

Unilateral leg swelling

A 65-year-old woman presents with **unilateral leg pain and swelling** of 5 days' duration. There is a history of hypertension, mild CHF, and **recent hospitalisation for pneumonia**. She had been recuperating at home but on beginning to mobilise and walk, **the right leg became painful, tender, and swollen with pitting oedema**. On examination, the **right calf is 4 cm greater in circumference** than the left when measured 10 cm below the tibial tuberosity. Superficial veins in the leg are more dilated on the right foot and the right leg is slightly redder than the left. There is some tenderness on palpation in the popliteal fossa behind the knee.

What is the most likely diagnosis? Deep vein thrombosis

What are the most appropriate diagnostic steps? ***Wells score, *D-dimer, *Ultrasound** (pulmonary embolus should be considered in any patient with an acute DVT and respiratory symptoms).



Pretest clinical probability scoring for DVT: the Wells score¹⁸

In patients with symptoms in both legs, the more symptomatic leg is used.

Clinical features	Score
Active cancer (treatment within last 6 months or palliative)	1 point
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of leg	1 point
Recently bedridden for >3d or major surgery in last 12wks	1 point
Local tenderness along distribution of deep venous system	1 point
Entire leg swollen	1 point
Calf swelling >3cm compared with asymptomatic leg (measured 10cm below tibial tuberosity)	1 point
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1 point
Collateral superficial veins (non-varicose)	1 point
Previously documented DVT	1 point
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2 points

Wells score: ≤ 1 point = DVT unlikely: Perform D-dimer. If negative, DVT excluded. If positive, proceed to USS (if USS negative, DVT excluded; if positive, treat as DVT). **≥ 2 points = DVT likely:** Do D-dimer and USS. If both negative, DVT excluded. If USS positive, treat as DVT. If D-dimer positive and USS negative, repeat USS in 1 week.

TROMBOSI VENOSA PROFONDA (DVT)

1. INTRODUZIONE

Il trombo-embolismo venoso VTE (Venous ThromboEmbolism) comprende due entità cliniche distinte, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, la sua più pericolosa complicanza, che sono accomunate dalla patogenesi, dall'iter diagnostico e soprattutto dalla stessa terapia, la terapia anticoagulante.

1.1. CASO CLINICO - DISPNEA IMPROVVISA IN UN PAZIENTE CON EDEMA MONOLATERALE AGLI ARTI INFERIORI

Questa donna di 65 anni presenta un edema monolaterale e dolore alla gamba da 5 giorni, con un recente ricovero per polmonite (un fattore di rischio per trombofilia). Era in convalescenza a casa ma, cominciando a mobilitarsi e a camminare, la gamba destra era diventata dolorosa, tesa e gonfia di edema improntabile. All'esame, il polpaccio destro ha una circonferenza maggiore di 4 cm rispetto al sinistro quando misurato 10 cm al di sotto della tuberosità tibiale. Le vene superficiali nella gamba sono più dilatate sul piede destro e la gamba destra è leggermente più rossa della sinistra. C'è una certa tensione alla palpazione nella fossa poplitea dietro il ginocchio.

- Qual è la diagnosi più probabile: TVP
- Qual è il percorso diagnostico più appropriato: score di Wells, d-dimero ed ecocolordoppler agli arti inferiori. L'embolia polmonare deve essere considerata in tutti i

pazienti con una TVP acuta e sintomi respiratori.

CONSIDERAZIONI

Quali sono gli elementi clinici per portare una diagnosi o all'esclusione di una trombosi venosa profonda? Probabilità pretest, D-dimero ed ecocolordoppler. Perché escludere una trombosi venosa profonda è fondamentale per non iniziare una terapia anticoagulante.

Fare diagnosi di trombosi venosa profonda implica una terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare ad un dosaggio che è più che doppio della dose profilattica.

Quindi si esegue:

- una terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare sottocute,
- con eparina sodica in infusione continua, (usata raramente ma si può fare)
- con anticoagulanti orali diretti o indiretti (warfarin).

È una terapia impegnativa gravata da rischio di emorragia cerebrale.

SCORE DI WELLS

È importante tener presente i criteri dello score di Wells che ci dicono quali sono le caratteristiche cliniche che si associano alla DVT. Esse sono fondamentalmente cliniche (neoplasia, immobilizzazione, allettamento, pregressa TVP) e semeiologiche (dolorabilità, edema improntabile, monolaterale, diffuso a tutto l'arto, turgore venoso):

- neoplasia
- arti immobilizzati o perché c'è un'ingessatura o perché c'è un evento cerebrale/centrale,
- allettamento o recente intervento di chirurgia maggiore
- dolorabilità locale lungo il decorso del sistema venoso profondo
- avere un edema monolaterale a tutta la gamba
- gonfiore al polpaccio maggiore di 3cm rispetto alla gamba sana misurato a 10cm al di sotto della tuberosità tibiale;
- Edema improntabile (maggiore nella gamba sintomatica)
- Circolo superficiale evidente (non varicoso)
- Pregressa trombosi venosa profonda,
- Altra diagnosi probabile, questa sottrae due punti

Il cutoff è tra uno o due punti:

0-1: si fa il D-dimero e il doppler è riservato ai positivi (se positivo si tratta come DVT, se negativo si esclude DVT)

2 o più: si eseguono entrambi i test. Se doppler positivo si tratta come DVT (indipendentemente dal DD), se negativo con DD positivo si ripete tra una settimana e se entrambi negativi DVT esclusa.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Cellulite
- Rottura di cisti di Baker

Entrambe, comunque. possono coesistere con una TVP.

Deep vein thrombosis (DVT) DVTs occur in 25-50% of surgical patients, and many non-surgical patients. All hospital inpatients should be assessed for DVT/PE risk and offered prophylaxis if appropriate (according to local guidelines). ¹⁹ 65% of below-knee DVTs are asymptomatic; these rarely embolize to the lung.	
❖ Proximal DVT - Popliteal → iliac veins - Lead to >90% of PE	
❖ Distal or calf DVT - Distal to popliteal - Posterior tibial, peroneal veins - Most calf DVT asymptomatic - Rarely lead to PE	
❖ Superficial thrombosis - Not DVT; don't lead to PE	
Risk factors Age, pregnancy, synthetic oestrogen, trauma, surgery (especially pelvic/orthopaedic), past DVT, cancer, obesity, immobility, thrombophilia (p368). Signs •Calf warmth/tenderness/swelling/erythema •Mild fever •Pitting oedema. ΔΔ: Cellulitis; ruptured Baker's cyst. Both may coexist with a DVT. Tests d-dimer is sensitive but not specific for DVT (also ↑ in infection, pregnancy, malignancy, and post-op). ²⁰ A -ve result, combined with a low pretest clinical probability score (see BOX 1), is sufficient to exclude DVT. ²¹ If d-dimer, or the patient has a high/intermediate pretest clinical probability score, do ultrasound (fig 3, p579). ²² If this is -ve, a repeat USS may be performed at 1wk to catch early but propagating DVTs. Think of a DVT as a symptom that needs to be investigated: Do thrombophilia tests (p368) before commencing anticoagulant therapy if there are no predisposing factors, in recurrent DVT, or if there is a family history of DVT. Look for underlying malignancy : Urine dip; FBC, LFT, Ca ²⁺ ; CXR ± CT abdomen/pelvis (& mammography in ♀) if >40yrs. ²³	
* Pretest clinical probability scoring for DVT: the Wells score²⁴ In patients with symptoms in both legs, the more symptomatic leg is used.	
Clinical features	Score
Active cancer (treatment within last 6 months or palliative)	1 point
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of leg	1 point
Recently bedridden for >3d or major surgery in last 12wks	1 point
Local tenderness along distribution of deep venous system	1 point
Entire leg swollen	1 point
Calf swelling >3cm compared with asymptomatic leg (measured 10cm below tibial tuberosity)	1 point
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1 point
Collateral superficial veins (non-varicose)	1 point
Previously documented DVT	1 point
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2 points

FATTORI DI RISCHIO

L'embolia polmonare è una malattia brutale, in moltissimi casi è l'evento che porta a morte un paziente, e lo era molto di più anni fa quando la cosiddetta profilassi con l'eparina a basso peso molecolare non era così diffusa come oggi. Oggi per fare una profilassi con dose intermedia di eparina a basso peso molecolare si usa l'enoxaparina (Clexane).

Colpisce infatti il 25-50% dei pazienti chirurgici e molti non chirurgici per questo tutti i pz ospedalizzati andrebbero valutati per il rischio di TVP. I pazienti ospedalizzati per acuzie ricevono la profilassi con eparina a basso peso molecolare in particolare:

- pazienti che devono avere un intervento chirurgico, soprattutto ortopedico o ginecologico;
- pazienti che sono costretti all'allettamento;
- pazienti con neoplasia che hanno diatesi trombofilica acquisita.

[Altri fattori sono: età avanzata, gravidanza, terapia estrogenica, trauma, pregressa TVP, obesità, trombofilia.]

CLINICA

Si presenta con:

- polpaccio dolente, caldo, teso, gonfio ed eritematoso

- Lieve febbre
- Edema improntabile
- Segni di Homans e Bauer (desueti)

Quindi, dal punto di vista obbiettivo, l'elemento caratterizzante di una trombosi venosa profonda è l'EDEMA MONOLATERALE ALL'ARTO INFERIORE.

- Esistono molte condizioni in cui abbiamo edemi bilaterali:
 - scompenso cardiaco,
 - cirrosi epatica,
 - l'utilizzo di calcio antagonisti,
 - un'insufficienza venosa in pazienti che stanno troppo in piedi durante la giornata (hanno le gambe gonfie alla sera)

Quando invece l'edema è monolaterale è sicuramente un grosso campanello di allarme. Tuttavia, il quadro obiettivo può essere molto povero e la trombosi venosa profonda può avvenire anche in persone che hanno edema bilaterale, anche se, nella stragrande maggioranza dei casi, il campanello di allarme è l'edema monolaterale.

Voi potete anche rendere obiettivo questo edema monolaterale, misurando la circonferenza dei polpacci ed evidenziando la differenza tra loro e riportandolo nella cartella clinica.

4. DIAGNOSI

4.1. ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi di trombosi venosa profonda si basa fondamentalmente su 3 cose: score di Wells, D-dimero ed ecodoppler.

1. **PROBABILITÀ PRE-TEST (SCORE DI WELLS):** va calcolata in quanto esistono dei test, come il D-dimero, che hanno una caratteristica piuttosto fastidiosa che è molto sensibile e poco specifico; questo fatto mi deve suggerire che non deve essere fatto a tutti, perché trovereste una positività straordinariamente elevata per cui ecco qui che si inserisce questo concetto: prima di fare il D-dimero voglio valutare questa probabilità pre-test.

Ad esempio, cosa vuol dire avere una probabilità pre-test alta? Avere uno score di Wells di 2, perché se è 1 o meno di 1 è improbabile che ci sia una TVP. Uno score di Wells di 2 vuol dire avere una neoplasia attiva e avere un edema alla gamba monolaterale; se io ho una probabilità pre-test elevata è molto probabile che ho la trombosi venosa profonda e quindi io non faccio il D-dimero perché mi confonderebbe le idee, perché se vi viene positivo, bene, ma se mi viene negativo non mi basta per escludere la trombosi venosa profonda perché la probabilità pre-test è troppo elevata.

