



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

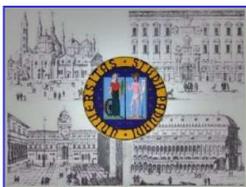
TROMBOEMBOLISMO IN GRAVIDANZA E PUERPERIO

Dott.ssa Giovanna Ferrarese



ANAMNESI CLINICA

- **Anamnesi familiare:** madre ipertesa, tromboflebiti AAll, ipercolesterolemia, padre deceduto per IMA a 58 aa
- **PARA 1001:** 1 PS nel 2006, gravidanza parto e puerperio riferiti fisiologici
- **Anamnesi fisiologica:** nega fumo, mai E/P, peso: 75 kg, altezza 1,75 m
- **Anamnesi patologica remota:** ndp
- **Gravidanza normodecorsa** fino a metà agosto 2009.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA:

- Episodio di **gonfiore** al piede sinistro, ecodoppler negativo (metà agosto)

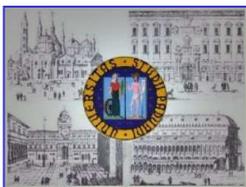
-In data 25.08.2009 **dolore** al piede sinistro per cui la pz si reca al PS di Ospedale di Piove di Sacco, da cui viene dimessa il 26.08 con diagnosi di **tumefazione AAll sx in pz con segni di recente TVP.**

Esegue: **Ecodoppler AAll**: la vena femorale comune di sinistra presenta lume solo parzialmente comprimibile in quanto le pareti appaiono concentricamente ispessite e ipoecogene come da pregressa TVP. Pervie le restanti vene arto in sinistro e la vena iliaca esterna di sinistra.

Consulenza chirurgica si consiglia terapia con seleparina 0.6 1 fl x2 s.c. e calze elastiche.

-in data 27.08 c/o la Ginecologa Curante **episodio sincopale**, non dispnea, che la invia al nostro PS.

La pz non ha eseguito tp di sua iniziativa.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

PRIMO RICOVERO

In data 27.08.2009 ricovero per **trombosi venosa profonda** in gravida alla 32+4 s.g..

All'obbiettività: art inf sx edematoso (volume doppio rispetto al controlaterale), non segni di flogosi, assenza polso femorale.

Si intraprende **terapia** con Fragmin 5000 UI x 2, aspirinetta 1 cp/die, Augmentin 1 gx2/die, riposo a letto e monitoraggio quotidiano coagulazione

-**Esami ematochimici**: Hb 108, D-dimero 1944ug/L, PCR 42.6

-**ECG** del 27.08:ritmo sinusale normale, frequenza 76 bpm

-**Consulenza pneumologica**: Obiettività toracica nei limiti di norma, si consiglia terapia anticoagulante, impacchi caldo-umidi, calze elastiche, EGA

-**EGA**: pH 7.46, pCO2 26.8, pO2 102.7

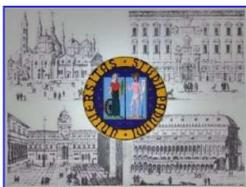


Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

PRIMO RICOVERO

-Consulenza angiologica telefonica 28.10.2009: si consiglia terapia con Clexane 7000 u x2/die (tp in atto insufficiente), monitoraggio piastrinico in 3 e 8 gg (non esecuzione coagulazione quotidiana), esecuzione test genetico per mutazione fattore V Leiden e variante protrombinica (negativi)(non screening coagulativo completo).

-Esami 31.08.2009: PCR 127 (GB negativi) in aumento, si intraprende tp con rocefin, pz apiretica.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

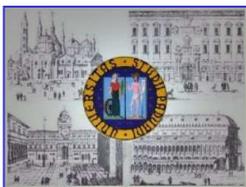
PRIMO RICOVERO

-Consulenza angiologica ed ecodoppler AAll

02.09.2009: paziente con trombosi femorale comune sinistra, femorale superficiale sinistra e poplitea sinistra. Incomprimibilità di 13 mm a livello di femorale comune sinistra e di 6.7 mm a livello della vena poplitea sinistra.

-Mantenere tp con Clexane 7000 x2/die fino al parto e successivamente embriacare con Coumadin, uso di calze elastocompressive 20-30 mmHg ed ecodoppler AAll primi di ottobre.

