

Intervista
Dottoressa Donatella Lasagni

**Membro del Consiglio Direttivo Gruppo Italiano per il Registro
delle Trombosi Infantili (GIRTI ODV)**
Pediatra, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer – Firenze



BAMBINI E TROMBOSI: UNA RELAZIONE PERICOLOSA ANCORA TROPPO SCONOSCIUTA

CON CHE INCIDENZA SI MANIFESTANO LE TROMBOSI INFANTILI? E LE RECIDIVE?

Le trombosi sono degli eventi caratterizzati dalla formazione di coaguli nel sistema venoso o arterioso, responsabili di eventi anche gravi come l'ictus cerebrale o l'embolia polmonare. Questi eventi costituiscono una problematica piuttosto rara in età pediatrica, con un'incidenza di **circa 1 caso/100.000/anno**. Nel bambino ospedalizzato invece il rischio di avere una trombosi venosa è molto più alto: **1 caso/200, con un picco di maggiore incidenza nel neonato e nell'adolescente**. L'incidenza di recidive è intorno al **3% nel neonato e 21% nel bambino** con trombosi venose idiopatiche.

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

Nella popolazione pediatrica la trombosi venosa è sempre la risultante dell'associazione di più fattori di rischio, congeniti (mutazioni genetiche che interessano fattori della coagulazione) o acquisiti. **La presenza di un catetere venoso centrale rappresenta il fattore di rischio maggiore (90% nel neonato, oltre 50% nel bambino)**; la prematurità, le infezioni gravi o alcune malattie croniche possono contribuire all'insorgenza di questa patologia.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

In presenza di un sospetto diagnostico, è necessario avere la conferma con l'esecuzione di **indagini diverse a seconda del distretto interessato**: eco-doppler se la sintomatologia è a livello di un arto o di un organo addominale; risonanza magnetica con metodo di contrasto o angio-TC se i sintomi sono di natura cerebrale o a livello di distretti vascolari profondi. In tutti i casi questi esami mostreranno la presenza del trombo e assenza di flusso venoso a valle.

COME SI CURA?

Nei pazienti con trombosi, è necessario effettuare **rapidamente una terapia anticoagulante che ha lo scopo di evitare l'estensione della trombosi e di ridurre il rischio di embolia polmonare**. La durata della terapia anticoagulante varia da 3 a 6 mesi, in base alla sede e alla estensione del trombo. La somministrazione può essere effettuata con iniezioni sottocute due volte al giorno o con terapia orale, che però necessita di frequenti prelievi del sangue per monitorare il giusto livello di anticoagulazione.

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUALE È LA PROGNOSI?

In alcuni pazienti con molteplici fattori di rischio (immobilità, presenza di catetere venoso centrale, intervento chirurgico ecc..) o con precedenti eventi trombotici deve essere valutata la necessità di instaurare una terapia anticoagulante profilattica. La valutazione deve però sempre tener conto del rapporto rischio-beneficio e del rischio emorragico che la terapia anticoagulante provoca. **Le malattie trombotiche diagnosticate e curate precocemente hanno generalmente una prognosi buona.**

TROMBOSI DA CATETERE: COME SI MANIFESTA E QUALE INCIDENZA?

La trombosi catetere correlata può manifestarsi con **eritema, dolore e edema dell'arto dove è posizionato il catetere; edema del collo e del volto per trombosi della vena cava superiore; distress respiratorio e aritmia** in caso di trombosi atriale.

Le trombosi femorali appaiono in genere più sintomatiche di quelle a livello dei distretti superiori. La trombosi correlata al catetere può manifestarsi anche con il solo **malfunzionamento del catetere**. La sua **incidenza negli ultimi 20 anni è aumentata del 30-70% nei bambini ospedalizzati**.

COME INTERVENIRE E I TEMPI DI GUARIGIONE?

Fondamentale la scelta del tipo di catetere venoso in base alla grandezza e alla sede del vaso che deve essere incannolato, alla durata di permanenza del catetere stesso e al tipo di trattamento a cui il paziente deve essere sottoposto. Per evitare l'insorgenza di trombosi è importante **verificare il regolare funzionamento del catetere** ed effettuare la sua rimozione appena questo non serve più. I tempi di guarigione di una trombosi catetere correlata sono **variabili e dipendono dalla estensione della trombosi e dalla patologia di base del soggetto**.

Intervista

Dottorssa Anna Rosati, MD, PhD.

**Responsabile Intra-SOC Neurofarmacologia Clinica.
Centro Eccellenza Neuroscienze - SOC Neurologia Pediatrica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze.**



CHE COSA SONO LE TROMBOSI INFANTILI? E CON CHE INCIDENZA SI MANIFESTANO? E LE RECIDIVE?

