



La malattia tromboembolica venosa

Direzione centrale salute integrazione
socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia

La malattia tromboembolica venosa

strumenti – gennaio 2014

Società scientifiche: A.N.M.C.O. (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri)
F.A.D.O.I. (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)
S.I.M.E.U. (Società Italiana Medicina d'Emergenza – Urgenza)
S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale)
S.I.S.E.T (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi)

Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia

Sommario

La malattia tromboembolica venosa : gli aspetti controversi.....	5
Il percorso di follow up del paziente con trombo embolia venosa.....	5
Gestione della embolia polmonare subsegmentaria isolata.....	9
Bibliografia di riferimento	14
Diagnosi della embolia polmonare in gravidanza.....	16
Bibliografia di riferimento	21
Trombocitopenia indotta da eparina (HIT).....	23
Bibliografia di riferimento	30
Profilassi nel paziente medico cronicamente immobilizzato	31
Bibliografia di riferimento	33
II PDTA della malattia tromboembolica venosa.....	35
PDTA della trombosi venosa profonda in Medicina Generale	38
PDTA della sospetta Embolia Polmonare.....	44
Bibliografia di riferimento:	47
APPENDICE.....	48
Scottish Intercollegiate Guidelines Network.....	48
Glossario.....	49

La malattia tromboembolica venosa : gli aspetti controversi

Gruppo di lavoro: Enrico BARBONI (coordinatore), Paolo ROSSI (coordinatore), Valentina BERNARDIS, Barbara MARIOTTI, Valentino MORETTI, Gianni SEGALLA, Pietro TROPEANO, Carla VOLPE.

In rappresentanza di : FADOI, SIMEU, SIMG, Siset e con la collaborazione di Onelio GEATTI (Dipartimento di Diagnostica per Immagini - Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine), Stefano MEDURI (Dipartimento Radiodiagnostica d'Urgenza ed Emergenza - Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine) e Paola PRADELLA (Laboratorio di Patologia dell'emostasi- Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste).

Il percorso di follow up del paziente con trombo embolia venosa

Quale deve essere la durata della TAO nel paziente con TEV ?

- 1) TEV associata a fattori di rischio transitori (chirurgia – trauma – immobilizzazione – terapia ormonale): 3 mesi, salvo prosecuzione per persistenza di fattori di rischio o condizioni protrombotiche (vale anche per TVP distale);
- 2) TEV idiopatica: almeno 3 mesi ,da prolungare (le linee guida non precisano il periodo temporale ma è nota la tendenza della TEV idiopatica ad una maggiore recidiva), a meno che non ci sia un elevato rischio di sanguinamento;
- 3) TEV in paziente con fattori di rischio permanenti (Sindrome da ac. anti fosfolipidi, stato trombofilico maggiore) e/o TEV ricorrente: suggerita a tempo indefinito con rivalutazione periodica;
- 4) In generale la durata della terapia è in funzione della gravità dell'evento e della possibilità o meno di rimuovere i fattori di rischio.

N.B. Nel paziente con neoplasia maligna la terapia di scelta, almeno per i primi 3 - 6 mesi, è l'EBPM a dosaggio terapeutico valutando poi l'opportunità di passare a TAO.

Quali accertamenti deve eseguire un paziente al momento della diagnosi di TEV?

Prima di iniziare la terapia è opportuno eseguire: emocromo – test coagulativi di base (INR – a PTT) – test di funzionalità epatica e renale ed escludere la gravidanza nelle donne in età fertile. Si sconsiglia di eseguire l'eventuale studio della trombofilia in questa fase.

Quali accertamenti deve eseguire il paziente al termine del periodo di trattamento previsto?

- 1) Nelle ultime LG internazionali (CHEST 2012) non sono previste indagini; tuttavia ricercatori italiani di riferimento e la pratica clinica di molti centri prevedono un controllo CUS per valutazione della trombosi residua prima della sospensione della terapia, in particolare nella TEV idiopatica: la persistenza di un residuo trombotico superiore a 4 mm indurrebbe a prolungare la terapia. Si ritiene comunque opportuno un esame ecografico al termine del ciclo di terapia al fine di avere a disposizione un parametro di confronto che potrebbe risultare utile nel sospetto di recidiva.
- 2) La determinazione del D-dimero dopo un mese dalla sospensione della terapia può avere valore predittivo del rischio di recidiva e quindi indurre a prolungare la terapia (nel caso si riscontrino un valore elevato), ma mancano – per il momento – studi di rilevanza tale da rendere “obbligatorio” questo atteggiamento.

Quali accertamenti è appropriato eseguire per escludere il sospetto di neoplasia occulta in un paziente con TEV idiopatica ?

In una percentuale variabile tra il 2 ed il 10% il paziente con TEV idiopatica può avere una neoplasia occulta.

Vengono consigliate indagini di primo livello :

- anamnesi ed E.O. (comprendente esplorazione rettale e visita ginecologica);
- Esami ematochimici: emocromo, es. urine, SOF, VES, protidogramma, funzione epatica e renale, LDH;
- Rx torace;
- Ecografia addome completo;
- Accertamenti in rapporto a sesso ed età verificando che il paziente si sia sottoposto agli "screening" raccomandati;
- Eventuali accertamenti più estensivi (TAC, esami endoscopici....) su alterazioni specifiche degli esami di 1° livello.

In quali pazienti con TEV vanno effettuati i test per la trombofilia? Quando? Quali test?

E' raccomandato sottoporre ai test i pazienti con TEV ricorrente (in rapporto ad età e clinica), con TVP in età giovanile o con TEV idiopatica di età inferiore a 50 anni, quelli con storia familiare di TEV in parenti di 1° grado, con TEV spontanea in siti inusuali o con storia di patologia gravidica (morte endouterina, poliabortività, pre-eclampsia severa, ritardo di accrescimento).

- **Quando**
 - dopo almeno 2, di regola 4 settimane, dalla sospensione della TAO (durante la terapia sono valutabili solo i test genetici).
- **Quali**
 - screening basale;
 - resistenza alla proteina C attivata (se anormale ricerca mutazione fattore V Leiden);
 - dosaggio prot. C;
 - dosaggio prot. S;

- dosaggio antitrombina III;
- anticoagulante lupico (LAC);
- ac. Anti cardiolipina IgG e IgM;
- mutazione del gene della protrombina G20210A.

N.B. non tutti concordano sulla opportunità di richiedere anche i valori di omocisteina e Fattore VIII. Si raccomanda – in ogni caso – di non considerare valori di omocisteina appena superiori alla norma e di non eseguire il test genetico.

Alcuni suggeriscono anche la ricerca degli anticorpi anti Beta-2-glicoproteina in prima battuta, altri solo in presenza di valori anormali/dubbi degli anticorpi anticardiolipina e del *Lupus anticoagulant*.

N.B. Di fronte alla positività di uno o più esami dello screening si raccomanda la consultazione di un professionista esperto nel campo dell'emostasi/trombosi.

Il paziente con embolia polmonare necessita di un follow up strumentale specifico?

Il tema della ipertensione polmonare post-tromboembolica attende ancora una definizione: può essere suggerita l'esecuzione di una indagine ecocardiografica (seguita eventualmente da una scintigrafia polmonare) a sei - dodici mesi dall'evento acuto per individuare i casi di sospetta ipertensione polmonare. La persistenza o comparsa di sintomi e/o anomalie cliniche, ECG o ecocardiografiche anche a distanza di uno o due anni dall'evento acuto debbono indurre a considerare questa ipotesi diagnostica.

Nuovi anticoagulanti

I nuovi anticoagulanti orali non sono destinati a modificare in modo significativo la durata della terapia, il follow up o lo screening per la trombofilia, ma ad incidere profondamente sulla possibilità di gestire la MTEV senza ricovero ospedaliero ed – eventualmente – sottoporre il paziente a sola terapia orale fin dalla diagnosi.

Gestione dell'embolia polmonare subsegmentaria isolata

Quale significato viene oggi attribuito al riscontro, alla angiotomografia computerizzata del torace, di embolia isolata dei piccoli rami della arteria polmonare e quale dovrebbe essere il comportamento in questi casi?

L'introduzione della angioTC (aTC) del torace multidetettore (MDTC) nel 1998 ha modificato l'approccio diagnostico della embolia polmonare (EP), e la MDTC ha rapidamente conquistato il ruolo di esame di prima scelta soppiantando gli altri test, in particolare la scintigrafia polmonare (SP).

La MDTC ha la capacità di visualizzare nel dettaglio anche le diramazioni più periferiche della arteria polmonare, è in grado di evidenziare eventuali cause alternative del disturbo, si presta a una più chiara e oggettiva refertazione rispetto alla SP e richiede oggi tempi di esecuzione molto brevi.

La facilità di accesso alla aTC ha indotto un incremento delle richieste di questo esame per sospetta EP, mentre la SP ha conosciuto un rapido declino. Ma l'impiego estensivo della aTC, con relativo incremento della esposizione alle radiazioni ionizzanti, è oggi fonte di preoccupazione.

