

# LA TROMBOEMBOLIA POLMONARE, COMPRESA LA FORMA SILENTE, COSTITUISCE UNO DEI PIÙ FREQUENTI EVENTI MORBOSI CARDIOVASCOLARI: COME MIGLIORARNE IL RICONOSCIMENTO?

*F. Gambarin, A. Serio, M. Pasotti,  
N. Marziliano, A. D'Armini\*, M. Viganò\*, E. Arbustini*

**Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari  
\*Cardiochirurgia IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia.**

## **Introduzione**

L'obiettivo di queste riflessioni sulla tromboembolia polmonare (TEP), compresa la forma silente, è quello di far emergere i limiti attuali, anche a fronte dell'innovazione diagnostica, le diagnosi mancate, gli ambiti di "rischio" (soggetti, condizioni, eventi, comorbilità) a focalizzazione immediata per l'inquadramento diagnostico. La TEP è una diagnosi cui "bisogna pensare" quando giunga all'osservazione un paziente con dispnea comparsa o peggiorata senza motivo apparente. Deve essere un "campanello di allarme" che si attiva indipendentemente dall'età del paziente, dalla severità della dispnea (le forme paucisintomatiche si presentano generalmente con una dispnea da sforzo estremamente modesta, che in alcuni soggetti può perfino essere trascurata perché interpretata come manifestazione ansiosa), dalla preesistenza di una cardiopatia o pneumopatia nota. In quest'ultimo caso la differenza, rispetto a soggetti con anamnesi cardiologica e pneumologica muta, consiste nella modificazione (anche molto lieve) delle caratteristiche della dispnea, piuttosto che nella nuova comparsa del sintomo. Sintomi e segni aspecifici o sfumati rendono il percorso diagnostico ad alto rischio di inappropriatezza.

Il presente capitolo quindi vuole sensibilizzare il medico di fronte a segni o sintomi, all'apparenza banali o trascurabili, che possono invece nascondere una patologia complessa e dalle pesanti implicazioni prognostiche nel breve e nel lungo periodo, in modo da ridurre sempre di più in futuro la quota di mancate diagnosi di questa condizione.

## **Definizione di tromboembolia polmonare**

La tromboembolia polmonare (TEP) consiste nella migrazione di materiale trombotico dalla circolazione venosa sistemica all'albero vascolare polmo-

nare, con ostruzione parziale o totale della circolazione arteriosa polmonare. Si può definire la tromboembolia polmonare acuta come il singolo evento di ostruzione arteriosa polmonare, con effetto clinico proporzionale all'estensione della circolazione polmonare esclusa dell'ostruzione. Secondo le linee guida, si possono considerare due gruppi nosologici. Il primo è l'embolia polmonare acuta massiva cui corrisponde una condizione di compromissione respiratoria o emodinamica, con shock e/o sincope e/o ipotensione (definita come pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o calo pressorio di 40 mmHg per più di 15 minuti non secondario ad aritmia di nuova comparsa, ipovolemia o sepsi) e tachicardia >120 bpm<sup>1</sup>. Il secondo, l'embolia polmonare acuta "non massiva", riguarda condizioni relativamente più stabili, con un'estrema variabilità di presentazione clinica che va dalla asintomaticità o paucisintomaticità alla grave dispnea con dolore toracico, eventualmente emoftoe, iperpiressia<sup>1</sup>. Proprio alla condizione di asintomaticità o paucisintomaticità della presentazione del paziente fa riferimento il termine "forma silente", cui corrispondono condizioni non meno pericolose dal punto di vista delle possibili complicanze, in particolare l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH dall'acronimo inglese, Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension).

### **Epidemiologia**

La difficoltà nella diagnosi dei casi a presentazione paucisintomatica o asintomatica ("forma silente") porta ad una proporzionale difficoltà nella costruzione di un quadro epidemiologico preciso. L'embolia polmonare acuta e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica costituiscono in effetti due entità nosologiche ancora oggi ampiamente sottodiagnosticate, nonostante la disponibilità di specifici strumenti diagnostici<sup>2-3</sup>. Il numero di casi silenti e parte di quelli non fatali non può essere quindi determinato.

Negli Stati Uniti l'incidenza di TEP acuta è stata stimata in circa 600 000 episodi all'anno<sup>2</sup>. Recenti valutazioni in Europa (Germania) valutano l'incidenza tra l'1.3 e il 2.8 per 1000 persone-anno nella fascia di età tra i 65 e gli 89 anni<sup>4</sup>. La mortalità dopo il singolo evento embolico acuto, attestata intorno al 33% circa dei decessi totali nella popolazione generale alla fine degli anni '70 negli Stati Uniti, ha presentato negli anni successivi fino al 2000 una diminuzione di circa il 30%, grazie alle migliori cure, alla strumentazione disponibile e alla migliorata capacità di diagnosi<sup>5</sup>. Tra i fattori di rischio di TEP fatale vi sono i traumatismi, le fratture esposte, il periodo postoperatorio e l'obesità. Tra i tumori presenti in concomitanza all'evento embolico, quelli maggiormente associati a casi fatali sono quello ovarico, uterino, prostatico e cerebrale. Il più alto tasso di mortalità si registra in presenza di tromboflebite, seguita da fibrosi polmonare, ipertensione polmonare e malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>5</sup>.

### **Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH)**

È una forma di ipertensione polmonare da stenosi cronica dei principali rami arteriosi polmonari. Negli anni passati si tendeva a far coincidere la con-

dizione di CTEPH con tutte le condizioni di tromboembolia venosa, singola o ricorrente, che comportassero aumento delle pressioni polmonari, tanto che è stato largamente usato il termine di “embolia polmonare cronica” come sinonimo di CTEPH <sup>6</sup>. In realtà, come già esposto, la CTEPH costituisce una complicanza dell’evento embolico acuto, inizialmente intesa come rara complicanza della TEP <sup>7</sup>, ma poi rivela una complicanza piuttosto frequente che interessa circa il 4% dei pazienti sopravvissuti ad una TEP. Essa interviene solitamente entro i due anni dall’evento acuto stesso <sup>8</sup>, nonostante la scintigrafia perfusoria mostri normalizzazione del quadro emodinamico: lo studio scintigrafico perfusorio infatti tende a sottostimare la reale estensione dell’ostruzione vascolare, poiché in presenza di parziale ricanalizzazione del trombo, il ripristino del flusso non è completo ma si può attestare intorno al 20% circa rispetto al vaso completamente canalizzato, con conseguente riconoscimento di perfusione alla scintigrafia, ma persistenza di elevate resistenze che si traducono in elevati valori di pressioni polmonari <sup>2</sup>. In genere, si pensa che la storia naturale dell’embolo che ostruisce l’albero arterioso polmonare sia di andare incontro a completa risoluzione con ricanalizzazione del vaso. Al contrario, nei pazienti che dopo l’evento acuto sviluppano CTEPH, gli emboli vanno incontro a un complesso rimodellamento con ricanalizzazione e ri-endotelizzazione fino a formare una rete di neovasi che, pur permettendo una certa quota di flusso, di fatto comportano un significativo restringimento del lume ed innalzamento delle resistenze polmonari <sup>6</sup>. La severità dell’ipertensione polmonare che si instaura al momento dell’evento acuto, innalza la probabilità che residui una malattia embolica cronica del letto vascolare polmonare: pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica polmonare >50 mmHg al momento della diagnosi acuta, hanno un rischio tre volte maggiore rispetto ad altri, di instaurare una CTEPH <sup>9</sup>. Altri fattori di rischio associati allo sviluppo di CTEPH dopo embolia acuta sono la giovane età, precedenti episodi di embolia polmonare ed estesi difetti di perfusione <sup>8</sup>.

### Segnali di allerta

La diagnosi di TEP può essere più o meno immediata a seconda della gravità della situazione clinica al momento dell’osservazione medica: essa dipende quindi fondamentalmente dalla presenza o meno di un quadro clinico conclamato. Nel caso della CTEPH, questo concetto è ancora più accentuato, dal momento che l’ipertensione polmonare dà segno di sé assai tardivamente e la diagnosi precoce in questi pazienti è ancora oggi una sfida aperta. Nei pazienti completamente asintomatici non si trovano segni clinici che possano indurre il sospetto diagnostico. Nei pazienti paucisintomatici, l’elemento cruciale per la diagnosi di TEP o CTEPH è che il medico ponga il sospetto diagnostico (“bisogna pensarci”). Una combinazione di allarme è la triade dispnea (anche episodica, anche di lieve entità) e/o tachipnea e/o dolore toracico (che può avere le caratteristiche del dolore pleurítico oppure del dolore anginoso) per quanto riguarda la TEP, con un non ottimale scambio gassoso all’emogasanalisi ed aumento dei valori pressori polmonari <sup>4</sup>. Nel caso della CTEPH, il paziente che giunge all’osservazione, presenta in genere solo una modesta dispnea: fondamentale è l’accuratezza dell’indagine anamnestica, che se tra le altre ipotesi da verificare include anche la CTEPH, tenderà a far emergere ele-

menti relativi a precedenti episodi non diagnosticati di probabile TEP. Se questo fosse il caso, la diagnosi di CTEPH sarebbe fortemente probabile.

