulazione è un sistema che si autoalimenta e ha la potenzialità di occludere un vaso sanguigno. Esistono una serie di meccanismi di regolazione che controbilanciano l'attivazione della cascata coagulativa. Possiamo, perciò, definire la trombosi come una condizione nella quale il normale equilibrio tra fattori protrombotici e antitrombotici è alterato a favore dei primi. Uno stato di ipercoagulabilità, o trombofilia, è una condizione che favorisce lo sviluppo della malattia tromboembolica venosa, come evidenziato dall'aumento della generazione di trombina in circolo. Uno stato di aumentata ipercoagulabilità può essere dovuto a una serie di fattori che possiamo, grossolanamente suddividere in fattori di origine congenita, fattori di origine acquisita e fattori di origine mista.

Fattori di rischio congeniti

Attualmente si conoscono una serie di geni che se alterati sono causa predisponente di trombosi e numerose mutazioni in questi loci sono state associate allo sviluppo della malattia tromboembolica. Lo studio di queste mutazioni ci ha permesso di acquisire numerose ed importanti informazioni sul normale funzionamento delle proteine coinvolte nella cascata coagulativa ed in particolare degli inibitori naturali della coagulazione: antitrombina, proteina C e proteina S. Inoltre, siamo adesso spesso in grado di porre una diagnosi presintomatica e, talvolta, prenatale. Però, per la natura probabilistica dell'evento tromboembolico venoso, sappiamo che soltanto una porzione dei soggetti con un determinato difetto trombofilico di uno dei fattori della coagulazione svilupperà la malattia. Fattori quali l'eterogeneità allelica, non allelica e meccanismi di interazione con altri fattori di rischio sia congeniti che di altra natura svolgono un ruolo importante nel determinismo dell'evento tromboembolico, anche in un soggetto con un ben noto fattore di rischio congenito. Tra le differenti cause di trombosi venosa, il deficit di uno degli inibitori naturali della coagulazione, e in particolare il deficit congenito di antitrombina, è la condizione a più alto rischio di malattia. La frequenza di uno di questi deficit nella popolazione generale è, però, nel complesso rara. Al contrario, esistono altre condizioni,

quali ad esempio la mutazione Gln506 del fattore V della coagulazione (FV Leiden) e la mutazione A20210 del fattore II della coagulazione, che presentano un rischio trombofilico modesto ma sono relativamente frequenti nella popolazione generale. Queste ultime, da un punto di vista epidemiologico e sociale rappresentano, perciò, un importantissimo fattore di rischio trombofilico.

Fattori di rischio acquisiti

Da lungo tempo si conosce nella pratica clinica comune che una serie di condizioni esterne all'individuo predispongono ad un rischio maggiore di eventi tromboembolici venosi. Tra di essi ricordiamo le fratture, il prolungato allettamento, interventi chirurgici, la gravidanza e il puerperio, le neoplasie. Inoltre, l'assunzione di alcune categorie di farmaci, quali gli estroprogestinici e alcuni chemioterapici, e la presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi sono una causa importante e frequente di tromboembolia venosa.

Fattori di rischio di origine mista

Negli ultimi anni, è stata individuata l'importanza di alcuni fattori di rischio trombofilico che sono il frutto di una serie di cause sia congenite che acquisite. L'iperomocisteinemia, anche moderata, è una condizione associata ad un aumentato rischio di malattia tromboembolica ed è frequentemente ascrivibile alla contemporanea ridotta presenza in circolo di alcune vitamine e a determinate varianti geniche. La presenza della resistenza all'azione della proteina C attivata non indotta dalla presenza della mutazione FV Leiden è un noto fattore di rischio trombofilico. Tra le sue possibili cause ci sono gli elevati livelli in circolo di fattore VIII della coagulazione. Un incremento del Fattore VIII della coagulazione è un fattore di rischio indipendente di malattia tromboembolica e riconosce nella sua patogenesi una importante componente eredo-familiare.

Conclusioni

Gli ultimi anni hanno portato un enorme mole di dati che ci hanno permesso di acquisire numerose informazioni sui processi che avvengono nella via metabolica della coagulazione sia in condizioni normali che patologiche. Attualmente, come medici, possediamo una serie di strumenti, metodiche di laboratorio specifiche e accurate, che ci rendono possibile l'individuazione e la diagnosi di uno stato di predisposizione alla malattia tromboembolica, di uno stato di trombofilia. La ricer-

Corrispondenza: Maurizio Margaglione, Cattedra di Genetica Medica, Università degli Studi di Foggia, Unità di Aterosclerosi e Trombosi, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", 71013 San Giovanni Rotondo, Foggia.

ca di una serie di fattori di rischio congeniti o acquisiti ci permette di correlare la presenza in un soggetto di una mutazione genica o di elevati livelli circolanti di un determinato fattore alla probabilità di sviluppare un evento tromboembolico venoso. Inoltre, possiamo anche prevedere la possibilità di recidiva della malattia tromboembolica. Non dobbiamo, però, dimenticare che la patogenesi della malattia tromboembolica venosa è multifattoriale. Dalla nostra esperienza clinica sappiamo che esistono individui nei quali è presente un fattore di rischio tromboembolico, anche molto importante, che non hanno subito un evento e che forse non lo subiranno mai nel corso della loro esistenza. Ciascun fattore di rischio contribuisce in misura variabile alla malattia ma nessuno di essi è un fattore indispensabile, necessario e sufficiente, per lo sviluppo del tromboembolismo venoso: l'espressione della stessa dipende dall'effetto additivo sulla "susceptibilità" dato da ciascun specifico fattore e dall'interazione di fattori sia genetici che ambientali. Solo avendo ben presente questo modello possiamo utilizzare nella pratica clinica quotidiana le informazioni derivanti dai tantissimi studi a nostra disposizione per una corretta valutazione del rischio tromboembolico di ciascun individuo.

Bibliografia

1. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia. Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia. Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
3. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. Prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:511-8.
4. Manten B, Westendorp RG, Koster T, Reitsma PH, Rosendaal FR. Risk factors profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1996;76:510-13.
5. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, Martinelli I, Ciampa A, Grandone E, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2000;118:1405-11.
6. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Taioli E, Mannucci PM. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126:707-11.
7. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-8.
8. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four years prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996;100:530-6.

La diagnosi di tromboembolia venosa (ruolo del D-dimero) ed il monitoraggio della terapia

CRISTINA LEGNANI

U.O. di Angiologia; Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

I D-Dimeri costituiscono il prodotto finale della degradazione della fibrina stabilizzata, cioè della fibrina che è stata resa stabile grazie alla formazione di legami covalenti ad opera del fattore XIII attivato. La presenza di D-Dimeri è quindi espressione di una serie di reazioni biologiche che consistono nell'attivazione della coagulazione, comparsa di trombina, formazione di fibrina, sua stabilizzazione per opera del fattore XIII attivato e finale proteolisi da parte del sistema fibrinolitico. I D-Dimeri sono misurabili, seppur in bassa concentrazione anche in soggetti sani; tuttavia in alcune condizioni fisiologiche, quali ad esempio la gravidanza e nell'età avanzata e, soprattutto, in numerose condizioni patologiche il loro livello può aumentare anche considerevolmente.

Numerosi sono i metodi di misurazione dei D-Dimeri oggi disponibili¹ e il loro dosaggio è largamente effettuato nei laboratori di chimica-clinica. Tuttavia, l'impiego clinico di questo dosaggio appare attualmente ben consolidato solo nell'ambito delle strategie diagnostiche della tromboembolia venosa (TEV), mentre risulta più limitato e/o ancora da definire in altre condizioni cliniche, nelle quali il test risulta spesso alterato, ma tale informazione risulta poi difficilmente utilizzabile nelle decisioni cliniche relative al singolo paziente.

Poiché i sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) sono poco specifici, il loro sospetto su base clinica deve essere sempre confermato dal risultato di test diagnostici oggettivi. I soggetti che presentano sintomi compatibili con una TVP sono molto numerosi (4-5 per ogni 1000 abitanti), ma solo uno di questi ha una TVP mentre tutti gli altri sono affetti da altre patologie. Al fine di trattare appropriatamente con anticoagulanti solo i soggetti che hanno effettivamente una trombosi, è indispensabile adottare procedure diagnostiche standardizzate, che utilizzino metodi obiettivi e sensibili per confermare o escludere la presenza di TVP.

Nell'ambito delle strategie diagnostiche della TEV, il risultato della misurazione del D-Dimeri è confrontato con un valore di cut-off, specificatamente determinato per ciascun metodo impiegato, in modo che i risultati della quasi totalità dei soggetti non affetti da tale patologia si distribuiscano al di sotto del cut-off stesso. Si tratta quindi di confrontare il risultato rispetto ad

uno specifico cut-off e non rispetto ad un range di normalità, in quanto quello che interessa sapere non è se il valore rientra nell'ambito della normalità, ma solo se consente di escludere o no la presenza di TEV.

La diagnosi non invasiva di TVP si basa sull'uso integrato di tre strumenti diagnostici: a) l'ecotomografia per compressione (CUS), che è estremamente sensibile per la diagnosi della TVP prossimale; b) il grado di probabilità clinica che categorizza l'entità del rischio che sia presente una TVP (specie se distale); c) la misurazione dei D-Dimeri, che se al di sotto del valore di cut-off consente di escludere la presenza di TEV (fatte salve alcune condizioni come gravidanza, tumore, post-chirurgia). I metodi per il dosaggio dei D-Dimeri disponibili attualmente hanno una sensibilità, specificità e valore predittivo negativo (VPN) per l'esclusione di TEV piuttosto diversi. In base all'iter diagnostico adottato e quindi in base alla diversa collocazione che tale dosaggio ha nelle diverse strategie diagnostiche si devono impiegare metodi con sensibilità e VPN appropriati.

Le strategie diagnostiche attualmente utilizzate sono riassunte di seguito.²

Iniziale determinazione dei D-Dimeri

Questa strategia è basata sull'esecuzione iniziale del dosaggio dei D-Dimeri per poi sottoporre alla CUS (o a test per la diagnosi di EP) solo quei casi con alterato livello di D-Dimeri, mentre sono esclusi da ulteriori accertamenti e dall'anticoagulazione quelli con test negativo. Per l'impiego in questa strategia, recentemente adottata in un ampio studio prospettico di management di pazienti con sospetta TEV,³ è indispensabile che siano impiegati metodi altamente sensibili in modo da ridurre al minimo il rischio di falsi negativi. I metodi qualitativi, spesso impiegati perché rapidi, hanno una sensibilità e un VPN che variano fortemente (dal 66% al 96%); tali valori non appaiono sufficienti per utilizzare questo dosaggio come primo e conclusivo approccio a pazienti con sospetta TEV.

Determinazione dei D-Dimeri dopo una CUS negativa

Questa strategia diagnostica è stata validata da numerosi studi clinici di management di pazienti con sospetta TVP.⁴ Il riscontro di D-Dimeri normali in soggetti nei quali la CUS sia risultata negativa consente di escludere la presenza di una trombosi non scoperta dalla CUS (specie in sede distale), senza bisogno di ricontrollare la CUS dopo 5-7 giorni. Questa strategia è rac-

Corrispondenza: Cristina Legnani, U.O. di Angiologia, Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, 40100 Bologna.

comandata da società scientifiche⁵ e oggi largamente impiegata.

Determinazione dei D-Dimeri integrata con valutazione della probabilità clinica

In questo caso il risultato dei D-Dimeri è valutato differentemente a secondo della classe di probabilità clinica (valutata secondo uno score quale quello validato da Wells e coll.⁶) alla quale è attribuibile il paziente esaminato. La presenza di TVP (o EP) può essere esclusa in caso di risultato negativo dei D-Dimeri solo se la probabilità clinica è bassa, ma non in caso di alta/media probabilità.^{7,8} Specie in caso di alta probabilità clinica non deve essere esclusa la possibilità che il risultato dei D-Dimeri sia falsamente negativo.

La terapia della TEV diagnosticata obiettivamente consiste nell'immediata anticoagulazione con eparina e contemporaneo inizio di un trattamento anticoagulante orale. Il trattamento eparinico può essere eseguito mediante infusione venosa continua di eparina non frazionata, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere un allungamento dell'aPTT di 1.5-2.5 ratio, oppure (come oggi raccomandabile) mediante la somministrazione sottocutanea (1 o 2 volte a dì a seconda del prodotto utilizzato, alle dosi fisse pro Kg di peso, secondo quanto raccomandato dalle ditte produttrici) di eparina a basso peso molecolare. Mentre l'impiego di eparina non frazionata comporta un monitoraggio basato sull'esecuzione dell'aPTT, nel caso dell'uso di eparina a basso peso molecolare non è necessario alcun controllo di laboratorio, salvo rare eccezioni. Il monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali viene invece eseguito sulla base dei risultati del tempo di protrombina, espressi in INR. Durante il trattamento eparinico è consigliabile eseguire un controllo del numero delle piastrine per identificare tempestivamente la presenza di una piastrinopenia da eparina.

Bibliografia

1. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:631-41.
2. Michiels JJ, Freyburger G, vanderGraaf F, Janssen M, Oortwijn W, vanBeek EJR. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing, and compression ultrasonography. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 657-67.
3. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
4. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998; 128:663-77.
5. Palareti G. Linee-guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda (Gruppo di lavoro della SIA-PAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF coordinato da G. Palareti). *Minerva Cardioangiol* 2000;48:201-73.
6. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
9. Basu D, Gallus A, Hirsh J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-7.
10. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost* 1994;72:330-4.