La **trombosi** è un processo che porta alla formazione di un coagulo di sangue, ovvero di un **trombo**, all'interno di un'arteria (trombosi arteriosa) o di una vena (trombosi venosa). In base alla localizzazione del vaso colpito, le trombosi vengono distinte in "sistemiche" e "cerebrali". Quale conseguenza della formazione di una trombosi si ha una riduzione della circolazione sanguigna all'interno del vaso e quindi una minor perfusione (ossigenazione) del tessuto/organo irrorato da quel vaso (ischemia arteriosa e ischemia venosa). **L'incidenza e il rischio di recidiva delle trombosi sono diversi e dipendono dalla causa/malattia sottostante e dai fattori predisponenti (fattori di rischio).**

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

Le cause delle trombosi infantili sono molteplici. Con il termine "coagulopatie", si intendono patologie caratterizzate da un **difetto dei fattori della coagulazione**. Il difetto può essere di tipo sia **quantitativo sia qualitativo** e avere **un'origine congenita o acquisita**. La tendenza a sviluppare trombosi (trombofilia) può essere favorita da condizioni quali la presenza di **catetere arterovenoso, malattie autoimmuni** (sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ad esempio), **cardiopatie** congenite, **neoplasie**, ecc. **Rispetto all'adulto, inoltre, i fattori di rischio sono meno noti, difficilmente riconoscibili e più complessi.**

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUALE È LA PROGNOSI?

La prevenzione degli eventi trombotici è auspicabile in tutti i pazienti con aumentato rischio di sviluppo di trombosi. La prevenzione include **regolari e periodici follow-up** per la patologia di base o la condizione trombofilia predisponente. In alcuni casi è possibile **l'impiego di terapia farmacologica profilattica** mirata che deve essere affidata e gestita da specialisti della coagulazione, trattandosi di patologie altamente specifiche.

IN AMBITO NEUROLOGICO, QUALI SONO LE PRINCIPALI CAUSE E I SINTOMI DI UNA TROMBOSI VENOSA CEREBRALE NEL BAMBINO?

Le cause di una trombosi venosa cerebrale infantile **sono molteplici**. Le manifestazioni cliniche di una trombosi venosa cerebrale infantile sono **aspecifiche**, possono essere **lievi e associarsi ai sintomi della condizione predisponente** come **infezioni e disidratazione, con conseguente ritardo diagnostico**. I sintomi più frequenti sono: **le crisi epilettiche, l'alterazione dello stato di coscienza fino all'encefalopatia, deficit neurologici focali con paralisi dei nervi cranici e/o emiparesi** e segni di ipertensione endocranica quali **cefalea, nausea e vomito**. Le **convulsioni** sono più comunemente osservate **nei neonati** mentre sintomi neurologici focali, **segni di ipertensione endocranica e irritabilità sono più comuni nei lattanti più grandi e nei bambini.**

CON QUALE FREQUENZA SI MANIFESTA?

Più del 40% delle trombosi venose cerebrali infantili si verifica **nel periodo neonatale**, con un'incidenza di 2,6 per 100.000 bambini all'anno. L'incidenza **in età infantile** varia tra 0,4 e 0,7 per 100.000 bambini all'anno. Queste cifre sono probabilmente una sottostima della vera incidenza, soprattutto in relazione alla possibilità di forme paucisintomatiche e asintomatiche, in particolar modo in epoca neonatale.

QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO CORRELATI?

Così come per gli adulti, l'eziologia della trombosi venosa cerebrale nei neonati, nei lattanti e nei bambini è **spesso multifattoriale**, con una comorbidità predisponente identificata fino al 95% dei casi. Le cause più comuni sono: la **disidratazione**, le **infezioni della testa** e del collo ed in particolare le otiti, le mastoidi e le sinusiti, le meningiti, le infezioni **delle vie respiratorie**, i **traumi cranici** e **gli interventi neurochirurgici**, la presenza di **shunt ventricolo-peritoneale**, la carenza di ferro e malattie ematologiche quali con **anemia**, l'anemia falciforme, la talassemia, l'anemia emolitica autoimmune e l'emoglobinuria parossistica notturna, **le malattie autoimmuni** quali il Morbo di Behcet, il LES e la sindrome anticorpi anti-fosfolipidi, le **malattie croniche intestinali**, **la tireotossicosi**, **le leucemie e linfomi**, **i tumori primitivi cerebrali**, **le malattie cardiache e renali** (sindrome nefrotica e sindrome emolitico-uremica), i farmaci quali i **corticosteroidi**, le **cromosomopatie** quali la sindrome di Down e l'**omocistinuria**.

QUALI SONO LE MALATTIE CEREBROVASCOLARI

Le malattie cerebrovascolari **possono essere distinte in arteriose e venose, ischemiche e emorragiche**.