D'altra parte la maggiore sensibilità della aTC nel rilevare la EP non ha portato a una riduzione della mortalità per EP, e la letteratura recente sull'argomento richiama l'attenzione dei clinici sul problema della "sovradiagnosi" di EP: oggi diagnostichiamo più spesso la EP rispetto a un recente passato, e questo nonostante gli sforzi intrapresi per prevenire la TEV. Il fatto che i tassi di mortalità per EP restino immutati, a fronte di una incidenza di malattia che risulterebbe quasi raddoppiata, induce a ritenere che quasi la metà dei pazienti siano esposti ai rischi della terapia in assenza di benefici.

Questo aspetto pone il medico di fronte a un problema nuovo: il riscontro di alterazioni radiologiche che potrebbero essere insignificanti dal punto di vista clinico, e il cui trattamento potrebbe essere causa di danno al paziente. Così, l'iniziale entusiasmo che ha caratterizzato l'affermazione della MDCT è stato di recente ridimensionato.

Il fenomeno della sovradiagnosi si delinea in 2 possibili scenari:

- 1) il riscontro di segni TC compatibili con EP circoscritti ai rami periferici, sub segmentari, dell'arteria polmonare (circa 5% degli esami);
- 2) il riscontro inaspettato, incidentale, di EP nel corso di esame eseguito per un motivo diverso della esclusione/conferma della EP, il più delle volte per stadiazione di neoplasia maligna (2.6% degli esami, 6% nei pazienti con cancro).

La scelta dei clinici di fronte alla EP periferica isolata è più spesso la anticoagulazione, e anche le raccomandazioni contenute in documenti rilevanti sulla terapia della TEV sono orientate in tal senso.

Ma una quota di "piccola" EP è probabilmente evento normale, fisiologico: in questa visione il circolo polmonare avrebbe funzione di "filtro" che intercetta i piccoli coaguli che normalmente hanno origine nelle vene. Interpretare come patologico questo fenomeno esporrebbe il paziente al rischio di una terapia anticoagulante ingiustificata. In effetti, dati recenti inducono a ritenere che il riscontro con MDTC di EP isolata dei rami periferici non richiede sempre terapia anticoagulante. Pazienti con EP dei piccoli rami non diagnosticata ad una prima interpretazione dell'esame (e riscontrata nel corso di revisione delle immagini), e quindi non trattati, non hanno sviluppato un maggior numero di eventi tromboembolici rispetto ai pazienti con EP anticoagulati. Il riscontro di EP "piccola" è frequente in soggetti altrimenti sani sottoposti a TC del torace per trauma.

Qual è dunque l'atteggiamento proponibile in presenza di EP isolata delle piccole diramazioni della arteria polmonare, riscontrata nel corso di una indagine mirata, o "incidentalmente"? E' possibile omettere l'anticoagulazione in almeno alcuni di questi casi? E quali dovrebbero essere i riferimenti per questa selezione? Attualmente è in corso uno studio che contribuirà a dare una risposta a queste domande.

Il primo passo in questo processo decisionale è la rivalutazione delle immagini da parte di un secondo radiologo, con l'obiettivo di evidenziare ulteriori e più

sicuri elementi a conferma della presenza di EP, o di escludere la natura artefatta della anomalia, più probabile quando questa è limitata ai rami periferici dell'arteria polmonare.

Contestualmente, va esclusa la trombosi venosa profonda, la cui presenza conferirebbe un significato più definito alle alterazioni riscontrate alla MDTC, e costituirebbe indicazione alla terapia anticoagulante.

Vanno poi considerate la riserva cardiorespiratoria (capacità del paziente a tollerare un ulteriore evento embolico, anche di piccola entità), e la presenza di fattori di rischio per emorragia da terapia anticoagulante (rapporto rischio/beneficio della anticoagulazione).

In quali casi non dovrebbe essere omessa la terapia anticoagulante e in quali casi è invece accettabile l'astensione dalla terapia anticoagulante?

Di fatto, sono individuabili 3 situazioni in cui appare in ogni caso indicata la terapia anticoagulante in presenza di EP isolata dei rami subsegmentari:

- 1) paziente con inadeguata riserva cardiorespiratoria;
- 2) coesistenza di trombosi venosa profonda;
- 3) presenza di fattore di rischio elevato di trombo embolia venosa.

Quando non ricorrono queste condizioni può essere considerata l'astensione dalla anticoagulazione, e il caso sottoposto a uno stretto follow-up.

La valutazione della riserva cardiorespiratoria costituisce un elemento classico dei percorsi diagnostici della EP, definita come presenza di almeno uno dei segni riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 Segni di ridotta riserva cardiopolmonare (da Hull. Arch Intern Med 1994; 154:289–297)

➤ edema polmonare;
➤ insufficienza ventricolare destra;
➤ ipotensione (PA sistolica inferiore a 90 mm Hg);
➤ sincope;
➤ tachiaritmia acuta;
➤ insufficienza respiratoria ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)

L'assenza di trombosi venosa in grado di provocare ulteriore EP è un requisito indispensabile per l'astensione dalla anticoagulazione. La ricerca della TVP può essere effettuata con ultrasuoni, TC, RMN. Di fatto la metodica più impiegata è l'ecografia compressiva, secondo la tecnica originariamente descritta da Lensing e Prandoni nel 1989, sicuramente poco sensibile nel paziente asintomatico per TVP, ma considerata sufficientemente accurata per escludere una trombosi di dimensioni tali da costituire rischio di recidiva embolica significativa.

Nel paziente con cancro e riscontro occasionale di EP isolata dei piccoli rami della arteria polmonare andrà valutato il rischio di TEV attribuibile alla condizione neoplastica, poiché tale rischio non è omogeneo in questi pazienti, e le sue dimensioni variano in base alle presenza di vari fattori. Si potrebbe far riferimento allo score di Khorana (Tabella 2) ma va precisato che lo score non aveva la finalità di individuare la tipologia di pazienti da trattare in questi casi.

Tabella 2 Rischio di TEV associato al cancro (da Khorana. J Clin Oncol 2009;27:4839-4847)

Sede del cancro:	
Rischio molto elevato (stomaco, pancreas)	2
Rischio elevato (polmone, linfoma, utero-ovaie, vescica, testicolo)	1
Conta piastrinica (pre-chemioterapia) > 350.000 mmc	1
Emoglobina < 10 G/dL (o impiego di fattore di crescita per globuli rossi)	1
Leucociti (pre-chemioterapia) >11000 mmc	1
Indice di massa corporea > 35 Kg/m ²	1
(Rischio elevato ≥ 3) —————→	

Bibliografia di riferimento

Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84

Carrier M, Righini M, Wells PS, et Al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716-22

Carrier M. A study to evaluate the safety of withholding anticoagulation in patients with subsegmental PE who have a negative serial bilateral lower extremity ultrasound (SSPE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455818>. Accessed December 31, 2011

Chabra A, Batra K, et Al. Pulmonary embolism in segmental and subsegmental arteries: Optimal technique, imaging appearances, and potential pitfalls in multidetector CT. *Applied Radiology* 2007;36:34-40

Cronin CG, Lohan DG, et Al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:162-70

DeMonaco NA, Qianyu D, Wishwa N, et Al. Pulmonary Embolism Incidence Is Increasing with Use of Spiral Computed Tomography. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 611-617

Dentali F, Ageno W, Becattini G, et Al. Prevalence and Clinical History of Incidental, Asymptomatic Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Thrombosis Research* 125 (2010) 518-522

Desai SR. Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? Arguments for and against treatment of small unsuspected pulmonary emboli. *Thorax* 2007;62:470-472

Eyer BA, Goodman LR, Washigton L. Clinicians' Response to Radiologists' Reports of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism or Inconclusive Interpretation of Pulmonary Embolism Using MDCT. *AJR* 2005;184:623-628

Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism--a technological marvel. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28; 352(17):1812-4

Goodman LR. Small pulmonary emboli: what do we know? *Radiology.* 2005;234 (3):654-658

Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A non invasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154:289-297

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S

Khorana a, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-4847

Lensing AWA, Prandoni P, et Al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-345

Netto FS, Tien H, Ng J, et Al. Pulmonary emboli after blunt trauma: Timing, clinical characteristics and natural history. *Injury*. 2012;43:1502-6. Epub 2011 Jun 30

Pistolesi, M. Pulmonary CT Angiography in Patients Suspected of Having Pulmonary Embolism: Case Finding or Screening Procedure? *Radiology* 2010; 256:334–337

Prasad V, Jason Rho J, Cifu A. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism. A Metaphor for Medicine in the Evidence-Based Medicine Era. *Arch Intern Med*. 2012;172:955-958

Sheh EH, Bellin E, Freeman KD, Haramati LB. Pulmonary Embolism Diagnosis and Mortality With Pulmonary CT Angiography Versus Ventilation-Perfusion Scintigraphy: Evidence of Overdiagnosis With CT? *AJR* 2012; 198:1340–1345

Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, et Al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010 *JAMA* 1012;307:2400-2409

