

Trattamento delle gestanti con aumentato rischio di trombosi venosa

Y. DARGAUD^{a,c}, L. RUGERI^a, J. NINET^{b,c}, C. NEGRIER^a
M.C. TRZECIAK^a



MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH INCREASED RISK OF VENOUS THROMBOSIS

Y. DARGAUD, L. RUGERI, J. NINET, C. NEGRIER,
M.C. TRZECIAK

^aLaboratoire d'Hémostase et Unité d'Hémostase Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^bService de Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^cService d'Angiologie - Explorations Vasculaires, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Int. J. of Gynecol. & Obstet. 90:203-207, 2005
0020-7292/\$ - see front matter

© 2005 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Introduzione

La gravidanza è un fattore di rischio di tromboembolia venosa (TEV). L'incidenza di TEV durante la gestazione è stimata nell'1 per 1.000 (1) ed è 10 volte più alta nel periodo del postpartum (2). La TEV è una malattia a eziologia multipla dovuta agli effetti combinati di fattori di rischio congeniti e acquisiti. Così, le gestanti che presentano marker di trombofilia sono predisposte a complicanze trombotiche responsabili di morbosità e mortalità della madre e del feto. Raccomandazioni riguardo all'impiego di farmaci antitrombotici in gravidanza sono state pubblicate da Bates et al. (3). Secondo queste raccomandazioni, (grado 2C), le pazienti con un episodio unico di TEV idiopatica o con trombofilia (tranne il deficit di antitrombina (AT), l'eterozigosi combinata per mutazioni del fattore II e del fattore V Leiden, e l'omozigosi per queste condizioni) possono essere trattate con

minidosi o dosi moderate di eparina non-frazionata (UFH, *Unfractionated Heparin*) o mediante profilassi con eparine a basso peso molecolare (LMWH, *Low Molecular Weight Heparin*), oppure essere sottoposte a sorveglianza clinica, oltre che alla somministrazione di anticoagulanti nel postpartum. Non esiste un protocollo standardizzato di trattamento, e la decisione di eseguire la profilassi antepartum è lasciata alla responsabilità dei medici. La prescrizione di eparina alle gestanti con trombofilia è arbitraria.

È stata stabilita una regola per la predizione del rischio, che classifica le pazienti ad aumentato rischio di TEV e consiglia come gestire il trattamento. Questo score riguarda le pazienti per le quali le raccomandazioni propongono differenti possibilità di trattamento. I casi per i quali esistono raccomandazioni dettagliate erano stati trattati secondo i suggerimenti internazionali e non sono stati inclusi nel presente studio.

Un gruppo indipendente ha eseguito una valutazione retrospettiva in cieco dell'albero decisionale per la tromboprofilassi. La revisione ha riguardato i casi di 116 gravidanze con valutazione del rischio di TEV.

TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE DETTAGLIATA DEGLI EVENTI TROMBOTICI VENOSI RIGUARDANTI I GRUPPI CON TROMBOFILIA.

Ipercoagulabilità confermata	<i>n</i>	TVP distale	TVP prossimale	EP	Trombosi venosa cerebrale	VET recidivante
Deficit di antitrombina (AT)	1	0	0	0	0	0
Deficit di proteina C (PC)	10	2	0	2	0	0
Deficit di proteina S (PS)	3	1	1	1	0	1
Fattore V Leiden (eterozigote)	27	7	7	1	0	2
FII G20210A (eterozigote)	9	0	5	2	0	0
Resistenza alla proteina C attivata	1	0	0	1	0	0
Iperomocisteinemia (HH)	3	0	1	2	0	0
Deficit combinato di AT + PC	1	0	0	0	0	0
Combinazione di Fattore V Leiden + G20210A	2	2	0	0	0	0
Combinazione di Fattore V Leiden + HH	2	0	0	0	1	1
Assenza di trombofilia nota	50	20	14	16	2	11
Totale	109	32	28	15	3	15

TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare; TEV: tromboembolia venosa; HH: iperomocisteinemia (*HyperHomocysteinemia*).