Tra le **malattie cerebrovascolari** causa di stroke ischemico, le arteriopatie rappresentano la condizione più frequente. Le arteriopatie riconoscono eziologie differenti: infettive, post-infettive, malformative, dissecazione di un vaso intracranico o extracranico, anemia falciforme. Le cardiomiopatie possono, inoltre, causare un'ischemia cerebrale mediante meccanismo cardioembolica. **La modalità d'esordio dei sintomi e i rischi di recidiva differiscono tra forme di malattia cerebrovascolare di natura arteriopatica e cardioembolica**. Spesso più fattori di rischio per trombofilia sono identificati nei pazienti con malattia cerebrovascolare ischemica. **Dal 25 al 30% dei casi di ischemia cerebrale arteriosa la causa sottostante non è nota (stroke criptogenetico)**.

Intervista

Dottoressa Margherita Nosadini

Neurologa Pediatra, AZIENDA Ospedale Università di Padova



QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

Le cause delle malattie trombotiche in pediatria **variano a seconda del distretto interessato** (cerebrali o sistemiche), ma in generale i fattori che possono facilitare l'insorgenza di una trombosi includono infezioni, malattie infiammatorie, oncologiche, malattie della coagulazione del sangue, alcuni medicinali, sovrappeso, sedentarietà, immobilizzazione. Altre cause che interessano in genere gli adulti sono meno rappresentate in pediatria (fumo, utilizzo di contraccettivi orali, gravidanza, ipertensione e ipercolesterolemia).

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUALE È LA PROGNOSI?

La prevenzione delle trombosi **inizia da uno stile di vita attivo e un'alimentazione sana**, due elementi alla base di molti aspetti della nostra salute.

In alcune situazioni specifiche che si riconosce essere associate a rischio di trombosi, ad esempio in corso di immobilizzazione per una frattura ossea, si possono mettere in atto delle misure preventive quali delle **calze compressive per prevenire trombosi agli arti inferiori e terapia antitrombotica preventiva a basse dosi**.

La prognosi delle trombosi infantili varia a seconda del distretto interessato, ma in generale si tratta di condizioni che, **se non riconosciute e trattate adeguatamente, possono condurre a esiti permanenti e in alcuni casi anche a decesso**.

QUALI SONO I SINTOMI DELLE MALATTIE CEREBROVASCOLARI NEI BAMBINI?

Le trombosi cerebrali nel bambino si distinguono in trombosi arteriose e venose. Le trombosi cerebrali **arteriose** in genere causano **infarto ischemico cerebrale**, anche chiamato **stroke ischemico**, che in età pediatrica si può manifestare con sintomi ad insorgenza acuta quali emiparesi (difficoltà a muovere una parte del corpo) o asimmetria facciale, difficoltà del linguaggio, cefalea, crisi epilettiche, confusione, cefalea, instabilità della marcia, disturbi visivi.

Le trombosi **venose**, anche chiamate trombosi dei seni venosi cerebrali in genere causano **ipertensione endocranica**, ovvero aumento della **pressione cerebrale**, e possono associarsi a **infarto venoso cerebrale**. L'ipertensione cerebrale si manifesta in genere con cefalea, vomito, disturbi visivi.

QUALI SONO LE CAUSE DI UNA TROMBOSI VENOSA CEREBRALE NEL BAMBINO?

Le cause e i fattori di rischio delle trombosi cerebrali sono situazioni che predispongono alla formazione di un coagulo (trombo) all'interno dei vasi cerebrali. Le principali cause di trombosi cerebrale arteriosa nel bambino includono **malattie dei vasi** (arteriopatie), **cardiopatie** (ad esempio, malformazioni congenite del cuore), **traumi**, stati di **ipercoagulabilità** (malattie oncologiche, malattie infiammatorie), malattie **ematologiche** (disordini della coagulazione, anemia falciforme), malattie **genetiche**. Le principali **cause di trombosi cerebrale venosa** nel bambino includono: **infezioni testa/collo** (ad esempio, otomastoidite) e altre **infezioni**, **disidratazione**, malattie **oncologiche**, **cardiopatie**, **sindrome nefrosica**, **malattie autoimmuni infiammatorie sistemiche**, **trauma cranico**, **malattie ematologiche** (disordini della coagulazione, anemia falciforme).

CON QUALE FREQUENZA SI MANIFESTA?

L'incidenza dell'infarto cerebrale arterioso, con cui in genere si manifesta la trombosi cerebrale **arteriosa pediatrica**, è di **circa 0.6-7.9/100,000 bambini all'anno**, mentre l'incidenza della trombosi **cerebrale venosa** è di **0.22-1.57/100,000 bambini all'anno**.