## **Come riconoscere la tromboembolia polmonare**

### **1. Sintomatologia**

#### *Embolia polmonare acuta*

La modalità più frequente di presentazione del paziente con TEP, in assenza di pregressa storia clinica cardiologica o polmonare, è il dolore toracico di tipo pleurítico, eventualmente associato ad emoftoe, in assenza di collasso circolatorio, inteso come pressione arteriosa sistolica <80 mmHg o perdita di conoscenza (65% dei casi circa) <sup>3</sup>. Più rara è la dispnea isolata, in assenza di dolore toracico, emoftoe o collasso circolatorio, che si registra in poco più del 20% dei casi. L'emottisi non supera il 13% delle presentazioni, isolata o in associazione ad altri sintomi o segni. È invece comune il riscontro di tosse, a volte non produttiva <sup>3</sup>. Rarissima è la presentazione con sincope. Il segno più comune nei pazienti con TEP senza precedenti eventi clinici cardiaci o polmonari è la tachipnea ( $\geq 20$ /min nel 70% dei pazienti), seguita dalla tachicardia (>100 bpm), presente in circa un terzo dei casi. L'associazione dispnea e/o dolore toracico e/o tachipnea è invece presente nella quasi totalità dei casi di pazienti con TEP, sia con anamnesi negativa per pregressi eventi cardiaci o polmonari, che con storia di cardiopatia e broncopatia (97%) <sup>1</sup>. L'obiettività cardiaca può essere poco informativa, con riscontro di rinforzo del secondo tono polmonare in circa il 20% dei casi, ed ancora meno frequentemente il riscontro di itto ventricolare destro, galoppo da T3 e sfregamenti pleurici <sup>3</sup>.

A tutt'oggi la diagnosi corretta è un obiettivo non ancora pienamente raggiunto: la storia clinica, così come l'obiettività ed i sintomi riferiti mancano di sensibilità e specificità <sup>1,10</sup>. La diagnosi è quindi dipendente non solo dalla presenza di un quadro clinico conclamato, ma anche dalla formulazione di un ragionevole sospetto clinico, che deve poi essere verificato da parte del medico cui si rivolge il paziente con dispnea di recente insorgenza, qualunque sia il grado di severità.

#### *Iperensione polmonare tromboembolica cronica*

Esiste un ampio spettro di entità di restringimento del lume arterioso polmonare dopo il rimodellamento e la ricanalizzazione del/dei tromboembolo/i acuto/i, cui consegue una altrettanta ampia variabilità della severità dell'iperensione polmonare <sup>6</sup>. La CTEPH va tenuta distinta dall'iperensione polmonare primitiva, in cui le lesioni plessiformi che determinano l'aumento delle resistenze vascolari interessano non tanto i vasi prossimali di grosso calibro, quanto la circolazione distale. La maggior parte dei pazienti con CTEPH ha in anamnesi almeno un pregresso episodio di trombosi venosa o TEP. Tale storia clinica può non emergere ad una indagine anamnestica non sufficientemente approfondita: molti pazienti, per esempio, anziché riferire di trombosi venosa o flebite, raccontano di un episodio di dolore muscolare crampiforme alla gamba, oppure di un improvviso edema alla caviglia risolto nel giro di qualche giorno senza (apparentemente) alcuna conseguenza <sup>6</sup>. Altre notizie che possono emergere da un'attenta indagine anamnestica comprendono episodi

isolati di inspiegabile dispnea, “infiammazione” delle vie respiratorie, episodi isolati di asma in pazienti che non abbiano alcuna storia di atopia o di reazioni allergiche. Solo una minoranza dei pazienti ha una diagnosi di vera e propria TEP confermata alla scintigrafia polmonare o all’angiografia. Spesso il paziente racconterà invece di avere subito un infarto cardiaco, nonostante non se ne abbia traccia all’elettrocardiogramma, né in altro documento medico specifico <sup>6</sup>. Il messaggio fondamentale resta che, nella maggior parte dei casi di CTEPH, la malattia, almeno nelle fasi più precoci, è paucisintomatica così come lo può essere stato l’episodio di TEP che ne è all’origine e così come praticamente nella norma può risultare l’esame obiettivo; almeno fino a quando non si sia instaurata una grave insufficienza cardiaca destra. Tipicamente, i campi polmonari risultano liberi alla percussione ed auscultazione. La sintomatologia dispnoica e relativa allo scompenso cardiaco destro interverranno sicuramente nel corso della storia clinica, ma tardivamente, dopo anni di decorso silente della malattia. La diagnosi oggi non è difficile, data l’adeguatezza delle strumentazioni di imaging a disposizione: la chiave di volta è costituita dal prendere in considerazione la possibilità che si tratti di CTEPH in ogni paziente che si presenti con dispnea da sforzo di diversi gradi, sia essa di nuova insorgenza in pazienti con anamnesi cardiologica e pneumologica muta, oppure abbia caratteristiche cliniche differenti rispetto al sintomo comunemente lamentato fino a quel momento dal paziente noto cardiopatico o pneumopatico <sup>6</sup>. Una volta inclusa la possibilità di una CTEPH tra le ipotesi diagnostiche, può essere utile cercare la presenza di un soffio cardiaco causato dalla parziale ostruzione trombotica di una delle arterie polmonari principali: tale soffio ha la caratteristica di essere meglio udibile sui campi polmonari, piuttosto che sui focolai di auscultazione cardiaca e costituisce un reperto importante, data anche la sua assenza nell’ipertensione polmonare plessogenica <sup>6</sup>.

Nelle fasi conclamate di malattia, saranno invece evidenti tutti i segni e i sintomi relativi allo scompenso cardiaco destro, a livello cardiaco, polmonare, addominale.

## **2. Diagnostica strumentale e imaging**

### *Radiografia del torace*

Generalmente mostra campi polmonari liberi, oppure reperti anomali quali atelettasie, versamento pleurico, pinzatura del diaframma, che sono tuttavia reperti completamente aspecifici: la radiografia del torace trova allora maggiore utilità nell’esclusione di altre eventuali cause di dolore toracico o dispnea <sup>1,6,7</sup>.

### *Elettrocardiogramma*

Possono essere presenti segni di sovraccarico ventricolare destro ( $S_1Q_3$ , inversione di T da  $V_1$  a  $V_3$ , blocco di branca destro); tuttavia questi sono presenti solo nei casi di embolia polmonare più grave, caratterizzata da quadro conclamato di insufficienza ventricolare destra acuta; inoltre questi stessi segni possono essere presenti anche in altre condizioni caratterizzate da dilatazione ventricolare destra <sup>1,6</sup>.

### *Scintigrafia polmonare*

Questa metodica esplora la ventilazione e la perfusione polmonare. La

perfusione viene valutata mediante infusione di albumina marcata con  $^{99m}\text{Tc}$ , la ventilazione con tecnezio o xenon o altri marcatori <sup>1</sup>. Nonostante la potenziale informatività, non sempre la scintigrafia conferma la diagnosi; esiste una zona "grigia" legata alla possibile sottostima dell'estensione dell'ostruzione vascolare nella CTEPH. La scintigrafia infatti, a fronte di un'alta sensibilità per la diagnosi di TEP, pecca di insufficiente risoluzione anatomica e specificità <sup>7</sup>. I reperti possono essere: 1) di alta probabilità, che individuano la diagnosi con una sensibilità del 41% ed una specificità del 97%; 2) di probabilità intermedia, che non danno alcun aiuto né per la conferma né per il definitivo rifiuto della diagnosi; 3) di sostanziale normalità, con un valore predittivo negativo del 98% <sup>11</sup>. È quindi comprensibile come non sempre la scintigrafia sia di aiuto nel dirimere il sospetto diagnostico.

### *Angiografia polmonare*

Questa tecnica è considerata il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare. Tuttavia, le immagini possono non essere effettivamente dirimenti; il problema dell'angiografia polmonare è che non è possibile stabilirne, con precisione, sensibilità e specificità, dato che non può confrontarsi con un'altra metodica. Vi sono comunque segni angiografici diretti di TEP: la completa ostruzione del vaso (in particolare con margine concavo della colonna di mezzo di contrasto), oppure la presenza di difetti di riempimento <sup>12</sup>. In ogni caso l'affidabilità della metodica risente del calibro del vaso esplorato, con una diminuzione dell'accuratezza diagnostica nei vasi di calibro minore <sup>13</sup>. Esistono poi segni indiretti di TEP: lento flusso del mezzo di contrasto, ipoperfusione regionale, deflusso venoso polmonare ritardato o comunque diminuito <sup>1</sup>, anche se pure in questo caso i segni non sono altamente specifici.