Sostman HD, Pistolesi M. T Scintigraphy for Pulmonary Embolism: Too Old to Rock 'n' Roll, Too Young to Die? *J. Nucl Med* 2011;52 :1505-6

Soylemez Wiener R, Schwartz LM, Woloshin S, et Al. Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States. Evidence of Overdiagnosis *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-837

Stein PD, Goodman LR, Hull R, et Al. Diagnosis and Management of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism: Review and Assessment of the Options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 vol. 18 no. 1 20-26

Streiff, MB, Bockenstedt PL., Cataland SR, et Al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Venous Thromboembolic Disease. *JNCCN* 2011;9:714-777

Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-837

Diagnosi della embolia polmonare in gravidanza

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una importante causa di morbilità e mortalità durante la gravidanza: l'incidenza è 2–12/10.000 gravidanze (7-10 volte quella della popolazione generale della stessa età), l'embolia polmonare (EP) è la maggiore causa di mortalità materna in gravidanza. Una diagnosi accurata della TEV è più difficile in gravidanza a causa del sovrapporsi di segni e sintomi propri della gravidanza (edemi, tachicardia,...) con quelli della EP e della trombosi venosa profonda (TVP). In questo quadro quanto mai complesso sorgono dunque quesiti di fondamentale importanza su quale dovrebbe essere il percorso diagnostico della paziente in gravidanza con sospetta embolia polmonare, su quale sia il ruolo delle indagini radiologiche (rx torace e angiografia computerizzata del torace) e della scintigrafia polmonare con relativi tempi e modalità di esecuzione e quale nel complesso sia il ruolo della diagnostica ad ultrasuoni.

Ad oggi, infatti, l'incertezza diagnostica relativa all'EP nel contesto della gravidanza è ancora meno accettabile. Gli strumenti classici, che permettono di escludere la malattia evitando il ricorso al test di imaging, il d-dimero e la valutazione clinica pre-test, sono in gravidanza rispettivamente meno accurato e non testato.

La angiotomografia computerizzata del torace (aTC) e la scintigrafia polmonare (SP) di ventilazione/perfusione (V/Q), o di perfusione rapportata alla radiografia del torace (SPp) sono metodiche entrambe riconosciute valide per la diagnosi della EP. Non implicando l'impiego delle radiazioni ionizzanti, la risonanza magnetica nucleare (RM) è stata oggetto di interesse particolare quale test obiettivo nel sospetto di EP in gravidanza. Non sono stati eseguiti studi sulla accuratezza diagnostica della RM in gravidanza, né sulla gestione della sospetta EP in gravidanza basata sul risultato della RM. Nello studio PIOPED III, volto a valutare la performance diagnostica della RM per la EP nella popolazione generale, l'esame si è rivelato tecnicamente inadeguato nel 25% dei casi. La RM con mezzo di contrasto, inoltre, è relativamente controindicata in gravidanza a causa della incertezza sugli effetti a lungo termine sul feto del gadolinio.

La aTC, soprattutto grazie allo sviluppo di apparecchiature più avanzate, è oggi un esame largamente accessibile, di rapida esecuzione, e ha il vantaggio di evidenziare eventuali cause alternative del disturbo che ha indotto l'accertamento. Inoltre, si presta a una più chiara e oggettiva refertazione rispetto alla SP. Così, la facilità di accesso alla aTC ha portato a un incremento massiccio delle richieste di questo esame per sospetta EP, mentre la SP ha conosciuto un rapido declino.

Ma l'impiego estensivo della aTC, con relativo incremento della esposizione alle radiazioni ionizzanti, è oggi fonte di preoccupazione; d'altra parte la migliore sensibilità della aTC non ha portato a una riduzione della mortalità per EP, e sembra piuttosto causa di "sovradiagnosi" di EP.

Se il rischio fetale derivante dalle indagini per EP che impiegano le radiazioni ionizzanti (SP e aTC) è trascurabile, la aTC espone il tessuto mammario materno a una quantità di radiazioni almeno 40 volte maggiore rispetto alla SP con potenziale incremento del rischio di carcinoma della mammella.

Va detto che le dimensioni reali di questo incremento del rischio non sono note, i dati forniti dalla letteratura (0.2-14%) sono infatti basati su calcoli matematici.

Pertanto, l'uso della SP nella diagnosi della EP è ora riproposto, e alle considerazioni sopra riportate vanno aggiunti i miglioramenti conseguiti relativamente a 2 aspetti della SP: una più efficace e praticabile modalità di refertazione, e l'evidenza che in molti casi la scintigrafia ventilatoria può essere omessa. Questi miglioramenti hanno indotto, rispettivamente, una drastica riduzione degli esami classificati come *non diagnostico*, e la semplificazione dell'esame (SPp rapportata alla Radiografia del torace).

Queste considerazioni sono evidentemente valide per ogni paziente con sospetta EP, ma il problema è più rilevante nel caso della donna giovane in gravidanza. In questa popolazione, infatti, non solo il rischio di cancro da radiazioni ionizzanti è maggiore, ma non sono applicabili le strategie adottate nella popolazione generale (probabilità pre-test e D-dimero) per escludere la malattia senza il ricorso al test obiettivo.

D'altra parte nella donna in gravidanza la SPp ha una elevata capacità di confermare o escludere in maniera definitiva la EP, se la radiografia del torace è negativa: si tratta infatti di soggetti giovani, solitamente privi di comorbidità e vi sono ridotte possibilità di diagnosi alternative .

Pertanto, i documenti recenti sulla diagnosi della EP in gravidanza (in presenza di stabilità clinica), considerano la SP esame di prima linea dopo una Radiografia del torace “normale”.

I criteri di “normalità” per la Rx grafia del torace nel contesto di sospetta EP sono stati definiti nello studio PIOPED 2 (Tabella 3).

Tabella 3 Rx torace normale (criteri “PIOPED 2”)

➤ assenza di opacità parenchimali, ad eccezione di piccoli noduli parenchimali di dimensioni inferiori a 1 cm, o di malattia polmonare diffusa a bassa densità di elementi;
➤ assenza di bolle;
➤ assenza di versamento pleurico o di opacità più estesa del solco costofrenico;
➤ assenza di anormalità extrapolmonare (es. contorno cardiaco mediastinico) tale da sovrapporsi alla maggior parte dei campi polmonari.

La aTC mantiene il suo ruolo quando la SP non è disponibile in tempi accettabili, nella paziente con instabilità emodinamica e/o grave distress respiratorio e in presenza di malattia cardiopolmonare preesistente o concomitante.

Quando vi sia il sospetto di TVP (oltre che di EP), lo studio non invasivo con ultrasuoni delle vene profonde degli arti inferiori (US) ha il vantaggio, se positivo, di confermare la diagnosi di TEV senza ricorso ad altri esami.

Il ruolo degli US in caso di sospetta EP in assenza di sintomatologia suggestiva per TVP è controverso: in alcuni documenti sono indicati come primo esame nel sospetto di EP in gravidanza, in altri, come le linee guida dell' American Thoracic

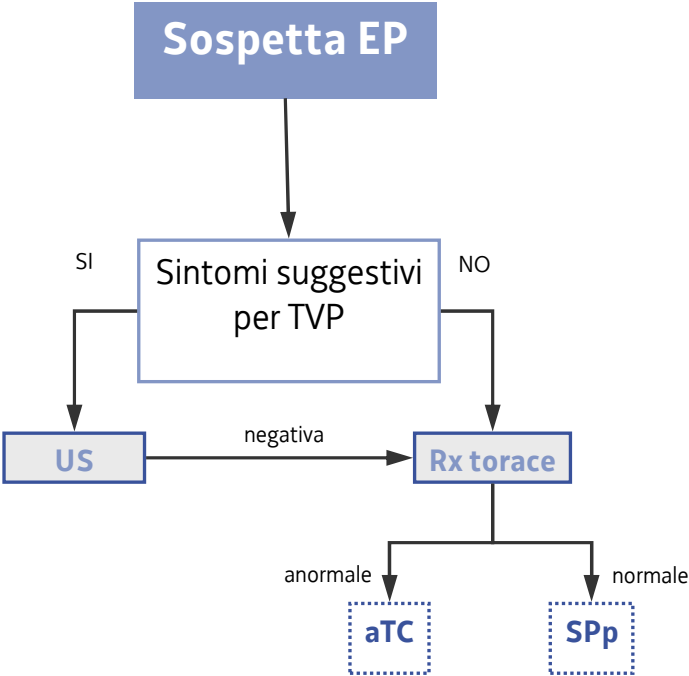
Society/ Society of Thoracic Radiology sono sconsigliati, in altri ancora non sono menzionati. Di fatto, la pratica di confermare la TEV (e quindi avviare la terapia anticoagulante) sulla base della positività di un esame US delle vene profonde degli arti inferiori è piuttosto consolidata, per quanto sostenuta da una evidenza debole.