Materiali e metodi

Pazienti

Sono state riviste le cartelle cliniche relative a 116 gravidanze consecutive in 109 donne, che erano state inviate al Centro per le Trombosi di Lione tra il 2001 e il 2003 a causa di una tromboembolia confermata e/o di una storia di TEV. Sette donne avevano avuto due gravidanze consecutive. L'età media (\pm DS) era di 34 (\pm 4,88) anni. Delle 109 pazienti, 81 (74,3%) avevano un'anamnesi personale positiva per TEV, di cui 32 (29,3%) trombosi venose profonde (*DVT, Deep Venous Thrombosis*) del polpaccio, 28 (25,6%) DVT prossimali, 25 (22,9%) embolie polmonari (EP), 3 (2,75) trombosi venose cerebrali, e 15 (13,7%) TEV ricorrenti. Nei test di laboratorio, marker congeniti o acquisiti di trombofilia erano presenti in 59 donne (54,3%). Trentacinque (59,3%) donne con trombofilia avevano una storia personale di TEV. La Tabella 1 mostra l'incidenza di TEV nel gruppo di donne con trombofilia di questa casistica. Di tutte le pazienti erano disponibili dati relativi ai controlli mensili per l'intera durata della gestazione. Le cartelle cliniche contenevano una storia medica particolareggiata, i risultati dell'esame obiettivo, la storia della TEV con precisazioni sulla sede (prossimale o distale), il tipo (spontaneo o con fattori di rischio transitori o in rapporto con la gravidanza), e la gravità dell'evento trombotico (DVT estesa, embolia polmonare). Per tutte le pazienti esistevano i dati dello screening completo per la trombofilia, comprendenti antitrombina (AT), attività della proteina C (PC) e della proteina S (PS) e antigene PS libero, lupus anticoagulante, anticorpi anticardiolipina, mutazioni del fattore V Leiden

e del fattore II G20210A. Lo screening della trombofilia era stato eseguito prima della gravidanza nella maggior parte delle pazienti. Nel presente studio non sono state incluse le donne con deficit di AT e storia personale di TEV, quelle trattate a lungo con terapia anticoagulante e le pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi e storia di TEV, in quanto in tutte si era resa necessaria, secondo le raccomandazioni, l'anticoagulazione durante la gravidanza e il puerperio.

Score di rischio TEV e trattamento prenatale del rischio

Lo score valutava il rischio di TEV durante la gravidanza usando 3 criteri, la storia personale di TEV, una precedente trombofilia nota, e i fattori di rischio concomitanti dipendenti dalla gravidanza in atto (Tab. 2). A seconda del livello del rischio di TEV valutato per mezzo di questo score all'inizio della gravidanza, una tromboprofilassi prenatale con LMWH era stata prescritta immediatamente alle donne con un valore ≥ 6 , e soltanto nel 3° trimestre a quelle in cui esso era di 3-5. Il rischio di TEV veniva valutato con cadenza mensile, e si instaurava la tromboprofilassi se in qualsiasi momento della gravidanza lo score raggiungeva o superava il valore di 6.

Risultati

Lo score di rischio TEV è stato valutato retrospettivamente. A tutte le pazienti ad alto rischio di TEV veniva prescritta la profilassi con LMWH, ad esempio con enoxeparina, 40 mg sottocute (s.c.) ogni 24 ore, per 6-8 settimane dopo il parto, e a tutte venivano or-

dinate calze compressive durante l'intera gravidanza.

Sulle 116 gravidanze, una profilassi antitrombotica con dosi preventive di LMWH (ad esempio 40 mg s.c. ogni 24 ore) è stata prescritta in 61 casi (52,6%). Tutte le pazienti con uno score di rischio positivo (≥ 3) ($n = 57$) erano trattate con una tromboprofilassi prenatale. Nonostante un score < 3 , 4 pazienti erano state trattate dai loro medici nel 3° trimestre. Delle 61 pazienti che hanno ricevuto la profilassi antepartum, 44 (72,1%) sono state trattate nel 3° trimestre e 13 (21,3%) prima.

Nella popolazione con score < 3 (55 casi), nessuna paziente ha ricevuto la profilassi prenatale.