Le sindromi da anticorpi antifosfolipidi

ARMANDO TRIPODI

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Dipartimento di Medicina Interna, Università e IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

Generalità

Le caratteristiche principali di queste sindromi sono la positività (rilevata in almeno due occasioni) agli anticorpi antifosfolipidi associata ad eventi clinici quali la trombosi (arteriosa e/o venosa), aborti ricorrenti e talvolta piastrinopenia.¹ Gli anticorpi sono per lo più IgG o IgM, talvolta IgA e sono diretti contro complessi fra fosfolipidi anionici e proteine plasmatiche. Le proteine di più frequente riscontro sono la β 2-glicoproteina I (β 2-GPI); la protrombina, le proteine C ed S (PC, PS), e l'annexina V.¹ Sebbene i meccanismi trombotici non siano ancora noti, si ritiene che gli anticorpi antifosfolipidi possano interferire con il sistema anticoagulante della PC, limitando l'azione anticoagulante della PC attivata (APC) nei riguardi del fattore V.² Tale ipotesi diventa molto verosimile se si pensa che la resistenza acquisita all'APC è un fattore di rischio per trombosi venosa indipendente dal fattore V Leiden.³

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di laboratorio della sindrome è complicata dal fatto che non esistono metodi specifici per rilevare gli anticorpi, o meglio non è ancora noto quale(i) anticorpo(i) fra i tanti è più specifico per la condizione. Inoltre, non è ancora chiaro se sia sufficiente identificare la presenza di anticorpi in fase solida mediante test ELISA, o sia più opportuno documentarne la presenza attraverso la interferenza che questi anticorpi esercitano su alcuni test di coagulazione, prolungandone paradossalmente i tempi di coagulazione. Per motivi storici gli anticorpi evidenziati mediante questo secondo approccio vanno complessivamente sotto il nome di anticoagulanti lupici (LA). Questa situazione di incertezza ha portato negli anni al consolidarsi di un atteggiamento diagnostico che si sviluppa su due fronti. Da una parte si cercano gli anticorpi antifosfolipidi in fase solida (principalmente gli anticorpi diretti contro la cardiolipina o la β 2-GPI) e dall'altra si cerca il LA mediante test coagulativi. La situazione è ulteriormente complicata dalla difficile standardizzazione di ambedue gli approcci diagnostici. Allo stato attuale, nessuna delle due ricerche se eseguita da sola, è in grado di identificare tutti i pazienti a rischio di eventi clinici. Solo circa 2/3 dei pazienti presentano positività per

ambedue, suggerendo come nella pratica sia indispensabile studiare i pazienti con ambedue gli approcci diagnostici.

Ricerca per gli anticorpi in fase solida. Anche se per anni la ricerca degli anticorpi in fase solida è stata limitata all'anticardiolipina, per la quale c'erano più dati di associazione con gli eventi clinici, recentemente la ricerca degli anticorpi diretti contro la β 2-GPI sta emergendo a ragione del fatto che, secondo taluni, sarebbe più specifica per gli eventi clinici. Non esistono tuttavia dati sicuri in tal senso e per il momento è forse prematuro abbandonare la prima a favore della seconda.

Ricerca per il LA. Non essendo una ricerca diretta, essa è gravata da una serie di problemi. Da tempo il comitato di standardizzazione della società internazionale per l'emostasi e trombosi, ha cercato di mettere ordine in questa intricata materia, proponendo tre criteri diagnostici da applicare alla ricerca del LA.⁴ Per soddisfare il primo criterio è necessario documentare che almeno uno dei test dipendenti dai fosfolipidi sia prolungato oltre i limiti della norma. Il razionale di questo criterio poggia sul fatto che il LA essendo diretto contro i fosfolipidi usati nel test, interferisce con il processo di coagulazione in vitro. Per soddisfare il secondo criterio bisogna poi documentare che il test di cui prima, eseguito su una miscela di plasma paziente e plasma normale, permanga prolungato. Se ciò non fosse, il prolungamento del test sul plasma paziente sarebbe da attribuire ad una carenza e non ad un anticoagulante. Infine, per soddisfare il terzo criterio diagnostico occorre dimostrare che l'eventuale anticoagulante sia effettivamente diretto contro i fosfolipidi. Almeno in teoria, tale evidenza può essere prodotta ripetendo il test dopo aver aumentato la concentrazione dei fosfolipidi. Se l'anticoagulante è diretto contro i fosfolipidi, l'eccesso di questi ultimi sarà sufficiente a normalizzare il test. Il test permane prolungato nel caso che l'anticoagulante circolante sia diretto contro uno dei fattori della coagulazione. I tre criteri descritti semplificano notevolmente l'iter diagnostico, che non è però scervro da problemi. La scelta dei test più appropriati, l'interpretazione dei loro risultati e l'osservanza di alcune precauzioni tendenti a minimizzare l'influenza delle variabili pre-analitiche, rappresentano le principali questioni sulle quali il laboratorio deve concentrare la propria attenzione.

Corrispondenza: Armando Tripodi, Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Dipartimento di Medicina Interna, Università e IRCCS Ospedale Maggiore, via Pace 9 20122 Milano.

Scelta dei test per la ricerca del LA

In teoria, qualunque dei test coagulatori, purché dipendente dai fosfolipidi, è idoneo alla ricerca del LA. In pratica, i test più usati sono il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT), il tempo di protrombina diluito (dPT), il tempo di coagulazione al caolino (KCT) o alla silice (SCT) e il test al veleno di vipera Russell diluito (dRVVT).⁵ L'APTT, ha una sensibilità variabile in dipendenza della composizione dei fosfolipidi e non è in genere molto efficace, mentre il dRVVT, oltre che essere più sensibile, sembrerebbe anche più specifico ad identificare quei pazienti che svilupperanno poi eventi clinici.^{6,7} Il KCT o l'SCT, a causa dello scarso o nullo contenuto di fosfolipidi nella loro formulazione hanno una maggiore sensibilità. A causa dell'eterogeneità di comportamento del LA, è utile usare almeno due test per lo screening, scelti fra dRVVT e KCT, o SCT.

Il test della miscela non comporta grosse problematiche, se si sceglie con cura il plasma normale, che non deve contenere piastrine (v. oltre), e se si definiscono i criteri per interpretarne i risultati. A questo riguardo potrebbe essere utile decidere che la miscela *non corregge* il tempo di coagulazione prolungato nel plasma paziente, quando il tempo di coagulazione della miscela non rientra nei limiti della norma in precedenza stabiliti per quel metodo.

Il test di conferma con incremento della concentrazione dei fosfolipidi dovrebbe essere lo stesso usato per lo screening. Esistono, soprattutto per il dRVVT, kit commerciali che consentono di eseguire screening e conferma mediante lo stesso reagente a diversa concentrazione di fosfolipidi. La possibilità di utilizzare per la conferma fosfolipidi a conformazione esagonale è stata considerata con qualche successo.⁸ Quest'ultima conformazione li renderebbe più affini per il LA. Infine, buoni risultati sono stati ottenuti con l'SCT eseguito a due diverse concentrazioni di fosfolipidi.⁹ Qualunque sia il test di conferma, è importante sottolineare come la specificità non è mai del 100%. Falsi positivi sono purtroppo di frequente riscontro in alcuni pazienti con inibitore specifico diretto contro fattori della coagulazione, o nel plasma di pazienti in terapia eparinica. In ambedue i casi però la scarsa specificità raramente crea problemi diagnostici. Nell'un caso la storia clinica è emorragica, nell'altro è possibile escludere, o confermare la presenza di eparina mediante un tempo di trombina.

Influenza delle variabili pre-analitiche

Il LA è diretto contro i fosfolipidi, pertanto il plasma test non dovrebbe contenere piastrine residue, le quali, soprattutto dopo congelamento/scongelo, si rompono liberando fosfolipidi. Può quindi accadere che gli anticorpi a basso titolo siano neutralizzati dalle piastrine residue e sfuggono quindi alla rilevazione su plasma congelato/scongelo. Per ovviare a questo inconveniente è consigliabile ricentrifugare il plasma ad alta velocità (12.000 rpm) o filtrarlo attraverso filtri di adatta porosità (0,22 m) prima del congelamento.¹⁰

Bibliografia

1. Arnout J. Antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic aspects of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 75-82.
2. Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti Beta2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C. *Blood* 1998; 91: 1999-2004.
3. Rodeghiero F, Tosi A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1999; 130: 643-50.
4. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
5. Tripodi A. Linee guida per la diagnosi di laboratorio degli anticorpi antifosfolipidi. *Medicina di Laboratorio* 1998; 6: 117-120.
6. Galli M, Finazzi G, Norbis F, Marziali S, Marchioli R, Barbui T. The risk of thrombosis in patients with lupus anticoagulants is predicted by their specific coagulation profile. *Thromb Haemost* 1999; 81: 695-700.
7. Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, Brocco T. dRVVT is more sensitive than KCT or TTI for detecting lupus anticoagulant activity of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Thromb Haemost* 1999; 81: 256-8.
8. Triplett DA, Barna LK, Unger GA. A hexagonal (II) phase phospholipid neutralization assay for lupus anticoagulant identification. *Thromb Haemost* 1993; 70: 787-93.
9. Chantarangkul V, Tripodi A, Arbin A, Mannucci P.M. Silica clotting time (SCT) as a screening and confirmatory test for detection of the lupus anticoagulants. *Thromb Res.* 1992; 67: 355-65.
10. Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M, Bressi C, Mannucci P.M. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. Effect of residual platelets in plasma, assessed by Staclot-LA® and silica clotting time. *Thromb Haemost* 2002; 87: 854-8.

Inquadramento clinico-diagnostico delle trombosi venose profonde degli arti inferiori

M. AMITRANO,* M. IZZO, P. ZAMBONI

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e Radiologiche, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli studi di Ferrara; *Dipartimento di Medicina Generale, Unità di Angiologia, A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino

Negli ultimi 30 anni l'avvento degli ultrasuoni nella diagnostica della TVP ha cambiato sensibilmente la storia naturale della malattia. La sintomatologia della TVP, quando presente, è incostante aspecifica e variabile. I segni ed i sintomi clinici della TVP sono molteplici: dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli, rossore, cianosi, aumento della temperatura cutanea, crampi, aumento della dimensione dell'arto, edema franco, *phlaegmasia alba* o *coerulea dolens*, tuttavia non sono specifici, presentando un'ampia diagnostica differenziale. Solo il 25% dei soggetti che presentano tale sintomatologia sono affetti da TVP. L'utilizzatissimo schema semplificato di Wells, nato nell'intento di rivalutare la clinica, si è dimostrato ampiamente utile nell'escludere una TVP (-2 alla diagnosi alternativa). Recenti studi hanno infatti dimostrato come una bassa probabilità clinica, associata ad un D-Dimero test su sangue capillare, può consentirci di escludere con molta tranquillità una TVP.

Ma allora come procedere quando non ci troviamo in queste condizioni?

Tra le indagini qui contemplate — Doppler c.w., Eco-doppler, Eco-color-doppler, Flebografia, Flebografia isotopica, TC - RMN, Pletismografia — le linee guida della *Società Italiana di Diagnostica Strumentale*, in allineamento con la letteratura internazionale, ritengono sicuramente in disuso perché scarsamente affidabili, il doppler c.w., le tecniche pletismografiche e la flebografia isotopica. La TAC e la RMN evidenziano TVP prossimali con buona accuratezza, consentono di interpretare in modo meno soggettivo l'eventuale estensione ileo-cavale della trombosi, ma non possono essere considerate esami di screening. La flebografia considerata per molti anni l'unica metodica affidabile e ritenuta tuttora il gold standard per la diagnosi di TVP, ha oggi un ruolo di seconda scelta nei pazienti sintomatici, mentre mantiene un ruolo di prima scelta nello screening postoperatorio dei pazienti asintomatici. Pertanto non può considerarsi un test diagnostico di prima linea essendo, oltre che invasiva costosa e non sempre di agevole e rapida esecuzione. L'ultrasonografia (Ecografia-B-mode, Duplex-scanning, Eco-color-doppler) è la metodica non invasiva di prima scelta per la diagnosi di TVP; essa gode di elevata accuratezza diagnostica, pra-

ticità e semplicità di uso, economicità, innocuità e può essere ripetuta senza restrizioni. Il criterio più accurato e validato a livello internazionale (sensibilità del 97% e specificità del 98%) per la diagnosi di TVP prossimali, si basa sulla compressibilità del lume del vaso a seguito di una leggera pressione condotta dalla sonda (CUS), tale sensibilità cala nella diagnostica delle TVP distali (vene del polpaccio e/o vena poplitea posta al di sotto dell'articolazione del ginocchio), la quale migliora nettamente con l'impiego dell'ecocolor e ancor più del color-doppler. Questa metodica non solo ci consente una diagnosi immediata, ma, grazie alla sua semplicità di uso offre il vantaggio di poter seguire l'evoluzione del trombo nell'arco del tempo. Infatti visto la non invasività della metodica è possibile seguire ecograficamente l'evoluzione del trombo nelle sue varie fasi, che schematicamente suddividiamo come segue.