Un punto importante è il consenso informato. Le possibili opzioni diagnostiche debbono essere discusse con la paziente, alla quale deve essere rappresentato in maniera comprensibile il rapporto rischio/beneficio dei diversi percorsi in maniera distinta per la madre e per il feto.

In particolare, quando possibile e appropriato, dovrebbe essere offerta la possibilità della SP.

Nei casi in cui la SP non sia immediatamente disponibile (entro 4 ore), ma la paziente preferisca questa opzione, dovrebbe essere valutata la possibilità di differire l'esame, o di eseguirlo in altra sede, eventualmente previa somministrazione di 1 dose di eparina a basso peso molecolare.

Figura 1 Algoritmo proposto per la diagnosi di EP in gravidanza



Bibliografia di riferimento

Allen C, Demetriades T. Radiation risk overestimated. *Radiology* 2006; 240: 613–614, discussion 4.

Bajc M, Neilly JB, Miniati M, et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy, part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1356–1370

Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010; 375:500–512

Carrier M, Righini M, Wells PS, et Al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 1716–1722

Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333–340.

Freeman LM, Stein EG, Sprayregen S, et Al. The Current and Continuing Important Role of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in Evaluating Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *Semin Nucl Med* 2008;38:432-440

Glaser JE, Chamarthy M, Haramati Ib, et Al. Successful and Safe Implementation of a Trinary Interpretation and Reporting Strategy for V/Q Lung Scintigraphy. *J Nucl Med* 2011; 52:1508–1512

Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism--a technological marvel. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28; 352(17):1812-4.

Kearon C, Elie A, Akl EA, Comerota AJ, et Al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S

Land CE, Tokunaga M, Tokuoka S, Nakamura N. Early-onset breast cancer in A-bomb survivors. *Lancet* 1993; 342: 237.

Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200–1208

Miniati M, Sostman HD, Gottschalk A, et Al. Perfusion Lung Scintigraphy for the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Reappraisal and Review of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis Methods. *Semin Nucl Med* 2008;38:450-461

MkClintok C, Brighton T, Chunial S, et Al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012; 52: 14–22

Parker MS, Hui FK, Camacho MA et al. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 1228–1233.

Pistolesi, M. Pulmonary CT Angiography in Patients Suspected of Having Pulmonary Embolism: Case Finding or Screening Procedure? *Radiology* 2010; 256:334–337

Sheh EH, Bellin E, Freeman KD, Haramati LB. Pulmonary Embolism Diagnosis and Mortality With Pulmonary CT Angiography Versus Ventilation-Perfusion Scintigraphy: Evidence of Overdiagnosis With CT? *AJR* 2012; 198:1340–1345

Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, et Al. Sensitivity and Specificity of Perfusion Scintigraphy Combined with Chest Radiography for Acute Pulmonary Embolism in PIOPED II. *J Nucl Med* 2008; 49:1741–1748

Stein P, Sostman D, Dalen E, et Al. Controversies in diagnosis of Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 17(2) 140-149

Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism: A Multicenter Prospective Study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010 April 6; 152(7): 434–W143

Streffer C, Shore R, Konermann G, et Al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003;33:5-206.

Tan M., Huisman MV. The diagnostic management of acute venous thromboembolism during pregnancy: recent advancements and unresolved issues. *Thrombosis Research* 127 Suppl. 3 (2011) S13–S16

Wang PR, Chong ST, Kielar AZ, et Al. Imaging of Pregnant and Lactating Patients: Part 1, Evidence-Based Review and Recommendations. *AJR* 2012; 198:778–784

Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

Reazione avversa a farmaci mediata da anticorpi anti fattore 4 piastrinico (PF4)/eparina, la cui espressione clinica più comune è una piastrinopenia associata o meno ad eventi trombotici. Comunque la HIT va sospettata se compare una trombosi in corso di terapia eparinica. In una piccola percentuale di casi l'evento può precedere la piastrinopenia.

Quando monitorare la conta piastrinica?

L'eparina non frazionata (UFH) comporta un rischio medio di HIT del 3%, 10 volte superiore rispetto all'eparina a basso peso molecolare (LMWH), doppio nelle donne, rarissimo sotto i 40 anni (Tabella 4).

Tabella 4 Rischio di Hit dopo 4 giorni di esposizione

Eparine	Chirurgia	Oncologia	Medicina – area critica	Ostetricia
UFH	1 – 5%	1 %	0.1 -1 %	0.1%
Mini boli	0.1 - 1%		< 0.1%	
LMWH	0.1 – 1%	1%	0.6 % - 0.4 %	0.1%

I settori a rischio più elevato sono Cardiochirurgia e Ortopedia.

Il monitoraggio è raccomandato quando il rischio stimato è superiore a 1%, quindi sostanzialmente in corso di trattamento da almeno 4 giorni, in particolare nel paziente cardiocirurgico e ortopedico, come indicato nelle recenti linee guida dell'American College of Chest Physicians.

Si stima infatti che uno screening generalizzato su 1000 esposti comporti la prevenzione di 1 evento trombotico HIT correlato, ma anche 1 evento emorragico maggiore in più correlato alla sostituzione di eparina con anticoagulante non eparinico.

Come monitorare?

- Emocromo al tempo 0
- Conteggio piastrinico ogni 2 - 3 giorni dal 4° al 14° giorno
- Primo controllo a 24 ore per precedente esposizione ad eparina (100 giorni)
- Controllo immediato per reazione anafilattoide (febbre, brivido, dispnea, ipertensione, dolore toracico) entro 30 minuti dalla somministrazione endovenosa o per necrosi in sede di iniezione sottocutanea.

N.B. L'AIFA indica conta piastrinica all'inizio e due volte alla settimana nel primo mese di trattamento per tutti gli esposti.

HIT: come riconoscerla?

La diagnosi si basa su criteri clinici e di laboratorio.

Indici di sospetto:

Conta piastrinica: riduzione persistente di almeno 50% rispetto ai valori basali.

Tempo: esordio tra 5° e 14° giorno di esposizione (può essere più precoce se vi è stata un'esposizione al farmaco nei 100 giorni precedenti). Raramente può essere più tardiva.

Eventi trombotici: venosi (17–55%) o arteriosi (3-10%) tipicamente in cardiocirurgia; decesso per complicanze trombotiche (5–10%); necrosi/gangrena.

Necrosi: surrenalica, reazione sistemica ad eparina per via venosa (febbre, brivido, dispnea, tachicardia, ipertensione), necrosi in sede di iniezione, coagulazione intravasale disseminata (CID) sono altre rare possibili manifestazioni.

In assenza di:

Altre cause di piastrinopenia (porpora post-trasfusionale, emodiluizione, ventilazione meccanica, sepsi, CID, farmaci, etc.).

Orientano verso una diagnosi alternativa:

Piastrine inferiori a 20.000 o calo nelle prime 72 ore senza precedente esposizione.

Porpora o fenomeni emorragici.

La valutazione della probabilità clinica può essere facilitata dall'uso di score clinici; il più validato è il 4T score (vedi appendice), sensibile ma poco specifico, mentre più promettente per sensibilità e specificità è l'HEP, che però manca di validazione.

Conferma diagnostica di laboratorio

La diagnosi di laboratorio si basa su due tipi di test: gli immunologici, che determinano la presenza in circolo di anticorpi anti-complesso PF4/eparina, e i funzionali, che valutano l'attivazione delle piastrine normali da parte del siero dei pazienti. Questi ultimi test sono dotati di elevata specificità e sono quindi fondamentali per confermare la diagnosi, ma sono disponibili solo in pochi centri di riferimento e al momento non nella nostra regione. I test immunologici, peraltro, sono caratterizzati da alta sensibilità e alto valore predittivo negativo, a fronte di una ridotta specificità, che per i test ELISA può comunque essere incrementata, determinando la presenza delle sole IgG, più specifiche, oppure aumentando il cut-off di densità ottica a 1.

A causa dell'elevata sensibilità associata alla scarsa specificità dei test diagnostici e dell'indisponibilità dei test funzionali è elevato il rischio di sovradiagnosticare la HIT. In linea generale, dalla revisione delle evidenze scientifiche si può dedurre che: a) nei pazienti con bassa probabilità clinica si potrebbe evitare l'esecuzione dei test di laboratorio, b) nei pazienti con alta probabilità clinica e test antigenico positivo si potrebbe bypassare l'esecuzione del test funzionale di conferma e trattare direttamente, c) più difficile è la gestione dei pazienti con probabilità clinica intermedia e test antigenico positivo, dove solo il test funzionale potrebbe essere dirimente e quindi l'attenta valutazione clinica riveste un'importanza cruciale.

HIT: come trattarla ?

La terapia va iniziata tempestivamente sulla base della probabilità clinica senza attendere i test immunologici. Una bassa probabilità suggerisce di continuare l'eparina e considerare attentamente le possibili diagnosi alternative. Utilizzare il Fondaparinux in tale circostanza è un'opzione ragionevole.