Un caso di TEV, una trombosi profonda della vena femorale superficiale sinistra diagnosticata con ecografia a compressione, è stato registrato alla 13^a settimana di gestazione. La paziente era stata inviata al Centro per le trombosi di Lione dopo che era stata posta diagnosi di DVT, e trattata con una dose aggiustata di LMWH fino al 9° mese, e con una dose aggiustata di UFH nell'ultimo mese.

Non sono state osservate complicanze in rapporto con il trattamento a lungo termine con eparina, quali emorragie, piastrinopenia eparina-indotta, segni clinici di osteoporosi.

Discussione

Nel presente lavoro è stato esplorato il trattamento delle gravidanze ad alto rischio di TEV. Le donne con trombofilia e/o pregressa TEV pongono una sfida per le future gravidanze, a causa del rischio di complicanze vascolari. Prima della gravidanza, tutte le pazienti con una storia di TEV spontanea devono essere sottoposte a screening per la trombofilia. La profilassi prenatale va discussa in ogni singolo caso, tenendo conto di tutti i fattori di rischio associati. Questo studio ha valutato, in un gruppo di 109 donne, l'utilità di un score di rischio nel processo decisionale relativo al trattamento profilattico delle gravidanze ad alto rischio di TEV.

In ogni categoria, soltanto 1 punto era assegnato alla voce che presentava il più basso fattore di rischio, e lo score era bilanciato per le altre voci in rapporto al grado di rischio stimato disponibile in letteratura. In conformità delle precedenti raccomandazioni, lo score assegnava il rischio più alto (6 punti) alle pazienti con lupus anticoagulante e/o anticorpi anti-fosfolipidi (3, 4) e a quelle con deficit di AT (5, 6), e in tutte queste veniva raccomandata una profilassi antitrombotica prenatale precoce.

TABELLA 2 - SCORE DI RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA.

<i>Storia di trombosi venosa</i>	
• Storia di TEV in rapporto con la gravidanza (verificatasi prima del parto) o di trombosi cerebrale o di EP massiva o di TEV nell'infanzia (<16 anni)	6
• EP spontanea o TVP prossimale	3
• EP o TVP prossimale transitoria indotta da fattori di rischio	2
• TVP distale in gravidanza	2
• TVP distale in gravidanza indotta da fattori di rischio	1
<i>Se storia di trombosi venosa</i>	
• Storia di TEV recidivante	3
• Trombi venosi residui	3
• Storia recente di TEV (<2 anni)	2
<i>Ipercoagulabilità confermata</i>	
• Deficit di antitrombina, lupus anticoagulante, anticorpi antifosfolipidi	6
• Fattori di rischio di trombofilia combinata	3
• Deficit di proteina C, deficit di proteina S, mutazione eterozigote fattore V Leiden, mutazione eterozigote G20210A	1
• In assenza di ipercoagulabilità, storia familiare di TEV grave o recidivante	1
<i>Fattori di rischio in rapporto con la gravidanza attuale</i>	
• Riposo in letto, immobilizzazione	2
• Gravidanza gemellare	1
• Età >35 anni	1
• Obesità con BMI >30	1
<i>Score totale</i>	=
La prof score ≥ 6 , e la tromboprofilassi soltanto nel 3° trimestre in quelle con score tra 3 e 5.	

Un rischio intermedio (3 punti) era assegnato alle pazienti con trombofilia combinata. Le portatrici eterozigoti doppie di mutazioni dei geni sia del fattore V Leiden che del fattore II con una storia di DVT spontanea erano soltanto 2. Queste pazienti hanno tratto beneficio da una profilassi con LMWH secondo Martinelli et al. (7) e Gerhardt et al. (8). I lavori di questi autori hanno dimostrato che nelle donne con entrambe le mutazioni, il rischio di DVT è sproporzionatamente più elevato che nelle portatrici di una sola mutazione. Samama et al. hanno confermato la necessità della profilassi nelle donne con trombofilia combinata e storia di TEV prima della gravidanza (9). Un lieve rischio (1 punto) era assegnato agli altri fattori di rischio di trombofilia quali i deficit di PC o PS, la mutazione eterozigote del gene del fattore V Leiden e quella del gene della protrombina, l'iperomocisteinemia e la resistenza isolata alla proteina C attivata. La mutazione del fattore V è il più comune fattore di rischio di trombofilia in Europa, ma il rischio trombotico di una donna gravida con questa mutazione è di circa 1 su 400-500. Questa bassa prevalenza non giustifica la profilassi routinaria antepartum nelle donne senza pregressa TEV (10). È stato anche dimostrato che durante la gravidanza la mutazione eterozigote G20210A del gene della protrombina rappresenta un debole fattore di rischio per quanto riguarda la TEV (11). Nel nostro gruppo di pazienti, 7 delle 9 portatrici di questa mutazione sono state sottoposte alla profilassi prenatale, ma ad esse la LMWH è stata prescritta a causa di una storia di grave TEV (embolia polmonare, DVT prossimale spontanea o in rapporto con la gravidanza).