2. **Quando è che mi serve il D-DIMERO?** Quando la probabilità pre-test è bassa, a quel punto se io sommo una probabilità pre-test bassa più un d-dimero negativo sono sicuro che non c'è una trombosi venosa profonda. Non facciamo il D-dimero/ECODOPPLER a tutti perché andremmo contro le linee guida.

3. Se noi abbiamo

- a. un'elevata probabilità pre-test
- b. una bassa probabilità pre-test con un D-dimero positivo

a quel punto arrivo al terzo passaggio che è l'ECOCOLORDOPPLER degli arti inferiori con

l'eco CUS, da compressione, che mi valuta in maniera molto specifica la trombosi venosa profonda. La non comprimibilità della vena che noi stiamo esplorando suggerisce appunto una trombosi venosa profonda, quindi con questo noi facciamo la diagnosi definitiva.

4. Se l'ecocolordoppler degli arti inferiori con CUS fosse negativo cosa succede?

Innanzitutto, bisogna

sapere che:

a. l'ecoCUS non vede bene le **arterie** periferiche distali dell'arto inferiore che sono la tibiale

inferiore, la tibiale posteriore, e poi quelle del piede e della caviglia.

b. vede molto bene l'iliaca, la femorale profonda, la poplitea ovviamente nella parte più prossimale, ecco qui c'è una sensibilità elevata. Il 90% delle embolie polmonari deriva dalle arterie prossimali dell'arto inferiore mentre le arterie distali dell'arto inferiore sono meno coinvolte.

C'è la possibilità che la trombosi venosa profonda nell'arco di qualche giorno si estenda dalle

arterie più periferiche alle **arterie** più prossimali allora c'è indicazione a RIPETERE

L'ECOCOLORDOPPLER DOPO QUALCHE GIORNO [una settimana].

5. ULTERIORI INDAGINI: [Slide:

a. Test per trombofilia: da eseguire prima di cominciare con la terapia anticoagulante se

b. i. non sono stati individuati fattori predisponenti

ii. TVP ricorrente

iii. Storia familiare di TVP

b. Neoplasia occulta: stick urine, emocromo, test funzionalità epatica, calcemia, radiografia

torace +- TC addome/pelvi + mammografia nelle donne > 40, PSA.]

In severe DVT, the massive swelling can obstruct superficial venous return as well as arterial inflow, leading to a condition known as **phlegmasia cerulea dolens**. Here, the leg is not only severely swollen, cyanotic and painful, but also appears ischaemic.

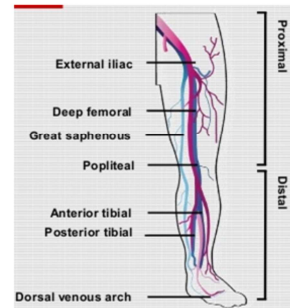
Most patients who present with **superficial venous thrombosis** have a **tender palpable cord under the skin** and only rarely have concurrent DVT.



Nella TVP grave, il massiccio gonfiore può ostruire il ritorno venoso superficiale e l'afflusso arterioso, portando ad una condizione nota come phlegmasia cerulea dolens. Qui, la gamba non è solo gravemente gonfia, cianotica e dolorosa, ma appare anche ischemica.

Deep vein thrombosis (DVT)

- ❖ **Thrombus in one or more deep veins**
 - legs >>> arms
 - portal, mesenteric, splenic, cerebral, renal
- ❖ **Proximal DVT**
 - Popliteal → iliac veins
 - Lead to >90% of PE
- ❖ **Distal or calf DVT**
 - Distal to popliteal
 - Posterior tibial, peroneal veins
 - Most calf DVT asymptomatic
 - Rarely lead to PE
- ❖ **Superficial thrombosis** - Not DVT; don't lead to PE



Phlebitis and thrombosis of the lower extremity superficial veins (ie, superficial thrombophlebitis) is generally a benign, self-limited disorder; however, when the larger axial veins are involved (ie, superficial vein thrombosis [SVT]), propagation into the deep vein system (ie, deep vein thrombosis [DVT]) and even pulmonary embolism can occur. Treatment is aimed at relieving local symptoms and preventing thromboembolic complications.

- For patients with SVT (ie, axial vein thrombosis), we suggest **ultrasound** upon initial presentation to rule out the presence of coexistent DVT.
- For all patients diagnosed with phlebitis and thrombosis of the lower extremity superficial veins, **supportive measures** should be instituted and consist of extremity elevation, warm or cool compresses, compression stockings, and pain management.
- **Risk factors for deep vein thrombosis** in those with phlebitis and thrombosis of the lower extremity veins include more extensive thrombosis ≥ 5 cm, anatomic proximity of thrombus to the deep venous system (≤ 5 cm from the saphenofemoral or saphenopopliteal junction), and medical risk factors for DVT (eg, prior DVT, thrombophilia, malignancy, estrogen therapy).
- For patients with phlebitis and thrombosis of the lower extremity veins at **low risk for DVT**, we suggest oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs rather than anticoagulation as first-line drug therapy (Grade 2B). For patients with SVT who are at **increased risk for DVT**, we suggest anticoagulation for 45 days over supportive care alone (ie, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and compression stockings) (Grade 2B). A decision to anticoagulate the patient when thrombus approaches the deep venous system at other sites (ie, saphenopopliteal junction, perforator veins) should be individualized; either anticoagulation or serial duplex ultrasound may be appropriate.

3.1. SEDI DI TVP

Non tutto il circolo venoso profondo è a rischio per tromboembolismo venoso: I vasi più distali delle vene poplitee, per quanto frequentemente colpiti dalla malattia tromboembolica molto raramente danno origine ad emboli e sono considerate e trattate come trombosi venose superficiali. Va tuttavia ricordato che l'estensione prossimale di una trombosi originariamente al di sotto della rima articolare del ginocchio può diventare a rischio.

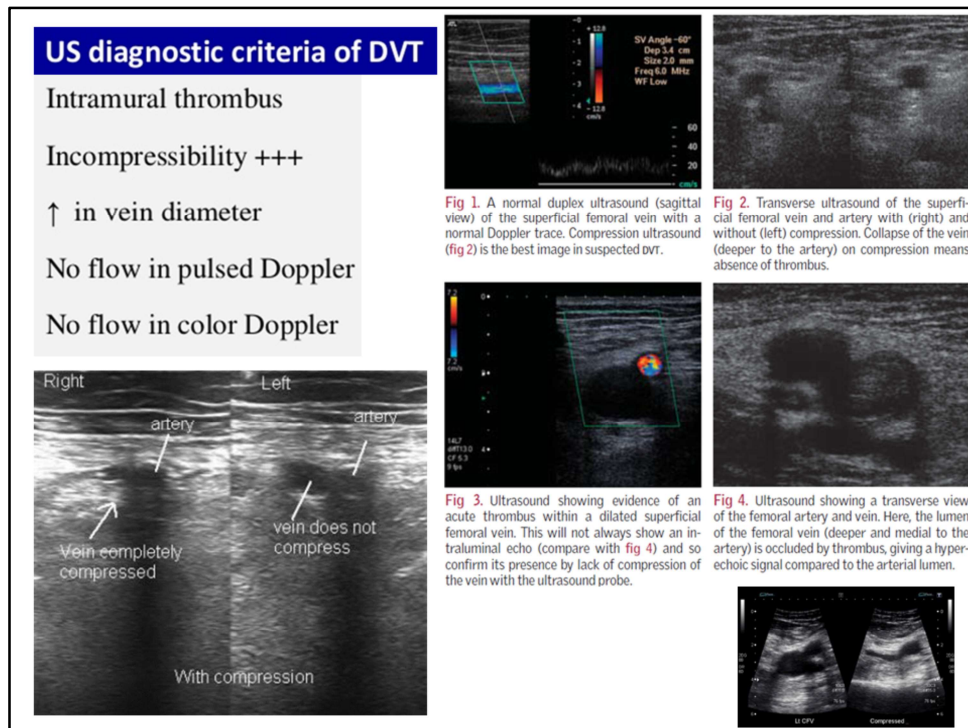
PARENTESI SULLE FLEBITE SUPERFICIALE

Un'altra condizione clinica correlata è la flebite superficiale, che non è un fattore di rischio per l'embolia polmonare ma è comunque molto evidente. Nella flebite superficiale si apprezza un cordone indurito, infiammato, lungo il decorso di una vena superficiale. Questa condizione non genera emboli e non si cura con terapia anticoagulante, ma con un antinfiammatorio.

La flebite e la trombosi delle vene superficiali degli arti inferiori (cioè tromboflebiti superficiali) è generalmente un disturbo benigno e auto-limitante; tuttavia, quando sono coinvolte le più grandi vene assiali (cioè la trombosi venosa superficiale [SVT]), si può verificare la propagazione nel sistema delle vene profonde (cioè trombosi venosa profonda [TVP]) e persino embolia polmonare. Il trattamento ha lo scopo di alleviare i sintomi locali e prevenire le complicanze tromboemboliche.

- Per i pazienti con SVT (cioè trombosi della vena assiale), si suggerisce ecodoppler al momento della presentazione iniziale per escludere la presenza di TVP coesistente.
- Per tutti i pazienti con diagnosi di flebite e trombosi delle vene superficiali degli arti inferiori, è necessario istituire misure di supporto consistenti in elevazione delle estremità, compresse calde o fredde, calze a compressione e gestione del dolore.
- I fattori di rischio per trombosi venosa profonda in quelli con flebite e trombosi delle vene degli arti inferiori comprendono trombosi estesa (≥ 5 cm), prossimità anatomica del trombo al sistema venoso profondo (≤ 5 cm dalla giunzione safenofemorale o safenopoplitea) e fattori di rischio medico per TVP (ad es. DVT precedente, trombofilia, neoplasie, terapia con estrogeni).
- Per i pazienti con flebite e trombosi delle vene degli arti inferiori a basso rischio di TVP, si consigliano farmaci antinfiammatori non steroidei orali piuttosto che anticoagulanti come terapia farmacologica di prima linea (Grado 2B). Per i pazienti con SVT che sono a maggior rischio di TVP suggeriamo l'anticoagulazione per 45 giorni oltre ad un terapia di supporto (cioè farmaci anti-infiammatori non steroidei e calze compressive) (Grado 2B). Una decisione per l'anticoagulazione del paziente quando il trombo si avvicina al sistema venoso profondo in altri siti (ad es. Giunzione safenopoplitea, vene perforanti) deve essere individualizzata; può essere appropriata sia l'anticoagulazione che l'ecografia seriata.