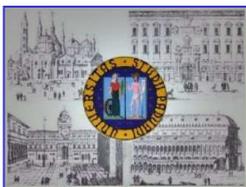
-Dimissione in data 03.09 in tp con Clexane e Aspirinetta 1cp/die alternata a ½ cp/die.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

-**Ecodoppler 06.10.2009**: trombosi venosa AAll sx ridotta rispetto al controllo precedente: esiti della pregressa trombosi con spessore massimo del trombo 9.1 mm a livello della femorale comune, la trombosi si estende in tutta la vena femorale comune ed in vena iliaca esterna, la vena femorale superficiale, poplitea e sottopoplitea comprimibili.

-Si sospende **aspirinetta** in data 06.10.2009.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

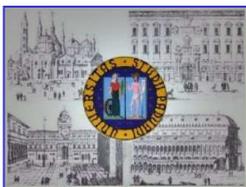
SECONDO RICOVERO

-Ricovero programmato in data 08.10.2009 per accertamenti in gravida alla 38+2 s.g.

-Programmato **TC** in data 12.10.2009

-**Consulenza angiologica** del 12.10.2009. pz correttamente coagulata con Clexane alle dosi terapeutiche, la gravidanza sta procedendo normalmente e il trombo è stabilizzato, allo stato attuale non ci sono indicazioni ad espletamento del parto mediante taglio cesareo

-Dimissione in data 12.10.2009: in tp con Clexane 7000 x2/die, si consiglia sospensione della tp anticoagulante alla comparsa di contrazioni uterine



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

TERZO RICOVERO

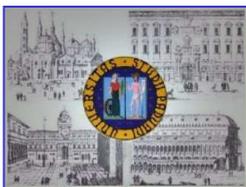
-Ricovero in data 21.10.2009 per **prodromi di travaglio di parto in gravida a 40+2 s.g.** Eseguita Rexi al momento del ricovero h 9.50 (non eseguito Clexane), inizia infusione di Syntocinon.

-Ore 18.00 assistenza a **parto pilotato** ed episiorrafia.

-Nascita neonato di sesso maschile peso 3305, lunghezza 49 cm.
APGAR 9-10.

-Ripresa tp con **Clexane** dopo 4 h dall'espletamento del parto, dal 22.10 inizia embricazione con **Coumadin** 1cp/die

-In data 26.10 INR 1.1, si aumenta tp Coumadin a 1cp+1/2



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Caso Clinico

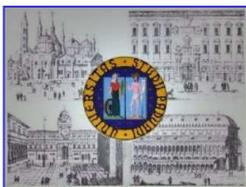
TERZO RICOVERO

-Dimissione in data 26.10 con il seguente schema terapeutico:

Clexane 7000 x 2/die da sospendere quando INR 2

Coumadin 1 cp + ½ cp (da concordare col medico curante in base al valore di INR che deve risultare pari a 2)

-La paziente eseguirà 6 mesi dopo il parto **Ecodoppler AII e vasi addominali**



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida

EPIDEMIOLOGIA

- L'incidenza di VTE (tromboembolismo venoso) è di 1 caso su 1000 gravidanze
- E' responsabile del 10% (dati UK, 1,56 decessi su 100.000 gravidanze) - 19,6% (dati USA) di cause di morte materna
- TVP più frequente in gravidanza, con la medesima incidenza nei tre trimestri
- L'EP più frequente nel puerperio
- Il 24% dei casi di TVP non trattati evolvono in EP



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida

TVP: CLINICA

-Sedi più frequenti in gravidanza: vene iliache, femorali e poplitee.

Nel 70-90% la TVP interessa l'arto inferiore sinistro .

La sede ileo-femorale ha la maggior probabilità di esitare in embolia polmonare ed essere ricorrente.

-Sintomatologia: ASPECIFCA, sensibilità al max del 50%

- arto caldo, edematoso, dolente, arrossato, di circonferenza aumentata.
- il dolore aumenta con la stazione eretta.
- algie in sede lombare e gonfiore di un intero arto → TVP vene iliache

-Segni Clinici:

- dolenzia al polpaccio con la compressione digitale
- Segno di Lisker: dolenzia ossea evocata mediante la percussione della parte mediale della tibia, positivo nel 65% dei casi
- Segno di Homan: dolore evocato al polpaccio alla dorso flessione forzata e brusca del piede, positivo nel 35% dei casi



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida

Embolia polmonare: CLINICA

-Sintomatologia: ASPECIFICA:

- dispnea, tachipnea
- tachicardia,
- dolore toracico di tipo pleuritico improvviso,
- tosse, emottisi,
- sincope,
- shock cardiopolmonare nei casi più gravi.