Nel forte sospetto di HIT la terapia consiste in:

- 1) immediata sospensione di qualsiasi forma di eparina-UFH e LMWH /piccoli boli/lavaggio cateteri e degli anticoagulanti orali-VKA con correzione dell'INR tramite vit. K;
- 2) utilizzo di anticoagulante alternativo a dosaggio terapeutico, siano dimostrati o no eventi trombotici che possono comparire anche successivamente.

In Italia il farmaco a disposizione, con indicazione autorizzata, è l'Argatroban. Bivalirudina e Fondaparinux sono in prontuario, ma non hanno l'indicazione specifica.

Argatroban comporta un rischio di sanguinamento maggiore tra 5 e 10-14% ed è utilizzabile in soggetti con insufficienza renale, data l'escrezione epatica (vedi Tabella 5). La terapia va proseguita fino a valori piastrinici di almeno 150.000/mmc, successivamente embricato con i VKA e sospeso al raggiungimento di valori terapeutici di INR. In presenza di trombosi la terapia anticoagulante va continuata per 3 – 6 mesi. Nella HIT senza trombosi gli esperti consigliano 4 settimane di terapia, pur in assenza di significative evidenze.

Alcuni autori ritengono il Fondaparinux una valida alternativa terapeutica nel trattamento della HIT per la possibilità di somministrazione sottocutanea, lo scarso rischio emorragico e la maneggevolezza, anche se nelle recenti linee guida dell'American College of Chest Physicians non vi si fa diretto riferimento. Questo farmaco, come anche i “nuovi” anticoagulanti (dabigatran, rivaroxaban, apixaban nelle indicazioni approvate) può trovare indicazione nella profilassi di pazienti con pregressa HIT o esposti all'eparina negli ultimi 100 giorni. Di questi

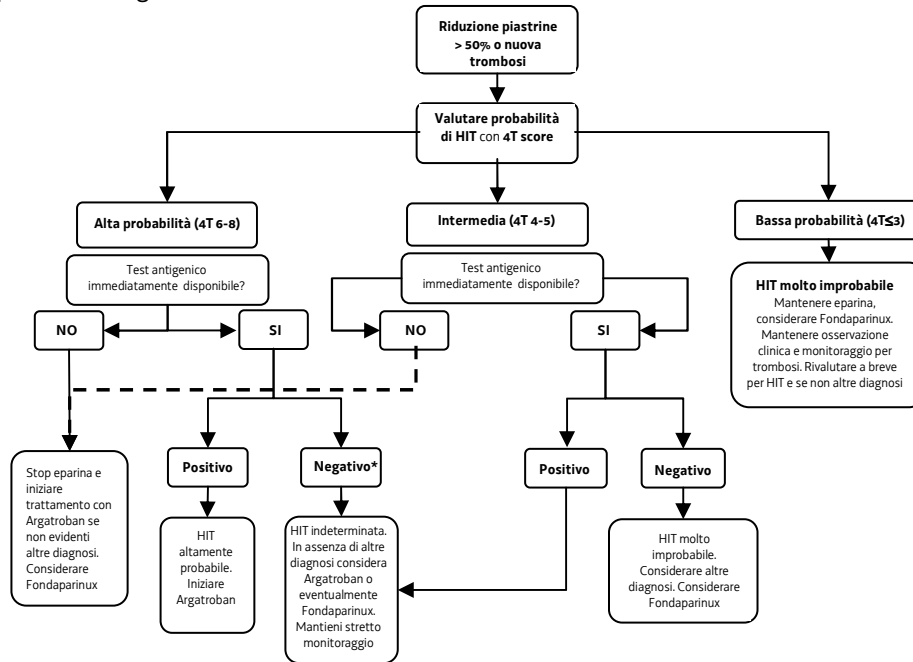
solo Fondaparinux è utilizzabile in gravidanza (se non si dispone di danaparoid) ma non durante l'allattamento.

Nei pazienti con HIT acuta o subacuta (trombocitopenia risolta ma persistenza di anticorpi anti PF4/eparina) che devono essere sottoposti ad interventi cardiocirurgici o di angioplastica coronarica, la letteratura suggerisce l'utilizzo della bivalirudina .

Tabella 5 Schema dosaggio farmaci

Farmaco	Dose	Monitoraggio	Target	Cautele / Controindicazioni
ARGATROBAN	2g/Kg/min	aPTT	1.5-3.0 basale	0.5-1 g/kg/min se alterata funzionalità epatica
FONDAPARINUX	5 mg se peso < 50 Kg 7.5 mg se peso 50-100 Kg 10 mg se peso > 100 Kg	/		No se Cl creat < 30 Cautela tra 30-50
BIVALIRUDINA	0.15 mg/Kg/h senza bolo	aPTT	1.5-2.5 basale	Riduzione del dosaggio se insufficienza renale o epatica

Figura 2 L'algoritmo per l'approccio iniziale alla diagnosi e trattamento della HIT che non considera il test funzionale, attualmente non disponibile in Regione



*Indipendentemente dal tempo necessario per la disponibilità del test

Figura 3 Dettaglio “4T score”*

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
<p>Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the % of platelet fall. (Select only 1 option)</p>	<ul style="list-style-type: none"> > 50% platelet fall AND nadir of ≥ 20 AND no surgery within preceding 3 days 	<ul style="list-style-type: none"> > 50% platelet fall BUT surgery within preceding 3 days OR any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg, 30-50% platelet fall or nadir 10-19) 	<ul style="list-style-type: none"> < 30% platelet fall any platelet fall with nadir < 10
<p>Timing (of platelet count fall or thrombosis*) Day 0 = first day of most recent heparin exposure (Select only 1 option)</p>	<ul style="list-style-type: none"> platelet fall day 5-10 after start of heparin platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5-30 days 	<ul style="list-style-type: none"> consistent with platelet fall days 5-10 but not clear (eg, missing counts) platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days platelet fall after day 10 	<ul style="list-style-type: none"> platelet fall \leq day 4 without exposure to heparin in past 100 days
<p>Thrombosis (or other clinical sequelae) (Select only 1 option)</p>	<ul style="list-style-type: none"> confirmed new thrombosis (venous or arterial) skin necrosis at injection site anaphylactoid reaction to IV heparin bolus adrenal hemorrhage 	<ul style="list-style-type: none"> recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) erythematous skin lesions at heparin injection sites 	<ul style="list-style-type: none"> thrombosis suspected
<p>Other cause for Thrombocytopenia** (Select only 1 option)</p>	<ul style="list-style-type: none"> no alternative explanation for platelet fall is evident 	<p>Possible other cause is evident:</p> <ul style="list-style-type: none"> sepsis without proven microbial source thrombocytopenia associated with initiation of ventilator other 	<p>Probable other cause present:</p> <ul style="list-style-type: none"> within 72 h of surgery confirmed bacteremia/ fungemia chemotherapy or radiation within past 20 days DIC due to non-HIT cause posttransfusion purpura (PTP) platelet count < 20 AND given a drug implicated in causing D-ITP (see list) non-necrotizing skin lesions at LMWH injection site (presumes DTH) other
<p>Drugs implicated in drug-induced immune thrombocytopenia (D-ITP)</p>			
<p>Relatively Common: glycoprotein IIb/IIIa antagonists (abciximab, eptifibatid, tirofiban); quinine, quinidine, sulfa antibiotics, carbamazepine, vancomycin Less Common: actinomycin, amitriptyline, amoxicillin/piperacillin/nafticillin, cephalosporins (cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone), celecoxib, ciprofloxacin, esomeprazole, fexofenadine, fentanyl, fucidic acid, furosemide, gold salts, levofloxacin, metronidazole, naproxen, oxaliplatin, phenytoin, propranolol, propoxyphene, ranitidine, rifampin, suramin, trimethoprim. Note: This is a partial list.</p>			

*La probabilità è distinta in alta (score 6-8), media (score 4-5), bassa (score minore o uguale a 3).

Bibliografia di riferimento

Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:353–366.

Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1):105–117.

Linkins L-A, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: tithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:S495-S528.

Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–65.

Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Propert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2642–50.

Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1):105–117.

Otis SA, Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: Current status and diagnostic challenges. *Am. J. Hematol* 2010; 85:700–706.

Diagnosi e Terapia della Trombocitopenia Eparina Indotta. Linee guida Siset (revisione del 2010), www.sisetonline.org

Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):208-214.

Cuker A, DB Cines. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 2209-2218.

Jaax ME, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin. Pharmacother* 2012; 13(7):987-1006.

Kelton J.G, Arnold D. M, Bates S.M Nonheparin Anticoagulants for Heparin-Induced Thrombocytopenia *N Engl J Med* 2013;368:737-44

Profilassi nel paziente medico cronicamente immobilizzato

Come e per quanto tempo trattare un paziente immobilizzato dopo un evento medico acuto e non reversibile?

Le più recenti e autorevoli linee guida ribadiscono l'indicazione, nel paziente internistico acuto ospedalizzato con fattori di rischio di TEV, ad effettuare un trattamento profilattico con eparina a basso peso molecolare, fondaparinux o eparina non frazionata, di durata non superiore al periodo di ospedalizzazione o immobilizzazione.

