



# Collana di Aggiornamenti

NUMERO **4**

CIAMMAICHELLA  
MAURIZIO MARIA,  
MAIDA CARLOTTA,  
MAIDA ROSA,  
PATRIZI CARLA,  
DE PAOLA GIUSEPPE,  
BOZZA ALESSANDRO,  
PAPI MARIA GRAZIA

**TROMBOEMBOLISMO  
VENOSO:  
PRESENTAZIONE  
ATIPICA.  
CASE REPORT**



# Collana di Aggiornamenti

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO: PRESENTAZIONE ATIPICA CASE REPORT

CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA,  
MAIDA CARLOTTA, MAIDA ROSA,  
PATRIZI CARLA, DE PAOLA GIUSEPPE,  
BOZZA ALESSANDRO, PAPI MARIA GRAZIA

### CONSIGLIO DIRETTIVO

*Presidente*

A. DE LAURENZI

*Vice-Presidenti*

R. PICARDI, G. DE SIMONE

*Tesoriere*

E. GIOVANNINI

*Consiglieri Elettivi e di Diritto*

S. CADEMARTORI, L. CARDILLO, A. CENTRA,  
E. MAROVELLO, M. MORETTI, S. PAVONCELLO,  
L. PERSICO, Q. PIACEVOLI, C. SBIROLI,  
L. BENEDETTELLI, F. CONDÒ, G.M. IADAROLA,  
M. LUMINARI, G. NISTICÒ, T. PELLEGRINI,  
A. PERRONE, G. VISCO

*Revisori dei Conti*

P. COLOMBO, G. VASSALLO, F. DE SANTIS

*Consulente Amministrativo*

S. RIILI

### COMITATO REDAZIONALE

*Direttore Responsabile*

A. DE LAURENZI

*Direttore Scientifico*

G. VISCO

*Redazione*

L. CARDILLO, G. DI PIETROANTONIO,  
D. MANFELLOTTO, S. PAVONCELLO, L. PERSICO,  
V. RULLI, G. VISCO

*Coordinamento redazionale*

P. COLLETTA

*Stampa*

NUOVA EDITRICE GRAFICA S.n.c.

---

# INDICE

TROMBOEMBOLISMO VENOSO: PRESENTAZIONE ATIPICA. CASE REPORT. ....	4
Introduzione .....	4
Case Report .....	11
Discussione .....	14
Patogenesi .....	15
Conclusioni .....	17
Sommario .....	17
Bibliografia .....	18

# TROMBOEMBOLISMO VENOSO: PRESENTAZIONE ATIPICA. CASE REPORT.

## AUTORI

**CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA**  
Responsabile U.A.S. "Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare"  
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**MAIDA CARLOTTA**  
Dirigente Medico  
U.O.D. Medicina di Laboratorio I  
Direttore: Dott. Adolfo Pellegrinotti  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**MAIDA ROSA**  
Responsabile U.O.S. Breve Osservazione  
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**PATRIZI CARLA**  
Responsabile U.O.S. Subintensiva C  
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**DE PAOLA GIUSEPPE**  
Dirigente Medico  
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**BOZZA ALESSANDRO**  
Dirigente Medico  
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua  
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

**PAPI MARIA GRAZIA**  
Dirigente Medico Radiologo  
U.O.D. Radiodiagnostica I per l'Urgenza  
Direttore: Dott. Riccardo Di Segni  
Dipartimento di Diagnostica per Immagini  
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

## INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV = embolia polmonare + trombosi venosa profonda) costituisce una delle più comuni malattie cardiopolmonari nell'America del Nord ed in Europa.

Negli USA l'incidenza di casi sintomatici è stimata tra 650.000 e 750.000 all'anno e la mortalità correlata ad embolia polmonare (EP) di circa 200.000 decessi/anno, circa il 15% della letalità ospedaliera. Tra questi pazienti, circa 150.000 riconoscono l'EP come causa principale del decesso e circa 50.000 come unica causa di morte. La mortalità per EP è più alta negli uomini rispetto alle donne, nei non-bianchi rispetto ai bianchi ed aumenta con l'età. Costituisce, inoltre, la più comune causa di mortalità materna associata con la nascita di un feto vivo.