Fase acuta

- Scarsa ecogenicità del trombo
- Vena distesa
- Mancata compressibilità del vaso
- Possibilità di flottazione del trombo
- Alterazione del segnale doppler
- Attivazione di circoli collaterali

Fase subacuta (1-2 mesi successivi)

- Aumento dell' ecogenicità del trombo
- Riduzione del calibro del vaso
- Parziale o totale compressibilità del vaso (lisi o retrazione)
- Assenza di flottazione
- Ripresa del segnale doppler
- Persistenza di circoli collaterali

Nota: in oltre il 20% dei casi non sono presenti segni di ricanalizzazione.

Fase cronica

Materiale ecogeno intraluminale (ispessimento parietale, placche focali, sinechie intraluminari, se manca la ricanalizzazione: stria fibrotica).

Alterazione valvolare (ispessimento delle cuspidi, adesione alla parete, mancata chiusura = REFLUSSO).

Alterazioni del flusso al Doppler: riduzione del flusso spontaneo e fasico, mancato incremento ai test compressivi ecc...

Nota: la lisi completa del trombo avviene solo intorno al 20% dei casi.

Corrispondenza: Marcello Izzo, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e Radiologiche, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi, 44100 Ferrara.

Pertanto, una volta effettuata la diagnosi di TVP, emergono come corollario i seguenti quesiti:

Che follow-up deve seguire il paziente?

La mancata o scarsa ricanalizzazione può condizionare la condotta terapeutica?

E' sempre possibile ed agevole diagnosticare una eventuale riacutizzazione trombotica?

Sicuramente il controllo ecografico va effettuato prima della sospensione della terapia, per escludere eventi acuti nuovi, e per avere un dato confrontabile nel sospetto di una recidiva trombotica. Stabilire se ad una manifestazione clinica di sospetta riacutizzazione della TVP, corrisponde un quadro ecografico di recidiva trombotica, non è sempre agevole. Dopo una TVP il quadro ecografico può essere caratterizzato da:

1) alterazione dell'anatomia della parete venosa e del sistema valvolare.

2) sviluppo di collaterali tortuosi.

3) residui trombotici, ispessimento parietale, cordoni fibrotici ecc..

Se con la precedente procedura diagnostica si è effettuato un adeguato mappaggio (con misurazione del diametro residuo in punti standardizzati) della TVP, nel sospetto di recidiva si possono evidenziare: apposizioni trombotiche in aree precedentemente normali, mentre, se si sospetta una recidiva in un'area già precedentemente coinvolta, di grossa utilità risulta la valutazione del residuo trombotico. Questa valutazione consiste nella determinazione, mediante compressione ultrasonica del trombo residuo e viene considerato positivo un aumento del residuo di almeno 2 mm. Appare evidente che esistono una serie di variabili in quest'ultima determinazione, prima tra tutte la riproducibilità operatore dipendente, nonché le difficoltà obiettive nei casi ai limiti.

Appare così giustificata la richiesta di markers per il paziente a rischio di recidiva, che possano modificare il nostro atteggiamento terapeutico. Sicuramente il D-Dimero ha un alto NPV (valore predittivo negativo) nelle recidive trombo-emboliche dopo sospensione della terapia, inoltre da studi molto recenti emerge che alti livelli di D-Dimero dopo sospensione degli anticoagulanti orali correlano con aumentato rischio di recidiva. Un'altra lecita domanda è: la scarsa o assente ricanalizzazione può considerarsi un indice predittivo di recidi-

va trombotica? Allo stato attuale sembra che la mancata ricanalizzazione non condiziona la nostra condotta terapeutica, anche se recentemente questa correlazione è stata presa in valutazione ed è sicuramente un indice prognostico di recidiva nel paziente neoplastico.

Bibliografia

1. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:907-11.
2. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87:7-12.
3. Palareti G. Residuo trombotico e livello di d-dimero sono fattori di rischio indipendenti per recidiva dopo primo episodio di tromboembolismo venoso. *Minerva Cardioangiologica* 2002;50:331-2.
4. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implication for simplifying the diagnostic approach with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993;153: 2777-80.
5. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
6. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345: 1326-30.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
8. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:493-7.
9. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.
10. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *DERECUS Investigators Group. Thromb Haemost* 2002;88:402-6.
11. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003; 101:1243-8.
12. Speciale linee guida, *Bollettino della società italiana di Diagnostica Vascolare* 2000;12:62-5.
13. Zwiebel S. *Introduction to vascular ultrasonography*. Fourth ed. Saunders Et Co.; 2000. p. 329-46.
14. Gloviczki P, Yao JST. *Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum*. 2nd Ed., Arnold; 2001. p. 36-48.

Inquadramento clinico diagnostico delle trombosi venose profonde degli arti superiori

A. NIGLIO, R. TORELLA, T. IZZO, G. VIGGIANO, P. DI MICCO

Medicina Interna, Seconda Università di Napoli

Dati della Letteratura inerenti la trombosi venosa profonda (TVP) degli arti superiori erano carenti sino a pochi anni orsono. L'incidenza delle TVP degli arti superiori era stimata intorno all'1-2% negli anni '60,^{1,2} mentre oggi giorno l'incidenza delle stesse sembra essere ben superiore e questo vale non solo per un migliore approccio diagnostico, multidisciplinare, ma anche per un incremento dei fattori di rischio, specie quelli iatrogeni.^{3,4} Secondo una casistica italiana le localizzazioni più comuni delle TVP degli arti superiori sono la vena ascellare, la vena succlavia e la vena giugulare.⁵ Le TVP degli arti superiori possono inoltre essere distinte in primarie (o spontanee) e secondarie, nelle quali sono riconoscibili chiari fattori di rischio, congeniti e/o acquisiti.⁶ La prima categoria (forme primarie) interessa circa il 25% delle TVP degli arti superiori, una volta identificate come trombosi da sforzo. La patogenesi delle trombosi da sforzo è attribuibile ad anomalie anatomiche di vario genere racchiuse nella sindrome *dello stretto toracico*.^{6,7}

Le forme secondarie di TVP degli arti superiori sono senza dubbio molto più frequenti e riconoscono una lieve prevalenza del sesso femminile. I fattori di rischio per lo sviluppo delle TVP degli arti superiori possono essere a loro volta suddivisi in congeniti e/o acquisiti.

Tra i fattori di rischio congeniti senza dubbio spiccano le trombofilie congenite, quali i deficit di proteina C e S, il deficit di AT III, la presenza della mutazione del fattore coagulativo V, la mutazione in posizione 20210 della protrombina, l'iperomocisteinemia. Un altro fattore di rischio trombofilico non congenito ma acquisito è il riscontro della presenza di anticorpi antifosfolipidi e/o dell'inibitore tipo lupus anticoagulante. Secondo diverse casistiche la trombofilia sarebbe in grado di spiegare circa il 20-25% delle TVP degli arti superiori inspiegabili e non associate a sforzo.⁶⁻¹¹

La trombofilia dei pazienti affetti da TVP degli arti superiori tuttavia è frequentemente associata anche alla presenza di condizioni cliniche favorevoli, la più rilevante delle quali è senza dubbio rappresentata dalla presenza di una neoplasia, in particolare se a sede mediastinica.¹² Da sottolineare inoltre è il fatto che al momento della diagnosi di TVP spesso la neoplasia è misconosciuta. Discorso a parte merita il trattamento della neoplasia stessa. Vari fattori iatrogeni, durante le terapie oncologiche possono ulteriormente facilitare lo sviluppo di trombofilia acquisita, tra i più importanti ricordiamo le terapie antiestrogeniche, la somministrazione di fattori di crescita

emopoietici, l'infusione stessa dei farmaci citostatici, la presenza di cateteri venosi centrali.¹³⁻¹⁸

Altre condizioni cliniche favorevoli allo sviluppo di TVP degli arti superiori sono i traumi, le infezioni sistemiche, l'insufficienza cardiaca, l'emodialisi, la nutrizione parenterale, l'impianto di pace-maker, le terapie ormonali e, in tale sezione, particolare attenzione andrebbe riservata alla sindrome da iperstimolazione ovarica.^{6,19-21}

Il quadro clinico derivante dallo sviluppo di TVP dell'arto superiore è caratterizzato da edema dell'arto interessato, dolore, ipertermia, sviluppo di circoli collaterali soprattutto superficiali, discromie cutanee dell'arto interessato; più raro è l'esordio clinico con un quadro di embolia polmonare.⁶ Non di raro riscontro, ad ogni modo, sono i quadri clinici di TVP dell'arto superiore asintomatici o oligosintomatici.⁶

Il quadro clinico deve comunque essere sempre integrato da esami strumentali per rendere obiettiva la diagnosi di TVP dell'arto superiore.

L'ecografia vascolare, sia real-time sia con color doppler, rappresenta in questo momento lo standard di riferimento per la diagnosi di certezza di TVP dell'arto superiore.^{22,23} Studi prospettici hanno infatti evidenziato come, anche su vaste popolazioni di pazienti con sospetta TVP dell'arto superiore, l'ecografia vascolare real time, associata a compressione ultrasonografica (CUS) presenti una sensibilità e una specificità pari alla flebografia.³ Da tenere inoltre presente che l'ecografia vascolare con CUS, sebbene richieda esperienza nell'esecuzione e nell'interpretazione, può essere anche integrata dalle funzioni doppler e color doppler, aumentando pertanto sia la sua sensibilità sia la sua specificità.³

L'esame contrastografico (venografia/flebografia), infatti, presenta sì notevole accuratezza diagnostica, ma anche numerosi inconvenienti ed effetti collaterali; esso, inoltre, richiede comunque notevole esperienza esecutiva ed interpretativa.²⁴ Il suo ruolo in questo momento rimane quello di accertare quei casi clinicamente selezionati nei quali un forte sospetto clinico di TVP dell'arto superiore non ha trovato un riscontro obiettivo all'esame ecografico.

Gli esami topografici assiali computerizzati e/o a risonanza magnetica hanno inoltre dimostrato di poter svolgere un ruolo importante nella diagnosi di TVP dell'arto superiore, ponendosi così anch'essi su un secondo livello, alle spalle dell'ecografia vascolare, essendo comunque esami di alto costo.²⁵ Il loro apporto appare comunque determinante nelle diagnosi di TVP *primarie* dell'arto superiore, ossia laddove si ponga il sospetto di *sindrome dello stretto toracico*.

Corrispondenza: Alferio Niglio, Medicina Interna, Seconda Università di Napoli, 80100 Napoli.

Da valutare, invece, a tutt'oggi, il ruolo del laboratorio, in quanto spesso l'evento clinico TVP dell'arto superiore è oligosintomatico, come già riportato, e quindi non si è ancora identificata una *finestra temporale* nella quale poter eseguire test di laboratorio appropriati quali il d-dimero. Il d-dimero peraltro nella diagnosi di laboratorio delle trombosi venose profonde degli arti inferiori e non solo, si fa apprezzare soprattutto per il suo elevato valore predittivo negativo e quindi il suo eventuale impiego nella diagnosi di certezza di una TVP dell'arto superiore dovrebbe essere ben considerato da più punti di vista.^{26,27} Il dosaggio del d-dimero stesso, di elevata sensibilità ma di non pari specificità, si presenta infatti già per se elevato in numerose condizioni che favoriscono la TVP dell'arto superiore quali le neoplasie e le trombofilie congenite. Una limitazione questa che rende difficile l'interpretazione del test stesso.²⁶⁻³¹

Come già ricordato invece, varie casistiche che hanno analizzato popolazioni di pazienti affette da TVP dell'arto superiore hanno dimostrato che il laboratorio di emostasi è in grado di fornire un validissimo supporto nella ricerca di un eventuale stato trombofilico predisponente alla TVP dell'arto superiore.