### *Tomografia computerizzata spirale*

Con le moderne tecniche è possibile la visualizzazione del tromboembolo come area di minor riempimento oppure come difetto completo di riempimento, con l'impossibilità di opacizzare la parte di vaso a valle del tratto esplorato <sup>1</sup>. Segni suggerenti un'embolia cronica sono masse all'interno del vaso, in posizione eccentrica, oppure improvvisa interruzione di un'arteria lobare o segmentaria, o irregolarità del diametro vascolare. Nella valutazione della TEP l'utilizzo dell'angio-TC spirale ha una sensibilità e specificità praticamente sovrapponibili a quelle dell'angiografia polmonare, che come si è detto costituisce il gold standard per la diagnosi <sup>14</sup>, con il vantaggio non trascurabile di essere un esame non invasivo e quindi meno pericoloso <sup>7</sup>. Come l'angiografia polmonare, anche l'angio-TC spirale è più affidabile nella visualizzazione di TEP centrali o lobari rispetto a quelle segmentarie <sup>15,16</sup>.

### *Ecocardiografia*

Il riscontro di ipertensione polmonare e sovraccarico del ventricolo destro sono frequenti al momento della diagnosi di forme conclamate di TEP <sup>9,17</sup>. L'utilità dell'ecocardiografia risiede anche nella capacità di diagnosi differenziale con altre cause di dispnea, dolore toracico, collasso circolatorio. L'ecocardiografia può confermare o suggerire il sospetto di TEP, quando vi siano segni di ipertensione polmonare o sovraccarico ventricolare destro: il quadro tipico ecocardiografico è costituito da un ventricolo destro dilatato, ipocinetico, con bulging del setto verso il ventricolo sinistro, vena cava inferiore con-

gesta (dilatata, non collassabile), arterie polmonari prossimali dilatate <sup>1</sup>. Le limitazioni insite alla tecnica ecocardiografica sono dovute al fatto che essa esplora il circolo polmonare solo tramite segni indiretti (la stima delle pressioni, la meccanica del ventricolo destro), anche se in alcuni casi è riportata la possibilità di visualizzare il trombo responsabile dell'evento morboso, per esempio indovato a livello dell'arteria polmonare destra oppure a cavallo del setto interatriale attraverso un forame ovale pervio, visibile tramite la tecnica transesofagea <sup>1</sup>. In ogni caso, come per altre tecniche di diagnosi strumentale, anche per l'ecocardiografia vale la considerazione che essa può essere utile nella diagnosi quando sia presente un quadro conclamato, ma non dà purtroppo grande aiuto nella diagnosi delle cosiddette forme "silenti". È utile ricordare che la prognosi a breve termine dei pazienti con sospetta TEP è migliore quando non siano presenti segni di sovraccarico ventricolare destro, indipendentemente dalla diagnosi finale <sup>18</sup>.

#### *Doppler venoso degli arti inferiori*

Studi autoptici hanno documentato che il 90% circa dei pazienti con TEP ha una trombosi venosa profonda (TVP) agli arti inferiori e studi clinici hanno evidenziato, nel 70% dei pazienti con TEP confermata angiograficamente, una TVP residua: è quindi ragionevole indagare sistematicamente la circolazione venosa degli arti inferiori in tutti i pazienti nei quali sia posto il sospetto clinico di una TEP, anche in assenza di segni clinici o di sintomi (la maggior parte dei pazienti con TVP è asintomatica) <sup>1</sup>.

#### *Cateterismo cardiaco destro*

Questa metodica viene in genere applicata solo nei casi di malattia tromboembolica cronica, ed è utile fondamentalmente per stabilire con precisione la severità dell'ipertensione polmonare e per valutare l'emodinamica delle sezioni destre <sup>6</sup>.

### **3. Diagnostica di laboratorio**

#### *Biochimica della coagulazione*

Un contributo diagnostico per la TEP acuta è fornito dal dosaggio del D-dimero plasmatico, prodotto di degradazione della fibrina che è risultato altamente sensibile (99%) nella TEP o nella TVP con un valore soglia di 500 µg/l. Livelli <500 µg/l escludono ragionevolmente la presenza di una TEP <sup>1</sup>. Per contro, sebbene il D-dimero sia molto specifico nell'indicare la quantità di fibrina, la specificità dei livelli di fibrina per la malattia tromboembolica è scarsa. Vi è infatti un'elevata produzione di fibrina in un'ampia gamma di condizioni come il cancro, l'infiammazione, le infezioni e le necrosi. Così, tassi >500 µg/l hanno scarso valore predittivo positivo per TEP. Inoltre, la specificità del D-dimero è minore negli anziani (9% nei pazienti oltre gli 80 anni) ed in quelli ospedalizzati che sviluppano una sospetta TEP durante la degenza. Ne consegue che il dosaggio del D-dimero in tali popolazioni è probabilmente di scarsa utilità <sup>19</sup>.

Un altro marcatore semplice da dosare è il Brain Natriuretic Peptide (BNP). I livelli di BNP plasmatico aumentano proporzionalmente con la severità della disfunzione ventricolare destra, rappresentando un fattore prognostico negativo nei pazienti con embolia polmonare acuta <sup>20-22</sup>. Anche la troponi-

na T (cTnT), marker altamente sensibile e specifico di danno miocardico, è stata indagata anche come possibile marcatore utile per stratificare il rischio di eventi nei pazienti con embolia polmonare acuta<sup>23,24</sup>. In uno studio recente condotto su 28 pazienti normotesi, la determinazione combinata di BNP plasmatico e troponina T è risultata efficace nel predire il rischio di eventi nei pazienti con embolia polmonare acuta<sup>25</sup>. I livelli di troponina I risultano elevati nel 70% circa dei casi di embolia polmonare acuta<sup>23</sup> e si correlano significativamente con l'aumentare della severità e del deterioramento dei parametri emodinamici, potendo quindi aiutare ad identificare precocemente i pazienti che necessitano di terapie più aggressive<sup>23,26</sup>.

#### *Test di diatesi trombofilica*

La diatesi trombofilica rappresenta una predisposizione ereditaria ad eventi tromboembolici, quando associata ad altri fattori di rischio. Devono essere esplorati:

- i deficit degli anticoagulanti naturali: deficit di antitrombina III, di proteina C e di proteina S, resistenza alla proteina C attivata;
- l'aumento di fattori della coagulazione: trombocitosi, aumento del fattore V, aumento del fattore VIII, anomalie del fattore II;
- la diminuzione dell'attività fibrinolitica: deficit di fibrinogeno, deficit di plasminogeno, eccesso di inibitori della fibrinolisi (PAI-1, alfa-2 antiplasmina);
- la sindrome degli anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipina;
- l'iperomocisteinemia.

#### *Test genetici*

Ai sopracitati test di diatesi trombofilica che misurano i prodotti di corrispettivi geni, possono corrispondere test genetici che esplorano il ruolo di polimorfismi genetici nel determinare i livelli circolanti dei diversi fattori della coagulazione. Il loro ruolo è molto limitato, sicuramente meno informativi dei test biochimici e comunque ad alto costo e senza un equo rapporto costo/beneficio. Diverso è il ruolo di test genetici in altre forme di ipertensione polmonare, come quella primitiva plessogenica, oppure il ruolo della ricerca di geni predisponenti all'instaurarsi di ipertensione polmonare tromboembolica cronica.

### **La genetica dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica**

L'osservazione della diversa incidenza della CTEPH nei diversi gruppi etnici umani e la differente distribuzione nei due generi (maschile e femminile) suggerisce la presenza di determinati genetici (predisponenti). La tipizzazione del locus HLA ha evidenziato, ad esempio, nella popolazione giapponese, la presenza dei loci HLA-B\*5201 e HLA-DPB1\*0202 nei pazienti con CTEPH con una percentuale superiore rispetto ai controlli sani (40% vs 18%)<sup>27</sup>. Mentre per l'ipertensione polmonare primitiva plessogenica le basi genetiche risultano maggiormente definite (MIM #178600; geni BMPR2 e, in una minoranza di casi oppure come "second-hit", TGFBR2), per la CTEPH si è ancora a livello di generazione di ipotesi. Seguendo, quindi, i meccanismi biochimici ed i relativi enzimi-proteine coinvolti, si possono identificare i seguenti candidati:



### *Formazione del trombo e sua non risoluzione*

Circa il 30-40% dei pazienti presenta una condizione di ipercoagulabilità con la presenza di lupus anticoagulante (LA) o anticorpi anti-fosfolipidi (APA) specifici per la cardiolipina e la b<sub>2</sub>-glicoproteina I<sup>28</sup>. Altri fattori genetici-biochimici predisponenti prevedono la combinazione della mutazione 20210 G→A del gene della protrombina (F2) con l'iperomocisteinemia, deficienza da vitamina B, vera deficienza da proteina C ed S, deficienza da antitrombina ed, infine, elevata lipoproteina A<sup>29</sup>. Cominciano ad assumere un ruolo emergente, ancora nell'ambito della ricerca: 1) La *fibrina*. Mutazioni nel b-domain N-terminale conferiscono una particolare resistenza alla trombolisi, causando la non risoluzione del trombo<sup>30</sup>; 2) La *trombomodulina*. I valori plasmatici di questa proteina di membrana delle cellule endoteliali sono diminuiti nei pazienti con CTEPH, presumibilmente per polimorfismi/mutazioni nella regione promotore che regola l'espressione del gene<sup>31</sup>; 3) La *fibrina II*. Mutazioni del domain N-terminal del peptide B, che interagisce con le VE-caderine a presentazione endoteliale. Queste sono tra le principali responsabili dell'innesco dei processi di neo-rivascolarizzazione all'interno del trombo<sup>32</sup>.

