

DISTURBI EMOCOAGULATIVI E RISCHIO TROMBOTICO: DIAGNOSI E TERAPIA

Lidia L. Rota Vender

Medico chirurgo, Specialista in Ematologia e Malattie cardio e cerebrovascolari da trombosi

Presidente, Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari Onlus

Membro, European Heart Network (EHN)

www.trombosi.org

INTRODUZIONE

I ginecologi hanno a che fare con i periodi più trombogeni in assoluto nella vita di una donna, e hanno quindi il diritto e il dovere di possedere gli strumenti necessari per valutare il profilo di rischio globale in ogni singola donna nelle diverse fasi della vita, fertile e non, per affrontarlo e per ridurlo (Kharazmi E et al, 2011; Ley 2018).

Le malattie da trombosi sono l'evento più probabile nella popolazione generale nei Paesi industrializzati. Prendono il nome dall'organo che colpiscono: ma sono per la stragrande maggioranza causate dalla trombosi. Possono essere prevenute in un caso su tre con l'informazione dedicata al pubblico in merito ai fattori di rischio e ai sintomi premonitori, e con una costante collaborazione fra medici specialisti che affrontano il/la paziente, mettendo a disposizione ognuno la propria specifica competenza per ottenere il massimo in termini di prevenzione, diagnosi e cura, e facendo un lavoro di squadra con spirito di collaborazione, per ottenere più salute e migliore qualità della vita per il/la paziente, maggiore soddisfazione dal proprio impegno, risparmio in termini economici per le famiglie e per i governi dei singoli Paesi (Luuk et al, 2014; O'Shaughnessy et al, 2018; Peters et al, 2018).

La trombosi è il risultato di uno stato di ipercoagulabilità che provoca ischemia (nel sistema arterioso) o stasi con conseguente ipossia (nelle vene). La formazione di un trombo si accompagna, molto spesso in modo anche asintomatico, alla liberazione di emboli che provocano ischemia in organi lontani dal punto d'origine della trombosi: è dunque più corretto definire sempre la trombosi come tromboembolia, venosa o arteriosa.

La tromboembolia arteriosa causa infarto, ictus cerebrale (Rushabh et al, 2019), ischemie o infarti di qualunque organo: rene, intestino (Béliard et al, 2017), retina, arterie periferiche. La tromboembolia venosa (ESHRE Capri Workshop Group, 2013) causa trombosi venosa superficiale o profonda in qualunque vena (Aris Giannos et al, 2017), in particolare negli arti (Mai et al, 2011), nella retina (Bucciarelli et al, 2017), nei seni venosi cerebrali (Capecchi et al, 2018). E causa spesso in modo asintomatico embolia polmonare.

FATTORI DI RISCHIO

Le malattie da trombosi arteriosa o venosa (Bilora et al, 2014) si verificano con maggiore probabilità quando sono presenti più fattori di rischio contemporaneamente, quali aterosclerosi, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, fumo,

consumo abituale di stupefacenti, gravidanza (Milan et al, 2013), parto, terapie ormonali o contraccettive (Barco et al, 2017), cancro con o senza chemioterapia, interventi chirurgici, immobilizzazione e traumi, malattie infiammatorie acute o croniche, malattie autoimmuni (Prandoni 2017).

Il rischio tromboembolico arterioso e venoso cambia nelle diverse fasi della vita della donna, dal menarca alla contraccezione (Sidney et al, 2013), alla gravidanza, al parto e alla menopausa con o senza HRT, con aumento dei pro-coagulanti e calo degli anti-coagulanti. Precedenti eventi vascolari arteriosi o venosi, personali o in consanguinei di primo grado, costituiscono un fattore di rischio indipendente. Ogni donna ha un profilo di rischio peculiare, che dipende da anamnesi per eventi vascolari venosi e arteriosi di qualunque tipo, anamnesi ostetrica per interruzioni spontanee di gravidanza, IUGR, eclampsia e pre-eclampsia, gestosi, parto prematuro, infarti placentari, complicanze durante la gravidanza o nel post parto. Fattori di rischio noti aggiuntivi per la trombosi arteriosa o venosa sono ipertensione, sovrappeso-obesità (Horvei et al, 2016), tabagismo, diabete, dislipidemia, aritmie, valvulopatie cardiache, presenza di FOP con shunt dx/sin significativo, concomitanza di malattie infiammatorie croniche quali colon irritabile (Ha et al, 2009), collagenopatie, distiroidismo, malattie autoimmuni, infezioni recidivanti dell'apparato genitourinario, neoplasie.

