

# TROMBOFILIE, COAGULOPATIE E TROMBOEMBOLIE IN GRAVIDANZA E PUERPERIO: ASPETTI CLINICI E MEDICO-LEGALI

**Daniela Gerbaldo<sup>1</sup>, Paolo M. Cristoforoni<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST,  
UO Ginecologia e Ostetricia, Genova

<sup>2</sup> Polo Chirurgico-Ginecologico Casa di Cura Villa Montallegro, Genova

Le trombofilie sono predisposizioni, genetiche o acquisite, allo sviluppo di tromboembolie arteriose e/o venose. Il tromboembolismo venoso comprende le trombosi venose profonde e l'embolia polmonare, ed è nettamente più frequente nella donna gravida rispetto alla non gravida di pari età. È corretto dire, quindi, che la trombofilia agisce in modo sinergico alla gravidanza nell'accrescere il rischio tromboembolico. Anche le patologie della gravidanza legate alla placenta, come ad esempio la preeclampsia, il ritardato accrescimento fetale, il distacco di placenta e l'aborto, vedono un importante ruolo nella loro patogenesi delle trombosi micro e macrovascolari. Le pazienti che sviluppano patologie placentari durante una gravidanza hanno un rischio significativamente aumentato di nuova patologia placentare – ma anche di tromboembolismo venoso – nella gravidanza successiva. Accade, tuttavia, anche il contrario: pazienti con manifestazione di tromboembolismo venoso (TEV) in corso di gravidanza si rivelano a rischio aumentato per TEV e patologie placentari nelle gravidanze successive [1, 2].

Parlando di numeri, le donne gravide presentano un rischio di TEV da 4-5 fino a 10 volte maggiore rispetto alle donne non gravide. Tale variabilità è correlata ad altri cofattori di rischio, quali l'età della donna, l'obesità, precedenti episodi tromboembolici, stati trombofilici congeniti o acquisiti. L'incidenza stimata di TEV in gravidanza è 1:1000 e diventa fino a cinque volte più alta durante il puerperio. La predisposizione a sviluppare TEV è la conseguenza di uno stato di "ipercoagulabilità" proprio della gravidanza che, da un punto di vista evolutivo, ha probabilmente la finalità di proteggere la donna da emorragie eccessive durante il parto [3]. L'aumentata stasi venosa, la compressione della vena cava inferiore e delle vene pelviche da parte dell'utero gravido, così

come la diminuita mobilità, propria delle gravidanze “moderne”, contribuiscono all'aumentato rischio trombotico. Una recente raccomandazione del Ministero della Salute ha sottolineato come la malattia tromboembolica sia tra le cause più frequenti e più facilmente prevenibili di morte materna nei paesi occidentali [4, 5].

La valutazione del rischio tromboembolico è di fondamentale importanza nella donna gravida e si basa innanzitutto su un'accurata anamnesi, mirata alla conoscenza di eventuali pregressi episodi tromboembolici nella paziente o nei suoi familiari di primo grado. L'anamnesi è fondamentale per stabilire eventuali indicazioni ad approfondimenti diagnostici e messe in atto di misure di prevenzione. Ogni gravida dovrebbe essere sottoposta a un'attenta valutazione dei fattori di rischio per TEV nelle prime settimane di gestazione o, meglio ancora, prima della gravidanza. Non vi è indicazione a eseguire esami di screening per trombofilia in donne asintomatiche, gravide o che si accingono ad affrontare una prima gravidanza, che non presentino documentata storia personale o familiare di tromboembolismo venoso. Allo stesso modo, non è indicato lo screening di trombofilia nelle donne asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche [6-8].

Diversa impostazione deve invece essere seguita in caso di pazienti con malattie immunitarie sistemiche o d'organo, dove deve essere valutata l'eventuale presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL), secondo le modalità definite dalla letteratura [9, 10]. Gli anticorpi antifosfolipidi, specifica categoria di autoanticorpi che comprende tra gli altri il Lupus Anticoagulante (LA), gli anticorpi anticardiolipina (aCL), antifosfatidilserina (aPS) e, soprattutto, gli anti-beta2 glicoproteina 1 (anti-beta2-GPI), definiscono una situazione immunitaria e trombotica acquisita secondaria a malattie immunitarie (ad esempio, LES) o primitiva in caso di eventi vascolari o anche di sola storia ostetrica patologica [11]. Quest'ultima situazione è caratterizzata da precisi eventi ostetrici avversi quali:

- abortività tardiva (dalla 10<sup>a</sup> settimana);
- abortività precoce ma ripetuta (tre o più aborti consecutivi);
- uno o più parti prematuri (o morti endouterine fetali) prima della 34<sup>a</sup> settimana dovuti a eclampsia, preeclampsia severa o insufficienza placentare.