### *Disfunzione endoteliale polmonare mediata dal trombo*

Oltre all'occlusione del lume vascolare, il trombo agisce come "trappola" fisica per fattori circolanti ad azione mitogenica, infiammatoria e vasoattiva, che vengono poi ad interfacciarsi con le cellule endoteliali, modificandone la funzione. Fra i candidati principali: 1) La *trombina*. È stato recentemente ipotizzato che alcune varianti della trombina potrebbero promuovere la comparsa di un fenotipo pro-coagulante da parte delle cellule endoteliali a livello della neo-microvascolatura con l'attivazione di canali ionici Ca<sup>2+</sup>-voltage gated (Cav3.1) che inducono una nuova organizzazione a livello del citoscheletro<sup>33</sup>. 2) *CD40-Ligand (CD40-L) e Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*. La proteina CD40-L è una proteina transmembrana presente nelle piastrine attivate, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, linfociti B e macrofagi, dove contribuisce all'iniziazione ed alla formazione del trombo. La CD40-L è in grado di indurre l'espressione della MCP-1, una chemochina in grado di attrarre macrofagi e monociti: elevati valori di MCP-1 sono stati osservati, con immunoistochimica, a livello delle arteriole polmonari dei pazienti con CTEPH: tipizzazioni molecolari hanno messo in evidenza la presenza di polimorfismi/mutazioni del promotore del gene CD40-L<sup>34,35</sup>.

### *Funzione alterata delle cellule muscolari lisce*

L'aumentata permeabilità delle cellule endoteliali che si osserva nella CTEPH, permette l'accesso di fattori di crescita, mitogeni, citochine e sostanze vasoattive anche a livello delle cellule muscolari lisce sottostanti della parete arteriosa. L'analisi istologica di endoarteriectomie in pazienti con CTEPH evidenzia un ispessimento della tonaca media presumibilmente dovuto alla proliferazione di queste cellule. Un ruolo chiave, nel senso della disregolazione, lo rivestono alcuni geni (e relative mutazioni/polimorfismi) fra i quali i recettori della serotonina (5-HT)<sup>36</sup>, alcune mutazioni del promotore dei recettori tipo II del bone morphogenetic factor (BMP2) che inducono un abbassamento dell'espressione<sup>37</sup> ed i fattori di crescita piastrinici e endoteliali (PDGF e VEGF)<sup>38</sup>. Tuttavia, la maggior parte di queste osservazioni provengono da

modelli sperimentali animali (conigli o ratti) e devono essere validate nella patologia umana.

Recentemente, stanno emergendo nuove proteine coinvolte nella regolazione del tono arterioso, che agiscono soprattutto a livello delle cellule muscolari lisce: sono della classe dei canali voltage-gated  $K^+$  (Kv channels) che, una volta attivati, promuovono gli eventi iniziali dell'apoptosi caratterizzati da un efflusso di ioni  $K^+$  dalla cellula. I messaggeri di queste proteine sono estremamente bassi in modelli animali di CTEPH<sup>39,40</sup>.

L'osservazione, infine, che in pazienti con CTEPH con prognosi scarsa postoperatoria si presentino quadri cellulari, molecolari e genetici simili a quelli di pazienti con ipertensione polmonare primitiva, fa sì che la comprensione dei meccanismi intimi presenti nella seconda (a contributo genetico più caratterizzato) possano portare ad uno schema eziopatogenetico uniformante anche per la prima.

### Occasioni a rischio

Esistono condizioni predisponenti allo sviluppo di malattia tromboembolica venosa, il cui meccanismo alla base è riconducibile alla triade di Virchow, ovvero ad alterazione della parete vasale, a rallentamento locale del circolo sanguigno o ad alterazione primitiva di uno o più componenti del processo emocoagulativo. Pertanto, tutto ciò che determina condizioni di stasi venosa, alterazioni dell'intima vasale e stati di ipercoagulabilità, identifica soggetti a rischio di trombosi venosa ed embolia polmonare (v. tabella I).

#### *Età*

Studi epidemiologici, necroscopici e di screening hanno dimostrato che il

*Tabella I*

<i>Fattori legati al paziente</i>	<i>Patologia di base o procedura chirurgica</i>
Età (> 40 anni)	Interventi chirurgici (pelvi, bacino, arti inferiori)
Obesità	Neoplasie maligne (pelvi, bacino, arti inferiori), mielosi
Varici	Scompenso cardiaco, infarto miocardico
Immobilizzazione o allettamento prolungati	Recente infarto miocardico
Paralisi degli arti inferiori	Disordini mieloproliferativi (leucemia, policitemia vera)
Gravidanza e puerperio	Stati infettivi
Diatesi trombofilica	Cateteri venosi a permanenza
Traumi (contusioni o fratture)	Farmaci (v. paragrafo successivo)
Pregressa TVP o pregressa tromboembolia polmonare	

rischio di tromboembolismo venoso aumenta esponenzialmente con l'età e diventa apprezzabile al di sopra dei 40 anni, in presenza di patologia sistemica maggiore, di trauma o chirurgia.

#### *Immobilizzazione o allettamento prolungati*

Una delle più importanti occasioni a rischio per eventi tromboembolici è rappresentata dalle ospedalizzazioni, che costringono il paziente ad immobilizzazione o ad allettamento: lo sviluppo di tromboembolia venosa è favorito dalla stasi venosa prolungata e dall'assenza della funzione "spremente" esercitata da parte dei muscoli del polpaccio sulle vene degli arti inferiori. Studi autotici hanno mostrato che l'embolia polmonare è stata una causa maggiore costante di morte in pazienti ospedalizzati durante gli anni Ottanta<sup>41</sup>. Secondo uno studio eseguito in Gran Bretagna, lo 0.9% dei decessi di pazienti ospedalizzati era dovuto ad embolia polmonare<sup>42</sup>. In molti pazienti deceduti per embolia fatale, precedenti fatti embolici non fatali non erano stati riconosciuti. Il rischio tromboembolico di un paziente ospedalizzato dipende comunque da fattori preesistenti rispetto alla causa dell'ospedalizzazione, ovvero da variabili legate al paziente che aumentano il rischio trombotico anche nella popolazione generale. Inoltre, la causa stessa della ospedalizzazione (patologie sistemiche di base, traumi o procedure chirurgiche), contribuisce al rischio stesso. In tabella I sono elencati i principali fattori di rischio tromboembolico in pazienti ospedalizzati<sup>43</sup>.

*Pregressa trombosi venosa profonda e precedenti episodi tromboembolici* aumentano notevolmente il rischio di recidiva, con rischio di trombosi venosa profonda post-operatoria superiore al 50%<sup>44</sup>.

#### *Diatesi trombofilica*

Rappresenta una predisposizione ereditaria ad eventi tromboembolici, quando associata ad altri fattori di rischio (v. sopra). Un appropriato screening di questi fattori predisponenti può ridurre notevolmente il rischio tromboembolico, consentendo appropriata profilassi antitrombotica e la prescrizione di farmaci protrombotici (v. paragrafo dedicato ai farmaci).

#### *Interventi chirurgici*

Le metanalisi dei principali studi clinici controllati in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (di età media >40 anni) hanno dimostrato che l'incidenza di trombosi venosa profonda allo screening era del 25% circa in pazienti che non avevano ricevuto una corretta profilassi<sup>45</sup>. Gli interventi chirurgici a maggior rischio senza specifica profilassi sono risultati essere quelli di chirurgia generale, quelli urologici, ginecologici e cardiovascolari. Gli interventi urologici presentano rischio comparabile a quello della chirurgia generale; un intervento di prostatectomia eseguito in laparotomia comporta un rischio di grado moderato (40%) rispetto al rischio del 10% dell'intervento per via transuretrale. Anche gli interventi ginecologici presentano un rischio analogo alla chirurgia generale, con rischio maggiore per interventi per neoplasia (35%), minore per isterectomia eseguita per via laparotomica (12%) e minimo per isterectomia transvaginale. Gli interventi cardiocirurgici presentano rischio moderato, analogo a quello della chirurgia addominale. Gli interventi neurochirurgici sono equiparabili a quelli di chirurgia generale; tuttavia, la obbligata cautela nell'uso di farmaci anticoagulanti legata al rischio emorragico a livello della teca

cranica o del rachide, può aumentare il rischio trombotico stesso.