-Diagnosi differenziale:

- Polmonite
- Atelettasia polmonare
- Scompenso cardiaco
- Pericardite
- Tamponamento cardiaco



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

DIAGNOSI DI VTE ACUTA

Segni e sintomi suggestivi di VTE:

→ ulteriori indagini e trattamento con LMWH fino ad esclusione della diagnosi, a meno che la terapia non sia fortemente controindicata (C)

DIAGNOSI DI TVP

Segni e sintomi suggestivi di TVP:

→ Sempre Doppler venoso degli AAI (C)

SE Doppler negativo e segni e sintomi sono poco suggestivi

→ la terapia può essere interrotta (C)

SE Doppler negativo ma segni e sintomi sono altamente suggestivi

→ ripetere Doppler dopo una settimana

→ continuare terapia fino a nuovo riscontro di Doppler negativo

Sospetta trombosi della vena iliaca (gonfiore dell'intero arto e dolore lombare)

→ Risonanza magnetica venografica



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

DIAGNOSI DI EMBOLIA POLMONARE

Nel sospetto di EP:

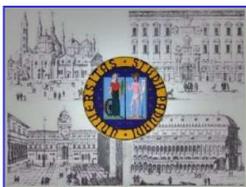
→ RX torace (DD con polmoniti, pneumotorace o atelettasia polmonare)
(C)

→ Doppler AAI: 1. POSITIVO: non sono necessarie ulteriori indagini poiché la terapia anticoagulante è la medesima- level IV

2. NEGATIVO MA CONSISTENTE SOSPETTO CLINICO:

→ scintigrafia ventilo-perfusoria (V/Q) o angiogTAC polmonare (CTPA) (C)

-Continuare terapia anticoagulante finchè EP non sia definitivamente esclusa



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

INDAGINI DIAGNOSTICHE

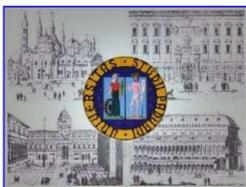
-Il **D-dimero** non dovrebbe essere **mai** utilizzato per la diagnosi di tromboembolismo in gravidanza (C). (se normale è comunque probabile che non vi sia VTE)

-**Eco Doppler AAll**: sensibilità 95% specificità 96%

la sensibilità è maggiore nelle vene comprese tra il legamento inguinale e la biforcazione delle vene poplitee, minore per una TVP isolata della vena iliaca interna o del polpaccio.

la non comprimibilità del lume venoso è il criterio ecografico più accurato in caso di trombosi

-**ECG**: alterazioni all'ECG sono presenti nel 70%-90% dei pazienti con EP, come le modificazioni di S1-Q3-T3, ma non si tratta di segni specifici. Altre alterazioni come la fibrillazione atriale, il blocco di branca destra, o la deviazione assiale destra compaiono tardivamente e sono un indice di compromissione cardiovascolare



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

INDAGINI DIAGNOSTICHE

-**Scintigrafia ventilo-perfusoria**: comporta un piccolo aumento del rischio di tumori neonatali (1: 280.000 piuttosto che 1: 1.000.000) per maggior esposizione del feto a radiazioni

-**Angio TAC**: maggior sensibilità e specificità

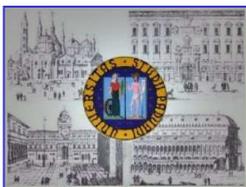
Minor esposizione fetale a radiazioni

Aumento del rischio di tumore mammario per la madre del 13.6 %
(dovuto all'alta esposizione 20 mGy del torace materno),

Controllare la tiroide fetale alla nascita (mezzo di contrasto iodato)

ESAMI EMATOCHIMICI

Prima di intraprendere una terapia con anticoagulanti : emocromo, coagulazione, funzionalità epatica e renale ed elettroliti.



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

TERAPIA

Intraprendere LMWH immediatamente nel sospetto di VTE e continuare fino a che la diagnosi non sia stata esclusa dalle indagini strumentali (C).