Flebite e trombosi delle vene superficiali degli arti inferiori (cioè tromboflebite superficiale) sono generalmente un disturbo benigno e auto-limitato; tuttavia, quando sono coinvolte le vene assiali più grandi (cioè trombosi venosa superficiale [SVT]), possono verificarsi propagazione nel sistema venoso profondo (cioè trombosi venosa profonda [TVP]) e persino embolia polmonare. Il trattamento ha lo scopo di alleviare i sintomi locali e prevenire le complicanze tromboemboliche. Per i pazienti con SVT (cioè trombosi venosa assiale), suggeriamo l'ecografia al momento della presentazione iniziale per escludere la presenza di TVP coesistente. Per tutti i pazienti con diagnosi di flebite e trombosi delle vene superficiali degli arti inferiori, devono essere istituite misure di supporto che consistono in elevazione degli arti, impacchi caldi o freddi, calze a compressione e gestione del dolore. I fattori di rischio per la trombosi venosa profonda in quelli con flebite e trombosi delle vene degli arti inferiori comprendono una trombosi più estesa ≥ 5 cm, la vicinanza anatomica del trombo al sistema venoso profondo (≤ 5 cm dalla giunzione safenofemorale o safenopopliteale) e fattori di rischio medici per TVP (p. es., TVP precedente, trombofilia, tumore maligno, terapia estrogenica). Per i pazienti con flebite e trombosi delle vene degli arti inferiori a basso rischio di TVP, suggeriamo farmaci antinfiammatori non steroidei orali piuttosto che anticoagulanti come terapia farmacologica di prima linea (Grado 2B). Per i pazienti con SVT che sono ad aumentato rischio di TVP, suggeriamo un trattamento anticoagulante per 45 giorni solo su terapia di supporto (ovvero farmaci antinfiammatori non steroidei e calze compressive) (Grado 2B). Dovrebbe essere individualizzata la decisione di anticoagulare il paziente quando il trombo si avvicina al sistema venoso profondo in altri siti (ad es. Giunzione safenopopliteale, vene perforanti); possono essere appropriate l'anticoagulazione o l'ecografia seriale duplex.



Criteri ultrasonografici per la diagnosi di trombosi venosa profonda.

Trombo intramurale

Incomprimibilità

Aumento del diametro della vena

Assenza di flusso con doppler pulsato

Assenza di flusso al color doppler

Prevention • Stop the Pill 4wks pre-op. • Mobilize early. • Low molecular weight heparin (LMWH, eg enoxaparin 20mg/24h sc, ↑ to 40mg for high-risk patients, p369, starting 12h pre-op). • Graduated compression stockings ('thromboembolic deterrent (TED) stockings'; CI: ischaemia) and intermittent pneumatic compression devices reduce DVT risk by $\frac{2}{3}$ ^{rds} in surgical patients.²⁴ • Fondaparinux (a factor Xa inhibitor) reduces risk of DVT over LMWH without increasing the risk of bleeding.²⁵

Treatment LMWH (eg enoxaparin 1.5mg/kg/24h sc) or fondaparinux. LMWH is superior to unfractionated heparin (which may be needed in renal failure or if ↑risk of bleeding; dose guided by APTT, p344). Cancer patients should receive LMWH for 6 months (then review).²³ In others, start warfarin simultaneously with LMWH (warfarin is prothrombotic for the first 48h). Stop heparin when INR is 2-3; treat for 3 months if post-op (6 months if no cause is found; lifelong in recurrent DVT or thrombophilia). Inferior vena caval filters may be used in active bleeding, or when anticoagulants fail, to minimize risk of pulmonary embolus. Post-phlebotic change can be seen in 10-30%. Graduated compression stockings help prevent long-term complications of DVT (pain, swelling and skin changes).²⁶ Thrombolytic therapy (to reduce damage to venous valves) may reduce complications but risks major bleeding.²⁷

New oral anticoagulants (NOACs)

- Also called target specific oral anticoagulant agents, NOACs have a predictable dose effect, few drug-drug interactions, rapid onset of action and freedom from laboratory monitoring. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban are approved for treatment of acute DVT and PE.
- LMWH is still the preferred agent for treatment of cancer-related VTE.

5. PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Prevenzione dal trattamento sono due cose che vanno ben distinte.

- PREVENZIONE:

- o LMWH, per esempio usiamo il Clexane (enoxaparina) sottocute si fa con 20 mg/die [slide:

40mg in pz ad alto rischio.] Si tratta di dosi sostanzialmente dimezzate

rispetto al

trattamento.

- o NOAC
- o Fondaparinux: in alternativa a LMWH, riduce maggiormente il rischio di TVP senza aumentare il rischio di sanguinamento.
- o altri accorgimenti preventivi:
 - Interruzione della pillola 4 settimane prima di un intervento ▪ Mobilizzazione precoce
 - Calze a compressione graduata o dispositivi a compressione pneumatica

- TRATTAMENTO:

- o LMWH (enoxaparina 1,5 mg/kg/die), quindi si tratta di una dose maggiore di 2/3 volte,

possiamo darla in 2 o 3 somministrazioni. LMWH è superiore all'eparina

non

frazionata (questa può essere necessaria in caso di insufficienza renale o di aumentato

rischio di sanguinamento; la dose è basata sull'APTT).

o Fondaparinux

o Nuovi anticoagulanti orali: adesso timidamente si cominciano a proporre anche nella profilassi a dosi basse, che attualmente sono poco diffuse ma potrebbero essere il futuro.

o Warfarin: va iniziato sempre con LMWH per l'embricazione. Durata:

- 3 mesi se post-operatorio
- 6 mesi se non è stata individuata una causa
- Tutta la vita se TVP ricorrente o trombofilia

o Filtri cavali: da usare quando c'è un sanguinamento attivo o quando la terapia anticoagulante fallisce.

I pazienti con neoplasia vanno trattati con LMWH rivalutando il paziente ogni sei mesi.

La sindrome postflebitica si sviluppa in 10-30 casi su cento, e può essere trattata con calze a compressione graduata.

Contraindications to VTE prophylaxis for medical or surgical hospital inpatients at high risk for VTE.

Absolute contraindications

Acute hemorrhage from wounds or drains or lesions
Intracranial hemorrhage within prior 24 hours
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): consider using fondaparinux
Severe trauma to head or spinal cord or extremities
Epidural anesthesia/spinal block within 12 hours of initiation of anticoagulation (concurrent use of an epidural catheter and anticoagulation other than low prophylactic doses of unfractionated heparin should require review and approval by service who performed the epidural or spinal procedure, eg, anesthesia/pain service and in many cases should be avoided entirely)
Currently receiving warfarin or heparin or LMWH or direct thrombin inhibitor for other indications

Relative contraindications

Coagulopathy (INR > 1.5)
Intracranial lesion or neoplasm
Severe thrombocytopenia (platelet count < 50,000/mcL)
Intracranial hemorrhage within past 6 months
Gastrointestinal or genitourinary hemorrhage within past 6 months

5.3. CONTROINDICAZIONI ALLA PROFILASSI PER TEV

Quindi la profilassi deve essere fatta il più possibile quasi sempre, tranne quando c'è un'assoluta controindicazione quale:

- Emorragia acuta da ferite, drenaggi o lesioni. Quando il paziente resta per strada vomitando sangue, perché si sono rotte le varici esofagee, o ha una melena da sanguinamento gastrico.
- Emorragia intracranica entro le precedenti 24 h; mentre una recente [6 mesi] emorragia intracranica stabilizzata non è una controindicazione assoluta.
- Anestesia epidurale perché non possiamo permetterci per un intervento di piccola entità di avere un'emorragia intramidollare.
- HIT (trombocitopenia indotta dall'eparina) che è una situazione insidiosa e che ha come complicanza la trombosi. Per cui avremo complicanze come l'ictus o il TEV e per questo dovete trattarla con il Fondaparinux, un anticoagulante anti-fattore X somministrato per via sottocutanea che non provoca interferenze autoimmuni con le piastrine e protegge il paziente dagli eventi tromboembolici. La HIT indica un sottostante processo trombotico, quindi va curata non sospendendo tutti gli anticoagulanti ma cambiando anticoagulante.
- Traumi severi (cranici, colonna vertebrale/midollo spinale, o estremità).
- Pazienti già in terapia.

Controindicazioni relative

Inr >1.5;

Lesioni o neoplasie craniche

Piastrinopenia severa

Emorragia gastrica, genitourinaria o cerebrale nei 6 mesi precedenti

Anticoagulant	Dose	Frequency	Clinical Scenario	Comment	Pharmacologic prophylaxis of VTE in selected clinical scenarios. ¹
Enoxaparin	40 mg subcutaneously	Once daily	Most medical inpatients and critical care patients	—	
	30 mg subcutaneously	Twice daily	Surgical patients (moderate risk for VTE)	Consider continuing for 4 weeks, total duration for abdomino-pelvic cancer surgery	
		Twice daily	Abdominal/pelvic cancer surgery	Higher doses may be required	
		Twice daily	Bariatric surgery	Give for at least 10 days. For THR, TKA, or HFS, consider continuing up to 1 month after surgery in high-risk patients	
Dalteparin	2500 units subcutaneously	Once daily	Orthopedic surgery ²	Not applicable to patients with isolated lower extremity trauma	
	5000 units subcutaneously	Once daily	Major trauma	—	
		Once daily	Acute spinal cord injury	—	
		Once daily	Most medical inpatients	—	
Fondaparinux	2.5 mg subcutaneously	Once daily	Abdominal surgery (moderate risk for VTE)	Give for 5–10 days	
	5000 units subcutaneously	Once daily	Orthopedic surgery ²	First dose = 2500 units. Give for at least 10 days. For THR, TKA, or HFS, consider continuing up to 1 month after surgery in high-risk patients	
		Once daily	Abdominal surgery (higher risk for VTE)	Give for 5–10 days	
		Once daily	Medical inpatients	—	
Rivaroxaban	2.5 mg orally	Once daily	Orthopedic surgery ²	Give for at least 10 days. For THR, TKA, or HFS, consider continuing up to 1 month after surgery in high-risk patients	
Apixaban	10 mg orally	Once daily	Orthopedic surgery: total hip and total knee replacement	Give for 12 days following total knee replacement; give for 35 days following total hip replacement	
Unfractionated heparin	2.5 mg orally	Twice daily	Following hip or knee replacement surgery	Give for 12 days following total knee replacement; give for 35 days following total hip replacement	
	5000 units subcutaneously	Three times daily	Higher VTE risk with low bleeding risk	Includes gynecologic surgery for malignancy and urologic surgery, medical patients with multiple risk factors for VTE	
	5000 units subcutaneously	Twice daily	Hospitalized patients at intermediate risk for VTE	Includes gynecologic surgery (moderate risk)	
		Twice daily	Patients with epidural catheters	LMWHs usually avoided due to risk of spinal hematoma	
Warfarin	(variable) oral	Once daily	Patients with severe kidney disease ³	LMWHs contraindicated	
			Orthopedic surgery ²	Titrate to goal INR = 2.5. Give for at least 10 days. For high-risk patients undergoing THR, TKA, or HFS, consider continuing up to 1 month after surgery	

Profilassi trombembolica in alcuni scenari clinici.

New oral anticoagulants (NOACs)

- Also called target-specific oral anticoagulant agents, NOACs have a **predictable dose effect, few drug-drug interactions, rapid onset of action** and **freedom from laboratory monitoring**. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are **approved for treatment of acute DVT and PE**. While rivaroxaban and apixaban can be used as monotherapy immediately following diagnosis eliminating need for parenteral therapy, patients who will be treated with dabigatran must first receive 5–10 days of parenteral anticoagulation and then be transitioned to the oral agent.
- When compared to warfarin and LMWH, **the NOACs are all noninferior with respect to prevention of recurrent VTE**, and both rivaroxaban and apixaban boast a **lower bleeding risk**. Agent selection for acute treatment of VTE should be individualized and consider **renal function**, concomitant medications, ability to use LMWH bridge therapy, cost, and adherence.
- **LMWH is still the preferred agent for treatment of cancer-related VTE.**

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOAC)

Chiamati anche agenti anticoagulanti orali diretti, i NOAC hanno un effetto dose prevedibile, poche interazioni farmaco-farmaco, rapida insorgenza d'azione e libertà dal monitoraggio di laboratorio. Dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono approvati per il trattamento di TVP e EP acuta. Mentre rivaroxaban e apixaban possono essere usati come monoterapia immediatamente dopo la diagnosi, eliminando la necessità di terapia parenterale, i

pazienti che verranno trattati con dabigatran devono prima ricevere 5-10 giorni di anticoagulazione parenterale e poi essere trasferiti all'agente orale.