#### *Chirurgia ortopedica*

L'incidenza di trombosi venosa profonda nella chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio senza specifica profilassi, raggiunge il 50%; il rischio di embolie polmonari fatali raggiunge valori variabili dall'1 al 10%. Il momento patogenetico fondamentale sembra essere rappresentato dal trauma diretto sui vasi (vena femorale e vena poplitea per interventi rispettivamente a livello dell'anca o del ginocchio) <sup>45</sup>.

#### *Traumi*

L'incidenza di tromboembolia venosa è statisticamente maggiore in pazienti con precedenti fatti tromboembolici venosi, con lesioni del midollo spinale, fratture del bacino e traumi cranici, indipendentemente dai fattori di rischio per trombosi venosa, rispetto a pazienti che non hanno precedenti oncologici. Sono ad ulteriore maggior rischio i pazienti con obesità, neoplasie, coagulopatie e pregressa trombosi venosa o tromboembolia venosa <sup>46</sup>.

#### *Viaggi*

Nell'ultima decade sono state numerose le pubblicazioni in letteratura riguardanti l'associazione fra trombosi venosa e viaggi (la cosiddetta Economy Class Sindrome). Il rischio assoluto e relativo di trombosi venosa dopo viaggi aerei è stata studiata mediante studi caso-controllo ed osservazionali. Il meccanismo responsabile di questa associazione è oggetto di studi fisiopatologici. Una review sistematica di studi epidemiologici e fisiopatologici della letteratura conclude che i viaggi a lunga distanza aumentano il rischio di trombosi venosa profonda approssimativamente da 2 a 4 volte. Il rischio assoluto di un evento sintomatico entro 4 settimane dopo un volo di più di 4 ore è di 1/4600 voli. Il rischio di embolia polmonare severa immediatamente dopo un volo aereo aumenta con la durata del volo fino a 4.8 per milione, in voli di durata maggiore di 12 ore. È stata ipotizzata la presenza di un "fattore aggiuntivo" rispetto alla immobilizzazione prolungata che, in soggetti predisposti, potrebbe attivare la coagulazione subito dopo un volo aereo. L'ipossia ipobarica potrebbe alterare il tempo di tromboplastina attivata (aPTT) ed i livelli di alcuni fattori della cascata emocoagulativa <sup>47</sup>.

#### *Gravidanza e puerperio*

La gravidanza aumenta di sei volte il rischio di tromboembolismo venoso rispetto ad una popolazione di riferimento, sebbene il rischio assoluto sia comunque basso e tale da non richiedere una profilassi routinaria nella popolazione generale. Il rischio aumenta in caso di fattori predisponenti, quali precedenti eventi tromboembolici, diatesi trombofilica e patologie sistemiche sottostanti (v. tabella 1). Nel puerperio, il rischio è aumentato da 5 a 10 volte rispetto alla gravidanza in caso di taglio cesareo, specialmente se non eseguito in elezione. Un taglio cesareo in elezione aumenta il rischio soltanto di due volte. Il rischio aumenta con l'età, in caso di obesità, immobilizzazione a letto ed è maggiore nelle multipare, in particolare a partire dalla terza gravidanza <sup>43</sup>.

#### *Neoplasie e trapianto di midollo osseo*

Le neoplasie in generale predispongono ad uno stato di ipercoagulabilità.

In particolare, i pazienti neoplastici sottoposti a trapianto di midollo (BMT) sono a particolare rischio di trombosi, legata alla presenza di catetere venoso centrale (trombosi atriale destra, ventricolare destra, cavale superiore e trombi adesi al catetere) e a patologia venoocclusiva epatica. L'incidenza di trombosi da catetere varia da 1 a 56% (18% in uno studio autoptico). Embolie polmonari sono riportate in almeno il 36% di pazienti con trombosi degli arti superiori. Pochi studi in letteratura riportano l'incidenza di tromboembolia associata a BMT. Un accurato studio autoptico (avvantaggiato dalla sicurezza delle diagnosi di tromboembolia polmonare rispetto ai test diagnostici pre-mortem) suggerisce l'associazione di aspergilloso polmonare con la tromboembolia polmonare, mentre non lo sarebbe la presenza di trombosi legata alla presenza di catetere <sup>48</sup>.

#### *Cateteri a permanenza*

Cateteri venosi centrali, cateteri da emodialisi, elettrodi da pacemaker, sempre più utilizzati nella pratica clinica, rappresentano un fattore di rischio per fatti trombotici venosi, con conseguente ostruzione o occlusione di vene centrali. I trombi sono più frequentemente adesi alla punta del catetere o in vena succlavia o vena cava superiore, in atrio destro o in ventricolo destro. I fattori predisponenti sono comunque importanti per questi pazienti nella determinazione della trombosi venosa (patologia cardiaca di base, patologia renale di base, trombofilia), poiché non tutti i pazienti portatori di cateteri venosi centrali sviluppano trombosi venosa.

#### *Stima del rischio tromboembolico*

L'incidenza di tromboembolismo venoso (tabella II) in pazienti ospedalizzati non sottoposti a corretta profilassi può essere stimata in base al gruppo di rischio <sup>49</sup>. Sono a basso rischio pazienti senza altri fattori di rischio per tromboembolia oltre l'età, che vengano sottoposti a chirurgia minore (<30 minuti) o maggiore (>30 minuti) o che abbiano subito un trauma minore, oppure che presentino una patologia sistemica non a rischio per tromboembolia. Sono a rischio moderato pazienti di età > 40 anni che presentino altri fattori di rischio tromboembolico oltre all'età (v. tabella I), sottoposti a chirurgia maggiore oppure con patologie sistemiche di base predisponenti, oppure con esiti di trauma maggiore o ustioni o con trauma minore ma con pregressi eventi tromboembolici. Sono ad alto rischio pazienti con esiti di frattura del bacino o degli arti inferiori o sottoposti a chirurgia maggiore a livello di bacino, pelvi o arti inferiori. Il rischio è ulteriormente peggiorato in caso di neoplasia o di precedenti di tromboembolia venosa o embolia polmonare, in caso di trombofilia o di paralisi degli arti inferiori o di amputazione di uno o più arti.

*Tabella II*

<i>Grado di rischio</i>	<i>Trombosi venosa</i>	<i>Embolia polmonare</i>
Basso	<10%	0.01%
Moderato	10-40%	0.1-1%
Alto	40-80%	1-10%

## Farmaci a rischio

### *Antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

L'aumentato rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari legati alla assunzione di analgesici appartenenti alla categoria FANS è stato oggetto di importanti discussioni da parte di esperti negli ultimi tre anni. A partire dal 2004, dopo la sospensione dal commercio della prima molecola (rofecoxib) per aumentato rischio di infarto miocardico e stroke, lo studio dell'argomento è stato sempre più approfondito e nel 2007 è stato pubblicato un documento dell'American Heart Association (AHA) riguardante il corretto uso dei FANS<sup>50</sup>. L'aumento del rischio cardiovascolare è risultato essere un effetto di classe per gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2). Non si tratta quindi di un effetto legato alla singola molecola. Pertanto, la European Medicin Agency ha controindicato l'uso degli inibitori dei COX-2 in pazienti con cardiopatia ischemica o stroke ed in pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, ha raccomandato l'assunzione della dose efficace più bassa e per il periodo di tempo più breve necessario per controllare il dolore. L'ipotesi patogenetica dell'effetto protrombotico si basa sul meccanismo d'azione dei FANS. Il loro effetto analgesico dipende in gran parte dall'inibizione della produzione della prostaciclina, sostanza iperalgesica ad azione vasodilatatrice ed antiaggregante. La prostaciclina è prodotta dalle cellule endoteliali per la conversione di acido arachidonico da parte dell'enzima COX-2. Un altro enzima ciclo-ossigenasi 1 (COX-1) è presente a livello della superficie piastrinica e converte, parallelamente alla COX-2, l'acido arachidonico stesso in trombossano A<sub>2</sub>, vasocostrittore. L'enzima COX-2, selettivamente inibito dai FANS COX-2 selettivi, agisce da analgesico, riducendo i livelli di prostaciclina. Poiché l'attività di COX-1 non viene inibita, con l'uso di FANS COX-2 selettivi non si riduce la produzione di trombossano, la cui attività proaggregante e vasocostrittiva sarà prevalente. Le ultime raccomandazioni della AHA riguardo l'uso dei FANS suggeriscono uno "stepped care approach" alla gestione dei sintomi muscolo-scheletrici, privilegiando ASA, acetaminofene, tramadolo ed analgesici narcotici (da utilizzare per breve periodo), ai FANS selettivi per COX-2 e soprattutto impongono una corretta selezione dei pazienti in base al rischio di eventi trombotici di base (tabella I). L'aspirina sembra quindi restare uno dei farmaci analgesici più sicuri, in quanto inibitore non selettivo degli enzimi COX: inibendo contemporaneamente COX-1 e COX-2 non avrà effetto protrombotico, in quanto riduce in maniera bilanciata sia la produzione di prostaciclina che di trombossano. L'aggiunta di aspirina in pazienti ad aumentato rischio trombotico che assumano FANS COX-2 selettivi è raccomandata nel tentativo di ridurre il rischio trombotico in pazienti soggetti a questo rischio che debbano assumere inibitori COX-2.