Il dato clinico deve essere confermato dal dato laboratoristico eseguito non in fase acuta e riconfermato a distanza di 12 settimane, con positività anche di un solo aPL, ad alta titolazione ottenuto con metodo specifico [12].

In sintesi, lo screening per trombofilia è sostanzialmente indicato:

- nelle donne asintomatiche con storia familiare di TEV o evento acuto arterioso in giovane età;
- nelle donne sintomatiche con pregressa teV o evento acuto arterioso, in particolare se in sedi inusuali (ad esempio, retina) o in giovane età (sotto i 45 anni);
- nelle donne con storia ostetrica patologica soprattutto del I e II trimestre [11].

Nei casi in cui venga posta indicazione allo screening trombotico è oppor-

tuno indirizzare la paziente a specialisti in emostasi e trombosi, capaci di eseguire un counseling adeguato, e a specialisti in genetica medica qualora vengano effettuati test genetici [13]. L'obiettivo, infatti, è duplice: evitare test inutili e impostare adeguate strategie profilattiche nel caso fosse evidenziata la presenza di una trombofilia congenita o acquisita. Le uniche condizioni riconosciute come solidamente associate a trombofilia sono i difetti di anticoagulanti naturali (antitrombina III, proteina C e S), il fattore V di Leiden (FVL), la variante della protrombina G20210A (PT) e la presenza di anticorpi antifosfolipidi. Altri polimorfismi genetici, identificabili anche con test commerciali, non sono di per sé sinonimo di trombofilia [14, 15]. Lo screening di trombofilia, quando indicato, deve essere idealmente eseguito prima della gravidanza. I risultati degli esami eseguiti a gravidanza iniziata, infatti, devono essere interpretati con cautela (vedi, ad esempio, il caso della proteina S) ed eventualmente devono essere integrati dallo studio familiare [16]. I test di screening per trombofilia ricercano cause di trombofilia genetica, trasmessa con carattere autosomico dominante a penetranza incompleta (resistenza alla proteina C attivata e mutazione del fattore V di Leiden, mutazione G20210a del gene della protrombina, omocisteina basale, ATIII, proteina C, proteina S, fattore VIII) o di trombofilia acquisita (APS) [15, 17]. È sconsigliata la ricerca del polimorfismo C677 del gene della MTHF [18].

L'utilità dello screening su popolazione selezionata rimane incerto. Non è infatti in grado di identificare tutte le donne a rischio di sviluppare complicanze trombotiche od ostetriche. Non vi sono studi adeguati per supportare una specifica strategia di intervento nelle donne che risultino positive, ad eccezione della sindrome da antifosfolipidi, dove la diagnosi e i protocolli di terapia hanno sovvertito l'outcome ostetrico (da 20% a 80% di successo gestazionale) [19].

Per quanto concerne lo screening familiare (trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta), i limiti sono altrettanto numerosi. La penetranza risulta, per difetti singoli, generalmente bassa, ed è estremamente variabile all'interno della stessa famiglia. Spesso la penetranza clinica dipende da più di un difetto molecolare (interazione fra difetti genetici diversi e fra difetti genetici e acquisiti). Non tutti gli eterozigoti, infine, hanno manifestazioni cliniche. I fattori acquisiti, specie di lunga durata, hanno molto peso sul rischio trombotico.

La profilassi primaria con farmaci anticoagulanti non è giustificata nei portatori del difetto, dal momento che il rischio assoluto annuale di sanguinamento spontaneo è dello 0,26%, mentre il rischio annuale di emorragia maggiore durante terapia anticoagulante orale (TAO) è variabile tra l'1,25 e il 10%.

È fondamentale individualizzare una prevenzione di TEV per i soggetti asintomatici con difetti trombofilici in caso di situazioni a rischio: chirurgia maggiore e traumi, immobilizzazione prolungata, terapie estroprogestiniche (pillola/terapia sostitutiva, TOS), gravidanza e puerperio (**Tabella 1**) [20].