Studi autoptici hanno confermato che l'EP continua ad essere sottodiagnosticata nei pazienti ospedalizzati, soprattutto per la difficoltà di una corretta diagnosi in pazienti anziani ed in soggetti con concomitanti patologie cardiopolmonari. In uno studio Stein ha valutato la prevalenza dell'EP in più di 50.000 pazienti ospedalizzati, esaminando sia la sua frequenza nei casi deceduti e sottoposti ad autopsia che la frequenza e l'attendibilità della diagnosi clinica.

Una diagnosi clinica di EP era stata posta nell'1% dei pazienti ed il suo contributo alla mortalità era stato stimato dello 0,2%. Per contro, all'esame autoptico una diagnosi di EP fu posta nel 14,6% dei casi; il suo contributo alla mortalità globale fu giudicato del 5% e nel 34% dei casi con embolia questa venne considerata la causa di morte. La diagnosi clinica di EP era stata confermata all'autopsia nell'88% dei casi ma nei pazienti morti di EP questa era stata misconosciuta nel 70%. Una gran parte dei pazienti

con dimostrata EP aveva gravi malattie concomitanti e, nella maggior parte dei casi fatali, la morte era avvenuta entro 3 ore. L'Autore conclude, quindi, che l'EP rimane ancor oggi un'affezione di frequente riscontro con una frequenza che non sembra cambiare nel tempo e che la diagnosi resta ancora oggi un problema non risolto in modo soddisfacente.

Dal punto di vista della gravità si parla di EP massiva quando determina la mancata perfusione di due lobi o del 40% almeno del letto vascolare polmonare e di EP submassiva quando il difetto perfusorio è minore. Il termine di microembolia polmonare, molto diffuso nella pratica clinica per indicare una EP di modesta entità, è erroneo e da evitare per due motivi: il fenomeno tromboembolico non è mai di dimensioni microscopiche ma sempre macroscopiche. Inoltre, è fuorviante in quanto tende a minimizzare una patologia comunque non trascurabile in quanto, se non adeguatamente trattato, un primo episodio tromboembolico può essere seguito da una recidiva più grave o anche fatale. Inoltre, la maggior parte delle EP è asintomatica come emerso già dallo studio di Kistner. Questi ha dimostrato che il 45% dei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) prossimale, peraltro asintomatici, aveva una scintigrafia polmonare positiva per EP. Il dato è stato successivamente confermato da Dorfman che ha riportato percentuali del 35%, mentre frequenze addirittura superiori al 50% vengono segnalate da Doyle e Huisman. Un'incidenza prossima al 50% è stata riscontrata in uno studio multicentrico europeo, che ha valutato l'irudina ricombinante nel trattamento delle TVP e nel quale la diagnosi di EP è stata effettuata sui risultati delle scintigrafie di ventilazione/perfusione studiate centralmente con criteri standardizzati. La diagnosi clinica è dunque poco sensibile in quanto la maggior parte delle EP sono asintomatiche ed anche poco specifica, in quanto molte condizioni patologiche possono determinare simili manifestazioni cliniche.

I sintomi ed i segni più comunemente associati ad una EP sono: dolore toracico (88%), dolore pleurico (74%), dolore non pleurico (14%), dispnea (84%), ansia (59%), tosse (53%), emottisi (30%), sincope (13%), tachipnea (92%), rantoli (58%), aumento tono cardiaco P2 (53%), tachicardia (44%), temperatura >37.8 (43%), sudorazione (36%), ritmo di galoppo (34%), tromboflebite (34%), edema (24%), MV alterato (23%), cianosi (19%).