### *Contraccettivi orali*

L'incidenza di tromboflebiti venose profonde e di tromboembolie nelle giovani donne sane che assumono delle formulazioni contenenti 30-35 microgrammi di estrogeni è stimata essere 3-4 volte maggiore rispetto a quella delle donne che non ne fanno uso. Gli attuali bassi dosaggi di estrogeni nei contraccettivi (CO) hanno ridotto notevolmente l'incidenza dei disturbi tromboembolici. Il tempo di sanguinamento o di coagulazione non sono alterati in

maniera significativa da questi farmaci. Molti autori hanno riportato effetti dei CO sui fattori della coagulazione. La formazione di trombi sembra essere legata all'aumento dei fattori emocoagulativi e forse all'aumentata adesività piastrinica, generata dalla componente estrogenica. Si ritiene che con l'assunzione di CO si verifichino modificazioni analoghe a quelle presenti in gravidanza. Gli aumentati livelli delle globuline coinvolte nel processo della coagulazione, quali le alfa-2 globuline, ed in particolare dei fattori VII, VIII, IX e X, provocherebbero uno stato di ipercoagulabilità, così come la riduzione di anti-trombina III, che si verifica maggiormente nel primo mese di trattamento con CO. Il rischio di malattia tromboembolica da assunzione di CO è comunque principalmente legato alla presenza di altri fattori di rischio, in particolare alla predisposizione genetica della paziente <sup>51</sup>.

#### *Terapia ormonale sostitutiva*

Lo studio WISDOM eseguito nelle donne in post-menopausa ha dimostrato un probabile aumento di eventi tromboembolici venosi in caso di terapia associativa estrogeno-progestinico, rispetto alla terapia con soli estrogeni <sup>51</sup>.

#### *Terapia anticoagulante orale*

Nei primi 4 giorni di terapia ed alla sospensione brusca della terapia stessa, si possono verificare delle alterazioni dei fattori emocoagulativi predisponenti alla trombosi. In particolare, la somministrazione di warfarin nei primi giorni di terapia, comporta la riduzione di fattore VII, proteina C ed S, che è immediatamente seguita dalla riduzione di fattore II, IX e X. Questo fatto mima la condizione di trombofilia ed è protrombotico. Alla cessazione della terapia con warfarin, i livelli circolanti di fattore VII e IX ritornano normali in tempi più veloci rispetto ai livelli di proteina C ed S, cosa che porterà ad uno stato ipercoagulativo relativo <sup>52</sup>.

#### *Terapie antineoplastiche*

Talidomide e lenalidomide si associano a maggior rischio di eventi tromboembolici in presenza di fattori di rischio trombotico, quali la presenza di neoplasia, l'età, la storia di tromboembolismi venosi, la presenza di catetere venoso centrale e la presenza di comorbidità, quali infezioni, diabete e cardiopatia <sup>53</sup>.

#### *Antidepressivi ed antipsicotici*

L'esposizione a farmaci neurolettici è risultata essere associata ad aumentato rischio di tromboembolia venosa. Fra i farmaci neurolettici, gli antipsicotici si sono rivelati i farmaci a maggior rischio tromboembolico (3.5 volte maggiore). Non è stata documentata invece associazione fra antidepressivi e tromboembolismo venoso <sup>54</sup>.

### **Patologie sistemiche**

#### *Sindrome da anticorpi antifosfolipidi*

È un disordine autoimmune caratterizzato da trombosi, piastrinopenia, aborti ricorrenti (occasionalmente problemi neurologici, cutanei, cardiaci) e da autoanticorpi specifici. Oltre a questi criteri classici di identificazione, esiste

uno spettro di sintomi e problemi clinici sempre più ampio attualmente correlato con gli anticorpi antifosfolipidi. La sindrome può manifestarsi in corso di altre malattie autoimmuni (APS secondaria) o in forma primitiva. Gli anticorpi che si sentono nominare più spesso in relazione alla sindrome sono quelli anticardiolipina, anti-beta2 glicoproteinal e quelli evidenziati dal test "lupus anticoagulant". I fenomeni tromboembolici rappresentano uno dei sintomi più frequenti <sup>55</sup>.

### *Cardiopatie*

Complicanze tromboemboliche sono state riportate nel 30-60% dei pazienti con ictus cerebrali, nel 5-35% dei soggetti con infarto acuto del miocardio e nel 12% dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio <sup>1</sup>. La presenza di fibrillazione atriale è associata a rischio di fenomeni tromboembolici di per sé e soprattutto quando sovrapposta ad una cardiopatia sottostante <sup>56</sup>. L'embolia polmonare è rara nelle sostituzioni valvolari isolate, mentre ha una frequenza tra 3-9% dopo by-pass aorto-coronarico <sup>1</sup>. La presenza di forame ovale pervio (PFO) è stata riscontrata nel 25-35% della popolazione adulta, senza differenza di sesso. Numerosi studi hanno confermato una forte associazione tra presenza di PFO e il rischio di embolia paradossa o di episodi di ischemia cerebrale. I pazienti con PFO hanno un rischio quattro volte maggiore di eventi tromboembolici rispetto ai soggetti di controllo senza PFO. Tale rischio è inoltre ulteriormente maggiore se coesiste PFO ed aneurisma del setto interatriale <sup>57</sup>.

### *Nefropatie*

Tra le patologie a coinvolgimento renale, la sindrome nefrosica primaria e secondaria, il lupus eritematoso sistemico con la presenza del lupus anticoagulant, la granulomatosi di Wegener e la malattia di Behçet, sono state associate ad uno stato trombofilico <sup>58-61</sup>. Nella sindrome nefrosica, la presenza di anomalie multiple della cascata della coagulazione possono portare a fenomeni di tromboembolisi sia arteriosi che venosi. Gli episodi embolici possono interessare differenti parti del corpo, tra cui cervello e polmoni <sup>62</sup>. Tra le numerose cause di sindrome nefrosica, le condizioni che sembrano essere associate in maniera consistente a rischio tromboembolico sono la nefropatia membranosa (primaria e secondaria), la glomerulonefrite membranoproliferativa, minimal change disease e forse l'amiloidosi renale <sup>63</sup>. La malattia di Behçet è una malattia infiammatoria cronica, nella quale la trombosi occorre nel 30% dei pazienti. I meccanismi fisiopatologici sono sconosciuti. Alterazioni della cascata della coagulazione e l'iperomocisteinemia possono essere coinvolti nella patogenesi degli eventi trombotici, sebbene i risultati di diversi studi siano controversi <sup>58-61</sup>.

### *Malattie infiammatorie croniche intestinali*

Le malattie infiammatorie intestinali sono caratterizzate da una grave infiammazione cronica che interessa la mucosa o l'intera parete intestinale. I sintomi includono dolori addominali, diarrea e perdita di sangue con le feci. Le due forme più comuni sono la colite ulcerosa e il morbo di Crohn. Le manifestazioni tromboemboliche rappresentano una delle cause più rilevanti, seppur rare, di morbilità e mortalità nelle malattie infiammatorie croniche intestinali <sup>62,63</sup>. Il meccanismo fisiopatologico sottostante lo stato di ipercoagulabilità in queste patologie è basato sull'alterata attività delle tre componenti che re-



golano l'emostasi: piastrine, fibrinolisi e cascata della coagulazione. Ad oggi non esistono precise linee guida per prevenire o trattare gli eventi tromboembolici nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali. Comunque, lo stato protrombotico di questi pazienti sembra in parte determinato da fattori modificabili come l'iperomocisteinemia e la presenza di uno stato infiammatorio attivo <sup>64,65</sup>.

### *Epatopatie croniche*

Nelle malattie epatiche croniche, come la cirrosi, la presenza di alterazioni dell'omeostasi tra fattori endogeni procoagulanti e anticoagulanti, possono determinare uno stato di ipercoagulabilità responsabile di eventi tromboembolici che possono essere silenti o clinicamente manifesti, come trombosi venosa portale o tromboembolia polmonare <sup>66</sup>.

