



## Segnalazione di un caso di trombosi sistemica massiva neonatale

Russo B<sup>1</sup>, Ventura Spagnolo E<sup>2</sup>, Piraino B<sup>1</sup>, Caruso R<sup>1</sup>, Mondello C<sup>3</sup>, Meduri S<sup>1</sup>, Rigoli L<sup>1</sup>, La Rosa MA<sup>1</sup>, Cardia G<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, UOC Genetica e Immunologia Pediatrica

<sup>2</sup>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Forensi, Università degli Studi Palermo

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze biomediche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi Messina

### Introduzione

La trombosi massiva sistemica rappresenta in generale un'affezione ad eziopatogenesi multifattoriale. In età pediatrica detta condizione patologica può verificarsi con maggiore frequenza nel periodo neonatale e costituisce un processo patologico spesso evidenziabile solo al tavolo operatorio. Recenti studi hanno dimostrato che l'incidenza riscontrata è pari a 0, 51 casi ogni 10.000 nati vivi. A fronte delle attuali conoscenze in termini statistici, emerge scarsità di trials clinici su neonati da cui poter trarre indicazioni sugli strumenti diagnostici più idonei, sul follow up più adeguato per stimare gli esiti e la morbilità di tali eventi. Le trombosi possono essere venose o arteriose e interessare diversi distretti anatomici, incluso il sistema nervoso centrale. Molteplici fattori concorrono ad aumentare il rischio di trombosi in epoca neonatale e la maggior parte di questi si osservano in neonati prematuri. Costituisce, inoltre, fattore concausale la coesistenza di uno stato infettivo. Da un punto di vista eziologico si annoverano: fattori materni, fattori fetali/neonatali, fattori protrombotici e genetici. Tra questi ultimi ad esempio una carenza ereditaria di antitrombina (AD ereditaria) è stata associata ad un aumentato rischio di trombosi. Lo stato omozigote determina principalmente morte intrauterina o il verificarsi di trombosi peri e post-natale. La terapia consiste nella sostituzione di AT e di una terapia anticoagulante per tutta la vita con antagonisti della vitamina K, anche in pazienti asintomatici. Altra condizione genetica possibilmente responsabile di trombosi massiva potrebbe essere uno stato di portatore eterozigote sia di fattore V di Leiden sia di mutazione del gene MTHFR (metilene tetraidrofolato reductasi).

La diagnosi clinica di trombosi neonatale dipende da sede ed estensione dell'interessamento vascolare; la sintomatologia può essere variabile e va dalla sua totale assenza - con diagnosi a posteriori per insufficienza d'organo (trombosi renale monolaterale, trombosi portale), sino all'exitus improvviso (trombosi intracardiaca polmonare o aortica). Le metodiche di imaging per la diagnosi di trombosi vanno dall'ecografia color-doppler alla venografia, ecocardiografia, scintigrafia polmonare, TC ed RMN. Con riguardo alla diagnosi ematochimica va tenuto conto che nel neonato risultano ridotti rispetto all'adulto i livelli di alcune proteine pro-coagulanti. Tuttavia alcune caratteristiche di dette proteine sono influenzate dall'età gestazionale (più accentuate nei neonati pre-termine) con tendenza ad una graduale normalizzazione dopo la nascita. La piastrinopenia costituisce l'indicatore più sensibile della trombosi coinvolgente il micro e macro-circolo, tanto che la persistenza di ridotti livelli di piastrine e fibrinogeno può far sospettare una trombosi. Sulla base di queste premesse riteniamo utile segnalare un caso di trombosi massiva sistemica neonatale riscontrato al tavolo operatorio.