La frequenza relativa di tali sintomi e segni emerge da uno studio policentrico condotto su 327 pazienti con EP submassiva o massiva diagnosticata mediante angiografia. Tra i sintomi, il dolore toracico e la dispnea sono riferiti in più dell'80% dei casi, mentre tra i segni obiettivi la tachipnea è stata osservata nella grande maggioranza dei pazienti (92%). La classica triade: dispnea, dolore pleurico ed emottisi si presenta solo in 1/5 dei pazienti con EP maggiore. Spesso l'EP ha ripercussioni unicamente a livello dell'apparato cardiocircolatorio e può essere quindi confusa con una patologia cardiaca, oppure la presenza di febbre, dolore pleurico diaframmatico, lieve aumento della bilirubinemia, possono far sorgere il sospetto di colecistite. Ancora, l'EP può causare edema polmonare, broncospasmo, collasso alveolare, infarto polmonare o versamento pleurico ed indirizzare, quindi, verso una diagnosi di asma, bronchite o polmonite. Va ricordato ancora che i sintomi e l'obiettività clinica associati ad EP possono essere presenti in pazienti con malattie cardiopolmonari concomitanti, che a loro volta possono simulare una EP. Non esistendo un sintomo o una costellazione di sintomi veramente specifici, la diagnosi di EP posta sulla base dei soli segni e sintomi clinici risulta inattendibile. Tuttavia, come per le TVP, una valutazione clinica attenta può contribuire all'accuratezza diagnostica. Inoltre i sintomi e segni clinici sono orientativi per valutare la gravità dell'EP.

Nell'UPET (Urokinasi Pulmonary Embolism Trial) l'esordio con sincope e shock era significativamente associato con EP massiva mentre sia il dolore toracico pleurico che l'emottisi erano più comuni in caso di EP submassiva. Le più comuni sindromi cliniche con le quali l'EP si manifesta sono: la dispnea e tachipnea transitorie, l'infarto polmonare (dolore pleurico, tosse, emottisi, versamento pleurico, addensamento parenchimale Rx), insufficienza cardiaca destra associata ad importante dispnea e tachipnea, collasso cardiovascolare con ipotensione, sincope e coma, tra i sintomi meno comuni ed associati fra loro troviamo confusione mentale, coma, febbre, sibili respiratori, scompenso cardiaco refrattario, aritmia.

Di fronte alla comparsa di questi segni e sintomi occorre operare una differenziale diagnosi accurata. La dispnea può essere dovuta ad uno stato ansioso come a svariate malattie cardiache e respiratorie, che devono essere differenziate da una EP soprattutto se la

dispnea compare in un paziente a rischio. La diagnosi differenziale della dispnea comprende l'atelectasia, il pneumotorace, la polmonite, la bronchite acuta, la bronchiolite acuta, l'ostruzione bronchiale acuta da ipersecrezione e/o diminuita clearance di muco, l'embolia grassosa e l'edema polmonare acuto. I dati anamnestici ed obiettivi di solito consentono un orientamento diagnostico anche se occasionalmente può essere necessario ricorrere ad ulteriori indagini. La radiografia del torace può consentire la diagnosi di pneumotorace, edema polmonare, polmonite o può identificare immagini suggestive di EP (strie distelettasiche con innalzamento omolaterale dell'emidiaframma). Come noto in corso di EP la radiografia del torace può essere normale. Il dolore toracico di tipo pleurico oltre che da infiammazione pleurica secondaria a malattia polmonare (EP compresa) può essere dovuto a patologie muscolo-scheletriche. La presenza di sfregamento pleurico all'esame obiettivo è importante perché esclude una miosite o uno stiramento muscolare quale causa del dolore. L'emottisi quale sintomo di EP è di solito associata ai segni radiologici di infarto polmonare ma occasionalmente questi possono essere assenti o ritenuti erroneamente espressione di un focolaio broncopneumonico. Un'insufficienza cardiaca destra acuta complicante un'EP è quasi sempre associata a dispnea intensa. Questo quadro clinico può anche essere causato da cardiopatie che inducono una insufficienza biventricolare ed in particolare da stenosi mitralica o infarto miocardico. Un turgore venoso giugulare può essere dovuto ad EP come pure a tamponamento acuto secondario ad infiltrazione neoplastica del pericardio o ad aneurisma dissecante dell'aorta toracica o, più raramente, ad una sindrome emorragica secondaria a trattamento con farmaci anticoagulanti o trombolitici o anche a coagulopatie. Un difficile quesito diagnostico che chiama in causa un episodio tromboembolico polmonare è rappresentato da un improvviso aggravamento della dispnea in un paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva non associato a segni obiettivi di broncospasmo. In questi casi si tratta spesso di una flogosi acuta delle vie aeree di origine batterica o virale; tuttavia, può essere difficile escludere o confermare una EP submassiva, anche perché la scintigrafia polmonare propone quasi sempre risultati non diagnostici e per avere diagnosi certa è necessario ricorrere all'angiografia.