References

- Adams JT, Mc Evoy RK, De Weese JA. Primary deep venous thrombosis of upper extremity. *Arch Surg* 1965; 91: 29-34.
- Prescott SM, Tikoff G. Deep venous thrombosis of upper extremity: a reappraisal. *Circulation* 1979; 59:350-5.
- Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlatto F, Angelini F, Simioni P, Signorini GP, Benedetti L, Girolami A. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factor, diagnosis and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
- Hingorani A, Ascher R, Hanson J, Scheinman M, Yorkovich W, Lorensen E, et al. Upper extremity versus lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 1997; 174:214-7.
- Balbarini A, Rugolotto M, Buttitta F, Mariotti R, Strata G, Mariani M. Deep venous thrombosis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiologia* 1998; 43:605-15.
- Prandoni P. Terapia e prevenzione della trombosi venosa dell'arto superiore. In *Terapia e prevenzione della malattia tromboembolica venosa*. Padova: Piccin 2000; p.193-202.
- Hood DB, Kuehen J, Yellin AE, Weaver FA. Vascular complications of thoracic outlet syndrome. *American Surgeon* 1997; 63: 913-7.
- Ruggeri M, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Low prevalence of thrombophilic coagulation defects in patients with deep vein thrombosis of upper limb. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8:191-4.
- Provenzale JM, Ortel TL, Allen NB. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. Lesion distribution and imaging finding. *AJR* 1998; 170: 285-90.
- Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Taioli E, Mannucci PM. Risk factors for deep venous thrombosis of upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126: 707-11.
- Leebeek FW, Stadhouders NA, van Stein D, Gomez-Garcia EB, Kappers-Klunne MC. Hypercoagulability n upper-extremities deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67:15-9.
- Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 455-7.
- Di Micco P, Niglio A, Chirico G, Russo F, Izzo T, Castaldo G, et al. Significant reduction of free S protein in women receiving chemoendocrine adjuvant therapy for breast cancer based on intravenous CMF administration and oral tamoxifen. *Exp Oncol* 2002; 24: 301-4.
- Falanga A, Levine MN, Consonni R, Gritti G, Delaini F, Oldani E, Julian JA, Barbui T. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: results from a randomised trial. *Throm Haemost* 1998; 79: 23-7.
- Falanga A. Mechanisms of Hypercoagulation in Malignancy and during Chemotherapy. *Haemostasis* 1998; 28 Suppl S3: 50-60.
- Monreal M, Raventos A, Lerma R, Ruiz J, Lafoz E, Alastrue A, Llamazares JF. Pulmonary embolism in patients with upper extremities DVT associates with venous central lines - a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72:548-50.
- Monreal M, Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Acta Haematol* 2001; 106:69-72.
- Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmuller-Cordier A, Jacquin J, et al. for the CIP Study Group. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003; 88:67-73.
- Ninet J, Demelombe-Rague S, Bureau du Colombier P, Coppere B. Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1994; 2:1013-4.
- Di Micco B, Metafora S, Colonna G, Carteni M, Ragone R, Macalello MA, et al. Porins from *Salmonella Typhimurium* accelerate human blood coagulation in vitro by selective stimulation of thrombin activity: implication in septic shock DIC pathogenesis. *J Endotoxin Res* 2001;7:211-7.
- Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF, et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 2001; 115:153-5.
- Prandoni P, Bernardi E. Upper extremities deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 222-6.
- Knudson GJ, Wiedmeyer DA, Erickson SJ, Foley WD, Lawson TL, Mewissen MW, et al. Color Doppler ultrasonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 1990; 154:399-403.
- Baxter GM, Kincaid W, Jeffrey RF, Millar GM, Porteous C, Morley P. Comparison of color Doppler ultrasound with venography in the diagnosis of axillary and subclavian vein thrombosis. *Br J Radiol* 1991; 64:777-81.
- Fielding JR, Nagel JS, Pomeroy O. Upper extremities DVT. Correlation of MR and nuclear medicine flow imaging. *Clinical Imaging* 1997; 21: 260-3.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
- Scarano L, Prandoni P, Gavasso S, Gomiero W, Carraio G, Girolami A. Failure of soluble fibrin polymers in the diagnosis of clinically suspected deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 245-50.
- Scarano L, Bernardi E, Prandoni P, Sadella C, Rossi L, Carraio P, et al. Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 1997; 86:93-9.
- Fattorini A, Crippa L, Vigano D'Angelo S, Patarini E, D'Angelo A. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2002; 88:162-3.
- Siragusa S, Terulla V, Pirrelli S, Porta C, Falaschi F, Anastasio R, et al. A rapid d-dimer assay in patients presenting to the emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica* 2001; 86:856-61.
- de Moerloose P, Minazio P, Reber G, Terrier A, Bounameaux H. D-dimer determination to exclude pulmonary embolism: a two-step approach using latex assay as a screening tool. *Thromb Haemost* 1994; 72:89-91.

La diagnosi di embolia polmonare

RAFFAELE LANDOLFI

Istituto di Medicina Interna e Geriatria Università Cattolica del S. Cuore, Roma

L'embolia polmonare, principale complicanza della trombosi venosa profonda, ha una notevole rilevanza clinica sia per la potenziale gravità sia per la sua frequenza particolarmente elevata nella popolazione ospedaliera e nei pazienti con altre patologie. Nonostante la disponibilità di numerosi strumenti diagnostici la diagnosi di embolia polmonare rimane un problema clinico complesso. Gli elementi clinici che possono orientare verso la diagnosi di embolia polmonare possono essere infatti sfumati o assenti in alcuni casi o simulare, in altri, una diversa patologia respiratoria o cardiocircolatoria. Essenziale è, in ogni caso, il sospetto clinico di embolia polmonare e il successivo impiego di una strategia diagnostica che tenga conto delle condizioni cliniche del paziente, degli strumenti diagnostici disponibili, dei vantaggi, dei limiti, dei costi nonché degli eventuali rischi delle varie metodiche. Un esame *diagnostico* semplice, non invasivo e sufficientemente accurato non è infatti disponibile e l'esecuzione degli esami strumentali più complessi e costosi deve necessariamente essere riservata solo ad una parte del consistente numero di pazienti in cui la diagnosi di embolia polmonare viene sospettata. La radiografia del torace, nella maggior parte dei casi consente solo di escludere altre patologie ed è pertanto, come l'ECG, un utile ausilio diagnostico. L'angiografia polmonare, da molti anni gold standard della diagnosi di EP, è un esame complesso ed invasivo, di interpretazione non agevole e mal tollerato in pazienti in condizioni critiche e/o con funzione renale compromessa. La scintigrafia polmonare, sino a qualche anno fa indicata come unica alternativa all'esame angiografico non è eseguibile in molte strutture ospedaliere e raramente consente, da sola, di escludere o confermare la diagnosi. Approcci diagnostici più semplici come il dosaggio plasmatico del d-dimero hanno precisi limiti poiché ad esempio il d-dimero risulta elevato in molti pazienti con condizioni cliniche diverse e talvolta normale in pazienti con embolia polmonare.¹ Metodiche diagnostiche più recentemente introdotte quali la risonanza magnetica (RM) e la tomografia spirale (TC) hanno dimostrato una elevata specificità nella diagnosi di EP e la loro sensibilità va aumentando con i miglioramenti tecnologici delle apparecchiature. La RM permette la visualizzazione dell'embolo che appare,

nelle immagini pesate in T1, come segnale iperintenso all'interno di strutture vascolari nere per *vuoto da flusso*. Con la TC spirale, che ha ormai completamente sostituito l'apparecchiatura tradizionale, la visualizzazione diretta dell'embolo è possibile solo dopo iniezione di mezzo di contrasto che consente di ottenere un'adeguata opacizzazione dei vasi polmonari e la visualizzazione di difetti di riempimento endoluminali, anche parziali. Le apparecchiature TC più moderne consentono l'acquisizione, in brevissimo tempo (0.4-0.5 sec) di più sezioni e minimizzano gli artefatti classici della TC generati dal movimento del paziente e dagli atti respiratori.² Con queste apparecchiature l'esame è quindi eseguibile anche nel paziente sofferente ed intensamente dispnoico è di breve durata e la sensibilità diagnostica è molto elevata. Numerosi studi documentano il crescente impiego della TC e suggeriscono la possibilità che questa tecnica, in mani esperte, possa sostituire l'angiografia polmonare come gold standard diagnostico. In recente studio Van Stijnen *et al.*, utilizzando la TC come test di prima linea in 502 pazienti con sospetta embolia polmonare, hanno osservato durante il follow-up, una sola EP non fatale tra i 248 pazienti in cui questa diagnosi era stata in precedenza esclusa mediante TC.³ Questo studio dimostra la sicurezza di questo approccio diagnostico e la sostanziale inutilità di integrare le informazioni ottenute mediante TC con altri test strumentali quali ad esempio l'ecografia venosa. Appare tuttavia irrealistico proporre l'esecuzione della TC in tutti i casi sospetti di EP mentre questa tecnica può essere razionalmente utilizzata in alternativa alla scintigrafia ed all'angiografia polmonare in una strategia che integri la diagnostica per immagini con il calcolo della probabilità clinica, valutata mediante un sistema a punteggio⁴ ed il dosaggio del d-dimero. Leclercq e coll in un recente studio hanno utilizzato un algoritmo diagnostico basato sulla valutazione della probabilità clinica e del d-dimero in 202 pazienti con sospetta embolia polmonare.⁵ In 64 soggetti (32%) la diagnosi di embolia polmonare poteva essere esclusa in base all'associazione di una probabilità clinica bassa o intermedia con la normalità del d-dimero mentre l'utilizzazione della scintigrafia perfusione e, nei casi dubbi, dell'ecografia venosa e dell'angiografia polmonare consentiva la diagnosi di tromboembolismo venoso in 59 dei 138 pazienti con probabilità clinica elevata o con aumento del d-dimero. I centri in cui la TC può essere effettuata con apparecchiatura *multi-slice* possono dunque utilizzare un algoritmo diagnostico semplice basato sulla esecuzione del-

Corrispondenza: Raffaele Landolfi, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università Cattolica del S. Cuore, 00100 Roma.

la TC nei casi con probabilità clinica elevata o con valori aumentati di d-dimero. In una strategia di questo tipo l'impiego della RM, in alternativa alla TC, trova indicazione soprattutto nei pazienti in cui è controindicata l'iniezione di mezzo di contrasto. La RM non è viceversa eseguibile nei portatori di pace-maker ed è un esame relativamente lungo e spesso mal tollerato nei pazienti sofferenti. Un iter diagnostico più semplice e rapido, infine, si rende necessario nei pazienti critici in cui ad una probabilità clinica elevata si associa un indice di shock (frequenza/pressione sistolica ≥ 1). In questi casi può essere opportuno eseguire rapidamente una valutazione ecocardiografica transtoracica⁶ poiché in presenza di disfunzione ventricolare destra può eventualmente trovare indicazione un intervento di rivascularizzazione farmacologico o strumentale.

Bibliografia

1. Ireland B. Negative ELISA D-dimer assay can miss pulmonary embolism. *J Fam Pract* 2003;52:99-103.
2. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:293-8.
3. Van Strijen MJ, De Monye W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003;138:307-14.
4. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
5. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, Van Der Leur JJ, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97-103.
6. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:366-76.

Profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso nei pazienti a rischio

DOMENICO PRISCO, MICHELA FALCIANI, ANGELA ROGOLINO, LAURA MENCARINI, LUCIANA ROSSI

Dip di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze, Centro Trombosi, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

La profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti a rischio pone il clinico di fronte ad alcune problematiche non sempre di facile risoluzione, riguardanti soprattutto la definizione del profilo di rischio dei vari pazienti, e quindi la scelta della modalità di profilassi maggiormente utile in quella specifica situazione.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi i cui risultati sono difficilmente riassumibili in un breve spazio. In questa rassegna prenderemo pertanto in esame soltanto alcuni aspetti, ritenuti al momento di maggior interesse.

Una corretta strategia per la prevenzione del TEV comprende metodi fisici e farmacologici. Per ottimizzare il trattamento i pazienti devono essere stratificati in categorie di rischio per operare la migliore scelta profilattica¹ (Tabella 1).

I metodi fisici comprendono l'uso di calze elastiche, la compressione pneumatica intermittente e la mobilizzazione precoce, tutti volti ad aumentare il flusso venoso e limitare la stasi che è uno dei meccanismi patogenetici della trombosi venosa profonda (TVP).

I farmaci usati da tempo nella profilassi del TEV comprendono l'eparina non frazionata (ENF), le eparine a basso peso molecolare (EBPM), gli anticoagulanti orali (AO). Del tutto recentemente si sono aggiunti un inibitore specifico del fattore Xa, il pentasaccaride Fondaparinux, e gli inibitori diretti della trombina (particolarmente studiato l'inibitore orale ximelagatran attualmente non disponibile in Italia). Esistono poi anche altri farmaci antitrombotici che peraltro o non sono disponibili in Italia o sono di uso assai limitato. Attualmente gran parte della profilassi farmacologica è eseguita in Italia con EBPM essendosi assai ridotto l'impiego dell'ENF, mentre gli AO hanno sempre avuto un uso assai scarso nel nostro paese, limitato essenzialmente alla chirurgia ortopedica maggiore da parte di chirurghi di formazione nord-americana. Dati di mercato indicano la nadroparina e l'enoxaparina come le EBPM più usate mentre meno utilizzate sono la dalteparina, la reviparina e la parnaparina.

Il Fondaparinux è stato recentemente introdotto per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore e sarà disponibile nella primavera del 2003 anche in Italia. Tale farmaco riduce il rischio di TEV di un ulteriore

50% rispetto alle EBPM ed è stato approvato al momento solo per uso ospedaliero.

La profilassi del TEV è stata oggetto di linee guida da parte delle Società Scientifiche (*American College of Chest Physicians, Siset*). Nel corso del 2003 la Siset concluderà l'aggiornamento delle proprie linee guida su diagnosi, profilassi e terapia del TEV (vedi il sito internet www.siset.org).

Chirurgia generale

I pazienti a basso rischio che vanno incontro ad un intervento di chirurgia generale non necessitano di una profilassi specifica se non una mobilizzazione precoce. I pazienti a rischio moderato vanno invece trattati con EBPM (a seconda del preparato circa 2000-3000 UI anti-Xa sc una volta al dì) o ENF (5000 UI sc x 2) a dosi fisse. Infine i pazienti ad alto rischio vanno trattati con dosi più elevate (EBPM oltre 3000 UI anti-Xa o ENF 5000 UI x 3). Le modalità di somministrazione della nadroparina nei pazienti ad alto rischio sono del tutto peculiari in quanto basate sul peso corporeo (38 UI/kg sc una volta al dì nei primi 3 giorni dopo l'intervento e poi 57 UI/kg sc una volta al dì) mentre per le altre EBPM il dosaggio è fisso e indipendente dal peso corporeo. Una recente metanalisi² che ha preso in esame tutti i trials randomizzati disponibili in chirurgia generale di confronto fra EBPM e placebo o EBPM e ENF, ha ovviamente dimostrato il vantaggio dell'impiego di EBPM vs placebo nella riduzione delle TVP asintomatiche, cui corrisponde una riduzione statisticamente significativa delle embolie polmonari (EP) e delle TVP clinicamente manifeste. Quando confrontate con ENF, le EBPM si sono dimostrate vantaggiose con una riduzione delle TVP clinicamente manifeste, ed un trend a favore delle EBPM è stato anche documentato nella chirurgia per malattia neoplastica. Per quanto riguarda i dosaggi, dosi <3400 UI anti-Xa si sono dimostrate altrettanto efficaci e sicure rispetto alla ENF, mentre dosi maggiori risultano più efficaci, ma a prezzo di un aumento del rischio emorragico (per cui, in linea di principio, dovrebbero essere impiegate solo nei pazienti ad alto rischio).