### **Caso clinico**

Neonato di sesso femminile - nato da genitori non consanguinei (madre diabetica primigravida) a seguito di gravidanza (36 settimane + 3), regolarmente condotta ed esitata in parto eutocico - prematuro del peso di g 2490 con ittero neonatale, cefaloematoma e congiuntivite (indenni venivano descritti alla nascita organi e apparati); liquido amniotico limpido e vernice caseosa regolare, indice di apgar rilevato: 1° minuto 8 e 5° minuto 9. Gli esami di laboratorio evidenziavano bilirubina totale 12.7mg%, ematocrito 56%. La neonata veniva dimessa in terza giornata, in coincidenza della dimissione della madre, con prescrizione di controllo, fissato per il giorno successivo, per valutazione della bilirubina. Nella data stabilita, durante il controllo previsto, veniva riscontrato aumento della bilirubina con valori di BT 16.6 mg%, ht 60%, BT cutanea 18.2 mg%. La neonata veniva, pertanto, ricoverata con diagnosi di iperbilirubinemia. Alla visita veniva riscontrata buona funzionalità cardio-respiratoria; riflessi neonatali presenti e validi; telangectasie palpebrali; nelle prime ore del giorno successivo – durante il ricovero - si verificava la morte improvvisa. Veniva disposto esame autoptico giudiziario al fine di accertare epoca, causa e mezzi della morte, nonché elementi riconducibili ad ipotesi di responsabilità penale in ordine a tale evento. In particolare veniva richiesto al consulente di accertare “se la condotta dei sanitari sia stata sempre corretta, adeguata, tempestiva, ovvero sia suscettibile di censura sul piano professionale dell'ars medica, avuto riguardo alle diagnosi effettuate, agli accertamenti, agli interventi praticati, alle prescrizioni effettuate ed alle cure (anche farmacologiche) somministrate”.