Intervista

Professoressa Paola Giordano

Professore Ordinario di Pediatria presso l'Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari – Direttore dell'Unità Operativa di Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" presso l'AOUC Policlinico-Giovanni XXIII di Bari



Dottor Giuseppe Lassandro

Dirigente Medico Esperto in Emostasi Pediatrica Unità Operativa di Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" presso l'AOUC Policlinico-Giovanni XXIII di Bari



CON QUALE INCIDENZA SI MANIFESTANO LE RECIDIVE DI TROMBOSI NEI BAMBINI?

L'incidenza dell'evento trombotico in età infantile rispetto all'epoca adulta è molto ridotta sebbene il neonato e l'adolescente siano le categorie con il maggior rischio. Il tasso di mortalità è basso, si aggira tra l'1.5 ed il 2%, ma la morbilità è elevata. Le recidive possono presentarsi allorquando vi è una predisposizione genetica (la cosiddetta trombofilia).

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

La maggior parte delle trombosi in età infantile prevede una sottostante misconosciuta causa medica: trattamenti interventistici, infezioni, tumori, terapie ormonali o steroidee, infiammazioni sistemiche, anomalie anatomiche... e da non sottovalutare le alterazioni ormonali o l'obesità.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

La diagnosi prevede una buona anamnesi, un accurato esame obiettivo ed utilizzo consapevole di esami di laboratorio o strumentali.

COME SI CURA?

La terapia medica prevede l'utilizzo di farmaci anticoagulanti: dalla classica e sempre valida eparina (molto sicura ed efficace in età pediatrica) alle terapie orali di vecchia (agenti dicumarolici) e nuova generazione (i cosiddetti NOAC dall'inglese Non-vitamin K oral anticoagulant).

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUAL È LA PROGNOSI?

La prevenzione degli eventi trombotici infantili prevede un corretto stile di vita del soggetto (movimento fisico, dieta sana, idratazione) ma anche una buona cultura del medico sull'argomento (riducendo le procedure interventistiche a rischio, sapendo utilizzare al meglio le terapie e conoscendo le complicità di alcune patologie pediatriche).

ONCOLOGIA PEDIATRICA E TROMBOSI: RISPETTO ALLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE QUALE È IL RISCHIO DI EPISODIO TROMBOTICO?

Le patologie oncologiche aumentano il rischio di evento trombotico perché alcune neoplasie meccanicamente comprimono i vasi, altre rilasciano sostanze chimiche pro-trombotiche oppure i chemioterapici stessi sono pro trombotici e poi non dobbiamo dimenticare l'immobilizzazione, l'uso di cateteri venosi centrali e le procedure chirurgiche.

QUALI SONO GLI ORGANI MAGGIORMENTE COLPITI?

Sicuramente per quanto sopra esposto i vasi venosi degli arti inferiori (nell'immobilizzazione) degli arti superiori (per l'uso dei cateteri) e cerebrali (per le terapie).

Intervista

Dottorssa Laura Ilardi

**Neonatologa S.C. Neonatologia e Terapia Intensiva
Neonatale ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda,
Milano e**

**Membro del Consiglio Direttivo Gruppo Italiano per il
Registro delle Trombosi Infantili (GIRTI ODV)**



Dottorssa Ester Capecchi e Dottorssa Roberta Restelli
**Neonatologa S.C. Neonatologia e Terapia Intensiva
Neonatale ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda,
Milano**



CON CHE INCIDENZA SI MANIFESTANO LE TROMBOSI INFANTILI? E LE RECIDIVE?

L'incidenza in età pediatrica è circa 0.07/10000 e in particolare l'incidenza degli stroke sembra essere di circa 1-2/100000/anno con una ricorrenza del 6-35%. L'incidenza delle trombosi nel neonato è invece di 24 su 10.000 ricoverati e lo stroke perinatale interessa 1/1600-3000 nati.

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA/NEONATOLOGIA?

Le cause di trombosi neonatali sono molteplici, alcune delle quali posso avere origine in epoca prenatale. Le probabilità di **un evento tromboembolico in età neonatale aumentano quando si determina la concomitanza di più fattori, che possono essere ereditari o acquisiti.**

Tra i **fattori ereditari** si distinguono i difetti di alcuni fattori della coagulazione, alcuni dei quali pro-coagulanti e altri anti-coagulanti. Tra i **fattori acquisiti**, alcuni sono dovuti a **condizioni materne presenti in gravidanza** (come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi o il diabete materno), altri a **condizioni patologiche del periodo perinatale** che includono la trasfusione fetto-fetale, l'asfissia perinatale, la policitemia, la disidratazione e altre condizioni tipiche delle prime ore di vita. **Certamente il fattore acquisito più frequente è la presenza di un catetere vascolare.**

COME SI CURA?

La terapia mirata della trombosi neonatale include la terapia trombolitica, la terapia anticoagulante, la terapia antiaggregante e il trattamento chirurgico nei casi in cui è indicato, senza considerare la necessaria terapia di supporto, specie nei pazienti più critici.

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUALE È LA PROGNOSI?