Viene invece suggerito di non effettuare la profilassi nei pazienti cronicamente immobilizzati e non ospedalizzati, con l'unica eccezione di quelli neoplastici, con tumori solidi, a basso rischio di sanguinamento, e portatori di specifici fattori di rischio per TEV (pregresso TEV, terapia ormonale o con inibitori dell'angiogenesi).

Questa indicazione è dovuta essenzialmente alla mancanza di evidenze, dato che la letteratura segnala un elevato rischio di TEV nei pazienti ipomobili e residenti in strutture per riabilitazione, almeno nelle prime settimane dopo la dimissione ospedaliera. Dai pochi dati disponibili si deduce che potrebbe essere ragionevole protrarre la profilassi, nei pazienti immobilizzati a domicilio o nelle strutture protette, per un tempo variabile in base ai fattori di rischio, ma non superiore ai tre mesi dopo l'ospedalizzazione.

In particolare ciò vale in specifiche condizioni (insufficienza renale, obesità, rischio emorragico) in cui la gestione domiciliare può comportare significative difficoltà e quindi richiedere un atteggiamento prudente.

Cosa fare quando oltre all'immobilizzazione sono presenti altri fattori di rischio?

Ad eccezione della neoplasia, la presenza di altri fattori rischio non dovrebbe modificare le indicazioni generali nel paziente cronicamente immobilizzato salvo, data la mancanza di specifiche evidenze e raccomandazioni validate, quanto

suggerito dal giudizio clinico basato sulle peculiari caratteristiche del singolo paziente.

Trattare a domicilio il paziente immobilizzato o poco mobile che va incontro ad un evento medico acuto per il quale in ospedale sarebbe profilassato? Se sì, come e per quanto tempo ?

Le linee guida non danno indicazioni specifiche.

Riteniamo appropriato, nei pazienti immobilizzati, a basso rischio emorragico, che vanno incontro ad un fatto acuto per il quale in ospedale sarebbe indicata la profilassi, eseguirla con le stesse modalità del paziente ricoverato e per la durata dell'evento acuto. In questi stessi pazienti la presenza di sanguinamento o di un elevato rischio emorragico potrebbero giustificare l'utilizzo della profilassi meccanica (calze elastiche).

Bibliografia di riferimento

Becattini C, Agnelli G, Schenone A. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.

Bossoni JL, Pouchainz D, Bergmann JF. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Int Med* 2006;260:168-176

Brighton TA et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thrombosis. *N Engl J Med* 2012;367:2039-41.

C.Trivalle, G. Ongaro et les membres de l'European Academy for Medicine of Ageing (EAMA). Use of molecular weight heparin for medical prophylaxis by European geriatricians. *Rev Med Int* 2005;27:10-15

Gatt ME, Paltiel O, Bursztyn M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients ? *Thromb and Haemost* 2004;91:538-543.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S

Imberti D, Prisco D. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients: future perspective. *Thrombosis Research* 2005;116:365-75

Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S

Scannapieco G, Ageno W, Airoldi A, et al. Incidence and predictors of venous thrombosis in post-acute care patients. *Thrombosis and Haemostasis* 2010;104:734-740

Tarek, Gaber Z.K. Significant reduction of the risk of venous thromboembolism in all long term immobile patients a few months after the onset of immobility. *Medical Hypotheses* 2005;64;1173

Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.

Il PDTA della malattia tromboembolica venosa

Introduzione al percorso diagnostico terapeutico assistenziale della malattia tromboembolica venosa

Gruppo di lavoro: Antonio DI CHIARA (Coordinatore), Bruno BAIS, Mario CALCI, Daniela PAVAN, Luciano PRELLI

In rappresentanza di:

- A.N.M.C.O (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri)
- F.A.D.O.I. (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)
- S.I.M.E.U. (Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza)
- S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale)

L'iter diagnostico della malattia trombo embolica venosa (MTEV) utilizza nei primi passaggi la valutazione clinica (supportata da score ormai validati nel tempo) e/o semplici strumenti di indagine non invasiva (D Dimero e ultrasonografia compressiva). Il primo aspetto si basa su dati anamnestici e clinici tesi ad escludere altre possibili diagnosi e su fattori di rischio che rendono più probabile il verificarsi di una MTEV. Le indagini strumentali , disponibili anche in urgenza, ma, di regola, non al di fuori di un ambito specialistico o ospedaliero, contribuiscono a rendere la diagnosi di MTEV più o meno probabile.

La necessità di utilizzare questo approccio è dovuta al fatto che sia la trombosi venosa profonda (TVP) sia l'embolia polmonare (EP) possono mimare diversi quadri patologici. Si stima che solo uno su quattro dei pazienti che hanno sintomi e segni compatibili con una TVP o una EP avrà la prova strumentale della diagnosi. Una terapia impegnativa come quella anticoagulante richiede, d'altra parte, una conferma, per quanto possibile "oggettiva" della patologia sospettata, quali ad esempio: la dimostrazione con gli ultrasuoni che una vena del circolo profondo è occupata da un trombo nel caso della TVP; la conferma di un difetto di perfusione (con la scintigrafia confrontata con la radiografia del torace) o la

presenza di materiale trombotico nell'albero arterioso polmonare (con la angio TAC) nel caso della EP.

Non di rado è il MMG che – nel sospetto diagnostico - predispone un percorso per il suo paziente avviandolo ai servizi di P.S. che costituiscono, di regola, il punto di riferimento dal quale si sviluppa l'iter successivo, che si conclude, nel giro di poche ore, confermando o smentendo l'ipotesi formulata. Una condizione particolare si realizza quando il paziente, valutato dal curante a domicilio, non può essere trasportato per eseguire indagini radiologiche. In questo caso sarà possibile eseguire un prelievo per il D-Dimero, ma il risultato dovrà tener conto che l'esame ha una elevata sensibilità, ma bassa specificità ed è utilizzato per il suo alto valore predittivo negativo, cioè serve solo per escludere (in caso di risultato normale ed in un contesto di bassa/intermedia probabilità clinica), ma non per confermare (in caso di risultato alterato) una diagnosi di TEV. Vanno segnalati recenti studi che suggeriscono di elevare il valore soglia del D-Dimero in funzione dell'età del paziente (*Douma RA et al.*).

Il ricovero di un paziente con TVP accertata non è necessario, ma sarà determinato dalle condizioni cliniche e dalla relativa complessità gestionale della terapia che prevede, nei primi giorni, la somministrazione di eparina e TAO e l'esecuzione di ripetuti prelievi per la valutazione dell'INR. Si è dato per scontato – sinora – il ricovero dei pazienti con diagnosi di EP riservando il trattamento in Terapia Intensiva a quella piccola percentuale che presenta instabili condizioni emodinamiche e richiede l'utilizzo di una terapia fibrinolitica.

La MTEV viene sospettata frequentemente in pazienti già ricoverati: l'iter diagnostico in questi casi – in assenza di credibili diagnosi alternative – prevede sempre il ricorso ad indagini di "imaging" (ultrasuoni a compressione, scintigrafia polmonare, angio TAC polmonare) con modalità diverse a seconda delle diverse metodiche disponibili nei vari presidi ospedalieri e delle condizioni cliniche dei pazienti.

Persino un test di imaging negativo dovrà essere interpretato con molta prudenza in presenza di una elevata probabilità clinica di MTEV: questo

comporterà uno stretto follow up di questi pazienti e la esecuzione – ove possibile - di altre indagini.

L'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali è destinata ad avere un notevole impatto sulla gestione ed il PDTA di molti di questi pazienti visto che gli schemi terapeutici sperimentati consentono di utilizzare sin dall'inizio una terapia orale e non richiedono ripetuti controlli di laboratorio: il ricovero sarà determinato soltanto dalle condizioni cliniche dei pazienti che – una volta confermata la diagnosi – potranno essere seguiti in regime ambulatoriale e dal proprio MMG.

PDTA della trombosi venosa profonda in Medicina Generale

Tipologia dei Pazienti

- a) paziente ambulatoriale;
- b) paziente domiciliare.

Modalità di presentazione

- a) dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli, dolore alla pianta del piede o al cavo popliteo;
- b) rossore;
- c) cianosi;
- d) aumento della temperatura cutanea;
- e) crampi;
- f) aumento della circonferenza dell'arto per edema franco;
- g) sviluppo tardivo di circoli collaterali;
- h) *phlegmasia alba dolens* (quadro clinico in cui, oltre all'alterato deflusso venoso provocato dalla trombosi, esiste un vasospasmo arterioso con pallore, riduzione della temperatura dell'arto interessato e iposfigmia arteriosa).

Fattori di rischio

- a) precedenti episodi di TVP;
- b) immobilizzazione;
- c) chirurgia maggiore;
- d) patologia maligna (anche in trattamento palliativo nei precedenti 6 mesi);
- e) scompenso cardiaco;
- f) traumatismo arti inferiori;

- g) trombofilia determinata geneticamente o acquisita;
- h) terapia estro-progestinica;
- i) gravidanza, post-partum;
- j) età;
- k) obesità (BMI \geq 30 Kg/m²);
- l) fumo;
- m) voli di lunga durata.