### *Neoplasie*

L'associazione tra rischio di TEP e cancro manifesto è ormai ben documentata: nel 10% dei pazienti con TEP, inizialmente definita idiopatica, viene successivamente diagnosticata una neoplasia maligna <sup>67</sup>. Il cancro rappresenta un fattore prognostico indipendente per fenomeni tromboembolici, incrementando il rischio di 4 volte <sup>68</sup>. A questo processo contribuiscono numerosi meccanismi, tra cui l'attività procoagulante intrinseca al tumore e i fattori estrinseci, come gli agenti chemioterapici ed i cateteri di accesso permanente. I tumori pancreatico, polmonare, gastrico, del tratto genitourinario e della mammella, sono associati ad un rischio particolarmente alto di TEP <sup>69</sup>. L'incidenza maggiore di fenomeni tromboembolici è stata osservata in pazienti ospedalizzati con carcinoma del pancreas (4.3%) <sup>70</sup>. In generale, l'incidenza di TEP è correlata allo stadio della malattia: pazienti con tumori solidi e metastasi a distanza hanno un rischio significativamente maggiore di TEP rispetto ai casi privi di metastatizzazione <sup>71</sup>. Circa la metà di tutti i pazienti con cancro e circa il 90% dei pazienti con metastasi, mostrano alterazioni di uno o più parametri della coagulazione. Le più comuni alterazioni comprendono l'aumento dei livelli dei fattori della coagulazione (fibrinogeno, fattori V, VIII, IX e XI), prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina, trombocitosi. La maggior parte delle cellule tumorali produce sia il fattore tissutale che il procoagulante del cancro <sup>69</sup>. Il fattore tissutale sembra essere il fattore coagulante primario implicato nel promuovere il deposito di fibrina ed è espresso in situ e nelle cellule isolate di numerosi tipi di neoplasia. L'espressione delle cellule tumorali del fattore tissutale favorisce anche la disseminazione metastatica <sup>72</sup>. La chemioterapia, con la risultante neutropenia e rischio sepsi, spesso necessita di ospedalizzazione ed allettamento, che contribuiscono ulteriormente al rischio di fenomeni tromboembolici <sup>73</sup>. Inoltre, a seguito della somministrazione di vari agenti chemioterapici, sono stati documentati clinicamente e sperimentalmente, cambiamenti nei livelli dei fattori coagulanti, soppressione dell'attività anticoagulante e fibrinolitica e danno endoteliale diretto <sup>74</sup>. La terapia ormonale, specialmente il tamoxifene, nella terapia adiuvante del cancro della mammella, è associata anche ad un aumento del rischio di tromboembolismo, in particolare quando associata alla chemioterapia <sup>75</sup>.

### *Emopatie*

Una correlazione diretta tra eventi tromboembolici e malattie del sangue è

rappresentata dalle malattie mieloproliferative croniche, che comprendono:

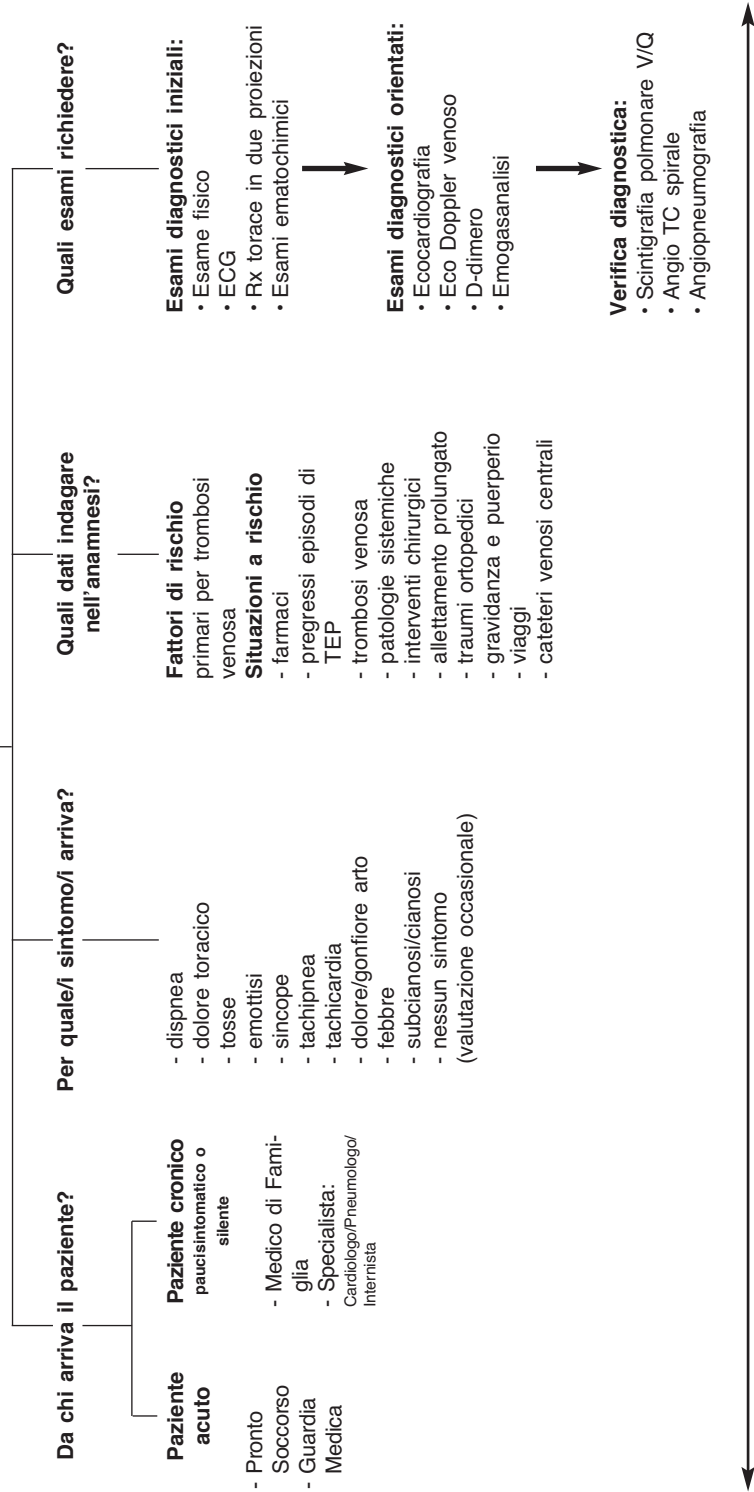
- *Policitemia vera*: è caratterizzata da una proliferazione persistente ed incontrollata della linea eritropoietica ed in minor misura di quella piastrinopoietica e granulocitopoietica. Nella policitemia vera, la proliferazione eritroide è predominante e determina un aumento numerico dei globuli rossi del sangue periferico. La proliferazione piastrinopoietica e granulocitopoietica, che determina aumento rispettivamente delle piastrine e dei leucociti, è presente nel 50% dei pazienti. La storia naturale della malattia, in assenza di trattamento, è caratterizzata da un progressivo aumento della massa eritrocitaria, cui si associa un aumentato rischio di complicanze trombotiche o emorragiche <sup>76</sup>.
- *Trombocitemia essenziale*: è caratterizzata da persistente aumento del numero di piastrine. Il quadro clinico è dominato dalla predisposizione ad eventi vascolari occlusivi (coinvolgenti soprattutto il distretto cerebrale, coronarico e la circolazione periferica) ed emorragici <sup>77</sup>.
- *Mielofibrosi idiopatica*: malattia clonale della cellula staminale emopoietica. La presenza di fenomeni tromboembolici dipende sostanzialmente dal quadro emocromocitometrico, essendo in genere presente piastrinosi nel 30% dei casi <sup>78</sup>.
- *Tromboangioite obliterante (Morbo di Buerger)*: infiammazione occlusiva non aterosclerotica di un segmento di arterie o vene che provoca fenomeni trombotici a carico di arterie di piccolo e medio calibro e delle vene degli arti superiori ed inferiori. I criteri diagnostici comprendono età inferiore a 45 anni, fumo, ischemia alle estremità distali evidenziata con claudicazione, ulcere ischemiche o gangrene documentate con test vascolari non invasivi. L'eziologia della tromboangioite non è nota, ma il fumo attivo o passivo sembra avere un ruolo rilevante <sup>79</sup>.

### Algoritmo diagnostico

Sono numerosi gli algoritmi proposti, a testimonianza della complessità diagnostica. Non si vuole aggiungere un nuovo algoritmo, ma semplicemente focalizzare le pertinenze cliniche della prima osservazione e le caratteristiche cliniche, nonché i dati anamnestici e i test strumentali da considerare, una volta che si sia attivato il “campanello di allerta” nei confronti della diagnosi di TEP e di CTEPH. All'attenzione di chi arriva il paziente? Perché giunge all'attenzione clinica? L'anamnesi: su cosa insistere? Quali esami richiedere/espletare? (figura 1). Ne deriva un percorso diagnostico che deve essere ben presente nella mente del medico, così da facilitare la focalizzazione del rischio e l'accensione della “spia luminosa” del sospetto diagnostico.

In questa patologia, in particolare, anche il più avanzato laboratorio di imaging o di biochimica clinica può essere inutile se il medico non coglie dalla clinica e soprattutto dall'anamnesi gli elementi di sospetto che attivano il percorso diagnostico corretto.