Non è possibile prevenire un evento trombotico ma **si può ridurre il rischio che l'evento si verifichi**, quando si conoscono le condizioni favorevoli, per esempio di fronte a condizioni genetiche ereditarie o condizioni cliniche tipicamente associate a trombosi come la presenza di un catetere vascolare.

La prognosi dell'evento trombotico dipende dalla sede della trombosi (cerebrale o sistemica), dalle dimensioni del vaso occluso e dal danno che i tessuti hanno al momento della diagnosi.

C'È UNA CORRELAZIONE TRA GENETICA E TROMBOSI NEI BAMBINI?

Certamente la genetica può influenzare la predisposizione alla trombosi. Esistono infatti **difetti ereditari dei fattori pro-coagulanti** (es: fattore V Leiden, iperomocisteinemia, la mutazione dell'MTHFR, alterazioni quantitative dei fattori II, VIII, IX e XII) ed anche di **fattori anticoagulanti** (es: deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina, deficit di cofattore eparinico II). Ma sono state identificate anche **diverse alterazioni geniche ereditarie che si manifestano con stroke ischemici arteriosi ricorrenti**.

COME VIENE EFFETTUATA LA DIAGNOSI DI TROMBOSI IN UN NEONATO?

Se la presentazione clinica fa sospettare una trombosi, la **diagnosi strumentale** viene posta mediante visualizzazione del trombo attraverso diverse tecniche in base alla sede anatomica da studiare: ecografia color-doppler, ecocardiografia, angio-tomografia computerizzata, angio-risonanza magnetica nucleare. Il *"gold standard"* è l'**angiografia**, meno impiegata in epoca neonatale per i maggiori rischi a cui espone rispetto alle altre epoche della vita ma, talvolta, necessaria quando il sospetto è forte e l'eco-color-doppler non risolve il dubbio.

A questi vengono associati **esami ematici di primo livello** per lo studio della coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero, attività dell'antitrombina, attività di proteina C ed S) e la **conta delle piastrine** che può essere fatto con un emocromo di routine. **Indagini più specifiche della coagulazione non sempre sono conclusive in epoca neonatale, ma devono essere ripetute in epoche successive della vita per confermare il risultato.**

QUALI CURE E RISCHI SONO CORRELATI AD UN EVENTO TROMBOTICO?

A causa dell'alto rischio di emorragia, la **terapia trombolitica** (urokinasi, rt-PA) è indicata quando è a rischio un arto, un organo o la vita stessa del neonato e la decisione di **intraprendere questa terapia deve essere presa tempestivamente, da un team multidisciplinare.**

In molti casi si sceglie la **terapia anticoagulante** (quella con eparina, per intenderci), i cui rischi sono l'emorragia, pur con incidenza inferiore rispetto alla terapia trombolitica, e la trombocitopenia indotta da eparina (HIT).

In caso di sanguinamento indotto dalla terapia eparinica esiste un antidoto: la protamina. La HIT, invece, è una complicanza su base autoimmunitaria che si manifesta dopo circa 5-15 giorni di terapia e che determina una riduzione della conta piastrinica le cui conseguenze possono essere anche gravi. La sua incidenza è stimata circa del 2.3% in epoca pediatrica ma non è nota in epoca neonatale.

QUANTO UN EVENTO TROMBOTICO PUÒ INCIDERE SULLO STATO DI SALUTE FUTURO?

La prognosi a lungo termine è determinata dall'entità del danno residuo dopo la risoluzione dell'evento trombotico. **Se l'evento ha coinvolto gli arti**, questo può avere determinato danni fino a rendere necessaria l'amputazione di quell'arto; l'asportazione della porzione necrotica sarà più o meno distruttiva e invalidante in relazione all'estensione del trombo e al tempo impiegato a ripristinare la vascolarizzazione dell'arto.

I trombi del letto vascolare cerebrale possono determinare un danno della corteccia cerebrale così come della sostanza bianca e la disabilità residua sarà correlata alla sede e all'estensione del territorio ischemico.

Le trombosi sistemiche possono interessare tutti gli organi, se pur con diversa frequenza dei vari distretti, e le conseguenze sono legate alla funzionalità d'organo residua.

In ultimo, non va dimenticata la **sindrome post-trombotica** (PTS), una grave complicanza a lungo termine della tromboembolia venosa, descritta in bambini che hanno presentato un evento trombotico venoso in epoca neonatale; questa complicanza è causata dalla insufficienza delle valvole delle vene perforanti che si manifesta con edema, porpora, dermatite eczematosa, prurito, ulcere e/o cellulite.

LA PREDISPOSIZIONE TROMBOFILICA DI UNO DEI GENITORI QUANTO INCIDE IN UN EVENTO TROMBOTICO NEL BAMBINO E/O NEL NEONATO? IN QUESTO CASO COME SI PUÒ PROTEGGERE UN NEONATO O UN BAMBINO PER PREVENIRE UNA TROMBOSI?