**Tabella 1. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso**

Età	Incremento esponenziale del rischio con l'età. Nella popolazione generale: <40 anni: rischio annuale 1/10.000 60-69 anni: rischio annuale 1/1.000 >80 anni: rischio annuale 1/100
Obesità	Rischio 3x se obesità (Body Mass Index, BMI) $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> Può essere correlato a immobilità e attivazione della coagulazione
Vene varicose	Rischio 1,5x dopo chirurgia maggiore/chirurgia ortopedica Basso rischio dopo safenectomia
Precedente TEV	Tasso di ricorrenza 5%/anno; aumentato da chirurgia
Trombofilie	Riduzione inibitori della coagulazione (antitrombina, proteine C o S) Resistenza della proteina C attivata (ad es. fattore V di Leiden) Aumento fattori coagulazione (I, II, VIII, IX, XI) Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Iperomocisteinemia
Altri stati trombofilici	Neoplasie maligne: rischio 7x rispetto alla popolazione generale Scompenso cardiaco Infarto miocardico/stroke recente Infezioni gravi Colite infiammatoria cronica, sindrome nefrosica Policitemia, paraproteinemica Malattia di Bechet, emoglobinuria parossistica notturna
Terapie ormonali	Contraccettivi combinati orali, TOS, raloxifene, tamoxifene: rischio 3x Progestinici ad alto dosaggio: rischio 6x
Gravidanza/puerperio	Rischio 10x
Immobilizzazione	Permanenza a letto >3 giorni, ingessature, paresti, rischio 10x Il rischio aumenta in relazione alla durata
Lunghi viaggi	
Ospedalizzazione	Trauma, patologia acuta, chirurgia, rischio 10x
Anestesia	Generale vs spinale/epidurale: rischio 2x

## ■ Considerazioni e suggerimenti pratici: cosa fare, cosa non fare

Sono di estrema attualità e di grande utilità pratica le recenti *Raccomandazioni AOGOI. Il rischio tromboembolico in gravidanza e in puerperio* [6] e delle quali si riporta integralmente la sezione sulla profilassi (cfr. **Tabella 2**) [3, 5, 21].

Tabella 2. Raccomandazioni AOGOI

**2.3 DONNE ASINTOMATICHE CON TROMBOFILIA****2.3.1 Omozigosi FVL o PT con anamnesi familiare positiva per TEV**

Profilassi farmacologica antepartum con EBPM a dosi profilattiche o intermedie.

Profilassi postpartum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K, raggiungendo un INR compreso tra 2 e 3 (grado 2B).

**2.3.2 Omozigosi FVL o PT senza anamnesi familiare positiva per TEV**

Sorveglianza clinica antepartum.

Profilassi farmacologica postpartum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K (INR compreso tra 2 e 3) (grado 2B).

**2.3.3 Tutte le altre trombofilie ereditarie con anamnesi familiare positiva per TEV**

Sorveglianza clinica antepartum.

Tromboprofilassi postpartum con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K (escluso il deficit di proteina C ed S) (INR compreso tra 2 e 3) (grado 2C).

**2.3.4 Tutte le altre trombofilie ereditarie, senza anamnesi familiare positiva per TEV**

Sorveglianza clinica antepartum e postpartum (grado 2C).

**2.3.5 Presenza di anticorpi antifosfolipidi**

Dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina antepartum (grado 1B).

In puerperio, dosi profilattiche di EBPM per sei settimane (evidenza D)

**2.4 DONNE NON TROMBOFILICHE CON PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI****2.4.1 Precedente TEV secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente, in presenza di altri fattori di rischio**

Sorveglianza clinica (evidenza C) o dosi profilattiche di EBPM antepartum (evidenza C). In puerperio dosi profilattiche di EBPM per sei settimane (evidenza C).

**2.4.2 Precedente TEV idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza**

Dosi profilattiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C).

**2.5 DONNE TROMBOFILICHE CON PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI****2.5.1 FVL o PT eterozigote, precedente TEV secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente, in presenza di altri fattori di rischio**

Dosi profilattiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C).

**2.5.2 FVL o PT eterozigote, precedente TEV idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza**

Dosi profilattiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C).

**2.5.3 Precedente TEV idiopatico o non idiopatico associato a una delle seguenti anomalie trombofiliche: deficit di proteina C, deficit di proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT, anticorpi antifosfolipidi**

Dosi intermedie di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane.