Una embolia polmonare massiva si può presentare con sincope, ipotensione acuta, cianosi, stato confusionale e coma, con sintomi rapidamente progressivi verso la morte oppure con quadro clinico che pur restando molto grave si stabilizza per ore o giorni. È essenziale per questi pazienti accertare rapidamente la causa del collasso cardiocircolatorio, per poterla trattare adeguatamente. La diagnosi differenziale include l'infarto miocardico con associato shock cardiogeno, il tamponamento cardiaco acuto, una emorragia interna. Da ricordare che un dolore toracico retrosternale, gravativo e persistente, può essere dovuto ad ischemia o a stress ventricolare destro secondari ad ipertensione polmonare acuta. Un ecocardiogramma deve essere eseguito di urgenza poiché fornisce un grosso contributo diagnostico. Una grave emorragia causante ipotensione acuta può essere confusa inizialmente con EP soprattutto in pazienti post-chirurgici o in trattamento anticoagulante. La fame d'aria può essere interpretata come dispnea e l'ipotensione come il segno di una EP massiva. La misurazione della pressione venosa centrale ed un esame emocromocitometrico sono in genere diagnostici. Anche una setticemia da gram negativi può rientrare nel novero delle diagnosi differenziali. In caso di acidosi metabolica una iperventilazione secondaria può essere interpretata come dispnea ed accrescere il sospetto di EP. La diagnosi può essere inizialmente difficile ma i dubbi vengono in genere chiariti in poco tempo dai divergenti quadri clinici. Dal momento che gli studi autoptici ci confermano quanto siano frequenti le EP non riconosciute in vivo (i falsi negativi clinici) è necessario considerare più spesso l'EP nella diagnostica differenziale soprattutto se il paziente presenta uno o più fattori di rischio tromboembolico. I fattori di rischio per complicanze tromboemboliche sono: prolungata immobilizzazione (completo riposo a letto) nelle 4 settimane precedenti, periodo post-operatorio (entro 12 settimane), puerperio, paralisi arti inferiori, pregresso TEV, frattura o immobilizzazione (apparecchio gessato) agli arti inferiori entro le precedenti 12 settimane, trombofilia congenita (deficit di AT, di proteina C ed S, resistenza alla proteina C attiva) o storia familiare di TEV, trombofilia acquisita (sindrome da anticorpi antifosfolipidi, piastrinopenia da eparina, emoglobinuria parossistica notturna, malattie mieloproliferative, sindrome nefrosica), neoplasie (soprattutto se

metastatiche e/o in trattamento chemioterapico), terapia estrogenica, malattie infiammatorie intestinali, obesità, età avanzata.

Riguardo all'attendibilità della diagnosi clinica, Hollerich e Wigton hanno preso in considerazione sintomi e condizioni associate in 82 pazienti con il sospetto di EP e per ognuno di essi hanno calcolato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo. Il valore predittivo positivo più alto non superava il 75% ed era rappresentato da un precedente intervento di chirurgia ortopedica. L'attendibilità dei singoli segni o sintomi è quindi modesta a conferma di quanto riportato da altri studi. Tuttavia, per quanto riguarda la diagnosi di EP, c'è stato negli

ultimi anni un recupero della diagnosi clinica con lo scopo di identificare gruppi di pazienti a diversa probabilità di EP e di migliorare così la predittività negli esami strumentali non invasivi. Per stimare la probabilità clinica di EP si considerano usualmente non solo la sintomatologia soggettiva ed obiettiva ed i dati anamnestici, ma anche i risultati di esami laboratoristici e strumentali di base come la radiografia del torace, l'ECG, l'emogasanalisi arteriosa.