Certamente l'ereditarietà genetica della trombofilia influenza il rischio di una trombosi in età infantile, ma non è

possibile stabilire esattamente la percentuale di rischio né può essere considerato come fattore di rischio isolato. Nel momento in cui è nota una predisposizione genetica, si può cercare di agire per ridurre eventuali circostanze che potrebbero contribuire a favorire la genesi di una trombosi: per esempio si può mantenere una buona idratazione o evitare, quando possibile, il posizionamento di catetere vascolari.

Intervista

Dottorssa Paola Saracco
MD, PhD, Responsabile Ematologia Pediatrica
Ospedale Infantile Regina Margherita, Azienda Ospedale
Università Città della Salute e della Scienza, Torino



Le trombosi infantili costituiscono una problematica piuttosto rara in età pediatrica, con un'incidenza di circa **1 caso su 100.000 all'anno nei pazienti di età < 14 anni**. Se si considera la sola popolazione di bambini ospedalizzati, invece, l'incidenza è di circa 1 su 200. Il dato di incidenza di eventi trombotici secondari ad ospedalizzazione è più che decuplicato negli ultimi vent'anni, come conseguenza **dell'avanzamento delle tecniche rianimatorie e chirurgiche** e del globale aumento dell'aspettativa di vita di bambini affetti da patologie croniche.

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

Un evento trombotico è sempre la **risultante dell'associazione di più fattori di rischio**.

La presenza di un **catetere venoso centrale rappresenta il singolo fattore più rilevante** (il 60 -75% dei casi di trombosi < 18 anni sono catetere-associati), l'inserimento di un catetere venoso centrale determina anomalie quali: danno endoteliale locale; alterazione del flusso sanguigno (rallentamento per parziale ostruzione vascolare, turbolenza per infusione locale di farmaci); attivazione della cascata coagulativa mediante la via "del contatto" da parte della superficie del catetere. Infine, **considerando il contesto in cui si rende necessario il posizionamento di un catetere venoso centrale** (instabilità emodinamica in bambino con patologia critica, infusione continua di antibiotici per patologia infettiva sistemica, infusione di chemioterapia per patologia oncologica), **è evidente che il bambino che richieda un catetere venoso centrale presenterà di base un aumentato rischio trombotico, moltiplicativo rispetto al catetere venoso centrale stesso**.

Un'anamnesi positiva per eventi trombotici venosi o arteriosi in età giovanile (< 50 anni) o di **poliabortività in familiari di primo grado** costituisce un **fattore di rischio significativo e indipendente** rispetto al riscontro di uno dei fattori trombofilici ereditari (mutazione del fattore V tipo Leiden, mutazione 20210 del fattore II, deficit di proteina C, di proteina S o di antitrombina III). Inoltre, esistono **numerose patologie genetiche/ereditarie che si associano di per sé a un incrementato rischio trombotico** (ad esempio, l'anemia falciforme, la sindrome nefrosica, l'omocistinuria) e alcune anomalie congenite che costituiscono l'equivalente di una trombofilia anatomica (ad esempio, l'agenesia della vena cava inferiore; la sindrome di May-Thurner con compressione di una o entrambe le vene iliache; la sindrome dello stretto toracico superiore con compressione della vena succlavia).

È SEMPRE NECESSARIO ESEGUIRE UNO SCREENING TOMBOFILICO?

Lo screening tombofilico prevede l'esecuzione di: ricerca di mutazione V Leiden e 20210 del fattore II; dosaggio di proteina C (saggio criogenico), dosaggio di proteina S libera, dosaggio dell'attività dell'antitrombina III; dosaggio dell'omocisteina. **Generalmente si cerca di limitare la richiesta dello screening tombofilico alle situazioni in cui sia presente una familiarità per eventi trombotici o in caso di trombosi in sedi atipiche** (eventi cerebrali, viscerali) oppure non chiaramente provocate oppure sproporzionate rispetto agli apparenti fattori di rischio.

L'utilità di eseguire uno screening tombofilico risiede nell'opportunità di modulare gli eventuali interventi di profilassi

sulla scorta della “severità” della trombofilia riscontrata (riscontrare un V Leiden in eterozigosi ha, ad esempio, un peso molto inferiore rispetto a un deficit di ATIII o di un V Leiden in omozigosi), sia per il soggetto indice sia, soprattutto, per i suoi familiari di primo grado (in particolare i soggetti di sesso femminile in età fertile, che possono incorrere in situazioni ad elevato rischio trombotico, quali l’utilizzo di estroprogestinici o la gravidanza).

QUALI SONO LE INDICAZIONI ALLA TROMBOPROFILASSI IN ETÀ PEDIATRICA?