Quando sono comparati al warfarin e alle LMWH, i NOAC sono tutti non inferiori rispetto alla prevenzione del TEV ricorrente e sia il rivaroxaban che l'apixaban presentano un rischio emorragico inferiore. La selezione dell'agente per il trattamento acuto del TEV deve essere individualizzata e considerare la funzione renale, i farmaci concomitanti, la possibilità di un eventuale embridazione con LMWH per manovre invasive, il costo e l'aderenza.

LMWH è ancora l'agente preferito per il trattamento del TEV correlato al cancro.]

Table 14–21. Duration of treatment of VTE.

Scenario	Suggested Duration of Therapy	Comments
Major transient risk factor (eg, major surgery, major trauma, major hospitalization)	3 months	VTE prophylaxis upon future exposure to transient risk factors
Cancer-related	≥ 3–6 months or as long as cancer active, whichever is longer	LMWH recommended for initial treatment (see Table 14–15)
Unprovoked	At least 3 months; consider indefinite if bleeding risk allows	May individually risk-stratify for recurrence with D-dimer, clinical risk scores and clinical presentation
Recurrent unprovoked	Indefinite	
Underlying significant thrombophilia (eg, antiphospholipid antibody syndrome, antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, ≥ two concomitant thrombophilic conditions)	Indefinite	To avoid false positives, consider delaying investigation for laboratory thrombophilia until 3 months after event

LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolic disease.

DURATA DEL TRATTAMENTO

La durata del trattamento è cruciale, bisogna prendere in considerazione le cause che hanno provocato l'episodio tromboembolico venoso:

- CAUSA NOTA e transitoria (ad es. chirurgia): si cura il paziente con terapia anticoagulante per 3 mesi, poi si sospende tutto.
- CAUSA NON NOTA: richiede più attenzione. Bisogna iniziare subito la terapia anticoagulante ed eseguire indagini per individuare la causa sottostante. Se si sospetta una trombofilia, i prelievi per questi test devono essere eseguiti dopo un mese dalla sospensione.

Si può pensare che un prelievo eseguito dopo l'insorgenza di un evento trombotico, ma prima dell'inizio della terapia possa essere uno specchio fedele delle carenze congenite o acquisite del paziente. Ciò non è sempre vero, perché un evento trombotico può scatenare fenomeni di consumo di fattori anticoagulanti che sono indistinguibili dalle carenze congenite degli stessi. Pertanto, poiché non esistono urgenze e il numero dei test che non subiscono influenze da processi patologici si limita a quelli genetici, è strategicamente economico rimandare ad almeno un mese dopo la conclusione del ciclo di terapia anticoagulante ed eseguire un solo prelievo.

- TROMBOFILIA CONGENITA o ACQUISITA: per esempio neoplasie, la terapia va continuata per più tempo e a volte a vita perché alcune mutazioni inducono un rischio

molto elevato di eventi, mentre per una neoplasia è da valutare caso per caso. La raccomandazione è di iniziare per 6 mesi con LMWH e così via.

- EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO NON PROVOCATO: un pz che ad un anno da un ciclo di terapia anticoagulante (durato 3 o 6 mesi) ha una recidiva ha un rischio troppo elevato e si consiglia di mantenere a vita l'anticoagulazione.

Anticoagulant	Dose/Frequency	Clinical Scenario					Comment
		DVT, Lower Extremity	DVT, Upper Extremity	PE	VTE, with Concomitant Severe Renal Impairment ²	VTE, Cancer-Related	
Initial anticoagulation for VTE. ¹							
Unfractionated heparin							
Unfractionated heparin	80 units/kg intravenous bolus, then continuous intravenous infusion of 18 units/kg/h	x	x	x	x		Bolus may be omitted if risk of bleeding is perceived to be elevated. Maximum bolus, 10,000 units. Requires aPTT monitoring. Most patients: begin warfarin at time of initiation of heparin.
	330 units/kg subcutaneously x 1, then 250 units/kg subcutaneously every 12 hours	x					Fixed-dose; no aPTT monitoring required
LMWH and fondaparinux							
Enoxaparin ³	1 mg/kg subcutaneously every 12 hours	x	x	x			Most patients: begin warfarin at time of initiation of LMWH
Dalteparin ³	200 units/kg subcutaneously once daily for first month, then 150 units/kg/day	x	x	x		x	Cancer: administer LMWH for ≥ 3–6 months; reduce dose to 150 units/kg after first month of treatment
Fondaparinux	5–10 mg subcutaneously once daily (see Comment)	x	x	x			Use 7.5 mg for body weight 50–100 kg; 10 mg for body weight > 100 kg
New (or novel) oral anticoagulants							
Rivaroxaban	15 mg orally twice daily with food for 21 days then 20 mg orally daily with food						Contraindicated if CrCl < 30 mL/min
Apixaban	10 mg orally twice daily for first 7 days then 5 mg twice daily						Contraindicated if CrCl < 25 mL/min
Dabigatran	5–10 days of parenteral anticoagulation then 150 mg twice daily						Contraindicated if CrCl < 30 mL/min

Note: An “x” denotes appropriate use of the anticoagulant.

¹Obtain baseline hemoglobin, platelet count, aPTT, PT/INR, creatinine, urinalysis, and hemocult prior to initiation of anticoagulation.

Anticoagulation is contraindicated in the setting of active bleeding.

²Defined as creatinine clearance < 30 mL/min.

³Body weight < 50 kg: reduce dose and monitor anti-Xa levels.

DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolic disease (includes DVT and PE).

Note: An "x" denotes appropriate use of the anticoagulant.
¹Obtain baseline hemoglobin, platelet count, aPTT, PT/INR, creatinine, urinalysis, and hemocult prior to initiation of anticoagulation.
²Anticoagulation is contraindicated in the setting of active bleeding.
³Defined as creatinine clearance < 30 mL/min.
⁴Body weight < 50 kg: reduce dose and monitor anti-Xa levels.
DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolic disease (includes DVT and PE).

Schemi terapeutici per la terapia anticoagulante durante TVP, embolia polmonare, durante insufficienza renale o TVP/EP paraneoplastica

Sudden onset of dyspnea

A 48-year-old woman **calls 911** and is brought to the emergency room complaining of a **sudden onset of dyspnea**. She reports she was standing in the kitchen making dinner, when she suddenly felt as if she could not get enough air, her heart started racing, and she became lightheaded and felt as if she would faint. She denied pleuritic chest pain, hemoptysis, cough or syncope. Her medical history is significant only for gallstones, for which she underwent a **cholecystectomy 2 weeks previously**. The procedure was **complicated by a wound infection**, requiring her to stay in the hospital for 8 days. She takes no medications regularly, and only takes acetaminophen as needed for pain at her abdominal incision site. On examination, she is tachypneic with a respiratory rate of **28 breaths per minute**, oxygen **saturation 84% on room air**, heart rate **124 bpm**, and blood pressure 118/89 mm Hg. She appears uncomfortable, diaphoretic, and frightened. Her oral mucosa is slightly **cyanotic**, her **jugular** venous pressure is elevated, and her **chest is clear to auscultation**. Her heart rhythm is tachycardic but regular with a loud second sound in the pulmonic area, but no gallop or murmur. Her abdominal examination is benign, with a clean incision site without signs of infection. Her **right leg is moderately swollen** from mid-thigh to her feet, and her thigh and calf are mildly tender to palpation. Laboratory studies including cardiac enzymes are normal; her electrocardiogram (ECG) reveals only sinus tachycardia, and her chest x-ray is interpreted as normal.

What is the most likely diagnosis?

What is the most appropriate diagnostic step?

CFIM n° 37

Una donna di 48 anni chiama il 911 e viene portata al pronto soccorso lamentando un'improvvisa insorgenza di dispnea. Riferisce di essere stata in cucina a preparare la cena, quando all'improvviso ha sentito una sensazione di fame d'aria, il suo cuore ha iniziato a battere forte, ha accusato vertigini e sensazione di svenimento imminente. Nega dolore pleuritico, emottisi, tosse o sincope. La sua storia medica è significativa solo per i calcoli biliari, per i quali ha subito una colecistectomia 2 settimane prima. La procedura è stata complicata da un'infezione della ferita, che le ha richiesto di rimanere in ospedale per 8 giorni. Non prende farmaci regolarmente e prende solo il paracetamolo quando necessario per il dolore nel sito dell'incisione addominale. All'esame, è tachipnoica, con una frequenza respiratoria di 28 atti al minuto, saturazione di ossigeno dell'84% in aria ambiente, frequenza cardiaca 124 bpm e pressione arteriosa 118/89 mm Hg. Sembra a disagio, diaforetica e spaventata. La mucosa orale è leggermente cianotica, la sua pressione venosa giugulare è elevata e l'auscultazione toracica non ha rumori patologici. La frequenza cardiaca è accelerata ma ritmica con un aumento del secondo tono nell'area della valvola polmonare, ma nessun ritmo di galoppo o murmure. L'esame obiettivo addominale è benigno, con una cicatrice pulita senza segni di infezione. La sua gamba destra è moderatamente edematosa dalla metà della coscia al piede, e la sua coscia e il polpaccio sono leggermente dolorabili alla palpazione. Gli esami di laboratorio, inclusi gli enzimi cardiaci, sono normali; il suo elettrocardiogramma (ECG) rivela solo tachicardia sinusale e la radiografia del torace viene interpretata come normale.

Qual è la diagnosi più probabile?

Qual è il passo diagnostico più appropriato?

Sudden onset of dyspnea

A 48-year-old woman **calls 911** and is brought to the emergency room complaining of a **sudden onset of dyspnea**. She reports she was standing in the kitchen making dinner, when she suddenly felt as if she could not get enough air, her heart started racing, and she became lightheaded and felt as if she would faint. She denied pleuritic chest pain, hemoptysis, cough or syncope. Her medical history is significant only for gallstones, for which she underwent a **cholecystectomy 2 weeks previously**. The procedure was **complicated by a wound infection**, requiring her to stay in the hospital for 8 days. She takes no medications regularly, and only takes acetaminophen as needed for pain at her abdominal incision site. On examination, she is tachypneic with a respiratory rate of **28 breaths per minute**, oxygen **saturations 84% on room air**, heart rate **124 bpm**, and blood pressure 118/89 mm Hg. She appears uncomfortable, diaphoretic, and frightened. Her oral mucosa is slightly **cyanotic**, her **jugular** venous pressure is elevated, and her **chest is clear to auscultation**. Her heart rhythm is tachycardic but regular with a loud second sound in the pulmonic area, but no gallop or murmur. Her abdominal examination is benign, with a clean incision site without signs of infection. Her **right leg is moderately swollen** from mid-thigh to her feet, and her thigh and calf are mildly tender to palpation. Laboratory studies including cardiac enzymes are normal; her electrocardiogram (ECG) reveals only sinus tachycardia, and her chest x-ray is interpreted as normal.