Infine, può esser utile applicare anche per il paziente con sospetta embolia polmonare una scheda clinica standardizzata come quella proposta e tradotta da una check-list (Tabelle 1-1a) impiegata presso la McMaster University di Hamilton (Canada).

**Tabella 1: Check-list per EP**

#### **Fattori di rischio**

1) Recente intervento di chirurgia maggiore (entro 12 settimane) 2) Riposo a letto completo per 3 o più giorni nelle 4 settimane precedenti 3) Precedente episodio di TEV diagnosticata con metodi oggettivi 4) Frattura o gesso degli arti inferiori nelle 12 settimane precedenti 5) Chiara storia familiare di TEV (2 o più membri con eventi tromboembolici confermati con metodi obiettivi o un familiare di 1° grado con trombofilia ereditaria) 6) Neoplasia in fase attiva (trattamento in corso o entro 6 mesi o palliativo)

#### **Segni e sintomi tipici**

Presenza di un minimo di due criteri (categoria respiratori), uno (categoria cardiaci), uno (categoria altri)

- 1) Criteri respiratori: dispnea acuta o peggioramento di dispnea cronica, dolore toracico di tipo pleurico, dolore toracico non pleurico, SaO<sub>2</sub><92% in aria ambiente corretta con ossigenoterapia a concentrazione <40%, emottisi, sfregamento pleurico
- 2) Criteri cardiaci: tachicardia
- 3) Altri criteri: sintomi agli arti inferiori compatibili con TVP (edema e dolore lungo il decorso delle vene profonde), febbre (>37.8 <38.6°C), radiografia del torace compatibile con EP

#### **Segni e sintomi gravi**

Criteri precedenti (segni e sintomi tipici) più uno dei seguenti:

- 1) Sincope
- 2) Ipotensione (PA <90 mmHg + FC >100)
- 3) Insufficienza respiratoria (paziente ventilato o che richiede ossigenoterapia a concentrazione >40% per mantenere SaO<sub>2</sub>>92%)
- 4) Comparsa di scompenso cardiaco destro (elevata pressione venosa giugulare e/o nuovo aspetto ECG tipo S1Q3T3 o nuovo BBD completo o incompleto)

#### **Segni e sintomi atipici**

Sono presenti sintomi cardiaci o respiratori che non rientrano in quelli tipici o il paziente presenta uno dei seguenti:

- 1) Confusione senza ipotensione
- 2) Tachiaritmie di nuova insorgenza
- 3) Broncospasmo di nuova insorgenza
- 4) Scompenso ventricolare sinistro refrattario
- 5) Possibile embolia arteriosa paradossa

Tabella 1a: Check-list per EP

Probabilità Pre-test	Fattori di rischio	Diagnosi alternativa(*)	Sintomi severi	Sintomi tipici	Sintomi atipici
Alta	>0	no	+	-	-
Alta	>1	no	-	+	-
Moderata	0	no	-	+	-
Moderata	>0	si	+	-	-
Moderata	>1	si	-	+	-
Moderata	>1	no	-	-	+
Bassa	>0	si	-	-	+
Bassa	0	si	-	+	-
Bassa	0	no	-	-	+

(\*) con lo stesso o con maggior grado di probabilità dell'EP

Tale check-list ha lo scopo di classificare il paziente con sospetta EP in tre diverse classi di probabilità: alta, moderata, bassa. Questa classificazione deve essere integrata con i risultati della scintigrafia di perfusione/ventilazione per decidere in quali casi considerare la diagnosi acquisita ed in quali altri ricorrere ad ulteriori indagini.

Il quadro clinico globale del paziente con EP può essere suddiviso in 3 gruppi sindromici: cuore polmonare acuto complicato o meno da shock, quadro di EP/infarto polmonare, quadro con tachipnea e dispnea inspiegabile ad esordio improvviso.