Esami strumentali che indagano il profilo di rischio cardiovascolare globale in ogni singola donna prima della prescrizione eventuale di HRT sono l'ECG da sforzo, l'eco cardio color doppler, l'eco-doppler TSA, l'eco addome completo, l'eco color doppler venoso, la RMN encefalo se cefalea/emicrania, l'ecotomografia tiroide se familiarità o sintomi sospetti per distiroidismo (Terni et al, 2015). Fattori di rischio non modificabili sono l'età, i precedenti eventi da trombosi arteriosa o venosa, personali o familiari (Franchini et al, 2017), l'anamnesi ostetrica (Maino et al, 2016), personale e familiare, la stabile positività di anticorpi antifosfolipidi, le neoplasie, la chemioterapia, l'assetto genetico.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI

La capacità del sangue di coagulare in tempi e intensità appropriati è un meccanismo protettivo, mirato ad arrestare il sanguinamento, ridurre l'infiammazione e guidare il processo di cicatrizzazione. L'equilibrio tra fattori procoagulanti, anti-coagulanti e fibrinolisi dipende in parte dall'assetto genetico e in parte da fattori di rischio acquisiti. Il sistema dell'emostasi è un sistema complesso composto da endotelio, fattori procoagulanti, fattori anticoagulanti, fibrinolisi, caratteristiche emodinamiche del sangue. Inoltre, sono fattori interferenti che interagiscono sull'equilibrio dell'emostasi l'infiammazione acuta e cronica, il profilo lipidico, l'ipertensione, il diabete, le aritmie, la cefalea /emicrania (Cappy et al, 2015), il cancro (Martín-Martos et al, 2017).

Lo studio dell'emostasi prevede un prelievo per il dosaggio dei fattori procoagulanti, quali Pt e Pp (se accorciati segnalano uno stato di ipercoagulabilità), fibrinogeno, Ddimero (più che il valore assoluto, è importante la curva di andamento del Ddimero nel tempo, che permette di monitorare lo sbilanciamento dell'emostasi e la sua normalizzazione in diverse situazioni), e il dosaggio degli anticoagulanti S, C, AT (Bucciarelli et al, 2012) e RAPC (Resistenza alla Proteina

C attivata), che regolano l'attivazione del sistema procoagulante mantenendo in equilibrio il sistema dell'emostasi con meccanismo di *feedback*, e risentono della funzionalità epatica e dell'apporto e assorbimento di vitamina K.

La Resistenza alla proteina C attivata è un difetto funzionale che (nel 90% dei casi) è espressione della presenza di una mutazione (Leiden) del fattore V. Bassi livelli di anticoagulanti naturali correlano con un aumentato rischio di tromboembolia soprattutto venosa ma non solo; livelli inferiori alla norma possono essere geneticamente determinati oppure transitori, per esempio in caso di utilizzo di terapia estroprogestinica, di gravidanza (nella quale si verifica fisiologicamente un calo della proteina anticoagulante S), epatopatia severa.

Gli anticorpi antifosfolipidi (APL: LAC, AntiCardioLipina, antibeta 2 glicoproteina) interferiscono con le piastrine e a cascata con i fattori della coagulazione, provocando uno stato di ipercoagulabilità. La presenza degli anticorpi non è geneticamente determinata, quindi non è ereditaria: possono essere persistenti o transitori, la loro comparsa può essere occasionale, così come la loro scomparsa, possono accompagnarsi a stati infiammatori o infettivi, o ad autoimmunità. La presenza di LAC, in particolare, provoca un allungamento del PTT, con un'azione anticoagulante nei test di laboratorio, ma un effetto procoagulante in vivo.

Altri fattori che interferiscono con l'equilibrio dell'emostasi sono l'infiammazione (emocromo proteina C reattiva, LDH, beta 2 microglobulina), alterazioni della funzione epatica/renale (alt, ast, ggt, colinesterasi, creatinina, azotemia, uricemia, elettroliti, proteine totali ed elf), alterazioni del metabolismo glucidico (glicemia insulinemia hb glicata) e del profilo lipidico (colesterolo totale e frazionato, e trigliceridi).