**APPROCCIO AL PAZIENTE CON SOSPETTA TROMBOEMBOLIA POLMONARE (TEP)**



**Tempo alla diagnosi**

- ore → giorni (paziente acuto)
- mesi → anni (paziente cronico, paucisintomatico o silente)

**TERAPIA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-36
- 2) *Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN*. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000; 15:435-7
- 3) *Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG*. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603
- 4) *Nowak FG, Halbfass P, Hoffmann E*. Pulmonary embolism: clinical relevance, requirements for diagnostic and therapeutic strategies. *Radiologe* 2007; 47:663-72
- 5) *Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV*. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711-7
- 6) *Moser KM, Auger WR, Fedullo PF*. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81:1735-43
- 7) *Roberts HC, Kauczor HU, Pitton MB, Schweden F, Thelen M*. The algorithm of imaging diagnostics of pulmonary embolism: is it time for a new definition? *Rofo* 1997;166:463-74
- 8) *Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P*. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64
- 9) *Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L*. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99:1325-30
- 10) *Dimarsico L, Cymet T*. Pulmonary embolism-a state of the clot review. *Compr Ther* 2007; 33:184-91
- 11) *Cueto SM, Cavanaugh SH, Benenson RS, Redclift MS*. Computed tomography scan versus ventilation-perfusion lung scan in the detection of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001; 21:155-64
- 12) *Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG*. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-8
- 13) *Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, Finck EJ, Pentecost M, McGehee WG, Garnic JD*. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149:469-71
- 14) *Eigen CL, Maus TP, Sheedy PF 2nd, Johnson CM, Stanson AW, Welch TJ*. Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 188:839-45
- 15) *Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA, Boiselle PM, Trotman-Dickenson B, Welch TJ, Maus TP, Miller SW, Kaufman JA, Waltman AC, McLoud TC, Athanasoulis CA*. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209:235-41
- 16) *Remy-Jardin M, Remy J, Cauvain O, Petyt L, Wannebroucq J, Beregi JP*. Diagnosis of central pulmonary embolism with helical CT: role of two-dimensional multiplanar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1131-8
- 17) *Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L*. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-87
- 18) *Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H*. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in pa-

- tients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-9
- 19) *Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM.* Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5:296-304
  - 20) *I.I. Tulevski, A. Hirsch and B.J. Sanson et al.* Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism, *Thromb Haemost* 2001; 86:1193-96
  - 21) *I.I. Tulevski, M. Groenink and E.E. Van der Wall et al.* Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction, *Heart* 2001;86:27-30
  - 22) *M. ten Wolde, I.I. Tulevski and J. Mulder et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcomes in patients with pulmonary embolism, *Circulation* 2003; 107:2082-84
  - 23) *S. Konstantinides, A. Geibel and M. Olschewski et al.* Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism, *Circulation* 2002; 106:1263-68
  - 24) *E. Giannitsis, M. Muller-Bardorff and V. Kurowski et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism, *Circulation* 2000; 102:211-217
  - 25) *Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Büller HR, Mulder BJ.* Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007; 116:161-6
  - 26) *Uzuelli JA, Dias-Junior CA, Tanus-Santos JE.* Severity dependent increases in circulating cardiac troponin I and MMP-9 concentrations after experimental acute pulmonary thromboembolism. *Clin Chim Acta* 2008; 388:184-8
  - 27) *Tanabe N, Kimura A, Amano S et al.* Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25:131-8
  - 28) *Kyrle PA, Eichinger S.* Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74
  - 29) *Lacziika K, Lang IM, Quehenberger P et al.* Unilateral chronic thromboembolic pulmonary disease associated with combined inherited thrombophilia. *Chest* 2002; 121: 286-9
  - 30) *Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG et al.* Fibrinogen from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173:1270-75
  - 31) *Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N et al.* Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;124:1305-11
  - 32) *Martinez J, Ferber A, Bach TL et al.* Interaction of fibrin with VE-cadherin. *Ann NT Acad Sci* 2001; 936:386-405
  - 33) *Wu S, Haynes J Jr, Taylor JT, et al.* Cav3.1 (a1G) T-Type Ca<sup>2+</sup> voltage gated channel mediate vaso-occlusion of sickled erythrocytes in lung microcirculation. *Circ Res* 2003; 93:346-353
  - 34) *Damas JK, Otterdal K, Yndestad A et al.* Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension: possible pathogenic role of interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation* 2004; 110:999-1005
  - 35) *Kimura H, Okada O, Tanabe N et al.* Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care* 2004; 164:319-324
  - 36) *Delaunois A, Gustin P, Garbarg M, et al.* Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs. *Eur J Pharmacol* 1995; 277:243-250
  - 37) *Young KA, Ivester C, West J, et al.* BMP signaling controls PASMC KV channel

- expression in vitro and in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L841-L848
- 38) *Carpenter TC, Schomberg S, Stenmark KR.* Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L1075-L1082
  - 39) *Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, et al.* Attenuated K channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351:726-727
  - 40) *Brevnova EE, Platoshyn O, Zhang S, et al.* Overexpression of human KCNA5 increases IK(V) and enhances apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287:C715-C722
  - 41) *Karwinski B, Svendsen E.* Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42:135-9
  - 42) *Sandler DA, Martin JF.* Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5
  - 43) *Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group.* Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305:567-74
  - 44) *Nicolaidis AN, Irving D.* Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. *Thromboembolism.* Lancaster: MTP 1975: 193-204
  - 45) *Clagett GP, Reisch JS.* Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-40
  - 46) *Sharma OP, Oswanki MF, Joseph RJ, Tonui P, Westrick L, Raj SS, Tatchell T, Waite PJ, Gandaio A.* Venous thromboembolism in trauma patients. *Am Surg* 2007; 73:1173-80
  - 47) *Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S.* Travel and venous thrombosis: a systematic review. *Journal of Internal Medicine* 2007; 262:615-634
  - 48) [No authors listed] Pulmonary thromboembolism following BMT: what autopsies have shown. *J Support Oncol* 2003; 1:68,77
  - 49) *Salzman EW, Hirsh J.* Prevention of venous thromboembolism. In Colman RW, Hirsh J, Marder V, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. New York: Lippincott 1982; 986
  - 50) *Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Kathryn AT.* Use of Nonsteroidal antiinflammatory Drugs. An update for Clinicians. *Circulation* 2007; 115:1634-42
  - 51) *Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavolaBL, Rose S, Dowell A.* Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *BMJ* 2007; 335:239-50
  - 52) *Cahill RA, Redmond HP.* Postoperative phlegmasia caerulea dolens: a case report and consideration of potential iatrogenic factors. *J Med Case Reports* 2007; 1:163 [Epub ahead of print]
  - 53) *Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA, Sezer O.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2007 Dec 20; [Epub ahead of print]
  - 54) *Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D, Oger E.* Association between Antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:643-50
  - 55) *Lim W, Crowther MA.* Antiphospholipid antibodies: a critical review of the litera-

- ture. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:494-9
- 56) *Lip GY, Tse HF*. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370:604-18
  - 57) *Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A*. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-8
  - 58) *Orth SR, Ritz E*. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1202-11
  - 59) *To CH, Petri M*. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005; 52:4003-10
  - 60) *Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC Jr, Hoffman GS, McCune WJ, St Clair EW, Specks U, Spiera R, Petri M, Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group*. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005; 142:620-6
  - 61) *Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Calvo J, Villa P, Estellés A, España F, Santaolalia M, Corella D, Aznar J*. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost* 2006; 95:618-24
  - 62) *Glasscock RJ*. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2221-5
  - 63) *Singhal R, Brimble KS*. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118:397-407
  - 64) *Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y*. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:166-73
  - 65) *Quera R, Shanahan F*. Thromboembolism--an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1971-3
  - 66) *Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, Anstee QM, Hoffman MR, Ikura Y, Caldwell SH; Coagulation in Liver Disease Group*. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2007 Sep 24 [Epub ahead of print]
  - 67) *Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A*. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107:3S-9S
  - 68) *Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd*. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809-15
  - 69) *Bergqvist D, Caprini JA, Dotsenko O, Kakkar AK, Mishra RG, Wakefield TW*. Venous thromboembolism and cancer. *Curr Probl Surg* 2007; 44:157-216
  - 70) *Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE*. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119:60-8
  - 71) *Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR*. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293:715-22
  - 72) *Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, Davila M, Mousa SA, Robson T, Francis JL*. The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:643-52
  - 73) *Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5490-505
  - 74) *Lee AYY, Levine MN*. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:137-146
  - 75) *Santos ME*. Hormone replacement therapy and venous disease. *Acta Chir Belg*

- 2006; 106:659-61
- 76) *Michiels JJ, Bernema Z, Van Bockstaele D, De Raeve H, Schroyens W.* Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)* 2007; 55:92-104
  - 77) *Brière JB.* Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:3
  - 78) *Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Calori R, Radaelli F, Iurlo A, Caberton S, Gerli G, Boiocchi L, Lambertenghi Deliliers G.* Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Blood.* 2007 Nov 20 [Epub ahead of print]
  - 79) *Olin JW, Shih A.* Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:18-24