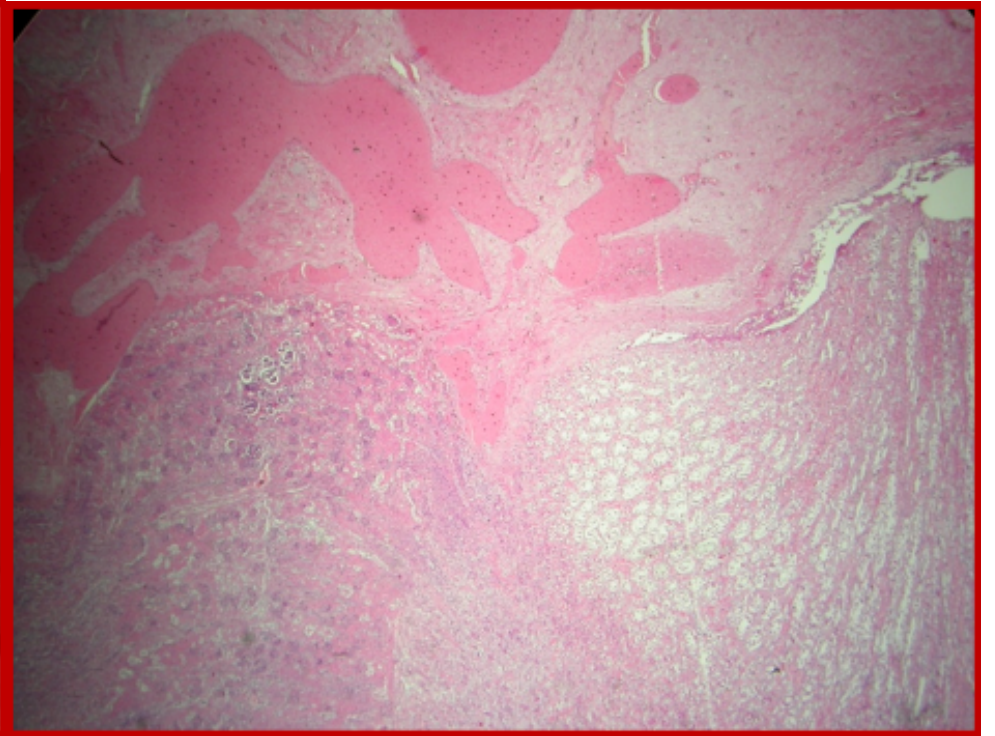
### **Esame necroscopico**

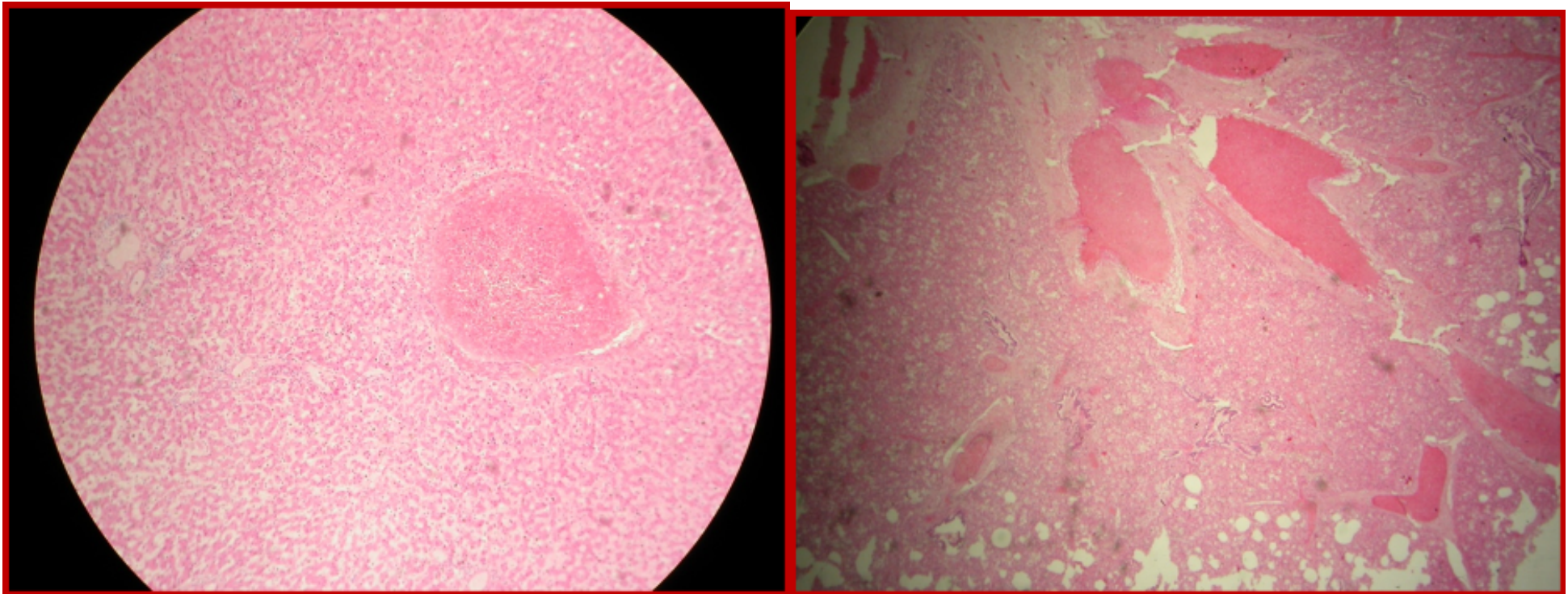
Trattasi di cadavere di normale costituzione, della lunghezza di cm 47, facies regolare con assenza di dismorfie; occhi con rima regolare; impianto regolare delle orecchie; narici regolari con coane pervie; bocca regolare con cianosi marcata alle labbra e presenza di velatura ematica sulla lingua e sul palato; presenza di abbozzo dentale unico superiore. Pannicolo adiposo normo-rappresentato per l'età. Addome di forma e volume regolare con residuo di cordone ombelicale necrotico di cm 3. Regolare numero delle dita delle mani e dei piedi che presentano cianosi ungueale, più evidente alle mani. La valutazione dei parametri antropometrici ha consentito di rilevare: peso grammi 2350, lunghezza CR cm 25, distanza interoculare canti interni cm 1.5, distanza interoculare canti esterni cm 7.5, lunghezza mano cm 5.4, lunghezza piede cm 7, lunghezza arti superiori dx e sin cm 14, lunghezza arti inferiore dx e sin cm 16.5, circonferenza FO cm 30, circonferenza addominale cm 23.5, circonferenza toracica cm 28. Rigidità cadaverica in via di risoluzione; ipostasi discrete, fisse, rosso-violacee, alla nuca, alle superfici posteriori del tronco e degli arti e paradosse al viso ed al collo. Alla sezione cadaverica: presenza di trombi rosso-cruorosi in tutte le camere cardiache (foto 1), alle strutture vascolari dell'ilo polmonare (foto 2) e a livello del tratto iniziale dell'aorta, nonché a livello delle strutture vascolari dell'ilo renale ed ai vasi intraepatici (foto 3). L'indagine istopatologica ha evidenziato la presenza di congestione pluriviscerale, trombosi sistemica, atelectasia polmonare, diffusa area infartuale in sede compatibile con strutture nucleari (foto 4-6).