**Cuore polmonare acuto:** è la brusca dilatazione del ventricolo destro causata da una improvvisa e grave ipertensione polmonare. Nel paziente con EP il corteo sintomatologico del cuore polmonare acuto si presenta quando l'ostruzione embolica coinvolge più del 60-75% del circolo polmonare ed è tipico delle forme massive e più raramente delle submassive. Il quadro clinico che configura questa modalità di presentazione, che è la più drammatica, tende a manifestarsi in un terzo dei casi di EP e può esordire con arresto cardiaco (dissociazione meccanica per insufficiente irrorazione miocardia), shock extracardiaco ostruttivo (da severa ipoperfusione sistemica), sincope (da transitoria insufficiente irrorazione cerebrale), dispnea/tachipnea con dolore retrosternale oppressivo. Dopo una corretta RCP in un paziente con arresto cardiaco la presenza di EP massiva può essere sospettata dal mancato riscontro di pulsazioni carotidee in concomitanza di ogni compressione sternale. Qualora non sia presente un arresto cardiaco, il

paziente con cuore polmonare acuto da EP è sempre dispnoico e tachipnoico. L'ortopnea non è abituale, anzi il paziente preferisce il decubito supino. Il paziente può perdere conoscenza se assume una posizione seduta per due motivi: in posizione seduta si può verificare, in caso di ipotensione, una riduzione critica del flusso cerebrale, invece, in posizione supina, diventa massimale il ritorno venoso al cuore destro, parametro emodinamico determinante al fine di garantire la migliore pressione di riempimento al ventricolo destro insufficiente, dalla quale la eiezione sistolica dipende direttamente. Sono costantemente evidenti i segni clinici della insufficienza ventricolare destra con giugulari dilatate, edemi declivi, epatomegalia dolente con reflusso epato-giugulare. Lo stato di shock con il riscontro di vene giugulari dilatate deve far pensare oltre che alla EP massiva anche al tamponamento cardiaco, all'infarto acuto del ventricolo destro, allo shock cardiogeno da infarto ventricolare sinistro, allo pneumotorace iperteso. Ai segni e sintomi di congestione venosa centrale e periferica può associarsi l'evidenza di un calo della gittata cardiaca, con i segni e sintomi di ipoperfusione. Questi esprimono il viraggio verso lo shock extracardiaco ostruttivo, ossia la presenza di ipotensione arteriosa, polso frequente e piccolo, cute pallida e a volte mazzata, sudata con estremità fredde, oliguria, alterazioni del sensorio, reperto rantolare polmonare cui può associarsi broncospasmo. Nel paziente con cuore polmonare acuto è frequente il riscontro di cianosi mista. Il paziente può lamentare dolore toracico retrosternale, dovuto all'ipertensione



polmonare ed alla conseguente distensione dell'arteria polmonare e del ventricolo destro. A volte il dolore mima un evento anginoso per il sovrapporsi di ischemia del ventricolo destro prevalentemente da aumentata richiesta di ossigeno conseguente ad aumentata tensione parietale, e di una ischemia ventricolare sinistra da ipoperfusione coronarica relativa alla riduzione della gittata cardiaca. All'auscultazione cardiaca si può apprezzare un soffio sistolico sul focolaio tricuspide da insufficienza valvolare relativa alla dilatazione ventricolare destra. Tale soffio è olosistolico e si accentua con l'inspirazione. Un soffio da eiezione sul focolaio di auscultazione della valvola polmonare che può essere rude da simulare uno sfregamento pericardico; un soffio sistolico sui campi polmonari per le turbolenze ematiche nella sede di ostruzione; un'accentuazione ed uno sdoppiamento del secondo tono sul focolaio polmonare, che possono mancare quando la gettata cardiaca è ridotta. L'ampio sdoppiamento del secondo tono è di frequente riscontro 24 ore dopo l'EP ed è dovuto al ritardo della eiezione ventricolare destra cui si associa una bassa portata cardiaca con precoce chiusura della valvola aortica. Un terzo ed un quarto tono aggiunto sono auscultabili sui focolai destri o ubiquitari; un galoppo di sommazione può apprezzarsi lungo la linea parasternale sinistra. Il galoppo di sommazione risulta dalla fusione del terzo tono, determinato dalla elevata pressione telediastolica ventricolare destra, con un quarto tono secondario alla vigorosa contrazione striale. Entrambi i toni risultano sovrapposti in presenza di tachicardia sinusale. Il ritmo di galoppo è assente quando è preesistente una fibrillazione atriale, per cui manca il quarto tono quando dopo 24 ore si è ridotta la pressione ventricolare destra di riempimento.