In presenza di anticorpi antifosfolipidi associare aspirina antepartum (evidenza C).

(segue)

### 2.5.4 Precedente TEV idiopatico o non idiopatico con difetto di antitrombina

Dosi terapeutiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C).

Le donne con precedenti eventi tromboembolici portatrici di deficit di antitrombina o di anticorpi antifosfolipidi sono generalmente sottoposte a terapia anticoagulante orale di lunga durata. La gestione della terapia anticoagulante in gravidanza in questo gruppo di pazienti a rischio molto elevato deve essere affidata a esperti in emostasi e trombosi.

## 2.6 TROMBOPROFILASSI DOPO TAGLIO CESAREO

### 2.6.1 Rischio basso

Nelle donne di età inferiore a 35 anni, anamnesi familiare e personale negativa, taglio cesareo elettivo in gravidanza non complicata e in assenza di altri fattori di rischio, sono sufficienti misure di prevenzione primaria di tipo non farmacologico (elastocompressione, attenta osservazione clinica e/o strumentale, intervento su abitudini di vita).

Dopo il taglio cesareo è raccomandata esclusivamente la mobilizzazione precoce (grado 1B).

### 2.6.2 Rischio medio-elevato (un fattore di rischio maggiore; due o più fattori di rischio minori; un fattore di rischio minore e taglio cesareo di urgenza)

In questo gruppo di donne si suggerisce la profilassi farmacologica con EBPM nel postpartum, durante il ricovero ospedaliero (grado 2B). Nelle donne che presentano controindicazioni all'EBPM si suggerisce la sola profilassi meccanica con calze elastiche o compressione pneumatica intermittente (grado 2B).

### 2.6.3 Rischio molto elevato

Nelle donne ritenute a rischio molto elevato di TEV che devono essere sottoposte a taglio cesareo e che presentano fattori di rischio multipli, persistenti durante il puerperio, si suggerisce di associare le calze elastiche o la compressione pneumatica intermittente alla profilassi farmacologica (grado 2C) (evidenza C).

In pazienti selezionate ad alto rischio di TEV, nelle quali fattori di rischio significativi persistono in puerperio, si suggerisce di continuare la tromboprofilassi farmacologica per 6 settimane dopo il parto (grado 2C).

*Fonte:* Sirimarco *et al.* *Il rischio tromboembolico in gravidanza e in puerperio.* Raccomandazioni AGOI, 2013 [6].

Qui possiamo, a scopo semplificativo, schematizzare cinque “scenari clinici”: trombofilie congenite note senza pregresse TEV; trombofilie congenite con pregressa TEV; iperomocisteinemia (congenita o acquisita); trombofilie acquisite senza pregresse TEV; trombofilie acquisite con pregressa TEV o TA (APS vascolare).

## ◆ Trombofilie congenite note senza pregresse TEV

Ad eccezione dei rari e gravi casi di difetti di fattori congeniti della coagulazione in omozigosi, trasmessi con modalità autosomica dominante (come il deficit di antitrombina III) e che spesso si manifestano precocemente, tutte le altre situazioni di alterazioni genetiche richiedono per determinare l'evento tromboembolico acuto

la concomitanza, anche reiterata, di più eventi (fenotipo + genotipo + ambiente). Anche in queste situazioni non tutte le persone sviluppano la malattia; per contro, altri soggetti la manifestano anche a seguito di eventi minori. Questo dipende dalla penetranza incompleta delle alterazioni genetiche in associazione con altri cofattori come età, BMI, abitudini e stili di vita. Possono inoltre coesistere fattori “indipendenti” come varianti anatomiche minori, spesso misconosciute sino all’evento acuto (ad es. malformazioni vascolari o esiti di pregressi traumatismi osteo-articolari). La gravidanza è evento “ambientale” molto impattante dal punto di vista emostatico: l’aumento del rischio relativo valutato è massimo (10x, soprattutto dalla fase di placentazione in poi), ma solo una minoranza delle donne manifesta eventi acuti [22]. Anche se il 50% delle TEV in corso di gravidanza si verifica in questo gruppo di pazienti, l’incidenza riportata è complessivamente bassa: 8:1.000 per l’eterozigosi del fattore V; 34:1.000 nell’omozigosi; 6:1.000 nell’eterozigosi della mutazione del gene del fattore II e 26:1.000 per l’eterozigosi; 4:1.000 per il deficit congenito di antitrombina III e di proteina C e 2:1.000 per il deficit di proteina S [23]. Questo implica la **non indicazione a priori** di profilassi anticoagulante per la maggior parte delle situazioni geneticamente note e la necessità di tener conto del rapporto rischio/beneficio del trattamento. Per contro viene lasciata ampia discrezionalità (definita nelle varie pubblicazioni o raccomandazioni “attenta sorveglianza”) con la valutazione delle situazioni emergenti (iperemesi, allettamento, eccessivo incremento ponderale ecc.) che possono rappresentare il potenziale evento scatenante. Nell’attuale panorama riproduttivo il fattore età (età materna oltre i 35 anni) si propone molto frequentemente come fattore decisionale, associato alla sedentarietà delle gestanti e alla sempre più frequente indulgenza a un elevato BMI pregestazionale.