What is the most likely diagnosis? Pulmonary embolism

What is the most appropriate diagnostic step? Chest computed tomography (CT) with intravenous contrast, or other imaging study as indicated

CFIM n° 37

Qual è la diagnosi più probabile? Embolia polmonare

Qual è il passo diagnostico più appropriato? Tomografia computerizzata al torace (CT) con contrasto endovenoso, o altre tecniche di diagnostica per immagini se indicato.

Breathlessness: emergency presentations

There may not be time to ask or the patient may not be able to give you a history in acute breathlessness, this in itself can be a helpful sign (inability to complete sentences in one breath = severe breathlessness, inability to speak/impaired conscious level = life threatening). Collateral history of known respiratory disease, anaphylaxis or other history can be extremely helpful but do not delay. Assess the patient for the following:

Chest clear?

- Pulmonary embolism
- Hyperventilation
- Metabolic acidosis, eg diabetic ketoacidosis (DKA)
- Anaemia
- Drugs, eg salicylates
- Shock may cause 'air hunger'
- Pneumocystis jirovecii pneumonia
- CNS causes

Stridor? (Upper airway obstruction)

- Foreign body or tumour
- Acute epiglottitis (younger patients)
- Anaphylaxis
- Trauma, eg laryngeal fracture

Wheezing?

- Asthma
- COPD
- Heart failure
- Anaphylaxis

Crepitations?

- Heart failure
- Pneumonia
- Bronchiectasis
- Fibrosis

Others

- Pneumothorax—pain, increased resonance, tracheal deviation (if tension pneumothorax)
- Pleural effusion—'stony dullness'

Dispnea: presentazione in urgenza.

Può non esserci tempo per raccogliere una anamnesi nella dispnea acuta, e questo di per sé è un segno utile (l'incapacità di finire una frase entro un respiro indica dispnea severa, mentre la incapacità di parlare o alterazioni della coscienza indicano una dispnea potenzialmente mortale. Informazioni su pregresse malattie respiratorie, anafilassi o altre possono essere di grande aiuto, ma l'intervento non va ritardato.

Valuta il paziente per:

Assenza di rumori patologici

Stridore (ostruzione delle vie aeree superiori)

Fischi e rumori secchi (asma)

Crepitii

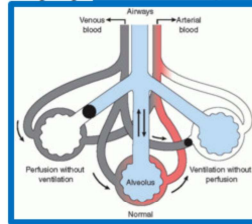
Altro: ipertimpanismo (Pnx iperteso) o ottusità (versamento pleurico)

Respiratory failure

Respiratory failure occurs when gas exchange is inadequate, resulting in hypoxia. It is defined as a $P_aO_2 < 8\text{kPa}$ and subdivided into 2 types according to P_aCO_2 level.

Type I respiratory failure: defined as hypoxia ($P_aO_2 < 8\text{kPa}$) with a normal or low P_aCO_2 . It is caused primarily by ventilation/perfusion (v/q) mismatch, eg:

- Pneumonia
- Pulmonary oedema
- PE
- Asthma
- Emphysema
- Pulmonary fibrosis
- ARDS (p178)



$P_aO_2 < 60\text{ mm Hg}$
 $P_aCO_2 < 45\text{ mm Hg}$

$P_aO_2 < 60\text{ mm Hg}$
 $P_aCO_2 > 45\text{ mm Hg}$

Type II respiratory failure: defined as hypoxia ($P_aO_2 < 8\text{kPa}$) with hypercapnia ($P_aCO_2 > 6.0\text{kPa}$). This is caused by alveolar hypoventilation, with or without v/q mismatch. Causes include:

- *Pulmonary disease*: asthma, COPD, pneumonia, end-stage pulmonary fibrosis, obstructive sleep apnoea (OSA, p194).
- *Reduced respiratory drive*: sedative drugs, CNS tumour or trauma.
- *Neuromuscular disease*: cervical cord lesion, diaphragmatic paralysis, poliomyelitis, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome.
- *Thoracic wall disease*: flail chest, kyphoscoliosis.

Commentata in altre presentazioni

Hypoxemia results from any combination of five mechanisms:

1. **Hypoventilation.** Hypoxemia from hypoventilation alone has an increased P_{aCO_2} .

2. **Right-to-left shunt.** Right-to-left shunting occurs when blood enters the systemic circulation without traversing ventilated lung (e.g., congenital cardiac malformation, pulmonary consolidation or atelectasis). A hallmark of significant right-to-left shunting is the failure of arterial oxygen levels to increase in response to supplemental oxygen.

3. **Ventilation-perfusion (V/Q) mismatch.** Ideal pulmonary gas exchange depends on a balance of ventilation and perfusion. Any abnormality resulting in a regional alteration of either ventilation or perfusion can adversely affect pulmonary gas exchange, resulting in hypoxemia. (e.g., pulmonary emboli, pneumonia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease). Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

4. **Diffusion impairment.** Pulmonary gas exchange requires diffusion across the alveolar-blood barrier. Regardless of the specific cause of the diffusion impairment (alveolar or interstitial disease, e.g., edema or fibrosis). Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

5. **Low inspired oxygen.** Decreased ambient oxygen pressure results in hypoxemia. This is commonly seen at high altitude. Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

Acute compensatory mechanisms for hypoxemia:

- Increased minute ventilation increases;
- pulmonary arterial vasoconstriction to decrease perfusion to hypoxic alveoli;
- Increased sympathetic tone to improve oxygen delivery by increasing cardiac output, usually with an increased heart rate.

Chronic compensatory mechanisms for hypoxemia:

- increased red blood cell mass
- decreased tissue oxygen demands.

Già commentata

Pulmonary embolism (PE)

► Always suspect pulmonary embolism (PE) in sudden collapse 1-2wks after surgery. Mortality rate in England and Wales: 30,000-40,000/yr.

Mechanism Venous thrombi, usually from DVT, pass into the pulmonary circulation and block blood flow to lungs. The source is often occult.

Risk factors

- Malignancy.
- Surgery—especially pelvic and lower limb (much lower if prophylaxis used).
- Immobility.
- Combined oral contraceptive pill (there is also a slight risk attached to HRT).
- Previous thromboembolism and inherited thrombophilia, see p368.

Signs and symptoms

- Acute dyspnoea, pleuritic chest pain, haemoptysis, and syncope.
- Hypotension, tachycardia, gallop rhythm, JVP↑, loud P₂, right ventricular heave, pleural rub, tachypnoea, cyanosis, AF.

With thromboprophylaxis PE following surgery is far less common, but PE may occur after any period of immobility, or with no predisposing factors. Breathlessness may be the only sign. Multiple small emboli may present less dramatically with pleuritic pain, haemoptysis, and gradually increasing breathlessness. ► Look for a source of emboli—especially DVT (is a leg swollen?).

CONCETTI PRINCIPALI

- Nella EP (solitamente causata da un trombo a partenza da una TVP) si ha tipicamente un mismatch ventilazione-perfusione, per cui c'è:

- o ipossiemia dovuta ad una ipoperfusione di un'area che è più o meno vasta,
- o ipocapnia perché la ventilazione è mantenuta e l'anidride carbonica può scendere.

Va sempre sospettata in pazienti che perdono coscienza 1 o 2 settimane dopo un intervento chirurgico. È responsabile di decine di migliaia di morti all'anno in un paese come l'Inghilterra.

Meccanismo: trombi venosi che si staccano e passano nel circolo polmonare impedendo il flusso ematico e gli scambi gassosi. La sorgente degli emboli è spesso sconosciuta.

I fattori di rischio sono identici a quelli della trombosi venosa profonda.

Segni e sintomi

Dispnea acuta, dolore pleuritico, emottisi e sincope

Ipotensione, tachicardia, ritmo di galoppo, aumento della pressione delle vene giugulari, aumento del secondo tono in sede polmonare, allargamento del cuore destro, sfregamento pleurico, tachipnea, cianosi, fibrillazione atriale.

La tromboprofilassi ha ridotto il rischio di embolia polmonare ma può insorgere durante ogni periodo di immobilità con o senza fattori predisponenti. La dispnea può essere il solo segno. Piccoli emboli diffusi possono presentarsi meno drammaticamente dando

solo dolore pleurico, emottisi e graduale aumento della dispnea. Va quindi ricordato che lo spettro clinico della EP va dalla modesta dispnea alla morte improvvisa. Un segno che aiuta la Diagnosi differenziale è un segno di DVT come una gamba gonfia

Table 9-18. Frequency of specific symptoms and signs in patients at risk for pulmonary thromboembolism.

	UPET ¹ PE+ (n = 327)	PIOPEI ² PE+ (n = 117)	PIOPEI ² PE- (n = 248)
Symptoms			
Dyspnea	84%	73%	72%
Respirophasic chest pain	74%	66%	59%
Cough	53%	37%	36%
Leg pain	NR	26%	24%
Hemoptysis	30%	13%	8%
Palpitations	NR	10%	18%
Wheezing	NR	9%	11%
Anginal pain	14%	4%	6%
Signs			
Respiratory rate ≥ 16 UPET, ≥ 20 PIOPEI	92%	70%	68%
Crackles (rales)	58%	51%	40% ³
Heart rate ≥ 100 /min	44%	30%	24%
Fourth heart sound (S ₄)	NR	24%	13% ³
Accentuated pulmonary component of second heart sound (S ₂ P)	53%	23%	13% ³
T $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ UPET, $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ PIOPEI	43%	7%	12%
Homans sign	NR	4%	2%
Pleural friction rub	NR	3%	2%
Third heart sound (S ₃)	NR	3%	4%
Cyanosis	19%	1%	2%

¹Data from the Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET), as reported in Bell WR et al. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med.* 1977 Mar;62(3):355-60. [PMID: 842555]

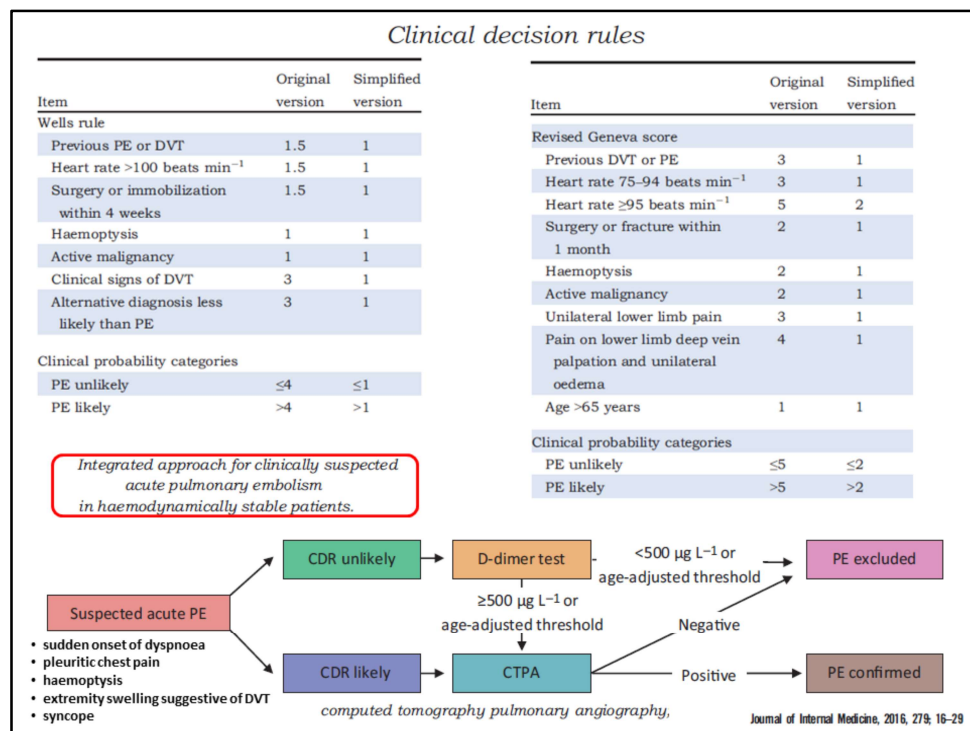
²Data from patients enrolled in the PIOPEI study, as reported in Stein PD et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991 Sep; 100(3):598-603. [PMID: 1909617]

³P < .05 comparing patients in the PIOPEI study. PE+, confirmed diagnosis of pulmonary embolism; PE-, diagnosis of pulmonary embolism ruled out; NR, not reported.