LMWH vs Eparina non frazionata:

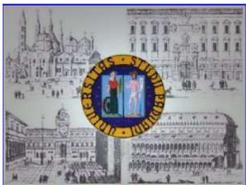
- più efficaci
- minor rischio emorragico
- minor mortalità
- minor rischio di trombocitopenia e di osteoporosi indotte da eparina
- Emivita 4-6 ore

Somministrazione LMWH:

due dosi separate sottocutanee con dosaggio **basato sul peso più recente** della paziente (good practice)

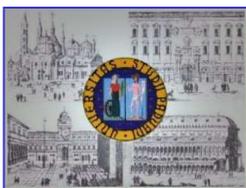
Il dosaggio dell'attività dell'anti-Xa:

- non raccomandato di routine
- ad eccezione delle donne con pesi minori di 50 kg o maggiori di 90 kg o con altri fattori di rischio(3 ore dopo: 0.5-1.2 units/mL) (good practice)



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG- CHEST

Tipo di LMWH	Peso più recente(kg)			
	< 50	50-69	70-89	> 90
Enoxaparina (CLEXANE)	40 mg 2/die	60 mg 2/die	80 mg 2/die	100 mg 2/die
Tinzaparina (INNOHEP)	175 units/kg /die			
Dalteparina (FRAGMIN)	5000 UI 2/die	6000 UI 2/die	8000 UI 2/die	10000 UI 2/die



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

EMBOLIA POLMONARE MASSIVA

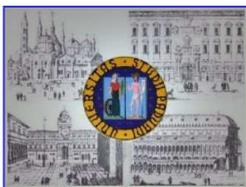
-L'eparina non frazionata e.v. è da preferire a LMWH nei casi di compromissione cardiovascolare.(B) (emivita 30-45 min, antidoto: solfato di protamina)

Schema terapia UFH e.v:

- **dose d'attacco:** 80 U/kg
- **dose di mantenimento:** 18 U/kg/ora, infusione continua
- **se la paziente ha ricevuto anche la terapia fibrinolitica:** iniziare la terapia UFH e.v come dose di mantenimento, non eseguire la dose di attacco.
- **monitoraggio APTT:** 4-6 ore dopo la dose di attacco, 6 ore dopo qualsiasi cambio di dose ed almeno quotidianamente nel momento in cui si raggiunge la dose terapeutica. APTT da raggiungere: 1.5-2.5.

-Eseguire un ecocardiogramma urgente o un CTPA entro un'ora, se EP massiva considerare la **trombolisi** (good practice)

-Convocare immediatamente anestesista e radiologo esperti



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

TERAPIE ADDIZIONALI IN CASO DI VTE

- mantenere gli arti interessati dal TVP in posizione elevata
- utilizzo di calze elastiche a compressione graduata (classe II- 30 mmHg).
- favorire la precoce mobilizzazione con calze a compressione graduata

SINDROME POST-FLEBITICA (in oltre il 60% dei casi di TVP):

PREVENZIONE:

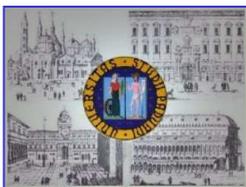
- Calze elastiche a compressione graduata (classe II) per oltre 2 anni dall'evento acuto

SEGNI e SINTOMI:

- persistenza di edema agli arti, dolore, cianosi, sensazione di pesantezza, teleangectasie, eczema, varici, ulcerazioni croniche

FATTORI DI RISCHIO:

- TVP ricorrenti, inadeguata terapia anticoagulante, obesità



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

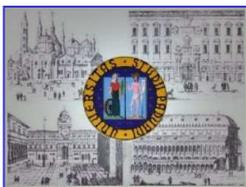
TERAPIA DI MANTENIMENTO

Dopo una VTE acuta il trattamento con LMWH deve essere continuato per tutta la gravidanza (B), allo scopo di diminuire il rischio di VTE ricorrente.

Gli anticoagulanti orali non devono essere usati in gravidanza (C)

- Attraversano la placenta
- Possono determinare anomalie morfologiche (ipoplasia nasale e degli arti, atrofia dei bulbi oculari, epifisi incise) nel I trimestre
- anomalie del SNC in tutti i trimestri
- emorragia fetale e neonatale
- se necessario, possono essere sospesi quando test di gravidanza positivo e comunque alla 6^a settimana.