Tabella 6 Diagnosi Differenziale

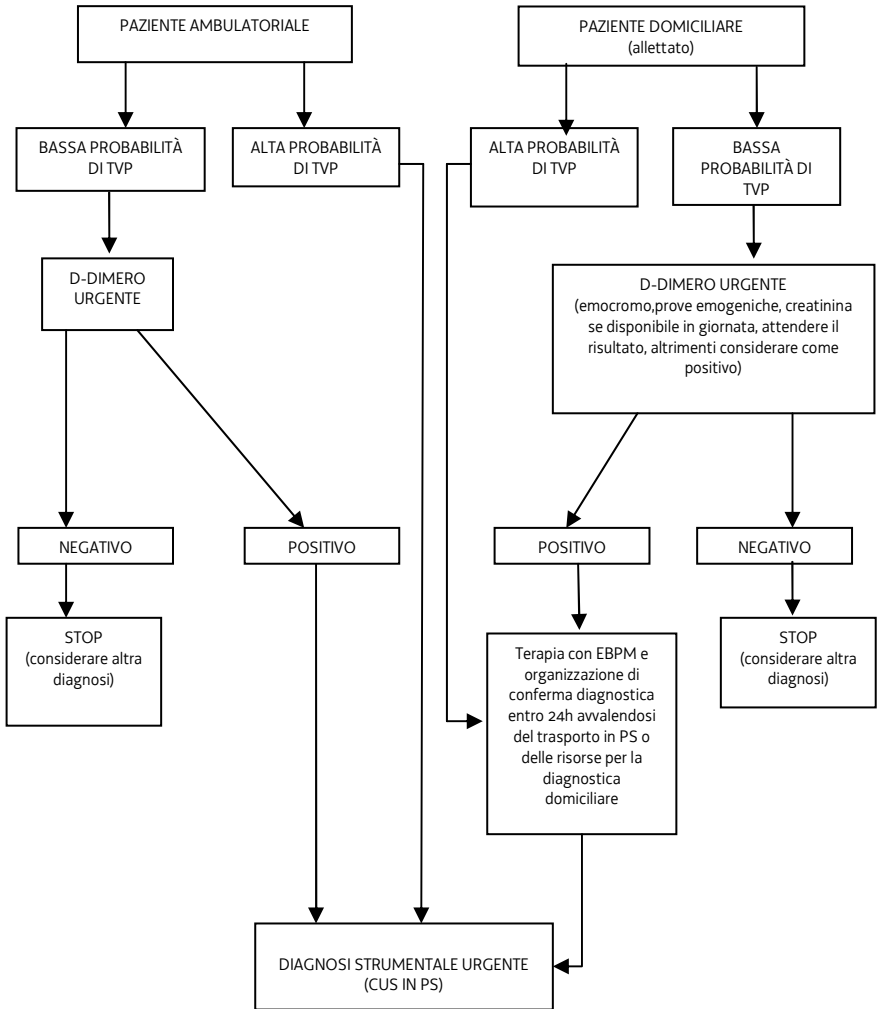
Sintomo	Patologie muscolari e nervose	Patologie osteo-articolari	Patologie della cute e sottocute	Patologie vascolari non trombotiche
Edema e dolore	<ul style="list-style-type: none"> • Strappo muscolare 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisti di Baker: rottura, compressione e vena poplitea, • tendinite • traumi distorsivi 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Compressione venosa ab extrinseco a livello pelvico • Insufficienza venosa cronica, dopo stripping della safena
Edema, dolore e altri segni di flogosi	<ul style="list-style-type: none"> • Edema sottofasciale 	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite ginocchia e caviglie 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome post-trombotica • Tromboflebite superficiale della coscia • Puntura d'insetto • Dermo ipodermi flebopatiche • Erisipela • Linfangite 	-

Tabella 7 Probabilità pre-test di TVP degli arti inferiori

Caratteristiche cliniche	PUNTEGGIO
Cancro attivo (trattamento in atto o nei precedenti 6 mesi o cure palliative)	1
Paralisi, paresi, recente ingessatura arti inferiori	1
Allettamento recente >3 gg o chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti che ha richiesto anestesia generale o locale	1
Dolorabilità localizzata lungo la distribuzione del sistema venoso profondo	1
Edema di un intero arto inferiore	1
Circonferenza di 3 cm superiore a quella del polpaccio controlaterale asintomatico (misurato 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
Edema improntabile confinato all'arto sintomatico	1
Vene superficiali collaterali (non varicose)	1
Pregressa documentata TVP	1
Diagnosi alternativa come probabile o maggiore di quella di TVP	- 2
Probabilità clinica pre-test calcolata come punteggio totale:	
- punteggio di < di 2: bassa probabilità TVP (atteso <17% di TVP)	
- punteggio \geq di 2: alta probabilità TVP (atteso il 75% di TVP)	

Nota: nei pazienti con sintomi in entrambi gli arti ci si riferisce a quello più sintomatico.

Figura 4 Flow chart PDTA della trombosi venosa profonda in Medicina Generale



Nota: i nuovi farmaci anticoagulanti orali semplificheranno la gestione dei pazienti allettati a domicilio anche per la possibilità di sola terapia orale fin dall'inizio del trattamento. Al momento la gestione cronica della terapia anticoagulante con dicumarolici è a carico del MMG o Centri TAO.

Figura 5 PDTA della trombosi venosa profonda

Tipologia paziente. ¹	Sospetto diagnosi. Diagnosi differenziale Prediagnosi	Probabilità	Esami	IMPOSTAZIONE TERAPIA	FOLLOW-UP	EDUCAZIONE TERAPEUTICA (aderenza alla terapia)
Ambulatoriale	MMG	BASSA	d-dimero URGENTE +/- CUS	Struttura ospedaliera (di regola il PS, che imposta la terapia e fornisce i farmaci iniziali)	MMG 48-72 h PIASTRINE ² INR (ripetere ogni 3 gg fino a range, quindi sospende EBPM) Vedi nota 3	Uso eparina (infermiere PS o reparto) Dosaggio TAO e misure igienico-dietetiche (MMG)
		ALTA	P.S. per CUS	Struttura ospedaliera (di regola il PS, che imposta la terapia e fornisce i farmaci iniziali)	MMG 48-72 h PIASTRINE ² INR (ripetere ogni 3 gg fino a range, quindi sospende EBPM) Vedi nota 3	Uso eparina (infermiere PS o reparto) Dosaggio TAO e misure igienico-dietetiche (MMG)

¹ I nuovi farmaci anticoagulanti orali avranno in questi pazienti un importante impatto clinico-organizzativo

² Effettuare emocromo e conta piastrinica se il trattamento con EBPM supera i 5 giorni

³ Considerare doppler venoso alla sospensione della terapia

Tipologia paziente. ¹	Sospetto diagnosi. Diagnosi differenziale Prediagnosi	Probabilità	Esami	IMPOSTAZIONE TERAPIA	FOLLOW-UP	EDUCAZIONE TERAPEUTICA (aderenza alla terapia)
Domiciliare, allettato	MMG	BASSA	d-dimero urgente (eseguito da servizi infermieristici territoriali, se disponibile in giornata) +/- Doppler (CUS) se trasportabile	Struttura ospedaliera (se trasportabile), MMG se non trasportabile	MMG 48-72 h PIASTRINE ² INR (ripetere ogni 3 gg fino a range, quindi sospende EBPM) Vedi nota 3	Uso eparina (infermiere PS o reparto) Dosaggio TAO e misure igienico- dietetiche (MMG)
		ALTA	P.S. per CUS se trasportabile	Struttura ospedaliera (se trasportabile), MMG se non trasportabile	MMG 48-72 h PIASTRINE ² INR (ripetere ogni 3 gg fino a range, quindi sospende EBPM) Vedi nota 3	Uso eparina (infermiere PS o reparto) Dosaggio TAO e misure igienico- dietetiche (MMG)

PDTA della sospetta Embolia Polmonare

<u>Score di Wells</u>	
inferiore a 4:	IMPROBABILE
uguale o superiore a 4:	PROBABILE

Tabella 8 Score di Wells

Segni clinici di TVP	3.0
Assenza di diagnosi alternative ^(*)	3.0
F.C. > 100 /min	1.5
Immobilità o chirurgia nelle ultime 4 settimane	1.5
Pregressa TVP o EP	1.5
Emottisi	1.0
Neoplasia	1.0