### **Conclusioni e considerazioni**

L'indagine giudiziaria, completata da esami istologici e laboratoristici/biochimici, ha consentito di accertare che il decesso della neonata era ascrivibile a massiva trombosi sistemica correlabile a meccanismo etiopatogenetico congenito non escludibilmente anche di carattere genetico (per l'approfondimento diagnostico è stata segnalata, ai genitori della neonata - per il tramite dell'ufficio -, l'opportunità di eseguire specifici accertamenti laboratoristici ai quali, allo stato, non risulta che gli stessi si siano sottoposti presso i nostri laboratori). Una ricerca per i disturbi congeniti della coagulazione del sangue dovrebbe essere sistematica nei casi di pregresso evento trombotico familiare, a causa del rischio di recidiva, tenendo conto dei fattori perinatali e di eventuale trombofilia materna. Nel caso in esame il ricorso all'accertamento autoptico giudiziario dimostra, tuttavia, la sussistenza di un crescente pregiudizio dell'utente del sistema sanitario nei confronti della classe medica, trattandosi soprattutto di decesso verificatosi in ospedale. Il ricorso alla comunicazione all'a.G. Per sospetto errore professionale, in special modo quando trattasi di delitti ove è prevista la perseguibilità d'ufficio, sembrerebbe infatti - per diverse motivazioni - la via più facile da percorrere in questi casi. Paradossalmente, talora, il sospetto di errore sanitario sorge - come nel caso trattato - anche quando, a seguito di intervenuto inaspettato decesso, viene correttamente richiesto, dal medico dell'u.O., il riscontro diagnostico.







## Bibliografia

- 1.Price V, massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Semin thromb hemost* 2003;29:557–565.
- 2.Salih ma, abdel-gader ag. Diagnostic approach and management strategy of childhood stroke. *Saudi med J* 2006;27 suppl 1:S4-11.
- 3.Kamat av, d'cruz dp, hunt bj. Managing antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in children. *Haematologica* 2006;91:1674–1680.
- 4.Carpenter j, tsuchida t, lynch jk. Treatment of arterial ischemic stroke in children. *Expert rev neurother* 2007;7:383–392.
- 5.Thornburg cd, dixon n, paulyson-nunez k, ortel t. Thrombophilia screening in asymptomatic children. *Thromb res* 2007; epub ahead of print.
- 6.Hudaoglu o, kurul s, yis u, et al. Basilar artery thrombosis in a child heterozygous for prothrombin gene G20210A mutation. *J child neurol* 2007;22:329–331.
- 7.Veldman a, nold mf, michel-behnke i, male c, chait p, ginsberg js, et al. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis and management. *Vasc. Health risk management*, 2008 apr; 4 (6): 1337-48.
- 8.Bagna r. Le trombosi nel neonato: trombosi sistemica. *Minerva pediatrica* 2009, 61 (6): 621-624.
- 9.Donald I yee, anthony k.C. Chan, suzan wiloliams, neil A. Goldenberg, M.Patricia massicotte, leslie J. Raffini. Varied opinions on thrombolysis for venous thromboembolism in infants and children: findings from a survey of pediatric hematology-oncology specialists. *Pediatr blood cancer* 2009; 53: 960-966
- 10.Cizmecic MN, kanburoglu MK, akelma AZ, donmez A, sonmez FM, polat A, kosehan D, tatli MM. Cerebral sinovenous thrombosis associated with MTHFR A1298C mutation in the newborn: a case report. *J thromb thrombolysis*. 2012 jul 14.
- 11.Olivieri m, bidlingmaier c, schetzeck s, borggräfe i, geisen c, kurnik k. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency. *Hamostaseologie*. 2012;32 suppl 1:S79-82.
- 12.[Wannes s, soua h, ghanmi s, braham h, hassine m, hamza ha, ben hamouda h, sfar mt.](#) Neonatal renal vein thrombosis in a heterozygous carrier of both factor V leiden and the MTHFR gene mutation. *Arch pediatr*. 2012 apr;19 (4):419-21.

www.geneticapediatrica.it trimestrale di divulgazione scientifica dell'Associazione Pediatrica di Immunologia e Genetica  
Legge 7 marzo 2001, n. 62 - Registro della Stampa Tribunale di Messina n. 3/09 - 11 maggio 2009  
*Direttore scientifico* ✉ Carmelo Salpietro - *Direttore responsabile* ✉ Giuseppe Micali - *Segreteria redazione* ✉ Basilia Piraino - Piera Vicchio  
Direzione-Redazione: **UOC Genetica e Immunologia Pediatrica** - AOU Policlinico Messina