Gli anticoagulanti orali e LMWH possono essere usati in allattamento (B)



Tromboembolismo in gravidanza e puerperio: Linee guida RCOG

TERAPIA ANTICOAGULANTE DURANTE IL TRAVAGLIO

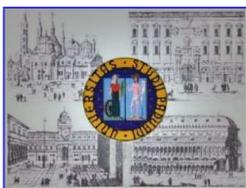
La paziente deve sospendere la terapia con LMWH quando è in travaglio o pensa di esserlo

Nel caso di travaglio indotto la terapia con LMWH dev'essere sospesa 24 ore prima

La paziente non deve essere sottoposta ad anestesia epidurale prima di 24 ore dopo l'ultima dose terapeutica di LMWH

Una dose profilattica di LMWH dovrebbe essere somministrata 4 ore dopo il parto

Il catetere epidurale non dovrebbe essere rimosso prima di 12 ore dalla iniezione più recente (rischio ematoma epidurale)



Trombopofilassi in gravidanza e puerperio

TROMBOPROFILASSI

Sempre VALUTAZIONE del RISCHIO TROMBOEMBOLICO:

- prima della gravidanza o ad inizio gravidanza
- ad ogni ricovero in ospedale, per ogni problema intercorrente, prima e dopo il parto (C)

Pre-esistenti	Di recente insorgenza o transitori
<ul style="list-style-type: none">▪ Precedente episodio di patologia trombo embolica▪ Trombofilie congenite:<ul style="list-style-type: none">- deficit di AT III- deficit proteina C- deficit proteina S- fattore V di Leiden- mutazione del gene della protrombina G20210A▪ Trombofilie acquisite:<ul style="list-style-type: none">- S.Ab antifosfolipidi- LAC- Ab anti cardiopina (IgM, IgG)▪ Età > 35 anni▪ BMI > 30 kg/m² prima o inizio gravidanza▪ Parità > 4▪ Fumo▪ Vene varicose importanti▪ Paraplegia▪ Anemia a cellule falciformi▪ Patologia infiammatoria intestinale▪ Patologia nefrosica, cardiaca...▪ Policitemia vera, trombocitemia essenziale	<ul style="list-style-type: none">▪ Intervento chirurgico in gravidanza o nel puerperio▪ Gravidanza multipla▪ Iperemesi gravidica▪ Disidratazione▪ Sindrome da iperstimolazione ovarica▪ Infezioni importanti, es: pielonefrite▪ Allettamento (> 3 giorni)▪ Pre-eclampsia▪ Emorragia▪ Viaggio di lunga durata (> 4 ore)▪ Fattori di rischio di VTE dopo il parto:<ul style="list-style-type: none">- travaglio prolungato- parto strumentale- immobilizzazione dopo il parto



Trombopofilassi in gravidanza e puerperio

TROMBOPROFILASSI

I fattori di rischio più significativi sono:

- **pregressa VTE:**

1. Senza apparenti fattori di rischio
2. Estrogeno correlata
3. Correlata a fattori di rischio intercorrenti
4. Correlata a trombofilia

- **TROMBOFILIA**

1. Deficit di antitrombina III[^]
2. Deficit di proteina C
3. Deficit di proteina S
4. Mutazione del fattore V Leiden
5. Mutazione della protrombina



TROMBOPROFILASSI in caso di PREGRESSA VTE

RISCHIO INTERMEDIO:

- Singola VTE correlata a fattori di rischio intercorrenti ora risolti e senza altri fattori di rischio additivi
- → attenta sorveglianza in gravidanza e LMWH per 6 settimane dopo il parto

ALTO RISCHIO

- Singola VTE senza apparenti fattori di rischio
- Singola VTE estrogeno correlata
- Singola VTE più anamnesi familiare positiva per VTE o anamnesi familiare positiva per trombofilia o altri fattori di rischio additivi
- → LMWH in gravidanza e per 6 settimane dopo il parto.

ALTISSIMO RISCHIO

- VTE ricorrente
- Pregressa VTE con deficit di antitrombina o sindrome da anticorpi anti fosfolipidi.
- → LMWH correlate al peso in gravidanza e 6 settimane dopo il parto o Warfarin dopo il parto.