Il secondo criterio principale che consente una prescrizione della tromboprofilassi prenatale è una storia personale di TEV, poiché è stato dimostrato che la storia di trombosi favorisce le recidive di TEV (12). Questo score teneva anche conto della gravità della pregressa TEV. Il rischio più basso (1 punto) era assegnato per le DVT distali con fattore di rischio transitorio, e l'*impact factor* era bilanciato a seconda delle condizioni delle storie di TEV. Così, 2 punti erano assegnati per le DVT distali spontanee, 3 punti per le DVT prossimali o le embolie polmonari spontanee, e il rischio massimo (6 punti) per le storie gravi ed eccezionali di TEV, quali ad esempio la trombosi venosa cerebrale, l'embolia polmonare massiva, la TEV nell'infanzia, nonché per precedenti TEV in rapporto con la gravidanza, in quanto è stato dimostrato che nelle pazienti con TEV durante la gestazione il rischio di DVT in rapporto alla gravidanza aumenta significativamente in quelle successive.

Nelle pazienti con anamnesi positiva per DVT, lo score tiene conto anche dei fattori di rischio di recidiva di questa condizione, ad esempio, la presenza di trombi residui (13) e la storia di una DVT verificatasi meno di 2 anni prima, che di regola è il

tempo-limite dopo il quale la tendenza della curva di sopravvivenza senza trombosi dopo una prima TEV, diminuisce; è stato inoltre dimostrato che in questo periodo il rischio di recidiva è più alto (14). Lo score considerava anche altri fattori di rischio, come l'età, l'obesità, l'immobilizzazione in letto durante la gestazione (13), le gravidanze gemellari.

L'*American College of Chest Physicians (ACCP)* ha pubblicato delle raccomandazioni (3). Gli esperti pongono l'accento sulla necessità della profilassi nelle donne con mutazioni combinate eterozigoti dei geni del fattore V Leiden e della protrombina G20210A, e in quelle con mutazioni omozigoti di questi due fattori. Per quanto riguarda i casi di episodio unico idiopatico di TEV o di pazienti senza precedenti TEV e trombofilia, le raccomandazioni restano invece incerte, e differenti sono le possibilità di trattamento suggerite, come ad esempio la sorveglianza clinica, minidosi di UFH o dosi profilattiche di LMWH, oltre agli anticoagulanti postpartum (Grado 2C) (3). La strategia della tromboprofilassi prenatale basata sullo score di rischio, valutata in questo studio, è in accordo con queste raccomandazioni dell'ACCP. Ci sono peraltro alcune specifiche differenze. Diversamente dalla raccomandazione dell'ACCP, questo sistema tiene conto dei fattori di rischio di recidiva delle DVT, quali ad esempio la presenza di trombi residui e una storia di DVT verificatasi nei 2 anni precedenti. Esso considera anche la gravità della storia di TEV e cerca di personalizzare la lunghezza del trattamento anticoagulante a seconda del rischio stimato. Mancano conoscenze riguardo alla durata della profilassi prenatale. Il trimestre di gestazione nel quale avviare la tromboprofilassi non è stato studiato, e mancano evidenze per quanto concerne la necessità del trattamento anticoagulante nelle 40 settimane della gestazione. Una meta-analisi del rischio di TEV nei differenti trimestri ha dimostrato che un'embolia polmonare fatale era più probabile nel 3° trimestre e nel postpartum (15). Lo score di rischio ne ha tenuto conto, limitando la durata della terapia anticoagulante nelle donne con moderato rischio di trombosi.