L’incidenza complessivamente bassa degli eventi trombotici primari indirizza nella pratica a una generale limitazione *a priori* della terapia anticoagulante, con un suo eventuale inserimento della stessa “in corso d’opera”, mentre è sempre raccomandato l’impiego dei mezzi meccanici (calze) e la prescrizione di regole comportamentali (attività motoria, controllo del peso e del metabolismo, astensione dal fumo ecc.) [24].

Un’osservazione importante deve essere riservata alla storia riproduttiva, dal momento che uno o, spesso, più episodi abortivi dopo la 10<sup>a</sup> settimana di gestazione vengono oggi interpretati come eventi vascolari del trofoblasto. Rimane da chiarire se la donna trombofilica con questa anamnesi ostetrica può essere ancora considerata naïve o debba invece essere più propriamente omologata alla paziente che ha già manifestato episodi conclamati.

Pur in assenza di anamnesi di TEV, l’anamnesi ostetrica deve essere dettagliata in quanto il rischio di abortività ricorrente è da 5 a 20 volte superiore rispetto alle donne non trombofiliche. Ancora, l’identificazione in anamnesi di un outcome ostetrico avverso (HELLP, distacco di placenta, IUGR severa) consente attraverso la profilassi con eparine a basso peso molecolare (EBPM) elevate percentuali

di non ricorrenza. Va qui ricordato che nelle situazioni ostetriche sopra descritte, soprattutto se verificatesi prima della 34<sup>a</sup> settimana di gestazione, sono indicati approfondimenti diagnostici per l'esclusione di APS. L'associazione con questa trombofilia acquisita rende la paziente a rischio estremamente elevato di complicanze materno-fetali ed è in questa evenienza codificato in letteratura un preciso comportamento diagnostico-terapeutico.

In sintesi: escluse le situazioni anamnestiche sovraesposte (abortività ± APS e outcome ostetrico avverso in epoca precoce), **le pazienti con sola diagnosi nota di trombofilia ereditaria non necessitano a priori di profilassi prepartale**, ad eccezione delle situazioni di omozigosi (fattore V e fattore II) con anamnesi familiare positiva per TEV, dove può anche essere previsto l'impiego di EBPM a dosi intermedie. Nelle situazioni di omozigosi di un singolo fattore e nelle pazienti con associazione di più eterozigosi è indicata una profilassi prepartale a dosi profilattiche, o intermedie se presenti o emergenti fattori di rischio aggiuntivo [4]. Anche in tutte le altre situazioni i fattori di rischio aggiuntivo sono il fattore chiave del processo decisionale e in tutte le pazienti è richiesto un bilancio continuo e un monitoraggio stretto dei parametri materno-fetali. Il deficit congenito di antitrombina III richiede dosi intermedie di EBPM. L'anamnesi personale di storia ostetrica patologica (con particolare riguardo all'abortività ricorrente) non riconducibile "al caso" o a cromosomopatie deve tenere conto che la profilassi si è dimostrata migliorativa per la prognosi della gravidanza in corso. L'associazione con APS deve essere esclusa e in sua presenza diventano estremamente utili gli schemi terapeutici codificati per questa sindrome [10].

Il deficit congenito di antitrombina III richiede dosi intermedie di EBPM e generalmente vede coinvolti nella gestione altri specialisti e consulenti.

Il puerperio richiede per tutte le pazienti una profilassi per 6 settimane dopo il parto (tra l'altro corrispondenti ai 42 giorni in cui permane la responsabilità diretta della struttura e del personale che ha seguito il parto) [25].