Le mutazioni per trombofilia sono da sospettare e ricercare solo dopo anamnesi accurata personale e familiare. Le più frequenti nella popolazione generale, per quanto ad oggi noto, che consentono di definire uno stato trombofilico nel singolo paziente, sono fattore V G1691A Leiden, fattore V non Leiden H1299R, fattore II protrombina G20210A, mutazioni di anticoagulanti naturali C, S e AT III, aplotipo 4G5G o 4G4G di PAI I, MTHFR A1298C e/o C677T di MTHFR (metilen tetra hydro folato reduttasi) (Voetsch et al, 2000).

Sono considerati fattori di rischio aggiuntivi modificabili l'iperomocistinemia, la piastrinosi, l'obesità, le infezioni acute, croniche o recidivanti, le malattie infiammatorie sistemiche (De Stefano et al, 2012), il distiroidismo, le connettivopatie/collagenopatie, le malattie autoimmuni, la cefalea/emicrania (Sacco et al, 2017).

PREVENZIONE E TERAPIA

Si basano sull'utilizzo di farmaci antiaggreganti/anticoagulanti, a dose adeguata al peso della paziente e per un periodo congruo al perdurare del rischio.

Bibliografia

- Aris Giannos et al: Mesenteric cysts and mesenteric venous thrombosis leading to intestinal necrosis in pregnancy managed with laparotomy: a case report and review of the literature J Med Case Rep. 2017; 11: 184
- Barco S et al: Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. J Am Heart Assoc. 2017 Nov 2; 6 (11)
- Béliard A et al: Oral contraceptive and acute intestinal ischemia with mesenteric venous thrombosis: a case report. J Contracept. 2017 Jan 27; 8: 9-11

- Bilora F et al: Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study. *Thrombosis Research* 2014 Nov; 134 (5): 1028-31
- Bucciarelli et al: Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012 Sep; 10 (9): 1783-91
- Bucciarelli P et al: Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion *Eur J Intern Med.* 2017 Oct; 44: 44-48
- Capecci M et al: Cerebral venous sinus thrombosis *J Thromb Haemost.* 2018 Oct; 16 (10): 1918-1931
- Cappy H et al: Migraine and contraception *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 Mar; 43 (3): 234-41
- De Stefano V et al: Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012 Sep; 25 (3): 253-64
- ESHRE Capri Workshop Group: Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct; 19 (5): 471-82
- Franchini M et al: The impact of deep vein thrombosis on the risk of subsequent cardiovascular events: a 14-year follow-up study. *Int Angiol.* 2017 Apr; 36 (2): 156-159
- Ha C et al: Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun; 104 (6): 1445-51
- Horvei LD et al: C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug; 14 (8): 1561-71
- Kharazmi E et al: Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Heart.* 2011 Jan; 97 (1): 49-54. EPIC STUDY
- Ley SH et al: Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart.* 2018 Jul; 104 (13): 1069-1075
- Luuk J et al: Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12: 1580-1590 October 2014
- Mai C et al: Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med.* 2011 May; 124 (5): 402-7
- Maino A et al: Pregnancy loss and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction. *Br J Haematol.* 2016 Jul; 174 (2): 302-9
- Martín-Martos F et al, RIETE Investigators: Gender differences in patients with venous thromboembolism and five common sites of cancer. *Thromb Res.* 2017 Mar; 151 Suppl 1: S16-S20
- Milan M et al: Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Jul; 39 (5): 549-58
- O'Shaughnessy et al: Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2: 199-208
- Peters SA et al: Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke* 49 (3): 518-523. 2018 Mar
- Prandoni P: Venous and arterial thrombosis: is there a link? *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906: 273-283
- Rushabh Shah et al: Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 9, 1 March 2019, Pages 755-764
- Sacco S et al: Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health. *J Headache Pain.* 2017 Oct 30; 18 (1): 108
- Sidney S et al: Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception.* 2013 Jan; 87 (1): 93-100
- Terni E et al: Cerebral sinus venous thrombosis: clinical and pathogenetic perspectives from Tuscany. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Jul; 26 (5): 505-8
- Voetsch B et al: Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost.* 2000 Feb; 83 (2): 229-33





**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>