Tra le poche indicazioni assolute alla tromboprofilassi vi è l’anamnesi personale di evento trombotico (tromboprofilassi secondaria); in particolare, è stata **dimostrata l’utilità della profilassi con eparina nella prevenzione di ricorrenza di trombosi catetere-correlata, nel soggetto che già abbia avuto in precedenza una trombosi da catetere.**

L’unica indicazione certa alla profilassi primaria (ovvero, da eseguire in soggetto che non abbia una storia di pregressa trombosi) **è invece rappresentata dalla cardiopatia congenita o acquisita.**

Anche qualora lo screening evidenzi una trombofilia genetica maggiore ad elevato rischio trombotico secondo le attuali indicazioni delle più accreditate società scientifiche, **non è sempre necessario eseguire profilassi primaria anticoagulante, ma solo in caso di condizioni di rischio quali immobilizzazione prolungata, ospedalizzazione, e/o intervento chirurgico, gravidanza** (sia antepartum che postpartum) ; **inoltre è importante fornire indicazioni relative a corretti stili di vita** (alimentazione ricca in frutta e verdura, adeguata attività fisica aerobia, astensione dal fumo, idratazione abbondante) e si raccomanda di **evitare farmaci estroprogestinici** (rischio di sviluppare evento trombotico stimato: 35-70%).

INFEZIONI (da COVID) E TROMBOSI È UNA RELAZIONE PERICOLOSA?

QUANTO UNA INFEZIONE PUO’ CONTRIBUIRE ALL’INSORGERE DI UN EVENTO TROMBOTICO?

L’infezione da COVID-19 si associa a una marcata attivazione coagulativa e anche nel bambino può determinare una incidenza aumentata di trombosi venosa in particolare in caso di sindrome multisistemica infiammatoria (MIS-C).

Le recenti raccomandazioni pediatriche diffuse **dall’International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)** pongono l’attenzione ai fattori di rischio protrombotici aggiuntivi per dirimere l’attuazione della profilassi anticoagulante; inoltre nello stesso documento si asserisce che **l’aumento del D-Dimero oltre 5 volte la soglia superiore del normale costituisce l’indicatore principale per avviare la profilassi antitrombotica.** Negli USA è in corso a partire da giugno 2020 uno studio multicentrico di fase 2 sulla sicurezza, dosaggio ed efficacia preliminare della tromboprofilassi con enoxaparina nei bambini ospedalizzati con malattia COVID-19 correlata (inclusa MIS-C).

Nei Centri Italiani sono stati redatti protocolli istituzionali basati sulle evidenze man mano emergenti della letteratura e sulla pratica clinica interna di expertise della gestione della trombosi in età pediatrica.

Nell’ambito del GDS di Emostasi Neonatale e Pediatrica Siset AIEOP è emersa la proposta di redigere un position paper con modalità “consensus tra esperti”, allargato alle principali competenze specialistiche coinvolte nella gestione dei pazienti pediatrici ospedalizzati per patologia COVID-19 correlata.

Intervista

Dottor Matteo Luciani
Responsabile Centro Emostasi e Trombosi Dipartimento di
Oncoematologia
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



CHE COSA SONO LE TROMBOSI INFANTILI E CON CHE INCIDENZA SI MANIFESTANO?

Le malattie trombotiche possono dipendere da difetti della coagulazione del sangue, congeniti o acquisiti. I fenomeni tromboembolici in pediatria sono eventi rari ma quando si verificano possono rappresentare una seria emergenza e/o provocare gravi sequele. Nonostante **le malattie trombotiche siano un evento raro tra i bambini (1 caso per 100.000 ogni anno nella popolazione pediatrica e un caso ogni 200 bambini ospedalizzati), negli ultimi 20 anni il numero di casi è aumentato notevolmente.** Probabilmente anche a causa dell'aumento della sopravvivenza dei bambini con malattie croniche grazie al miglioramento delle cure, alla maggiore capacità diagnostica e al crescente utilizzo dei cateteri venosi.

QUALI SONO LE CAUSE DELLE MALATTIE TROMBOTICHE IN PEDIATRIA?

Le condizioni che possono causare le malattie trombotiche **sono congenite o acquisite.** La tendenza a sviluppare trombosi (trombofilia) può essere dovuta a una carenza qualitativa o quantitativa di una o più delle proteine che normalmente nel nostro organismo hanno attività anticoagulante (ATIII, proteina C ed S anticoagulanti) aumento dei fattori procoagulanti, mutazioni genetiche. Uno dei principali fattori di rischio acquisiti per lo sviluppo di una trombosi è la **presenza di un catetere venoso centrale.**

COME SI FA LA DIAGNOSI?

Il sospetto clinico di trombosi deve essere confermato mediante indagini radiologiche/ ecografiche/ angio Tc/angioRm. utile anche l'esecuzione degli esami di coagulazione e lo studio della diatesi, predisposizione della trombofilia.