### ◆ **Trombofilie congenite con pregressa TEV**

Il trattamento preventivo (prepartale) in corso di gravidanza è indispensabile per le donne con pregressa TEV, in quanto in queste pazienti è dimostrato esservi rischio consistente di recidiva di TEV e PE (embolia polmonare) in gravidanza e in puerperio. Il trattamento profilattico deve essere iniziato quanto prima, preferibilmente con EBPM [26].

- ▶ Eterozigosi + TEV secondaria a rischio transitorio non più presente (ad esempio, trauma ortopedico): in presenza di altri fattori di rischio richiede profilassi prepartale con EBPM a dosi profilattiche e 6 settimane in puerperio. In completa assenza di fattori emergenti può essere attuata la sola sorveglianza.

- ▶ Eterozigosi + TEV idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza, indipendentemente da fattori di rischio associati: è indicato lo stesso protocollo della situazione precedente (EBPM prepartale a dosi profilattiche).
- ▶ Omozigosi, doppia eterozigosi, deficit proteina C e S, indipendentemente dalla tipologia della TEV pregressa: richiede dosi intermedie di EBPM prepartale e 6 settimane dopo il parto. L'eventuale associazione con APS richiede, inoltre, l'aggiunta di acido acetilsalicilico (ASA, 75-100 mg/die) non oltre la 34<sup>a</sup> settimana. L'impiego dell'ASA a queste dosi non risulta interferire, a differenza degli altri FANS, con la chiusura precoce del dotto di Botallo, ma presenta comunque una scarsa maneggevolezza per l'effetto protratto sull'aggregazione piastrinica (anche 6 giorni dall'ultima somministrazione) [27].
- ▶ Deficit di antitrombina III: richiede dosi terapeutiche di EBPM. Si tratta generalmente di pazienti in TAO per le quali sarebbe auspicabile una programmazione della gravidanza e un'embricatura terapeutica [11], con sospensione del warfarin nel primo trimestre per la nota teratogenicità. In caso di necessità la TAO può essere reintrodotta nel secondo trimestre e per parte del terzo, con opportune valutazioni ematologiche specialistiche seriate [28, 29].

Il puerperio prevede per tutte le pazienti una profilassi farmacologica con EBPM a dosi profilattiche o intermedie (da valutare nel singolo caso) per 6 settimane dopo il parto [15, 30, 31].

### ◆ Iperomocisteinemia (congenita o acquisita)

È stato osservato che l'iperomocisteinemia in corso di gravidanza aumenta lo stress ossidativo. Questo è a sua volta implicato nella preeclampsia e nella nascita pretermine del feto, che incidono negativamente sul buon esito della gravidanza. L'incremento dietetico in corso di gravidanza di acidi grassi del gruppo omega 3, in particolare dell'acido docosaenoico (DHA) e eicosapentenoico (EPA), ha un rapporto inverso con l'omocisteinemia e riduce lo stress ossidativo. In queste situazioni è auspicabile un'integrazione dietetica con folati e vitamina B12 in associazione alle misure di mobilizzazione e profilassi meccanica per prevenzione di fattori aggiuntivi di rischio [17, 32].

### ◆ Trombofilie acquisite senza pregresse TEV

Riguarda evidentemente donne con riscontro occasionale di specifica positività anticorpale per anticorpi antifosfolipidi. Tale ricerca andrebbe in realtà limitata ed eseguita secondo indicazioni rigorose. Tuttavia, è evidenza quotidiana che le occasioni – corrette o meno – di ricerca anticorpale sono frequenti e assolutamente non soggette a controllo (infertilità primaria, procreazione medicalmente

assistita, distiroidismi, prescrizione di estroprogestinici, emicrania, livedo reticularis, malattie reumatiche ecc.) [33].

La positività di questa categoria di autoanticorpi può essere transitoria e presente nel 5% della popolazione giovane e sana, aumenta con l'età e andrebbe confermata seguendo rigorosi criteri di laboratorio (presenza di LAC, ACA, anti-beta2-GLP1 ad alti titoli), confermati a distanza di 12 settimane. Si parla, in questo contesto, non di sindrome ma di sola positività anticorpale agli anticorpi antifosfolipidi.