I mezzi fisici possono essere associati alla profilassi farmacologica nei pazienti ad altissimo rischio o sostituirla in alcuni pazienti a rischio moderato o in quelli con controindicazioni agli anticoagulanti.

Chirurgia ortopedica maggiore

La chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio e frattura del terzo superiore del femore) rap-

Corrispondenza: Domenico Prisco, Dip. di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze, Centro Trombosi, Azienda Ospedaliera Careggi, 50100 Firenze.

Tabella 1. Rischio di TEV in chirurgia in assenza di profilassi.

	Basso rischio	Rischio Moderato	Alto rischio	Rischio altissimo
	a) Chir minore in pz <40aa senza altri FR	a) Chir maggiore +altri FR b) Chir non maggiore in pz 40-60aa senza altri FR c) Chir maggiore in pz <40aa senza altri FR d) Videolaparoscopia e) Artroscopia	a) Chir non maggiore in pz >60aa o con altri FR b) Chir maggiore in pz >40aa o con altri FR	a) Chir maggiore in pz >40aa con pregressa MTEV, neoplasie, stato di ipercoagulabilità b) Chir ortopedica maggiore c) Grande traumatologia d) Danno midollare
TVP distale (%)	2	10-20	20-40	40-80
TVP prossimale (%)	0,4	2-4	4-8	10-20
EP (%)	0,2	1-2	2-4	4-10
EP Fatale (%)	0,002	0,1-0,4	0,4-1,0	0,2-5

Per le abbreviazioni vedi il testo.

Tabella 2. Modalità di prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica con EBPM (modificato da Sixth ACCP Consensus Conference 2001).**A) Alto rischio**

Dalteparina, 5000 U sc 10-12 h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento; oppure, 2500 U sc 6-8 h dopo l'intervento e poi 5000 U sc una volta al di
 Enoxaparina, 30 mg sc ogni 12h iniziando 12-24 h dopo l'intervento (NB Fiale da 30 mg non disponibili in Italia) (schema in uso negli USA)
 Enoxaparina, 40 mg sc una volta al di iniziando 10-12 h prima dell'intervento (schema in uso in Europa)
 Nadroparina, 38 U/kg sc 12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento, e una volta al di nei 3 giorni dopo l'intervento, aumentando successivamente a 57 U/kg sc una volta al di
 Reviparina, 4200 U sc 10-12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento e poi una volta al di
 Fondaparinux, 2,5 mg sc 6h dopo la fine dell'intervento e, successivamente, ogni 24 ore per un totale di 7±2 giorni

B) Moderato rischio

ENF 5000 U sc, ogni 8-12 ore iniziando 1-2 ore prima dell'intervento
 Dalteparina, 2500 U sc 1-2 h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento
 Enoxaparina, 40 mg sc una volta al di iniziando 10-12 h prima dell'intervento
 Nadroparina, 2850 U (pari a 0,3 ml) sc 2-4 h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento
 Reviparina, 1750 U sc 2h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento

presenta uno dei settori più studiati nel campo della profilassi antitrombotica. Trattandosi infatti di interventi a rischio altissimo di TEV essi rappresentano il banco di prova per tutti i nuovi farmaci antitrombotici. La Tabella 2 mostra le modalità di profilassi del TEV con EBPM in chirurgia ortopedica. Le linee guida internazionali del 2001¹ raccomandano per questi pazienti EBPM ai dosaggi per il rischio elevato o AO, meglio se associati a mezzi fisici di profilassi, con inizio del trattamento pre-, peri- o postoperatorio e una durata di almeno 7-10 giorni o più lunga in rapporto alla mobilitazione. La Siset nella revisione del 2002 delle linee guida sulla profilassi in ortopedia non ritenne di dover dare raccomandazioni diverse da quelle dell'ACCP circa l'inizio del trattamento con EBPM per la profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore e ritiene che la somministrazione perioperatoria potesse essere al momento suggerita solo come un'alternativa a quelle classiche per mancanza di dati conclusivi.³ Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi per i pazienti sottoposti a intervento per protesi d'anca, diversi studi e metanalisi han-

no dimostrato una significativa riduzione delle TVP nei pazienti randomizzati ad un trattamento prolungato per 4-5 settimane con EBPM rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione.⁴ Viene pertanto confermata l'importanza della persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento. La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio per questi pazienti viene contestata da alcuni autori, dal momento che la grande maggioranza di queste TVP tardive è rappresentata da trombosi distali, poco pericolose, e che i gravi eventi tromboembolici sono molto rari. Occorre considerare tuttavia anche altri aspetti. Innanzitutto è stato dimostrato che anche le TVP distali asintomatiche determinano segni e sintomi di sindrome post-trombotica in numerosi pazienti. Inoltre, anche i pochi casi di EP fatale insorta a domicilio in pazienti che avevano subito un intervento di chirurgia ortopedica maggiore dovrebbero se possibile essere prevenuti, anche per i problemi medico-legali

che tali eventi potrebbero comportare: infatti, vari studi hanno dimostrato sia l'elevata frequenza di TVP tardive, sia l'efficacia delle EBPM nel prevenirle, ed è logico pensare che qualcuna di queste TVP possa causare un'EP poiché fino al 20% delle trombosi distali possono avere una progressione prossimale. Esiste ormai un consenso circa l'uso di una profilassi di almeno 5 settimane in questi pazienti e ragionevolmente la SISET modificherà a breve le raccomandazioni più conservative del 2002. Resta ancora oggetto di dibattito se tali conclusioni possano essere applicate anche agli interventi di protesi del ginocchio per i quali la documentazione è più scarsa. Vi è tuttavia una tendenza pratica dei chirurghi ortopedici ad assimilare i due tipi di intervento ai fini della profilassi e nel nostro paese una profilassi di circa un mese sta diventando lo standard.

Il panorama della profilassi in chirurgia ortopedica maggiore potrebbe peraltro modificarsi radicalmente nei prossimi mesi con la disponibilità del Fondaparinux. Si tratta di un pentasaccaride sintetico che inibisce il fattore X attivato tramite il legame con l'antitrombina. E' strutturalmente correlato al sito di legame all'antitrombina dell'eparina, rispetto alla quale, però, legandosi soltanto all'antitrombina senza interagire con altri componenti plasmatici, presenta un'azione più rapida e selettiva. E' dotato inoltre di un profilo farmacocinetico favorevole con una lunga emivita che consente la monosomministrazione giornaliera. Recentemente è stata pubblicata la metanalisi di 4 trial multicentrici, randomizzati e in doppio cieco condotti in 7344 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva d'anca e di ginocchio e a chirurgia per frattura d'anca.⁵ L'analisi aveva lo scopo di valutare se fondaparinux, somministrato a partire dalla sesta ora dopo l'intervento alla dose di 2,5 mg sc una volta al giorno fosse più efficace e altrettanto sicuro dell'enoaparina nella prevenzione del TEV. L'outcome primario di efficacia era un evento TEV nei primi 11 giorni, quello di sicurezza era un'emorragia maggiore. I risultati hanno mostrato che fondaparinux riduceva in maniera significativa l'incidenza di TEV a 11 giorni dall'intervento rispetto a enoxaparina (6.8% vs 13.7%, - 55.2%). Questo beneficio si manteneva in tutti i tipi di intervento e in tutti i sottogruppi di pazienti.

Sebbene eventi emorragici maggiori si verificassero più frequentemente nei pazienti trattati con fondaparinux, l'incidenza di eventi clinicamente rilevanti (che provocassero morte o reintervento o emorragie a carico di organi critici) non era diversa nei due gruppi. L'incidenza di EP fatali e non fatali è stata minima (<1%) nei due gruppi. Fondaparinux è probabilmente il farmaco antitrombotico attualmente più efficace e sicuro nella profilassi antitrombotica della chirurgia ortopedica maggiore.

Chirurgia ortopedica minore

Esistono in letteratura dati discordanti sull'incidenza di TVP dopo artroscopia in assenza di profilassi: dallo 0,6%⁶ al 17,9 di uno studio flebografico.⁷

Il rischio è più alto in presenza di pregressa TVP associata a due o più fattori di rischio. La trombosi si può propagare alle vene prossimali, nonostante la diagnosi precoce. In attesa di studi che valutino in modo adeguato il vantaggio della profilassi farmacologica nei confronti di altre modalità, appare raccomandabile considerare, ai fini della profilassi, gli interventi minori in artroscopia come interventi a rischio almeno moderato e quindi meritevoli di profilassi. Va raccomandato l'uso di EBPM circa 2000-3000 UI sc una volta al di iniziando la sera prima dell'intervento o di ENF a basse dosi 5000 UI x 2 sc iniziando 2 ore prima dell'intervento (Tabella 2). Anche per la durata della profilassi non vi sono dati sufficienti in letteratura. E' probabile che la durata della profilassi possa essere breve (5-7 giorni) se vi è una rapida mobilitazione del paziente ma va prolungata in caso di incompleta mobilitazione o complicazioni o nei pazienti con caratteristiche intrinseche di alto rischio nei quali anche i dosaggi di EBPM devono essere adeguati.

Sulla profilassi nelle fratture degli arti inferiori i dati disponibili sono attualmente insufficienti per fornire indicazioni basate su evidenze scientifiche; vi è comunque consenso sul fatto che tutti i pazienti debbano essere istruiti sulla necessità di intervento medico in caso di comparsa di sintomi e segni.

In base ad un recente studio⁸ e a considerazioni generali, in caso di fratture delle ossa degli arti inferiori va raccomandata la profilassi antitrombotica con le EBPM a dosi profilattiche o ENF dal momento dell'instaurarsi dell'immobilità per la frattura e per tutta la durata dell'immobilità o della ridotta mobilità.

Profilassi antitrombotica e blocchi centrali

I blocchi centrali sono sempre più impiegati in chirurgia ortopedica, oncologica e traumatologica rispetto all'anestesia generale in virtù dei benefici sull'analgesia post-operatoria, per la riduzione del sanguinamento peri-operatorio, delle complicanze tromboemboliche, dei tempi di degenza e, in definitiva, dei costi. Tuttavia negli ultimi anni è sorta una crescente preoccupazione a causa di vari report sulla comparsa di lesioni neurologiche permanenti causate da ematomi perimidollari provocati da punture spinali o peridurali in soggetti in trattamento con anticoagulanti. Sebbene importanti rassegne cliniche abbiano dimostrato come sia percentualmente irrilevante l'evenienza di tali complicazioni (1 caso ogni 150.000 peridurali e 1 caso ogni 220.000 spinali), tuttavia nel singolo paziente a rischio rimane quotidianamente il

dilemma se attuare o meno un blocco centrale durante profilassi antitrombotica farmacologica. Per ridurre i rischi vanno seguite alcune raccomandazioni, basate sulla Consensus Conference del 1998 degli anestesisti nord-americani:⁹

- 1) nessuna somministrazione di eparina (in particolare le EBPM) durante le 12 ore che precedono l'anestesia;
- 2) la ripresa dell'anticoagulazione con eparine deve essere ritardata di almeno 12 ore dopo la puntura in presenza soprattutto di catetere peridurale;
- 3) l'equipe medica deve prestare particolare attenzione all'eliminazione delle associazioni pericolose: eparina + anti-aggreganti piastrinici o altri farmaci che inibiscano l'emostasi;
- 4) la rimozione del catetere peridurale deve avvenire almeno 12 ore dopo la precedente somministrazione di EBPM. Si devono attendere almeno 2 ore per la somministrazione successiva;
- 5) l'esame neurologico di questi pazienti deve essere minuzioso nell'arco delle 24 ore successive al blocco neurassiale.

Non esistono al momento raccomandazioni per il fondaparinux.