CLINICA

Nell'embolia polmonare la diagnosi differenziale è piuttosto delicata. Soffermiamoci quindi sul fatto che a volte non sempre il paziente ha la dispnea acuta con edema monolaterale agli arti inferiori, dove la diagnosi è molto semplice, ma a volte le manifestazioni cliniche sono piuttosto polimorfe e di difficile interpretazione. Questi sono 3 studi diversi con le frequenze dei vari sintomi e segni.

- Il segno più caratteristico è la dispnea improvvisa; generalmente non c'è obiettività polmonare anche se ci può essere.
 - Sfregamenti pleurici, in questo caso non è tanto un'infezione della pleura quanto un infarto polmonare che ha coinvolto anche la pleura viscerale.
 - Spesso ci può essere del dolore, questo è dovuto al fatto che c'è un coinvolgimento della pleura viscerale perché il parenchima polmonare non ha recettori di dolore.
 - I segni obiettivi sono tachicardia e polipnea, però non sempre.
 - Il dolore toracico isolato di tipo pleurico che aumenta con gli atti del respiro e con troponina e ECG negativi può essere benissimo sottovalutato e interpretato come dolore fibromuscolare e capita che invece sotto ci sia un'embolia polmonare anche perché non possiamo fare mille esami.
- Con questi numeri qui vorrei darvi l'impressione che la diagnosi di embolia polmonare non è sempre così facile da fare soprattutto quando c'è un unico segno.



DIAGNOSI

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare sono l'AngioTC o la scintigrafia polmonare. Tuttavia, per il loro impegno ed il rischio connesso a queste procedure, non si fanno ad ogni paziente con dispnea o dolore toracico intercostale. Di conseguenza, e in analogia alla TVP, si esegue una stratificazione del rischio di EP pre-test molto simili a quelli della TVP.

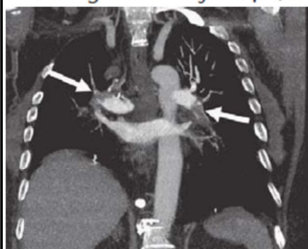
- Quindi si calcola la probabilità pre-test (Ginevra o Wells per EP) e se questa è molto bassa allora faccio il D-dimero,
- se il test è positivo allora faccio l'angioTC che confermerà o escluderà l'EP. La scintigrafia la facciamo se l'angioTC è negativa, in quanto ha una sensibilità più elevata.
- Se invece il test è negativo e anche il D-dimero è negativo escludo l'embolia. In analogia a quanto detto per la trombosi venosa profonda.

Questa probabilità pre-test valutata su due score si basa su elementi clinici di probabilità di embolia che sono la dispnea, il dolore polmonare pleuritico, a volte con emissione di sangue (da infarto polmonare).

Anche la sincope può essere dovuta ad un'embolia polmonare.

Investigations ► p182

- U&E, FBC, baseline clotting.
- ECG: commonly normal or sinus tachycardia; right ventricular strain pattern V₁₋₃ (p94), right axis deviation, RBBB, AF, may be deep S waves in I, Q waves in III, inverted T waves in III ('S_I Q_{III} T_{III}').
- CXR: often normal; decreased vascular markings, small pleural effusion. Wedge-shaped area of infarction. Atelectasis.
- ABG: hyperventilation + poor gas exchange: $P_aO_2\downarrow$, $P_aCO_2\downarrow$, pH often $\uparrow$, p156.
- Serum D-dimer: high sensitivity but low specificity ($\uparrow$ if thrombosis, inflammation, post-op, infection, malignancy) $\therefore$ excludes PE if normal D-dimer.
- CT pulmonary angiography (CTPA) is sensitive and specific in determining if emboli are in pulmonary arteries. If unavailable, a ventilation-perfusion (V/Q) scan can aid diagnosis. If V/Q scan is equivocal, pulmonary angiography or bilateral venograms may help (MRI venography or plethysmography are alternatives).



Large bilateral proximal PE on a coronal chest CT image in a 54-year-old man with lung cancer and brain metastases. He had developed sudden onset of chest heaviness and shortness of breath while at home. There are filling defects in the main and segmental pulmonary arteries bilaterally (white arrows). Only the left upper lobe segmental artery is free of thrombus.

Indagini da eseguire

Elettroliti e urea, esame emocromocitometrico, test emocoagulativi.

ECG: può essere normale o mostrare tachicardia sinusale, pattern di sovraccarico del ventricolo destro V1-3, deviazione assiale destra, blocco da branca destra, fibrillazione atriale, pattern S1,QIII,TIII: S profonde in prima derivazione, onde Q e T invertite in terza; Rx torace: spesso normale, oppure riduzione del disegno vascolare polmonare, modesto versamento pleurico, immagine cuneiforme di infarto, atelettasia;

Emogasanalisi: alterazioni da iperventilazione e ridotti scambi gassosi: ipossiemia riduzione della PCO₂, e spesso acidosi;

D-dimero: sensibile ma molto aspecifico, utile solo per escludere EP.

Angio TC polmonare è sensibile e specifica nell'identificare emboli nell'albero arterioso polmonare. Se non è disponibile una scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoria può aiutare nella diagnosi. Se il test non è dirimente si può provare con una angiografia polmonare o venografia???.

Management See fig 1 for immediate management.

- Try to prevent further thrombosis with compression stockings.
- Low molecular weight heparin (LMWH) concurrently with warfarin until INR >2.
- If obvious remedial cause, 6 weeks of warfarin (p345) may be enough; otherwise, continue for ≥3-6 months (long term if recurrent emboli, or underlying malignancy).
- Is there an underlying cause, eg thrombophilic tendency (p368), malignancy (especially prostate, breast, or pelvic cancer), SLE, or polycythaemia?
- ▶ If good story and signs, make the diagnosis. Start treatment (FLOWCHART) before definitive investigations: most PE deaths occur within 1h.

Prevention Early post-op mobilization is the simplest method; also consider:

- Antithromboembolic (TED) stockings.
- Low molecular weight heparin prophylaxis sc.
- Avoid contraceptive pill if at risk, eg major or orthopaedic surgery.
- Recurrent PEs may be prevented by anticoagulation. Vena caval filters are of limited use unless patients cannot be anticoagulated.

Don't just think of prophylactic low molecular weight heparin (LMWH, p580) for post-op patients. Many acutely ill medical patients are equally at risk (5-15% have DVTs, and >50% of all thromboembolic events are in these patients; prevalence of PE: 0.3-1.5%).²⁹ Do proper risk analysis—especially in those with MI, pneumonia, malignancy, inflammatory bowel disease, prolonged immobility/on ICU, and stroke (there is no ↑ risk of CNS bleeds if LMWH is used).³⁰

TERAPIA

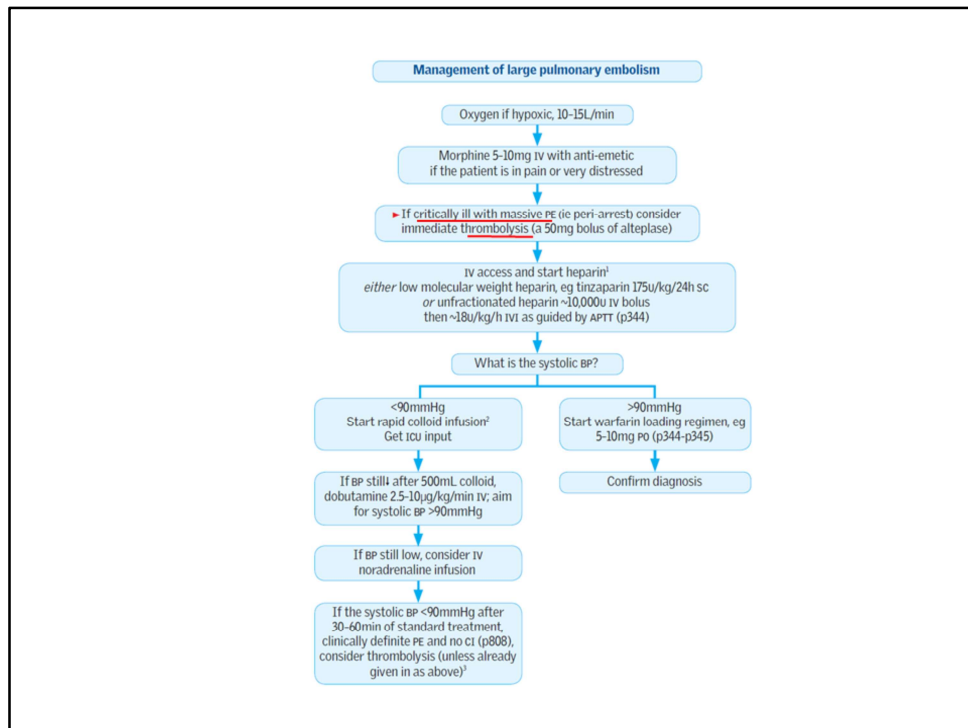
Una volta diagnosticata l'embolia polmonare la terapia è esattamente quella della trombosi venosa profonda, anche per la durata del trattamento fare riferimento a quanto detto prima. In caso di instabilità emodinamica è possibile usare anche la trombolisi (alteplase).