In queste pazienti è indicato solo il controllo periodico della positività e della titolazione, dal momento che non sono previsti protocolli di intervento prepartale. La positività del LAC o della beta2-GLP1 ad alto titolo, soprattutto in caso di associazione con malattia immunitaria, può comunque beneficiare dell'impiego preconcezionale di ASA (75-100 mg) [12, 34].

L'associazione con un preciso profilo di insuccesso riproduttivo (purtroppo frequente nelle vere positività: l'80% delle donne aPL+ ha avuto almeno un episodio di aborto, il 40% aborti ricorrenti o eventi ostetrici avversi e tardivi) identifica uno specifico quadro sindromico definito sindrome da antifosfolipidi ostetrica, per la quale sono stati individuati precisi criteri clinici (singolo aborto spontaneo dopo la 10<sup>a</sup> settimana con regolare sviluppo fetale, tre aborti consecutivi prima della 10<sup>a</sup> settimana con documentata normalità di sviluppo fetale, aborto tardivo del secondo trimestre, MEF, HELLP, distacco di placenta prima della 34<sup>a</sup> settimana, IUGR inferiore al 5° centile). La positività della beta2-GLP1 è patognomonica della sindrome. In questa situazione è codificato l'impiego sequenziale e modulato di ASA (sin dalla fase preconcezionale) ed EBPM [35].

#### ◆ **Trombofilie acquisite con pregressa TEV o TA (APS vascolare)**

Sono pazienti con presenza di anticorpi antifosfolipidi associati a TVE, EP o trombosi dei grossi distretti venosi (tipo I), trombosi arteriose dei piccoli e grandi vasi (tipo II), trombosi dei piccoli vasi (retiniche, cerebrovascolari, TIA, tipo III), coesistenza delle situazioni precedenti (tipo IV). Sono di regola pazienti in trattamento con TAO con INR a 2,5, spesso in associazione con idrossiclorochina. L'evenienza – o la ricerca – di una gravidanza richiede il mantenimento della terapia con idrossiclorochina e il passaggio dal warfarin a EPBM a dosi terapeutiche o intermedie, almeno nel primo trimestre, in considerazione della dimostrata teratogenicità del farmaco. La complessità della gestione clinica richiede la costante collaborazione con specialisti di altri settori (ematologo e specialista di distretto interessato) [33].

## ■ Aspetti medico-legali: potenziali caveat e situazioni a rischio

Due possono essere i potenziali problemi dal punto di vista della responsabilità professionale: l'insorgenza di complicanze legate a una profilassi antitrombotica non indicata o la comparsa di eventi tromboembolici o di complicanze vascolari placentari in soggetti non trattati in cui la profilassi era indicata.

Il secondo aspetto riveste probabilmente maggiore rilevanza clinica ed è, in estrema sintesi, correlato alla raccolta di un'anamnesi personale e familiare non adeguata. La conoscenza delle situazioni e dei principali fattori di rischio tromboembolico è la premessa fondamentale per l'impostazione e la raccolta di una corretta intervista anamnestica: si trova quanto si cerca, e si cerca ciò che si conosce. Nei casi dubbi o nelle – frequenti – situazioni di difficile valutazione del rapporto di rischio/beneficio rispetto a una profilassi farmacologica del caso specifico è fondamentale rivolgersi – o affidare la paziente – a specialisti ematologi e della coagulazione oppure, quando indicati, a specialisti genetisti.

La paziente gravida gestita in un contesto multidisciplinare può percepire una più completa presa in carico delle sue problematiche e ciò può comportare una migliore compliance alla terapia anche se di lunga durata e relativamente “invasiva”. Allo stesso modo, il parere esperto e sostanziato dello specialista può, in alcuni casi, evitare la prescrizione della profilassi (o della terapia), con evidente beneficio per quanto riguarda l'impegno della paziente, il risparmio di risorse e la potenziale riduzione degli eventi avversi.

L'annotazione nella scheda ostetrica o in cartella di avvenuta indagine anamnestica focalizzata ai fattori di rischio tromboembolico noto, l'esplicitazione della prescrizione terapeutica/profilattica proposta, il riferimento, quando possibile, a linee guida nazionali o internazionali riconosciute sono tutti elementi di supporto alla dimostrazione di avvenuto corretto comportamento. Come sempre più frequentemente accade in molti ambiti della medicina basata sull'evidenza, non sempre “più è meglio”: la profilassi va riservata ai casi in cui il favorevole rapporto rischio/beneficio sia stato sufficientemente dimostrato e solo in quelli possono essere tollerati gli eventuali eventi sfavorevoli della terapia.

## ◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study*. Ann Intern Med 2005;143:697-706.
- [2] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. *Risk factors for venous thrombosis-current understanding from an epidemiological point of view*. Br J Haematol 2010;149:824-33.
- [3] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. *Venous thromboembolism during pregnancy and*

- the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality.* Am J Obstet Gynecol 2006;194:1311-5.
- [4] Marik PE, Plante LA. *Venous thromboembolic disease and pregnancy.* New Engl J Med 2008;359:2025-33.
- [5] Ministero della Salute. AA.VV. *Raccomandazione per la prevenzione della morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto.* Raccomandazione n. 6, marzo 2008.
- [6] Sirimarco F, Albano G, Frigo MG, Parazzini F *et al.* *Il rischio tromboembolico in gravidanza e puerperio. Raccomandazioni AOGOI,* Aprile 2013. Fondazione Confalonieri Ragonese.
- [7] Dahlback B. *Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders.* Blood 2008;112:19-27.
- [8] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD *et al.* *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study.* Br J Haematol 2006;132:171-96.
- [9] Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. *Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome.* Br J Haematol 2012;157:47-58.
- [10] Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, Levy RA, Ortel TL, Rahman A, Salmon JE, Tektonidou MG, Willis R, Lockshin M. *14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends,* Autimmunity Reviews 2014;13:685-96.
- [11] Bick RL, Baker WF. *Hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy.* In: Bick RL, Frenkel E, Baker W, Sarode R (Ed.). *Hematological Complication in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology.* Cambridge 2006.
- [12] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.* *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).* J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
- [13] Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A *et al.* *Screening di trombofilia ed indicazioni alla profilassi farmacologica in gravidanza.* [www.sisetonline.com/lineguida/LG5.pdf](http://www.sisetonline.com/lineguida/LG5.pdf), revisione maggio 2008.
- [14] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S *et al.* *Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia.* Br J Haematol 2010;149:209-20.
- [15] Gohil R, Peck G, Sharma P. *The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls.* Thromb Haemost 2009;102:360-70.
- [16] MacCallum P, Bowles L, Keeling D. *Diagnosis and management of heritable thrombophilias.* BMJ 2014;349:g4387.
- [17] Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaçl K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. *Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy.* Thromb Haemost 1999 Apr;81(4):532-7.
- [18] National Institute for Health and Care Excellence. *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing.* London 2012. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- [19] Kutteh WH, Hinote CD. *Antiphospholipid antibody syndrome.* Obstet Gynecol Clin N Am 2014;41:113-32.
- [20] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrie PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K *et al.* *Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism.* Blood 2002;100:1060-2.
- [21] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the Risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No.37a.* RCOG, London 2009 Nov.
- [22] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D *et al.* *Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom.* BJOG 2011 Mar;118(Suppl 1):1-203.

- [23] Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID *et al.* *Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study.* *Blood* 2013;122:3210-9.
- [24] Amarigiri SV, Lees TA. *Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis.* *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
- [25] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. *Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study.* *J Thromb Haemost* 2008;6:632.
- [26] Goldhaber SZ, Tapson VF. *A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound confirmed deep vein thrombosis.* *Am J Cardiol* 2004;93:259-62.
- [27] Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalos AM, Vandvik PO. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9<sup>th</sup> edition).* *Chest* 2012;141:691S-736S.
- [28] Bertini L, Savoia G, De Nicola A *et al.* *SLAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia.* *Minerva Anestesiologica*, 2006;72:689-722.
- [29] Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. *Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine.* *Acta Anaesthes Scand* 2010;54:16-41.
- [30] Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. *Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis.* *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2075-81.
- [31] Saedon M, Stansby G. *Post-thrombotic syndrome: prevention is better than cure.* *Phlebology* October 2010;25:14-9.
- [32] D'Souza V, Chavan-Gautam P, Joshi S. *Counteracting oxidative stress in pregnancy through modulation of maternal micronutrients and omega-3 fatty acids.* *Curr Med Chem* 2013;20(37):4777-83.
- [33] Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. *Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome.* *Thromb Haemost* 2015;113:13-9.
- [34] Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. *Effect of low dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial.* *17 Ann Intern Med* 2007;147:525-33.
- [35] Gardiner C *et al.* *Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice.* *Lupus* 2013;22:18-25.