Il carattere retrospettivo dello studio rappresenta la sua principale limitazione, ma nelle gravide è difficile eseguire studi randomizzati prospettici.

In questa casistica, nel sottogruppo non sottoposto a profilassi eparinica non si sono verificati eventi trombotici durante la gravidanza o il puerperio. Nelle 116 gravidanze seguite che presentavano un rischio stimato di TEV, è stato osservato 1 solo caso di DVT. Il solo caso con TEV secondo la Tabella 2 aveva un score di 6, che rendeva necessaria una profilassi prenatale precoce, ma la paziente era stata inviata al Centro dopo la diagnosi di DVT. Lo score fornisce un processo decisionale razionale per la profilassi antitrombotica prenatale, in quanto tiene

conto non soltanto di uno stato di ipercoagulabilità confermato, ma anche della storia di precedenti trombosi e dei fattori di rischio in relazione con la gravidanza indice. In alcuni casi esso può contribuire a limitare il numero di donne in terapia eparini-

ca (del 49,1% in questo studio). Per valutare l'applicabilità di questo sistema a punti sono necessari ulteriori trial clinici multicentrici prospettici, da condurre in popolazioni più numerose di gestanti ad alto rischio di TEV.

Bibliografia

1. LINDQVIST P., DAHLBACK B., MARSAL K.: *Thrombotic risk during pregnancy: a population study*. *Obstet Gynecol* 94: 595-9, 1999.
2. RAY J.G., CHAN W.S.: *Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation*. *Obstet Gynecol Surv*, 54: 265-71, 1999.
3. BATES S.M., GREER I.A., HIRSH J., GINSBERG J.S.: *Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. *Chest*, 126:627S - 44s, 2004.
4. EMPSON M., LASSERE M., CRAIG J.C., SCOTT J.R.: *Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials*. *Obstet Gynecol*, 99: 135-44, 2002.
5. CONARD J., HORELLOU M.H., VAN DREDEN P., LE-COMPTE T., SAMAMA M.: *Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women*. *Thromb Haemost*, 63:319-20, 1990.
6. GINSBERG J.S., BATES M.: *Management of venous thromboembolism during pregnancy*. *J Thromb Haemost*, 1: 1435-42, 2003.
7. MARTINELLI I., LEGNANI C., BUCCIARELLI P., GRANDONE E., DE STEFANO V., MANNUCCI P.M.: *Risk of pregnancy related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia*. *Thromb Haemost*, 86:800-3, 2001.
8. GERHARDT A., SCHARF R.E., BECKMANN M.W., STRUVE S., BENDER H.G., PILLNY M., et al.: *Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium*. *N Engl J Med*, 342:374-80, 2000.
9. SAMAMA M.M., RACHED R.A., HORELLOU M.H., AQUILANTI S., MATHIEUX V.G., PLU-BUREAU G., et al.: *Pregnancy associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210A mutation and in heterozygous FII single gene mutation alone*. *Br J Haematol*, 123:327-34, 2003.
10. MC COLL M.D., RAMSAY J.E., TAIT R.C., WALKER I.D., MC CALL F., CONKIE J.A., et al.: *Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism*. *Thromb Haemost*, 78:1183-8, 1997.
11. MARTINELLI I., DE STEFANO V., TAIOLI E., PACIARONI K., ROSSI E., MANNUCCI P.M.: *Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium*. *Thromb Haemost*, 87:791-5, 2002.
12. GREER I.A.: *Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues*. *Lancet*, 353:1258-65, 1999.
13. PRANDONI P., LENSING A.W., PRINS M.H., BERNARDI E., MARCHIORI A., BAGATELLA P., et al.: *Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism*. *Ann Intern Med*, 137:955-60, 2002.
14. JANSSEN H.F., SCHACHNER J., HUBBARD J., HARTMAN T.: *The risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach*. *Surgery*, 101:205-12, 1987.
15. RAY J.G., CHAN W.S.: *Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation*. *Obstet Gynecol Surv*, 54: 265-71, 1999.