Long-term anticoagulant therapy regimens

Journal of Internal Medicine, 2016, 279, 16–29

Drug	Standard dose	Comments
VKA		
Oral administration	Individually based on INR	Target range INR: 2.0–3.0
LMWH ^a		
Subcutaneous injection	Enoxaparin	Treatment of choice for cancer-associated PE for at least the first 6 months, evidence for the period beyond the first 6 months is lacking and a switch to a VKA may be considered
	1.0 mg kg ⁻¹ b.i.d.	
	1.5 mg kg ⁻¹ o.d.	After the first month a dose reduction to 80% of the initial dose can be considered
	Tinzaparin	
	175 U kg ⁻¹ o.d.	Contraindicated if creatinine clearance <30 mL min ⁻¹
	Nadroparin	
	86 IU kg ⁻¹ b.i.d.	
	171 kg ⁻¹ o.d.	
Dabigatran ^a		
Oral administration	150 mg b.i.d.	At least 5 days combined with a direct-action anticoagulant therapy (i.e. LMWH) Almost completely renal clearance Contraindicated if creatinine clearance <30 mL min ⁻¹
Rivaroxaban ^a		
Oral administration	20 mg b.i.d.	First 3 weeks, a higher dose of 15 mg b.i.d. Contraindicated if creatinine clearance <30 mL min ⁻¹
Apixaban ^a		
Oral administration	5 mg b.i.d.	First 7 days, a higher dose of 10 mg b.i.d. Contraindicated if creatinine clearance <25 mL min ⁻¹
Edoxaban ^a		
Oral administration	60 mg o.d.	At least 5 days combined with a direct-action anticoagulant therapy (i.e. LMWH) Contraindicated if creatinine clearance <30 mL min ⁻¹

Anticoagulanti in uso nelle terapie a lungo termine.



Dal punto di vista della terapia l'embolia polmonare si divide in 2 grandi categorie.

1. L'embolia polmonare con instabilità emodinamica in cui non c'è nemmeno tempo di fare l'angioTC → trombolisi

2. L'embolia polmonare con stabilità emodinamica, in cui si può fare l'angioTC e decidere se c'è o non c'è l'embolia e cominciare la terapia anticoagulante.

INSTABILITÀ EMODINAMICA: in caso di embolia polmonare massiva considera immediatamente la trombolisi, questo è un atteggiamento da medico di medicina d'urgenza, da pronto soccorso, rianimatore in cui non hai tempo per fare l'angioTC, fai la trombolisi, anche se si fa piuttosto raramente nell'embolia polmonare.

STABILITÀ EMODINAMICA: nella stragrande maggioranza dei casi si fa la diagnosi prendendosi il tempo necessario, qualche decina di minuti e si imposta la terapia anticoagulante. Dal punto di vista dell'outcome non c'è differenza tra una terapia con LMWH o con eparina non frazionata infusa per via endovenosa.

- L'eparina infusa per via endovenosa, la cui dose va stabilita in base all'APTT. 20 anni fa la terapia dell'embolia polmonare consisteva nell'infusione di eparina sodica 5000 unità in bolo e poi infondendo a 60-80 UI/kg/ora con modulazione della velocità della pompa in base all'APTT che va richiesto ogni 3-5 ore. L'obiettivo è di raddoppiare l'APTT ratio (range 2-3)
- Attualmente non vale più la pena di fare tutta questa terapia perché hanno dimostrato che una corretta terapia con eparina a basso peso molecolare è altrettanto

efficace.

In entrambi i casi è necessario embriare il warfarin.

Un'alternativa a questo approccio, da valutare caso per caso, è iniziare subito con gli anticoagulanti diretti, che hanno un inizio d'azione molto rapido.

Table 14–21. Duration of treatment of VTE.

Scenario	Suggested Duration of Therapy	Comments
Major transient risk factor (eg, major surgery, major trauma, major hospitalization)	3 months	VTE prophylaxis upon future exposure to transient risk factors
Cancer-related	≥ 3–6 months or as long as cancer active, whichever is longer	LMWH recommended for initial treatment (see Table 14–15)
Unprovoked	At least 3 months; consider indefinite if bleeding risk allows	May individually risk-stratify for recurrence with D-dimer, clinical risk scores and clinical presentation
Recurrent unprovoked	Indefinite	
Underlying significant thrombophilia (eg, antiphospholipid antibody syndrome, antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, ≥ two concomitant thrombophilic conditions)	Indefinite	To avoid false positives, consider delaying investigation for laboratory thrombophilia until 3 months after event

LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolic disease.

Superata la fase critica, la terapia a lungo termine della EP è sostanzialmente sovrapponibile a quella della TVP.

Thrombophilia

Thrombophilia is an inherited or acquired coagulopathy predisposing to thrombosis, usually venous: DVT or PE (venous thromboembolism: VTE). Special precautions are needed in *surgery, pregnancy, and enforced rest*. Risk is also increased by obesity, immobility, trauma (accidents or surgery), and malignancy. NB: thrombocytosis and polycythaemia may also cause thrombosis (p360). See box. Note only ~50% of patients with thrombosis and a +ve family history have an identifiable thrombophilia on routine tests: others may have abnormalities that are as yet unidentified.

Candidates for thrombophilia work-up if results will influence management.

Patients younger than 50 years
Strong family history of VTE
Clot in unusual locations
Recurrent thromboses
Women of childbearing age
Suspicion for APS

APS, antiphospholipid syndrome

Consider special tests if:

- Arterial thrombosis or MI at <50yrs old (eg for APL)
- Venous thrombosis at <40yrs with no risk factors
- Familial VTE or with oral contraceptives/pregnancy
- Unexplained recurrent VTE
- Unusual site, eg mesenteric or portal vein thrombosis
- Recurrent fetal loss (≥ 3)
- Neonatal thrombosis

2. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA TROMBOFILIA

Nella trombofilia, abbiamo due possibilità di localizzazione dei trombi:

- Sede arteriosa
- Sede venosa

Nella maggior parte dei casi, la trombofilia, che sia acquisita o congenita, è prettamente venosa. Un tipico esempio di trombofilia acquisita è la neoplasia maligna e si manifesta generalmente come tromboembolismo venoso, però tecnicamente si può avere una predisposizione al tromboembolismo

arterioso. Entrambe possono essere mortali o fortemente invalidanti, la prima tramite l'embolia polmonare, la seconda con stroke. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una tipica situazione in cui si può avere tromboembolismo sia venoso che arterioso.

Siccome colpisce più frequentemente le giovani donne in età fertile, la sindrome coinvolge la placenta ed ecco che nasce il quadro di aborti spontanei. Non sono molte le situazioni di trombofilia venosa e arteriosa, ma un'altra situazione è l'iperomocisteinemia. Quando si parla di trombofilia, al di fuori di questi ambiti, però, normalmente si parla di trombofilia venosa con rischio tromboembolico, quindi con rischio di embolia polmonare.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi si basa su tre elementi:

- 1) Episodi tromboembolici, sia arteriosi che venosi;
- 2) Presenza in storia clinica di aborti spontanei;
- 3) Presenza sierologica di questi autoanticorpi.

→ La trombofilia nelle persone giovani deve portare sempre a queste considerazioni ed eventualmente dosare gli anticorpi.

Si considera di eseguire i test per la trombofilia (anticorpi antifosfolipide) quando vi sia una trombosi arteriosa al di sotto dei 50 anni oppure dopo trombosi venosa al di sotto dei 40 anni quando è spontanea, familiare, ricorrente, in sedi atipiche (mesenteriche, dei seni venosi cerebrali o portale) dopo aborti ricorrenti (più di due, senza anomalie cromosomiche del feto), trombosi neonatali.

Inherited • Activated protein c (APC) resistance/factor v Leiden: Chief cause of inherited thrombophilia. Present in ~5% of the population, although most will not develop thrombosis. Usually associated with a single point mutation in factor V (Factor V Leiden), so that this clotting factor is not broken down by APC. Risk of DVT or PE is raised 5-fold if heterozygous for the mutation (50-fold if homozygous). Thrombotic risk is increased in pregnancy and those on oestrogens (OHCs p33, p257 & p303).

• **Prothrombin gene mutation:** Causes high prothrombin levels and thrombosis due to down-regulation of fibrinolysis, by thrombin-activated fibrinolysis inhibitor.

• **Protein C & S deficiency:** These vitamin K-dependent factors act together to cleave and so neutralize factors V & VIII. Heterozygotes deficient for either protein risk thrombosis. Skin necrosis also occurs (esp. if on warfarin). Homozygous deficiency for either protein causes neonatal purpura fulminans—fatal, if untreated.

• **Antithrombin deficiency:** Antithrombin is a co-factor of heparin, and inhibits thrombin. Less common, affects 1:500. Heterozygotes' thrombotic risk is greater than protein C or S deficiency by ~4-fold. Homozygosity is incompatible with life.

Hyperhomocysteinaemia

La proteina C è una proteina che possiede attività anticoagulante ed assieme alla proteina S e antitrombina III, ha il compito di contrastare l'eccessiva funzione dell'attività coagulativa. In alcuni pazienti è presente una variazione geneticamente determinata dal fattore V della coagulazione (fattore V di Leiden) che ostacola l'attività anticoagulante della proteina C; questo fenomeno è evidenziato dal test della Resistenza alla Proteina C Attivata (aPCR). L'aPCR è associata ad un aumentato rischio trombo embolico.

CLASSIFICAZIONE delle TROMBOFILIE EREDITARIE:

O Fattore V di Leiden, è una mutazione/polimorfismo missenso (G1691A) del fattore V. E' molto più diffuso in Nord Europa, rispetto alle popolazioni mediterranee.

Fisiologicamente, la proteina C degrada proteoliticamente il Fattore V attivato e spegne così un meccanismo di amplificazione della reazione coagulativa. Quando però uno o entrambi i geni del fattore V sono mutati nel sito clivato dalla proteina C, questo meccanismo di downregolazione viene meno e la coagulazione si può estendere in sedi dove può indurre una patologia (e viene pertanto definito trombo).

O Mutazione del promotore del gene della protrombina (G20210A). Induce un incremento del 30% della espressione del fattore II e questo è stato associato a trombosi. In certe aree del mediterraneo ha una frequenza simile a quella del Leiden in Nord Europa

O Deficit Proteina C. E' un gruppo di mutazioni complessivamente rare rispetto alle precedenti, La Pt C, fisiologicamente, degrada il fattore V e VIII attivati.

O Deficit Proteina S. E' un gruppo di mutazioni di frequenza abbastanza simile a quella della Proteina C. Degrada fattore V e VIII attivati

O Deficit Antitrombina III. Fisiologicamente lega tutte le serin proteasi attivate e la sua mutazione allo stato eterozigote è la condizione più rara e più grave di tutte le precedenti.

O Iperomocisteinemia: può essere sia acquisita che genetica (è più frequentemente dovuta a mutazioni). Si associa a trombofilia soprattutto di tipo arterioso (quindi ictus e

IMA), ma anche in parte venoso. In laboratorio abbiamo a disposizione un test genetico per valutare un enzima, ovvero la metil-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) che è responsabile della sintesi di omocisteina, mediante la ri-metilazione della metionina. Anche questo può contribuire ad una diatesi trombofilica ereditaria.

- Iperomocisteinemia e supplementazione di folati: L'acido folico è un cofattore dell'enzima MTHFR, quindi la supplementazione con questa vitamina tende a ridurre i livelli di omocisteina plasmatica circolante. Ciò aveva dato parecchie speranze sulla riduzione degli episodi trombotici arteriosi, soprattutto IMA e ictus, però purtroppo studi molto ampi non hanno dato risultati favorevoli. Al momento non è indicata la supplementazione di acido folico allo scopo di ridurre i livelli di omocisteina.

In generale, il semplice riscontro di un fattore V mutato non giustifica una terapia anticoagulante perché si espongono dei pazienti ad un rischio emorragico troppo prolungato ed importante a fronte di un rischio trombotico troppo modesto per giustificare questa strategia.

Bisogna quindi fare queste valutazioni dopo un evento: prendiamo, ad esempio, un quadro di TVP.