COME SI CURA?

Il trattamento **dipende dal tipo e grado di trombosi**, dalla sede interessata, dalle caratteristiche e condizioni cliniche del paziente:

1. trombolisi
2. terapia anticoagulante sottocute con eparina a basso peso molecolare
3. terapia eparinica endovena con eparina non frazionata
4. terapia antiaggregante
5. terapia anticoagulante orale con dicumarolici
6. Anticoagulanti orali diretti (DOACs)

È POSSIBILE PREVENIRE GLI EVENTI TROMBOTICI INFANTILI E QUALE È LA PROGNOSI?

Nel caso di un soggetto con diatesi trombofilia acquisita o congenita o con anamnesi personale e/o familiare di trombosi venosa è **consigliabile valutare in caso di eventi a rischio trombotico** (ad esempio allettamento, immobilizzazione, terapia estroprogestinica, viaggi aerei prolungati, stati infiammatori ecc) **l'uso di una profilassi/terapia anticoagulante/antiaggregante**. La terapia deve essere proseguita fino al raggiungimento di una ricanalizzazione del vaso interessato. Purtroppo, non sempre si riesce a raggiungere questo risultato. In alcuni casi si può verificare **l'insorgenza della sindrome post trombotica**.

INFEZIONI (COVID) E TROMBOSI È UNA RELAZIONE PERICOLOSA?

Nell'infezione da SARS- Covid - 2 è stato dimostrato che oltre all'infezione respiratoria si verifica una risposta infiammatoria sistemica con **effetto procoagulante che può produrre tromboembolismo venoso**.

QUANTO UNA INFEZIONE PUÒ CONTRIBUIRE ALL'INSORGERE DI UN EVENTO TROMBOTICO?

Molto. Si sa che negli stati infiammatori si verifica uno stato di ipercoagulabilità del sangue.

INFIAMMAZIONE E TROMBOSI: UNA LA RELAZIONE PERICOLOSA?

In alcune patologie ematologiche il rischio di trombosi è aumentato. Un esempio è la fase della chemioterapia di induzione di una leucemia acuta in cui l'uso degli steroidi e dell'asparaginasi, la presenza di discoagulopatia, il deficit di ATIII, e la presenza di catetere venoso centrale possono concorrere all'insorgenza di una complicanza trombotica.

Intervista

Dottor Matteo Martinato

Assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni "Giuseppe Parenti" dell'Università di Firenze

Ricercatore frequentatore post dottorato presso l'Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Padova.



ASPETTO INFORMATICO DEL REGISTRO

COME SI STRUTTURA IL REGISTRO E COME ACCEDERE?

Il registro si struttura con una duplice interfaccia utente, entrambe protette da username e password con credenziali personali per ogni utente registrato. Una interfaccia consiste in una **piattaforma web based** dove gli utenti non registrati possono registrarsi per richiedere le credenziali necessarie a partecipare al registro. In questa piattaforma sono anche presenti, in **un'area ad accesso pubblico**, informazioni utili sulla struttura del registro, istruzioni di funzionamento dello stesso, composizione dei comitati che gestiscono il registro ed altre informazioni. **In un'area ad accesso ristretto è invece possibile, solo per gli utenti registrati, inserire i dati identificativi dei casi arruolati nel registro** per il processo di pseudonimizzazione come previsto dalla vigente normativa. La seconda interfaccia consiste in una **piattaforma web based separata** dalla prima nella quale gli utenti registrati possono inserire nel registro i **dati clinici dei casi arruolati**.

QUALI OBIETTIVI DI SVILUPPO HA IL RITI DA UN PUNTO DI VISTA INFORMATICO?

Da un punto di vista informatico, il registro si sta dotando di una nuova interfaccia che andrà a sostituire la piattaforma web based di ingresso nel registro, rinnovata nella grafica. Sarà dotata di nuove **funzionalità di reportistica dei dati inseriti nel registro, con un livello di sicurezza incrementato**, inclusa l'autenticazione a due fattori, con ulteriore materiale a disposizione dei visitatori, inclusi gli eventi di formazione programmati e le registrazioni degli eventi trascorsi. Anche la piattaforma di inserimento dei dati nel registro sta subendo invisibili, ma importanti, modifiche finalizzate all'incremento del **livello di sicurezza dei dati**.

NUMERI DEL REGISTRO:

1. **Numero dei medici iscritti: oltre cento**
2. **Numero dei casi inseriti: 945 trombosi, 885 pazienti**
3. **Incidenza per sesso: 57% pazienti maschi e 43% pazienti femmine**
4. **Patologia più diffusa in relazione ai casi raccolti: di 945 eventi trombotici circa 2/3 (65%) sono Trombosi cerebrali e 1/3 sono casi di Trombosi sistemiche (35%).**