Trombopofilassi in gravidanza e puerperio

TROMBOPROFILASSI in caso di TROMBOFILIA

Trombofilia asintomatica senza altri fattori di rischio additivi

→ stretta sorveglianza in gravidanza, LMWH per almeno 7 giorni dopo il parto

- Trombofilia asintomatica con:

- **deficit dell'antitrombina**
- **omozigosi mutazione fattore V Leiden**
- **omozigosi mutazione della protrombina G20210A**
- **eterozigosi per più di una mutazione**
- **fattori di rischio additivi**

→ LMWH in gravidanza e per 6 settimane dopo il parto,

Per deficit dell'Antitrombina → LMWH a dose intermedia e dosaggio attività anti-Xa

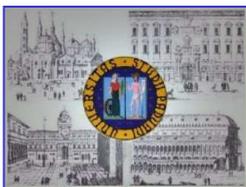


Trombopofilassi in gravidanza e puerperio

TROMBOPROFILASSI **NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

- **Pregressa VTE:**
 - LMWH in gravidanza e per 6 settimane dopo il parto

- **Non pregressi episodi di VTE e nessun fattore di rischio additivo o indicazioni fetali per LMWH**
 - Attenta sorveglianza in gravidanza e LMWH per 7 giorni dopo il parto



SCREENING PER TROMBOFILIA

Chi sottoporre a screening?

- Donne con pregressa VTE non estrogeno correlata, perché potrebbe influenzare la terapia tromboprolattica in una futura gravidanza
- Non necessario testare donne con VTE estrogeno correlata o VTE idiopatica

Che esami fare?

- Antitrombina
- Proteina C
- Proteina S
- Omocisteina
- Anticorpi antifosfolipidi
- Mutazione protrombina G 20210
- Mutazione fattore V Leiden



Tromboprolifassi in gravidanza e puerperio: linee guida RCOG

TROMBOPROFILASSI

La tromboprolifassi in gravidanza, se necessaria, deve iniziare il prima possibile (B)

Tre o più fattori di rischio

→ LMWH durante la gravidanza e per 6 settimane dopo il parto (C) + calze a compressione graduata (C)

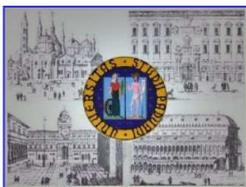
Due fattori di rischio (eccetto pregresso VTE o trombofilia)

→ LMWH per almeno 7 giorni dopo il parto (C)

BMI > 40

→ LMWH per 7 giorni dopo il parto (Good Practice Point).

Tutte le donne dovrebbero essere **invitate a mobilizzarsi** durante il travaglio e subito dopo di esso. (Good Practice Point).



Tromboprolifassi in gravidanza e puerperio: linee guida RCOG

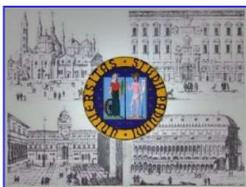
TROMBOPROFILASSI DOPO TAGLIO CESAREO

Taglio cesareo urgente

→ LMWH per 7 giorni dopo il parto (C)

Taglio cesareo elettivo con 1 o più fattori di rischio addizionali

→ LMWH per 7 giorni dopo il parto (C)



Tromboprolifassi in gravidanza e puerperio: linee guida RCOG

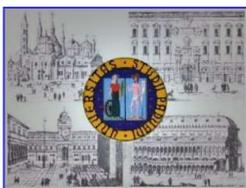
USO DI CALZE ELASTICHE A COMPRESSIONE GRADUATA

Chi deve usarle in gravidanza ed in puerperio?

- Pazienti ospedalizzate con controindicazioni ad LMWH
- Paziente ad altro rischio per VTE (post cesareo con tre o più fattori di rischio addizionali)
- Pregressa VTE
- Durante viaggi di più di quattro ore

CONTROINDICAZIONI AD LMWH:

- Emorragie attive pre e post natali (→ sospendere LMWH)
- Aumentato rischio di emorragie (placenta previa)
- Diatesi emorragica
- Trombocitopenia < 75 mila
- Pregresso stroke nelle ultime 4 settimane
- Patologie renali gravi (filtrazione glomerulare < 30 ml/min)
- Patologie epatiche gravi (PT aumentato)
- Ipertensione non controllata (> 200/120 mmHg)



Tromboprolifassi in gravidanza e puerperio: linee guida RCOG

DOSAGGI PER LA TROMBOPROFILASSI

Tipo di paziente	Enoxaparina (100 unità/mg)	Dalteparina
- peso corporeo < 50	20 mg/die	2500 UI/die
- peso corporeo 50 - 90	40 mg/die	5000 UI/die
- peso corporeo > 90 (o BMI > 30 ad inizio gravidanza)	30 x 2 mg/die	7500 UI/die
- profilassi per elevato rischio di VTE	40 x 2 mg/die	5000 x 2 UI/die
- dose terapeutica	1 mg/kg x 2/die	100 unità/kg x 2/die