Quando c'è la TVP, iniziamo la terapia anticoagulante (eparina, warfarin, dabigatran): per quanto la teniamo, considerando che si tratta di un paziente sconosciuto?

- o Bisogna tenere in considerazione le cause. Se uno ha avuto una TVP in cui l'eziologia è nota (intervento ortopedico, allettamento, viaggio aereo molto lungo), allora terremo la terapia anticoagulante per 3 mesi, e poi la si toglie.

- o Ma per coloro che hanno sviluppato un episodio tromboembolico senza causa apparente sottostante possiamo sospendere la terapia anticoagulante per 3-6 mesi, sapendo che quel paziente, una volta sospesa la terapia, è a rischio. Una possibilità è monitorarlo con il D-dimero: se sale riprendiamo l'anticoagulante e facciamo gli esami per le trombofilie congenite.

- Se troviamo, alla fine, un paziente mutato per fattore V di Leiden con pregresso episodio che mette a rischio la vita del paziente, cioè un embolia polmonare, allora l'anticoagulante verrà tenuto a vita

- Se non c'è positività al fattore V di Leiden, si sospende l'anticoagulante e lo si monitora (questo perché il rischio emorragico prevarrebbe su quello trombotico).

Un cardine del ragionamento è che non ha senso fare screening PRIMA di un episodio perché la prevalenza delle mutazioni è troppo bassa per giustificare uno screening e, nella popolazione con un evento, i test devono essere fatti quando il paziente è stabile, non quando è in terapia coagulante, né quando il sistema emocoagulativo e fibrinolitico sono attivati, come accade in presenza di trombosi o in gravidanza. La terapia anticoagulante deve essere sospesa da almeno un mese affinché i test siano attendibili.

La gestione di questi casi è affidata a centri specialistici.

E' comunque bene ricordare che aspirina o altri antiaggreganti non hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di questi eventi e pertanto non vanno mai prescritti come sostituti degli anticoagulanti.

Acquired Causes: 3rd generation progestones¹ in contraceptive Pills (see TABLE for risk of thrombosis) and the antiphospholipid syndrome^{*} (APL: p556) when serum antiphospholipid antibodies are found (lupus anticoagulant ± anticardiolipin antibody), predisposing to venous *and* arterial thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent fetal loss in pregnancy. In most it is a primary disease, but it is also seen in SLE.

Risk of thrombosis associated with the Pill ^{*}

Not on Pill	5:100,000
2 nd gen. Pill ¹	15:100,000
3 rd gen. Pill ¹	25:100,000
Pregnancy	60:100,000

Cancer ^{*}

¹ Desogestrel is an example. Risk of thrombosis is ~doubled with Pills containing this, vs levonorgestrel. Part of this effect is due to ↑ free protein S found with desogestrel (24 vs 33u/dL).¹³⁹⁻¹⁴²

Other risk factors for thrombosis

Arterial	Venous
• Smoking	• Surgery
• Hypertension	• Trauma
• Hyperlipidaemia	• Immobility
• Diabetes mellitus	• Pregnancy, oral contraceptive pill, HRT
	• Age
	• Obesity
	• Varicose veins
	• Other conditions: heart failure, malignancy, inflammatory bowel disease, nephrotic syndrome, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (p332).

For thrombophilia in pregnancy, see *OHCS* p33; for anticoagulant use in pregnancy and thromboprophylaxis, see *OHCS* p16.

- ACQUISITE:
 - o Neoplasie maligne: sono la situazione più frequente. Nel paziente neoplastico c'è una diatesi trombofilica molto ben definita soprattutto quando la neoplasia è diffusa
 - o Alti livelli di estrogeni: possono dipendere sia dall'uso della pillola che dalla gravidanza.
 - o Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Può essere associata a LES (20-30%), ma più spesso compare come disordine primario. Gli anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina e l'anticoagulante lupico) inducono una diatesi trombotica che colpisce vene ed arterie con uno o più meccanismi ancora in via di definizione. Le complicanze di questa sindrome sono riassunte nell'acronimo CLOTS:
 - Coagulation defect
 - Livedo reticularis
 - Obstetric (aborti spontanei ricorrenti)
 - Trombocitopenia.

La terapia per questi pazienti è basata su warfarin con un INR con target 2,5, che riduce la prevalenza di eventi dell'80/90%. In caso di recidiva il target viene portato a 3,5.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO ACQUISITI

- ARTERIOSI:
 - o Fumo
 - o Ipertensione

- o Iperlipidemia
- o Diabete mellito
- VENOSI:
- o Chirurgia
- o Traumi
- o Immobilizzazione
- o Gravidanza/pillola contraccettiva orale/HRT (= Terapia ormonale sostitutiva)
- o Età
- o Obesità
- o Vene varicose
- o Altre condizioni sistemiche (es.: scompenso cardiaco, MICI, sindrome nefrosica, neoplasie maligne...).

What tests? Ask the lab. Do FBC, film, clotting (PT, thrombin time, APTT, fibrinogen) ± APC resistance test, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, and assays for antithrombin and proteins C & S deficiency (± DNA analysis by PCR for the Factor V Leiden mutation if APC resistance test is +ve, and for prothrombin gene mutation).

When? Ideally while well, not pregnant, and not anticoagulated for 1 month.

Who? Typically, do tests (eg antiphospholipid antibodies) in those who have had unprovoked DVT or PE if unsure as to whether to stop anticoagulation. See MINIBOX.

Who not? Already on lifelong anticoagulation (eg after PE). 1st-degree relatives of people with a history of DVT/PE or thrombophilia except in special circumstances.¹²⁹

What's the benefit of testing? Often none! And cost/QALY is often ≥£20,000. So be sparing in requesting these tests, which can cause significant worry to patients.¹³⁰

Treatment Treat acute thrombosis as standard—heparin, then warfarin to target INR of 2-3 (p345). If recurrence occurs with no other risk factors, lifelong warfarin should be considered. Recurrence whilst on warfarin should be treated by increasing target INR to 3-4. In antithrombin deficiency, high doses of heparin may be needed so liaise with a haematologist. In protein C or S deficiency, monitor treatment closely as skin necrosis may occur with warfarin.

Prevention Lifelong anticoagulation is not needed if asymptomatic, but advise of ↑ risk of VTE with the Pill or HRT, and counsel as regards to the best form of contraception. Warn about other risk factors for VTE. Prophylaxis may be needed in pregnancy, eg in antiphospholipid syndrome. Get expert help: aspirin and, sometimes, prophylactic heparin are used (OHCS p33), as warfarin is teratogenic. Prophylactic SC heparin may also be indicated in high-risk situations, eg pre-surgery.

2.1.1. CRITERI DIAGNOSTICI per la trombofilia:

- CLINICI:

- o Trombosi vascolare, uno o più episodi di trombosi venosa o arteriosa, in qualsiasi tessuto o organo.

Le vene profonde degli arti inferiori sono il più comune sito di trombosi venosa, mentre i vasi arteriosi cerebrali (stroke e TIA) sono il più comune sito di trombosi arteriosa.

- o Morbilità in gravidanza (= aborto spontaneo). Queste complicanze includono morte del feto dopo 10 settimane di gestazione, nascita prematura in seguito a severa preeclampsia o insufficienza placentare, e/o multiple perdite embrionali (< 10 settimane di gestazione).

- DI LABORATORIO:

- o Test positivo per l'anticoagulante lupico
- o Anticorpi anticardiolipina
- o Anticorpi anti-beta2 glicoproteina1.

I test per la trombofilia

È sempre bene chiedere al laboratorio quali sono i test disponibili. I centri più piccoli di solito fanno riferimento ad ospedali Hub per questo genere di test. Sono sicuramente disponibili almeno emocromo striscio di sangue periferico, test emocoagulativi di routine (PT, tempo di trombina, INR e fibrinogeno). Altri test specifici sono la resistenza alla

proteina C attivata, il lupus anticoagulante e gli anticorpi anti cardiolipina e B2 microglobulina (tipo IgG e IgM) ed i test specifici (funzionali) per la proteina C, S e antitrombina, oltre a quelli molecolari per F V Leiden (se il test per la resistenza alla proteina C attivata è positivo) e per la mutazione del gene della protrombina.

Quando fare i prelievi

Come visto, quando il paziente è in condizioni di stabilità clinica, senza farmaci da almeno un mese e non in gravidanza.

Chi testare

Coloro che hanno un evento e rispondono alle caratteristiche che li mettono a rischio di trombosi ereditaria/familiare.

Chi non testare

Familiari: le diverse società di ematologia danno indicazioni talora anche discordanti su chi testare, probabilmente per differenze nella organizzazione dei diversi sistemi sanitari (USA Vs. europee) o prevalenza delle mutazioni dei diversi paesi.

Benefici

Vanno valutati con attenzione perché sono cari e spesso non cambiano il percorso del paziente o dei familiari.

Trattamento

Il farmaco di scelta è il warfarin, mentre non si hanno dati sufficienti per l'uso dei DOAC.

Si tratta di una terapia di competenza specialistica.

Prevenzione

Anche in pazienti con difetti genetici non è indicata la profilassi a vita (vi sono soggetti con difetti che non sviluppano eventi), mentre questa si fa quando si sono verificati eventi che erano minacciosi per la sopravvivenza (cioè un'embolia polmonare) o in previsione del sommarsi di altri fattori di rischio (gravidanza o immobilità). I farmaci utilizzati sono le eparine e, nel caso di gravidanza e di sindrome da anticorpi antifosfolipide, dall'aspirina. Il warfarin è teratogeno.

Laboratory evaluation of thrombophilia.

Hypercoagulable State	When to Suspect	Laboratory Work-Up	Influence of Anticoagulation and Acute Thrombosis
Antiphospholipid antibody syndrome	Unexplained DVT/PE CVA/TIA age < 50 Recurrent thrombosis (despite anticoagulation) Thrombosis at an unusual site Arterial and venous thrombosis Livedo reticularis, Raynaud phenomenon, thrombocytopenia, recurrent early pregnancy loss	Anti-cardiolipin IgG and/or IgM medium or high titer (ie, > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile) ¹ Anti-beta-2 glycoprotein I IgG and/or IgM medium or high titer (> the 99th percentile) ¹ Lupus anticoagulant ¹	Lupus anticoagulant can be falsely positive or falsely negative on anticoagulation
Protein C, S, antithrombin deficiencies	Thrombosis < 50 years of age with family history of VTE	Screen with protein C activity, protein S activity, antithrombin activity	Acute thrombosis can result in decreased protein C, S and antithrombin activity. Warfarin can decrease protein c and s activity, heparin can cause decrease antithrombin activity. NOACs can increase protein C, S, and antithrombin activity
Factor V Leiden, prothrombin gene mutation	Thrombosis on OCPs, cerebral vein thrombosis, DVT/PE in white population	PCR for factor V Leiden or prothrombin gene mutation	No influence
Hyperhomocysteinemia		Fasting homocysteine	No influence

¹Detected on two occasions not less than 12 weeks apart.

CVA/TIA, cerebrovascular accident/transient ischemic attack; DVT/PE, deep venous thrombosis/pulmonary embolism; NOACs, new (or novel) oral anticoagulants; OCPs, oral contraceptives; PCR, polymerase chain reaction; VTE, venous thromboembolism.

Riassunto (parziale) delle mutazioni genetiche associate a trombofilia.