Neurochirurgia, politraumatizzati, traumi spinali

In interventi elettivi di neurochirurgia i mezzi fisici costituiscono la profilassi di scelta.¹ In questa tipologia di pazienti l'ENF e le EBPM iniziate dopo l'intervento rappresentano alternative accettabili, il cui uso dovrebbe però essere attentamente valutato dato il potenziale elevato rischio di emorragie intracraniche. In modo particolare, la combinazione di mezzi fisici e farmacologici (ENF e EBPM), deve essere riservata ai pazienti ad altissimo rischio tromboembolico.¹

I pazienti traumatizzati, nel caso in cui esistano fattori di rischio per TEV, dovrebbero essere sottoposti a profilassi, quando possibile. In assenza di controindicazioni, dovrebbero essere impiegate le EBPM, iniziando la profilassi non appena sia ritenuto clinicamente sicuro. Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento possono essere efficacemente impiegati mezzi fisici. Nel caso in cui in questi pazienti, che ricevono una profilassi subottimale, sia dimostrata la presenza di una TVP prossimale e il trattamento anticoagulante sia controindicato, è raccomandato il posizionamento di un filtro cavale. Tale procedura non è invece raccomandata per la profilassi primaria.¹

Nei pazienti con traumi spinali acuti è raccomandata la profilassi con EBPM, mentre la ENF a basso dosaggio e i mezzi fisici si sono rivelati relativamente inefficaci quando impiegati da soli. Al contrario, la combinazione di mezzi fisici e EBPM o ENF a basso dosaggio può essere impiegata effi-

cacemente soprattutto nelle prime fasi. Il trattamento con EBPM dovrebbe essere proseguito per tutta la fase riabilitativa; in alternativa possono essere impiegati gli AO (INR 2-3).¹

Patologie mediche a rischio di TEV

L'efficacia della profilassi è stata ampiamente valutata nei pazienti chirurgici mentre un minor numero di dati è disponibile per i pazienti medici.¹ Va ricordato d'altra parte che studi autoptici hanno dimostrato che tre quarti degli episodi di EP si verificano in pazienti non chirurgici.¹⁰ I fattori di rischio per TEV sono ben noti nei pazienti chirurgici e una stratificazione del rischio messa a punto in tali pazienti è stata applicata anche in pazienti medici.¹¹ Tuttavia non è del tutto chiaro quale categoria di tali pazienti dovrebbe beneficiare di approcci preventivi analoghi a quelli attuati in chirurgia. Inoltre l'inizio e la fine del periodo a maggior rischio e, dunque, il momento in cui iniziare la profilassi e quello in cui sospenderla sono assai meglio definiti per i pazienti chirurgici che non per quelli medici. Si ritiene che fino al 5% dei pazienti medici ospedalizzati con problemi clinici multipli possa sviluppare un'EP¹² e i diversi studi disponibili riportano una frequenza di TVP in pazienti medici fra il 10% ed il 26%,¹³ che fa considerare tali pazienti a moderato rischio di TEV. In certi gruppi (come ad esempio pazienti con stroke, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, mielolesi e pazienti ricoverati in terapia intensiva) il rischio può essere ancora più elevato (fino ad oltre il 50% in assenza di profilassi¹³).

I dati del braccio placebo dello studio MEDENOX¹⁴ hanno fornito la stima della frequenza di TEV in una popolazione di 371 pazienti metà dei quali con insufficienza respiratoria acuta, metà con infezioni acute, un terzo con insufficienza cardiaca classe III-IV e circa uno su dieci con malattie reumatiche acute (nonostante i criteri di arruolamento lo studio in pratica non ha incluso pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino). Tale frequenza è risultata del 15% nei 14 giorni successivi al ricovero, con oltre il 5% di TVP prossimali. Il rischio di TEV era rilevante soprattutto sopra i 70 anni.

In pazienti medici come quelli con scompenso cardiaco e insufficienza respiratoria, sia l'ENF che le EBPM si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di TEV. Al momento l'enoxaparina è la EBPM con migliore documentazione.¹⁴

I precedenti studi circa l'efficacia dell'ENF nella profilassi del TEV nei pazienti con infarto miocardico acuto hanno un valore solo storico in quanto oggi questi pazienti ricevono regimi terapeutici antitrombotici particolarmente aggressivi che spesso includono brevi cicli di ENF o EBPM a dosaggi anticoagulanti. Più complesso è il discorso per quanto riguarda lo stroke ischemico nel quale è in

Tabella 3. Modalità di profilassi del TEV raccomandate. Per le eparine sono indicate le confezioni disponibili in Italia.

Basso rischio	Mobilizzazione precoce
Rischio moderato	ENF (5000 UI sc x2) EBPM a) Dalteparina sodica 2500 U/die sc (fl da 0,2 mL) b) Enoxaparina sodica 2000 U/die sc (fl da 0,2 mL) c) Nadroparina calcica 2850 U/die sc (fl da 0,3 mL) d) Pamaparina sodica 3200 U/die sc (fl da 0,3 mL) e) Reviparina sodica 1750 U/die sc (fl da 0,25 mL) CE CPI
Alto rischio	ENF (5000 UI sc x3) EBPM: a) Dalteparina sodica 5000 U/die sc (fl da 0,6 mL) b) Enoxaparina sodica 4000 U/die sc (fl da 0,4 mL) c) Nadroparina calcica 3800-5700 U/die sc (fl da 0,4-0,6 mL) (2850 U/die se peso <50 Kg) d) Pamaparina sodica 4250 U/die sc (fl da 0,4 mL) e) Reviparina sodica 4200 U/die sc (fl da 0,6 mL) CPI
Rischio altissimo	EBPM (come per alto rischio) AO (in chir ortopedica maggiore) CPI/CE + EBPM o ENF a dosaggio aggiustato

Sono stati riportati i dosaggi delle EBPM disponibili in Italia (esclusa la fascia H). CE : contenzione elastica. CPI: compressione pneumatica intermittente. Per le altre abbreviazioni vedi il testo. NB: per fondaparinux in chirurgia ortopedica maggiore vedi Tabella 2.

genere indicato iniziare immediatamente il trattamento con aspirina. L'associazione con eparine viene riservata a pazienti a particolare rischio di TEV, altrimenti, in caso di somministrazione di eparine, viene ritardato l'inizio dell'aspirina per il rischio di infarcimento emorragico che l'associazione dei due farmaci può determinare.¹⁵

L'ultima *Consensus Conference dell'ACCP*¹ ha formulato le seguenti raccomandazioni: «*Nei pazienti di medicina generale con fattori di rischio per TEV (tra cui tumori maligni, pazienti allettati, insufficienza cardiaca, pneumopatia grave), raccomandiamo ENF a basse dosi o EBPM (grado 1A)*». I trattamenti con EBPM raccomandati dall'ACCP sono: Dalteparina, 2.500 U sc, una volta al giorno, Enoxaparina, 40 mg sc, una volta al giorno e Nadroparina, 2.850 U sc, una volta al giorno.

Pazienti affetti da neoplasie maligne

Il TEV si trova spesso associato alla presenza di neoplasie maligne, di cui spesso rappresenta la prima manifestazione, sia in rapporto allo stato di ipercoagulabilità, che all'impiego di cateteri venosi centrali e all'eventuale trattamento chemio- e/o radioterapico o chirurgico. È stato infatti stimato che pazienti affetti da neoplasie maligne sottoposti ad interventi chirurgici abbiano un rischio di TVP post-operatoria e di EP fatale rispettivamente aumentato di circa 2 e 3 volte rispetto a pazienti non affetti da neoplasie sottoposti allo stesso tipo di intervento. Pertanto, i pazienti affetti da neo-

plasie maligne sottoposti ad intervento chirurgico devono essere considerati ad altissimo rischio e ricevere una profilassi aggressiva. I pazienti affetti da neoplasie maligne allettati o con ridotta mobilità devono essere trattati con le stesse modalità di profilassi impiegate nei pazienti affetti da patologie mediche a rischio di TEV. Nei portatori di cateteri venosi centrali a lunga permanenza sono stati valutati sia l'impiego di AO che di EBPM, con riduzione delle TVP delle vene ascellari e succlavie per entrambe le modalità di profilassi.¹

Per quanto riguarda la durata della profilassi dopo chirurgia per neoplasia, uno studio recente¹⁶ ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina (40 mg/die sc) per 4 settimane dopo chirurgia per neoplasie addominali o pelviche rispetto allo stesso trattamento per 1 settimana è in grado di ridurre significativamente gli eventi trombotici venosi senza aumentare il rischio emorragico.

Conclusioni

La Tabella 3 fa un riepilogo delle diverse modalità di profilassi del TEV indicando le confezioni di eparina disponibili in Italia. Le EBPM rappresentano un efficace mezzo di profilassi del TEV nei pazienti a rischio. Nuovi farmaci con potente attività antitrombotica sono alle porte. Una volta stabilita la loro superiorità rispetto alle EBPM ulteriori studi saranno necessari per valutare il rapporto fra i maggiori costi e i reali benefici che essi potranno offrire.

Bibliografia

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119 Suppl 1:132S-75S.
2. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88:913-30.
3. Prisco D, Violi F. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: cosa pensa la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. *Haematologica* 2002;87:11-3.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
5. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833-40.
6. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:47-50.
7. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158:47-50.
8. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347:726-30.

9. Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 2001;101:141-54.
10. Lindblad B, Sternby N, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 1991;302:709-11.
11. Thromboembolic risk factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992;305:567-74.
12. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients. *J Clin Pathol* 1997; 50: 609-10.
13. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38 Suppl 5:12-9.
14. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
15. SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane. Catel srl; Milano. 2001.
16. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. The ENOXACAN II Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.

Siti internet di interesse

- American College of Chest Physician (www.chestnet.org)
- American College of Phlebology (www.phlebology.org)
- American Society of Regional Anesthesia and Pain (www.asra.com)
- Evidence-Based Medicine (www.ebm-guidelines.com)
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov)
- Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (www.siset.org)

Terapia acuta e cronica del tromboembolismo venoso e della sindrome post-trombotica

G.G. NENCI

Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia

Ancora oggi, pur essendovi studi a favore dell'efficacia di alcuni glicosaminoglicani e di inibitori diretti della trombina, nell'attesa che nuove molecole (inibitori diretti della trombina, del FXa, del FIXa ed altri) siano validate, il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) riposa sull'uso delle eparine seguite dagli anticoagulanti orali (ACO). Vi sono dati suggestivi della possibilità di usare le eparine a basso peso molecolare (EBPM) anche nel lungo termine, al posto degli ACO, almeno in alcune situazioni (gravidanza, alto rischio emorragico, tumori).

Se si usa la eparina non frazionata (ENF) in fase acuta, questa deve essere data per infusione continua e il livello terapeutico della ratio APTT (APTT_r) portato il più rapidamente possibile nell'ambito desiderato. Per ottenere questo è utile riferirsi a dei nomogrammi. La somministrazione sottocutanea della ENF non consente un raggiungimento abbastanza rapido dell'APTT_r. La rapidità dell'ingresso in ambito terapeutico è critica per l'evoluzione vicina e lontana della malattia. È stato infatti dimostrato che il mancato raggiungimento dello stesso entro 24 ore è associato significativamente ad un importante aumento del rischio di recidive.¹ Considerata la difficoltà che spesso si incontra, nonostante l'uso di nomogrammi, a centrare la giusta dose di ENF entro tale limite di tempo, la superiorità delle EBPM può essere sostenuta anche dal fatto che la dose terapeutica necessaria viene erogata già con la prima somministrazione. Alcuni studi hanno mostrato che anche in fase acuta (5 giorni) le EBPM possono essere somministrate ogni 24 ore e che addirittura potrebbe essere possibile usare dosi fisse anziché commisurate al peso corporeo. La dose di EBPM da somministrare al posto degli ACO nel lungo termine è meno chiara. Secondo una nostra metaanalisi, la dose appropriata, nei pazienti non cancerosi, è quella di 1-1,2 mg/kg di peso² una volta al dì.

Non è possibile usare ENF per via sottocutanea a dosi fisse, a causa dell'enorme variabilità individuale dell'effetto anticoagulante ottenuto;³ ciò non viene spesso tenuto in conto. Va anche considerata la variabile correlazione tra APTT_r e attività anti-FXa, in rapporto a reagenti, strumenti e laboratori diversi, sicché non è possibile prestabilire l'ambito terapeutico dell'APTT_r che

può variare da 1,5 a 3 nei vari laboratori per la stessa attività anti-Xa. Ciascun laboratorio dovrebbe produrre una curva di correlazione tra APTT_r e attività anti-Xa per un determinato reagente ed un dato strumento.

Anche per questo motivo la scelta di una EBPM invece della ENF è più che raccomandabile.

Sono tutte eguali le EBPM? Esistono pareri controversi.^{4,5} Anche per le dosi terapeutiche una differenza può esistere.⁶

Lo studio Rembrandt e il recentemente completato studio Matisse⁷ hanno dimostrato che il pentasaccaride Fondaparinux (che può essere considerato una eparina a peso molecolare ultrabasso) a dosi fisse una volta al dì è almeno altrettanto efficace e sicuro della EBPM di confronto. Il Fondaparinux presenta inoltre l'indubbio vantaggio di essere un prodotto di sintesi, esente dalle problematiche connesse con i farmaci estrattivi.

Rimane ancora discusso quanto a lungo trattare una trombosi venosa idiopatica. Il WODIT ha mostrato che esistono pazienti in cui un trattamento di tre mesi è sufficiente, ed altri in cui questo dovrebbe essere continuato a tempo indeterminato.⁸ Due studi recenti hanno dato risultati conflittuali^{9,10} sulla possibilità di usare, nel lungo termine, un'anticoagulazione ridotta, al fine di minimizzare il rischio emorragico senza cadute di efficacia.

Un trattamento efficace riduce anche l'incidenza della sindrome post-trombotica. Questo rischio è minimo per le TVP dell'arto superiore.¹¹

Da molti si teme che la mancata ricanalizzazione possa comportare un rischio più elevato di sindrome post-trombotica, mentre invece questa comporta un aumentato rischio di recidiva della TVP.¹² Siccome le recidive in circa la metà dei casi interessano l'arto controlaterale, la persistenza di un residuo trombotico dopo una TVP sembra esprimere una predisposizione sistemica, invece che locale, alla trombosi.