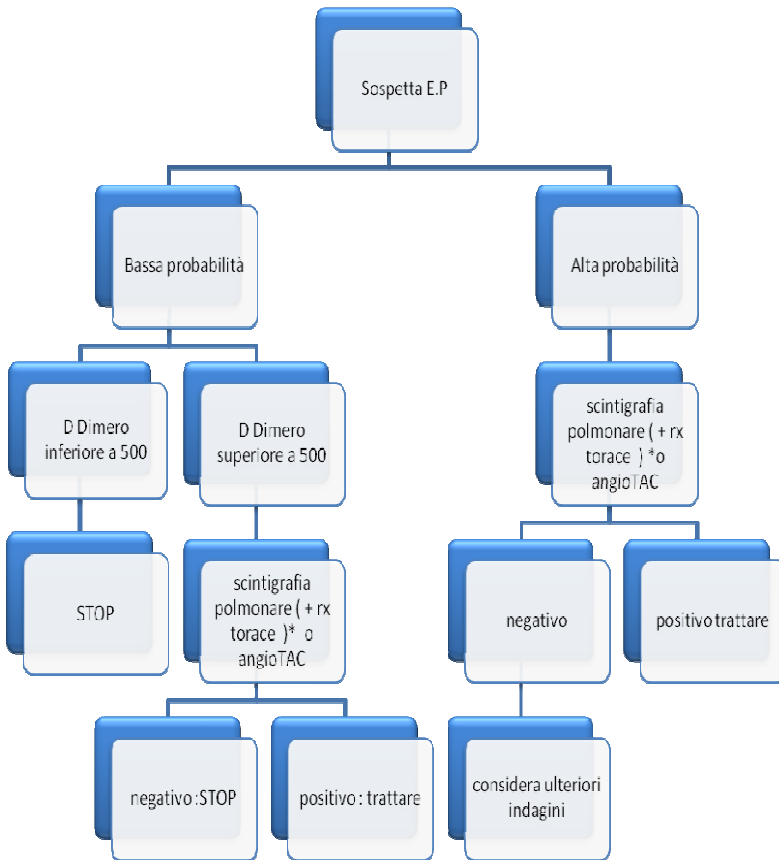
(*) La valutazione clinica, l'Rx torace, l'ECC, l'EGA sono gli strumenti da utilizzare per individuare diagnosi alternative: l'assenza di una diagnosi diversa da quella di EP (polmonite, scompenso cardiaco, pneumotorace, infarto del miocardio...) costituisce un elemento a favore della diagnosi.

Il percorso diagnostico della sospetta embolia polmonare secondo alcuni può iniziare anche con una CUS: una diagnosi di TVP implica comunque una terapia sovrapponibile a quella di una EP "senza impegno emodinamico".

Questo accorgimento può essere consigliato nei seguenti casi :

- 1) segni/sintomi compatibili con TVP;
- 2) recente trauma/chirurgia ad un arto;
- 3) gravidanza.

Figura 6 Flow-Chart del paziente con sospetta embolia polmonare.



Nota: Le concentrazioni del D Dimero sono espresse in ng/ml.

N.B.

- La gran parte dei pazienti in regime di ricovero rientrano nella tipologia "alta probabilità clinica" per cui il D Dimero non dovrebbe essere utilizzato per indirizzare il percorso diagnostico;
- Nonostante le linee guida continuino a suggerire l'esecuzione della scintigrafia di ventilazione/perfusione nella realtà della regione FVG si utilizza la scintigrafia di perfusione confrontata con l'rx torace (PISAPED).

Elementi a favore di un percorso diagnostico che utilizzi la scintigrafia polmonare

- 1) paziente senza comorbidità;
- 2) Rx torace normale;
- 3) controindicazione alla AngioTAC per allergie o insufficienza renale;
- 4) gravidanza.

Elementi a favore di un percorso diagnostico che utilizzi la angioTAC polmonare

- 1) Rx torace anormale;
- 2) insufficienza respiratoria/precedenti di malattie polmonari;
- 3) sospetta embolia polmonare “massiva”.

Paziente con sospetta embolia polmonare in regime di ricovero, in condizioni critiche

Se le condizioni cliniche non consentono il trasporto in radiologia è opportuno eseguire una valutazione ecocardiografica al letto del paziente.

In questo contesto – specialmente se la probabilità pre-test è elevata – il potere predittivo positivo di un quadro ecocardiografico di disfunzione ventricolare destra/sovraccarico ventricolare destro acuto sarebbe vicino al 100%.

N.B. I nuovi anticoagulanti orali consentiranno modalità di gestione innovative favorendo una rapida dimissione, se non addirittura la gestione ambulatoriale, nei pazienti a “basso rischio”.

Bibliografia di riferimento:

Diagnosi, Profilassi e Terapia del Tromboembolismo Venoso in http://www.sisetonline.com/lineeguida/all_html/tev/index.htm

Diagnosis, investigation and management of deep vein thrombosis. *British Medical Journal* 2003; 326:118-84

Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C, Biesma DH, Ginsberg JS, Bounameaux H, Palareti G, Carrier M, Mol GC, Le Gal G, Kamphuisen PW, Righini M. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 2012 Oct; 97(10): 1507-13

How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 02-10

Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) in www.siset.org.

Prevention of venous thromboembolism *CHEST* 2001; 119: 132S-175S.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of Venous Thromboembolism Guideline No 122 December 2010 (Section 9.2 and Annex 5 revised November 2011) in <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html>

SIAPAV, SISSET, CIF, FCSA, SIMEU, SIMG. Guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda in medicina generale. 2002. [Http://www.sisetonline.com/lineeguida/all_pdf/TVPguida.pdf](http://www.sisetonline.com/lineeguida/all_pdf/TVPguida.pdf)

The Journal of Family Practice (February 2001, vol. 50), Evaluation of the patient with suspected Deep vein thrombosis

Wells PS et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30

Wells PS et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. 2003; 349: 1227-35

Appendice

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

9	Diagnosis of venous thromboembolism
	9.2 DIAGNOSTIC ALGORITHMS
B*	A validated CDR should be used in the initial assessment of outpatients presenting with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism.
B	Wells score, Geneva score and revised Geneva score should be used either in their 3 level (<i>low, intermediate or high risk</i>) or in their 2 level (<i>likely or unlikely</i>) formats to assess clinical probability of diagnosis of venous thromboembolism in appropriate patients for whom the clinical decision rule is validated.
B	In patients with a first episode of VTE, the combination of a low probability CDR or 'DVT or PE unlikely and a negative D-dimer test can be used to exclude a diagnosis of VTE.
B	Patients with high clinical probability or DVT or PE likely should not have D-dimer performed prior to imaging as it is of no value in the diagnostic process for this group.
B	Patients with low or moderate probability CDR or DVT or PE unlikely' but a positive D-dimer test should proceed to imaging to confirm or exclude a diagnosis of VTE.
D	Patients assessed as low or unlikely clinical probability and with a negative D-dimer should be informed that a diagnosis of VTE may become apparent during 3 months of follow up.

*Clinical Decision Rules

Glossario

ADI:	Assistenza Domiciliare Integrata
AO:	Anticoagulanti Orali
aPTT:	Tempo di Tromboplastina Parziale attivata
ARBs:	Angiotensin Receptor Blockers (antagonisti del recettore dell'angiotensina II-sartani)
ASA:	Acido AcetilSalicilico
aTC:	angiotomografia Computerizzata Torace
BPCO:	BroncoPneumapatia Cronica Ostruttiva
CDR:	Clinical Decision Rules
CHADs:	scala per la valutazione del rischio tromboembolico
CID:	Coagulazione Intravascolare Disseminata
CUS:	Ecotomo-grafia per Compressione
CVE:	CardioVersione Elettrica
DC:	Direct Current
EBPM:	Eparine a Basso Peso Molecolare
ECG:	Elettro CardioGramma
EGA:	EmoGasAnalisi
EO:	Esame Obiettivo
EP:	Embolia Polmonare
FA:	Fibrillazione Atriale
FE:	Frazione di eiezione
FUP:	Follow UP
HEP:	HIT Expert Probability
HIT:	Heparin-Induced Thrombocytopenia
IC:	Intervallo di Confidenza
ICD:	Implantable Cardioverter Defibrillator (defibrillatore impiantabile)
IGG:	Immuno Globuline G
IGM:	Immuno Globuline M
INR:	International Normalized Ratio
LAC:	Lupus AntiCoagulant
LDH:	Lattato Deidrogenasi

MDTC:	MultiDettetore
MMG:	Medico di Medicina Generale
MMG:	Medico di Medicina Generale
MTEV:	Malattia Trombo Embolica Venosa
NAO:	Nuovi Anticoagulanti Orali
PDTA:	Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali
PS:	Pronto Soccorso
RM:	Risonanza Magnetica
RNM:	Risonanza Magnetica Nucleare
RSA:	Residenza Sanitaria Assistenziale
RSA:	Residenza Sanitaria Assistenziale
SOF:	Sangue Occulto Fecale
SP:	Scintigrafia Polmonare
SPp:	Scintigrafia di perfusione rapportata alla radiografia del torace
TAC:	Tomografia Assiale Computerizzata
TEV:	TromboEmbolismo Venoso
TVP:	Trombosi Venosa Profonda
UFH:	UnFractioned Heparin
VES:	Velocità di EritroSedimentazione
VKA:	Vitamin K Antagonists (antagonisti della vitamina K)
ω -3-PUFA:	PolyUnsaturated Fatty Acids (Acidi grassi polinsaturi - ω -3)