Bibliografia

1. Hull RD. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562-8.
2. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism: metaanalysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003(Submitted).
3. Kroon C, ten Hove WR, de Boer A, Kroon JM, van der Pol JM,

Corrispondenza: G.G. Nenci, Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia, 06100 Perugia.

- Harthoorn-Lasthuizen EJ, et al. Highly variable anticoagulant response after subcutaneous administration of high-dose (12,500 IU) heparin in patients with myocardial infarction and healthy volunteers. *Circulation* 1992;86:1370-5.
4. Prandoni P. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? Yes. *Thromb Haemost* 2003;1:10-1.
 5. Nenci GG. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? No. *Thromb Haemost* 2003;1:12-3.
 6. van der Heijden JF, Prins MH, Buller HR. For the initial treatment of venous thromboembolism: are all low-molecular-weight heparin compounds the same? *Thromb Res* 2000;100:V121-30.
 7. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
 8. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher S, et al. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003(in press).
 9. Kearon C. Low intensity (INR 1.5-1.9) versus conventional-intensity (INR 2.0-3.0) anticoagulation for extended treatment of unprovoked VTE: a randomized double blind trial. *Blood* 2002;100:150a[abstract].
 10. Heron E, Lozinguez O, Emmerich J, Laurian C, Fiessinger JN. Long-term sequelae of spontaneous axillary-subclavian venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;131:510-3.
 11. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60.

Profilassi e terapia della trombosi nel paziente oncologico

ANNA FALANGA

Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Il tromboembolismo venoso in oncologia

La malattia neoplastica rappresenta una nota condizione di trombofilia acquisita. I pazienti con cancro hanno un aumentato rischio di trombosi, prevalentemente di tipo venoso. È stato stimato che circa il 15% di tutti i pazienti neoplastici va incontro a trombosi nel corso della propria malattia.^{1,2} Pertanto la profilassi e la terapia della trombosi nel cancro costituiscono un problema clinicamente rilevante, soprattutto se si considera che gli eventi tromboembolici influenzano sia la morbilità che la mortalità di questi pazienti. La trombosi costituisce, infatti, la seconda causa di morte nelle neoplasie. Le manifestazioni cliniche della trombosi nel cancro possono variare dal tromboembolismo venoso (TEV), alle trombosi arteriose, fino alle sindromi sistemiche come la coagulazione intravascolare disseminata e la microangiopatia trombotica. Tuttavia, anche in assenza di sintomi clinici conclamati, quasi tutti i pazienti presentano anomalie di laboratorio della coagulazione, che configurano un quadro di attivazione subclinica o 'stato di ipercoagulabilità'.^{3,4}

Sono stati identificati diversi fattori patogenetici, che dimostrano come tale attivazione della coagulazione sia un fenomeno complesso, che coinvolge molti meccanismi del sistema emostatico.⁵ A questo riguardo un ruolo importante viene riconosciuto ad alcune proprietà intrinseche delle stesse cellule tumorali, le quali sono in grado di produrre propri fattori procoagulanti e fibrinolitici e sono, altresì, in grado di interagire in vario modo con altre cellule ematiche, come piastrine, monociti e cellule endoteliali, stimolandone le capacità protrombotiche.

Recenti studi clinici prospettici dimostrano chiaramente che la trombosi venosa idiopatica può essere la prima manifestazione di una neoplasia non ancora diagnosticata.⁴ Pertanto i pazienti con TEV idiopatico hanno un rischio significativamente più elevato di avere una diagnosi di cancro rispetto a pazienti con TEV secondario a cause note (es. interventi chirurgici, trombofilia congenita, gravidanza, immobilizzazione, etc.).^{6,7}

Un altro aspetto ben dimostrato è che i pazienti con diagnosi nota di tumore sono a più alto rischio di sviluppare una trombosi venosa in condizioni scatenanti (trombosi *non idiopatiche* o *secondarie*).⁸ Infatti non vi sono evidenze, al momento, che vi sia un beneficio nel-

l'attuare una profilassi antitrombotica su larga scala in tutti i pazienti neoplastici, ma vi sono invece indicazioni che tali misure dovrebbero essere attuate in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, quali: 1. gli interventi chirurgici; 2. l'uso di cateteri venosi centrali; e 3. la somministrazione di terapie antitumorali.

Profilassi del TEV nel paziente oncologico

In chirurgia

La profilassi antitrombotica in chirurgia si avvale di un maggior numero di conoscenze rispetto alle condizioni non-chirurgiche. In questi pazienti la profilassi perioperatoria con basse dosi di eparina non frazionata (UFH), eg. 5.000 UI sottocute cominciate 2 ore prima e proseguite ogni 8-12 ore dopo l'intervento, è efficace nel ridurre significativamente l'incidenza di trombosi post-operatorie ed embolie polmonari fatali. Ugualmente efficaci si sono dimostrate le eparine a basso peso molecolare (EBPM) in monosomministrazione sottocute ogni 24 ore.⁹ Queste ultime presentano un migliore profilo di sicurezza dal punto di vista emorragico. Uno studio di paragone fra due dosi di EBPM (2.500 e 5.000 UI), in pazienti operati per cancro, ha dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di trombosi con la dose più alta (da 14,9% nel gruppo che riceveva le 2.500 UI a 8,5% in quello che riceveva le 5.000 UI, $p < 0.001$) senza incrementare le complicanze emorragiche.¹⁰ Nuovi orientamenti stanno emergendo anche per quanto riguarda la durata della profilassi post-operatoria. Un importante studio ha recentemente dimostrato che il prolungamento della tromboprofilassi in chirurgia oncologica fino a un mese dopo l'intervento comporta un ulteriore e significativo vantaggio nel ridurre l'incidenza del TEV secondario post-operatorio.¹¹

In presenza di cateteri venosi centrali (CVC)

La profilassi nelle condizioni non chirurgiche, come in corso di chemioterapia e/o in presenza di CVC, rimane un problema ancora aperto. L'inserzione di CVC, molto comune nei pazienti oncologici perché facilita la somministrazione delle chemioterapie, predispone alle complicanze trombotiche sia degli arti superiori, che degli arti inferiori, che, a loro volta, possono generare embolie polmonari.¹² L'incidenza delle complicanze trombotiche da CVC nei pazienti neoplastici, tuttavia, non è ben stabilita: i dati differiscono sensibilmente in funzione del criterio diagnostico adottato (da 0.02 a 0.92 trombosi venose sintomatiche/1000 giorni catetere). L'inci-

Corrispondenza: Anna Falanga, Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, 24100 Bergamo.

denza risulta molto più alta quando si vanno a valutare gli studi prospettici, in cui la sorveglianza degli eventi viene effettuata con mezzi oggettivi come la venografia (trombosi sintomatiche: 4-19%; trombosi asintomatiche: 30-62%).¹²

La profilassi delle trombosi associate a CVC in pazienti oncologici è un'area di grande interesse. I risultati di uno studio clinico hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con warfarina (dose fissa di 1 mg/die) nel ridurre le trombosi associate a CVC, venograficamente dimostrate.¹³ Uno studio condotto da Monreal *et al.*¹⁴ ha dimostrato l'efficacia della profilassi con la EBPM Fragmin somministrata alla dose di 2.500 UI/die, per 90 giorni dal posizionamento del CVC. Sfortunatamente tale studio ha potuto valutare solo 32 pazienti, poiché è stato interrotto precocemente a causa di una elevata incidenza di eventi trombotici nel braccio senza profilassi (62%) rispetto al braccio che riceveva Fragmin (6%). Data l'esiguità delle informazioni a disposizione, sono oggi in corso nuovi studi di profilassi in questo settore.

In corso di chemioterapia

Il ruolo della tromboprofilassi nei pazienti che ricevono chemioterapia e/o ormonoterapia è ancora poco definito. Questo è dovuto in gran parte alla mancanza di informazioni per quantificare in maniera precisa il rischio di trombosi durante questi trattamenti.

Un'importante eccezione è costituita dal carcinoma della mammella. L'analisi dei *randomized clinical trials* (RCT) condotti in questo tipo di tumore, ha consentito di stabilire una evidente relazione fra terapia antitumorale e complicanze trombotiche, in categorie di pazienti definite per stadio e stato menopausale. In sintesi: 1. In assenza di trattamenti, l'incidenza di complicanze trombotiche è bassa (0.2-0.9%); 2. La presenza di chemioterapia porta tale incidenza al 5-13%, con i valori più alti nei gruppi di pazienti in post-menopausa (età >50 anni); 3. Lo stadio avanzato della malattia incrementa ulteriormente il rischio trombotico, fino ad un'incidenza del 17.5% in pazienti sottoposte a chemioterapia per tumore metastatico; 4. L'aggiunta di tamoxifene alla chemioterapia aumenta il rischio trombotico rispetto alla chemioterapia da sola ed al tamoxifene da solo (per Review, Ref. 1). In tutti i suddetti studi, gli eventi trombotici si sono verificati durante il periodo di somministrazione dei cicli di chemioterapia. Il ruolo causativo dei regimi di polichemioterapia convenzionale nel precipitare gli eventi trombotici nel carcinoma della mammella è stato ben stabilito dallo studio prospettico di Levine *et al.*,¹⁵ in cui venivano valutati gli eventi in due gruppi di pazienti, uno che riceveva la chemioterapia per 12 settimane e uno per 36 settimane. Tutti gli eventi si verificarono solo durante la somministrazione dei

cicli chemioterapici (nelle 12 settimane nel primo gruppo e nelle 36 settimane nel secondo gruppo). Nessun evento era registrato dopo il termine della chemioterapia. Pertanto, il carcinoma della mammella è l'unica condizione in cui il rischio di trombosi è ben quantificato ed in cui è stato condotto uno studio di tromboprofilassi in corso di chemioterapia.¹⁶ Tale studio ha dimostrato che basse dosi di warfarina sono efficaci e sicure nel ridurre l'incidenza di trombosi in donne con carcinoma della mammella metastatico (stadio IV) che ricevono chemioterapia, con una riduzione dell'85% del rischio relativo nel gruppo in profilassi con warfarina ($p = 0.03$).

In altri tipi di tumori, e rispettivi schemi di trattamento, non vi sono ad oggi livelli di evidenza paragonabili a quelli del carcinoma della mammella per quantificare il rischio di trombosi. Neanche è possibile identificare con precisione farmaci che possano essere specificamente incriminati, fatta eccezione per il caso della L-Asparaginasi nella leucemia acuta linfoblastica, in cui diversi studi hanno dimostrato un rapporto di causa-effetto, e per il Tamoxifene, che incrementa il rischio trombotico, indipendentemente dalla presenza di tumore o di chemioterapia, come dimostrato dallo studio di prevenzione del carcinoma mammario NSAPB (17). Fra gli altri tumori diversi dal carcinoma mammario, che si associano verosimilmente ad un più alto rischio tromboembolico in corso di trattamenti anti-tumoral, vanno ricordati gli adenocarcinomi del retto e del pancreas e gli adenocarcinomi gastrointestinali in stadio avanzato. Inoltre in alcune situazioni sono disponibili dati utili a quantificare con precisione tale rischio, come nel carcinoma ovarico,¹⁸ nei glioblastomi cerebrali,¹⁹ e nei linfomi non-Hodgkin.²⁰

Per quanto riguarda la tromboprofilassi in oncologia medica, lo studio di riferimento, al momento rimane quello delle mini-dosi di warfarina nel carcinoma mammario, sopra menzionato.¹⁶ Tuttavia date le difficoltà del monitoraggio, l'indicazione generale è quella di utilizzare questo tipo di profilassi solo nei casi ritenuti a rischio molto elevato. Più di recente, l'avvento delle EBPM ha suscitato molto interesse in questo settore. Vari studi clinici di tromboprofilassi durante la chemioterapia sono attualmente in corso o di prossima apertura. Fra questi va ricordato lo studio PRODIGE, che valuterà l'efficacia del Fragmin nel prevenire il TEV in pazienti con gliomi cerebrali (grado 3 e 4), in corso di trattamenti radio- e chemio-terapici, nei 6-12 mesi post-intervento chirurgico.

Terapia del TEV

La terapia anticoagulante del TEV nei pazienti con cancro comporta numerose difficoltà, poiché è gravata sia da un maggior numero di fallimenti (maggiore rischio di recidive tromboemboliche

durante il trattamento con anticoagulanti), sia da un maggior rischio di emorragie, particolarmente in presenza di concomitanti piastrinopenie, secondarie all'effetto mielosoppressivo dei chemioterapici. Il trattamento standard di un primo episodio di TEV consiste nella somministrazione di eparina (non frazionata o BPM) nei primi 5-7 giorni, embricata con la terapia anticoagulante orale con warfarina (INR 2-3) prolungata per 3-6 mesi. Nei pazienti con cancro viene usato lo stesso approccio terapeutico dei pazienti senza cancro. Tuttavia vi sono delle particolarità in questi pazienti, che rendono il trattamento più difficile, come ad esempio la necessità di frequenti sospensioni per insorgenza di piastrinopenie o per l'esecuzione di manovre invasive (endoscopia, biopsie, ecc.). Inoltre le infezioni, la malnutrizione, la terapia antalgica, le disfunzioni epatiche possono causare imprevedibili cambiamenti della dose/risposta agli anticoagulanti orali, con importanti fluttuazioni dell'INR. Questo crea ulteriori difficoltà legate alla necessità di più frequenti monitoraggi dell'INR, e quindi più frequenti prelievi da accessi venosi spesso resi difficoltosi. Tutto ciò complica talora molto alcune decisioni nella pratica clinica quotidiana. Resta, infatti, ad esempio, dibattuto il quesito se iniziare o addirittura rinunciare al trattamento in quei pazienti con tumore in fase molto avanzata o terminali. A tale proposito va ricordato, tuttavia, che l'anticoagulazione può avere scopo palliativo per i sintomi da gonfiore e dolore alle gambe o la dispnea ed il dolore toracico da embolia polmonare.

Un ulteriore importante quesito riguarda la durata della terapia. Non è infatti chiaro quando sospendere l'anticoagulazione in questi pazienti e se i 3-6 mesi di trattamento, stabiliti per i pazienti non oncologici, sono sufficienti anche in questa situazione, in cui lo stimolo protrombotico (i.e. la neoplasia) può essere ancora persistente oltre tale termine. Pertanto molti studi clinici si stanno oggi concentrando sulla valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci anticoagulanti, in alternativa alla warfarina, oltre che sulla definizione della durata e intensità dell'anticoagulazione in questi pazienti.

Le EBPM sono state tra i primi farmaci ad essere valutati, come alternativa alla warfarina, per il trattamento del TEV a lungo termine (oltre la fase iniziale). Esse, infatti, presentano una serie di potenziali vantaggi, come: a) non necessità di monitoraggio di laboratorio; b) risposta anticoagulante più uniforme, poiché non subiscono interferenze da parte di fattori dietetici o altri farmaci concomitanti; c) maggiore maneggevolezza in caso di interruzioni/ripristino della terapia anticoagulante. Inoltre evidenze preliminari indicherebbero un loro ruolo nel limitare la crescita tumorale.

Alcuni recenti studi clinici in pazienti non oncologici hanno evidenziato che non vi sono differen-

ze significative, in termini di efficacia e sicurezza, fra la terapia a lungo termine con EBPM versus warfarina. Ovviamente non è possibile, al momento, estrapolare gli stessi risultati ai pazienti con cancro. Recentemente uno studio clinico di paragone fra la terapia con la EBPM Fragmin versus Warfarina (per un primo episodio di TEV) è stato condotto ad hoc in pazienti oncologici. Tale studio randomizzato multicentrico internazionale, denominato CLOT, cui ha partecipato anche il nostro centro, ha reclutato oltre 600 pazienti e si è concluso a marzo 2002. I risultati hanno dimostrato una riduzione del 50% delle recidive trombotiche nel braccio trattato con EBPM.²¹

Conclusioni

In conclusione, lo scenario degli ultimi anni, con l'impiego sempre più esteso delle EBPM, è caratterizzato dall'affermazione dell'importanza di una tromboprofilassi anche in oncologia medica, oltre che in chirurgia oncologica. Tale profilassi si fonda sull'evidenza del rischio non solo associato al tumore di per sé, ma anche al trattamento chemioterapico. La tromboprofilassi sinora attuata nei pazienti oncologici mira soprattutto alla prevenzione della trombosi venosa profonda e della embolia polmonare, mentre ancora poco esplorato è il settore arterioso, per il quale indagini epidemiologiche ad hoc sono necessarie. Per quanto riguarda la terapia del TEV in questo settore, numerosi sono i quesiti ancora aperti, ma alcune risposte dovrebbero venire rapidamente dagli studi in corso o di recente conclusi. Infine nuove prospettive sull'impiego degli anticoagulanti in oncologia potranno venire dagli studi di ricerca di base recenti, che indicano che l'inibizione della coagulazione ha forti implicazioni anche nell'inibire la crescita e la progressione delle neoplasie.

Bibliografia

1. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12.
2. Donati MB. Cancer and thrombosis: from phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995;74:278-81.
3. Falanga A, Barbui T, Rickles FR, Levine MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. *Thromb Haemost* 1993;70:343-50.
4. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28 Suppl 3: 50-60.
5. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25: 173-82.
6. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Semin Thromb Hemost* 1999;25: 131-6.
7. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
8. Rickles FR, Falanga A. Molecular bases for the relationship

- between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001;102: 215V-24V.
9. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:239-43.
 10. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
 11. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. The ENOXACAN II Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
 12. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:147-55.
 13. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
 14. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.
 15. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
 16. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
 17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
 18. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456-61.
 19. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000;89:640-6.
 20. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995;54:186-94.
 21. Levine MN, Lee AY, Baker RI, Bowden C. A randomized trial of long term dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) versus oral anticoagulant (OA) therapy in cancer patients with venous thromboembolism (VTE). *Blood* 2002;100:82a[abstract].

Rischio residuo e problematiche ancora aperte sul tromboembolismo venoso

MARIA BENEDETTA DONATI, NORMA MAUGERI*

Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche. Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso.

*Indirizzo permanente: Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina.

Le conoscenze sulle cause e la storia naturale del tromboembolismo venoso (TEV) si sono notevolmente approfondite negli ultimi anni, con un impatto forte sugli approcci clinici alla diagnosi ed al trattamento. Tra le acquisizioni più importanti, citiamo il concetto che si tratta di una malattia cronica, cioè ricorrente in un'alta percentuale dei casi (1/3 dei pazienti entro 8 anni dal primo episodio) e di una malattia sistemica, in quanto la maggior parte dei pazienti ha una situazione di ipercoagulabilità, latente o manifesta, che porta poi ad un evento clinico quando si presenta uno stimolo trombogenico acuto (vedi, ad esempio, il manifestarsi di trombosi ricorrente a carico dell'arto controlaterale a quello colpito nel primo episodio).

Negli ultimi decenni, grazie all'acquisizione di moderne metodologie epidemiologiche e allo sviluppo delle conoscenze sulla biochimica dell'eparina e dei suoi derivati e sulla farmacocinetica degli anticoagulanti cumarinici, sono stati condotti molti studi clinici per definire le dosi ottimali da impiegare per la prevenzione e per la terapia, la durata del trattamento, le vie di somministrazione ed i metodi più adatti per il monitoraggio di questi farmaci.

Tuttavia, non tutti i quesiti hanno ancora trovato una risposta; alcuni problemi tuttora aperti riguardano:

- durata ed intensità del trattamento anticoagulante dopo un episodio di TEV, in rapporto sia al rischio emorragico che di trombosi ricorrente;
- modalità ottimali di trattamento in condizioni di rischio particolare, quali ad esempio la gravidanza e le patologie tumorali.

Per quanto riguarda la durata del trattamento anticoagulante, le indicazioni più recenti suggeriscono che, in seguito ad un episodio di TEV in pazienti con fattori di rischio reversibili, la terapia anticoagulante orale dovrebbe essere continuata per almeno 3 mesi, in pazienti con una forma di TEV idiopatico per almeno 6 mesi, in pazienti con TEV idiopatico ricorrente o portatori di fattori di rischio non reversibili (esempio: tumore, anticorpi antifosfolipidi, deficit congeniti di inibitori della coagulazione) per almeno 12 mesi. Per quanto

riguarda i pazienti con tumore, sono ancora in corso studi per stabilire se un trattamento prolungato oltre i primi 3 mesi dall'episodio di TEV idiopatico, sia vantaggioso per prevenire il ripetersi di episodi di TEV non solo durante la terapia ma anche dopo la sua sospensione. Si sta valutando, inoltre, se in soggetti con TEV idiopatico, il trattamento prolungato con anticoagulanti, possa addirittura ridurre il rischio del manifestarsi di un tumore.

Per quanto poi riguarda l'intensità ottimale del trattamento anticoagulante dopo TEV, i valori di range terapeutico possono variare a seconda delle condizioni patologiche. Ad esempio, il classico range di INR tra 2.0 e 3.0 può non essere sufficiente per pazienti con sostituzioni valvolari o con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

D'altra parte, prolungando il trattamento anticoagulante, maggiormente si presenta il rischio di emorragia specialmente in condizioni patologiche complesse, quale quelle dei pazienti con tumore. Pertanto, negli ultimi anni, sono stati compiuti tentativi di abbassare la dose di anticoagulanti cumarinici alla ricerca di una *finestra* entro la quale il farmaco mantenesse la sua efficacia antitrombotica, ma comportasse un minor rischio emorragico.

Sono stati condotti studi, sia in prevenzione primaria che secondaria, con dosi capaci di mantenere l'INR al di sotto di 2.0 (1.3–1.9): i risultati sono stati incoraggianti ma non univoci; uno studio di prevenzione secondaria, che verrà pubblicato il 10 aprile prossimo sul *New England Journal of Medicine*, riporta l'efficacia della warfarina a basse dosi, contro placebo, nella prevenzione di nuovi episodi di TEV dopo i primi 3 mesi di terapia con warfarina standard. Lo stesso livello di anticoagulazione (INR 1.5–1.9) risultava tuttavia meno efficace della warfarina a dosi convenzionali (INR 2.0–3.0) in un altro studio di simili dimensioni recentemente riportato in forma preliminare. Sarebbe importante, per formulare linee guida più precise, avere dati da studi che paragonino direttamente la terapia a dosaggio tradizionale, la terapia a basso dosaggio e il placebo nel periodo che segue ai primi 3 mesi di terapia a dosi tradizionali dopo un episodio di TEV. Probabilmente, è estremamente delicato trovare la *finestra* adeguata per gli anticoagulanti cumarinici, ma è auspicabile che nuovi agenti antitrombotici, attivi per via orale, attualmente in fase di sperimentazione, possano meglio mostrare caratteristiche di efficacia e assenza di effetti indesiderati, particolarmente di tipo emorragico.

Corrispondenza: Maria Benedetta Donati, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche. Università Cattolica del Sacro Cuore, 86100 Campobasso.

Per quanto riguarda condizioni particolarmente a rischio, quali ad esempio la gravidanza, permangono ancora problemi aperti circa le indicazioni alla prevenzione del TEV in pazienti con disturbi valvolari o portatrici di valvole sostituite, in pazienti con sindrome di anticorpi antifosfolipidi, o affette da ipertensione gravidica e il relativo ritardo di sviluppo intrauterino. In quest'ultima condizione, si discute ancora dell'impiego della profilassi con acido acetilsalicilico.

Il problema della terapia del TEV in gravidanza è a tutt'oggi talmente aperto, che il Comitato Esecutivo della Siset sta considerando la possibilità di promuovere su questo tema un progetto multicentrico in Italia.

Le patologie tumorali, infine, rappresentano una delle condizioni in cui si è raccolta più esperienza negli ultimi anni sul ruolo della terapia anticoagulante nella profilassi, primaria o secondaria, del TEV. Quest'ultimo, infatti, viene considerato sempre più una complicanza importante nel paziente con tumore. La sua rilevanza sull'*outcome* dei pazienti neoplastici può, però, variare a seconda delle condizioni. Mentre in pazienti sottoposti a chirurgia la profilassi perioperatoria è considerata obbligatoria, ancora si discute sulle modalità più opportune di profilassi nel paziente non chirurgico. Come già accennato a proposito della durata e intensità della terapia anticoagulante, la condizione neoplastica di per sé comporta una serie di problemi per l'ottimizzazione del trattamento anticoagulante, quali un'aumentata tendenza ad emorragie lievi e severe, la difficoltà di mantenere un *range* terapeutico stabilizzato, la concomitanza con la chemioterapia, che ha di per sé effetti protrombotici.

In questi pazienti, inoltre, l'inserimento di cateteri venosi centrali per la somministrazione di chemioterapici o di altri farmaci, aumenta ulteriormente il rischio di trombosi e richiede una profilassi farmacologica *ad hoc*, per la quale è stata valutata la warfarina a bassa dose e la possibile influenza delle interazioni farmacologiche di questo anticoagulante con alcuni chemioterapici.

Bibliografia

1. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anti-coagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
2. Jilma B, Kamath S, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *Br Med J* 2003;326:93-6.
3. Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, Castagna L, Carnaghi C, Sarina B, et al. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003;21:736-9.
4. Partsch H. Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:389-93.
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
6. Prandoni P. Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 133-6.
7. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003(in press).
8. Schafer AL. Warfarin for venous thromboembolism. Walking the dosing tightrope. *N Engl J Med* 2003(in press).
9. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2003;72:43-52.
10. Verstraete M, Prentice CR, Samama M, Verhaeghe R. A European view on the North American fifth consensus on antithrombotic therapy. *Chest* 2000;117:1755-70.

Index of authors

Abbate, R., 1
Amitrano, M., 15

Di_Micco, B., 3
Di_Micco, P., 3,17
Donati, MB., 33

Falanga, A., 29
Falciani, M., 21
Fatini, C., 1
Fedi, S., 1

Gazzini, A., 1
Grandone, E., 9

Izzo, M., 15
Izzo, T., 17

Landolfi, R., 19
Lapini, I., 1
Legnani, C., 11
Lenti, M., 1

Margaglione, M., 9
Maugeri, N., 33
Mencarini, L., 21

Nenci, G.G., 27
Niglio, A., 17

Pagnan, A., 6
Prisco, D., 21

Rogolino, A., 21
Rossi, L., 21

Simioni, P., 6

Torella, R., 17
Tormene, D., 6
Tripodi, A., 13

Viggiano, G., 17

Zamboni, P., 15