**Embolia con infarto polmonare e/o atelectasia polmonare:** l'infarto polmonare si realizza quando si verifica l'occlusione di rami di medio calibro dell'arteria polmonare aventi localizzazione periferica e la compromissione della circolazione delle arterie bronchiali in caso di congestione venosa polmonare da preesistente insufficienza cardiaca (ipertensione venosa polmonare) o da brusco esordio di ipotensione arteriosa sistemica. Una embolia complicata da infarto polmonare è riscontrabile nel 10% dei pazienti senza preesistenti malattie cardiopolmonari mentre può verificarsi in oltre il 30% dei pazienti da

esse affetti. La zona infartuata esita in fibrosi. Nei pazienti con policitemia vera è probabile che la comparsa pressoché costante dell'infarto polmonare in corso di EP sia da metter in rapporto anche con la iperviscosità ematica correlata alla stasi del piccolo circolo o alla presenza di un elevato ematocrito. L'iperviscosità del sangue ostacola la supplenza del circolo collaterale. Il quadro dell'infarto polmonare è caratterizzato dall'insorgenza del dolore pleurico, puntorio, trafittivo, dovuto alla irritazione della superficie pleurica in corrispondenza dell'area infartuata, che si accentua con gli atti inspiratori ed i colpi di tosse. Compare 24 ore dopo l'EP e può esser transitorio o protrarsi per giorni ed è localizzato alle regioni declivi del torace. In oltre 1/3 dei casi la tosse si accompagna ad espettorazione ematica ed è dovuta alla natura comunque emorragica dell'infarto polmonare. La zona necrotica è raggiunta in ogni caso dal sangue proveniente da vasi diversi dal ramo arterioso occluso per quanto insufficiente ad evitare l'evento infartuale. Il sangue si raccoglie negli alveoli e l'emoglobina viene degradata dalle cellule infiammatorie, conferendo all'espettorato il caratteristico aspetto rugginoso. L'esame obiettivo del torace evidenzia accentuazione del fremito vocale tattile ed ipofonesi in corrispondenza della zona infartuata per il riempimento emorragico alveolare o per la presenza di un versamento. Può essere presente subittero od ittero negli infarti più estesi, legato al riassorbimento di Hb nella zona emorragica. La presenza di febbre è legata alla liberazione dei pirogeni dalla zona di necrosi ischemica e, se associata a brividi, deve far sospettare un infarto settico. L'atelectasia emorragica del polmone a prevalente localizzazione centrale è provocata dall'impatto del flusso bronchiale a pressione sistemica su una membrana alveolare resa permeabile dalla perdita del surfattante.

**Dispnea inspiegabile ad esordio improvviso:** la diagnosi di EP è difficile nei pazienti affetti da EP minore o submassiva che non presentano segni o sintomi di un cuore polmonare acuto o di un infarto polmonare e/ atelectasia congestizia segmentale. In tali pazienti mancano, inizialmente, segni e sintomi di insufficienza ventricolare destra e sinistra. L'unico dato di rilievo è quello anamnestico: l'improvvisa insorgenza di dispnea associata a tachipnea, tachicardia ed ansia.

**Presentazioni atipiche:** l'EP si può manifestare con una sincope senza quadro associato di cuore polmonare acuto dovuta a riduzione improvvisa della gittata cardiaca o a bradiaritmie secondarie ad un riflesso vagale innescato dall'arrivo del trombo nel circolo polmonare; una febbre inspiegabile; un episodio di tachicardia parossistica, solitamente una fibrillazione atriale in assenza di segni o sintomi di cuore polmonare acuto come il turgore giugulare; un dolore toracico puntorio tendente ad accentuarsi con gli atti del respiro e talvolta a tosse stizzosa; una riesacerbazione acuta di una nota patologia asmatica o BPCO o insufficienza cardiaca; un dolore addominale a cintura o coinvolgente gli ipocondri; un quadro di CID; un inspiegabile versamento pleurico; un edema polmonare acuto asimmetrico cioè maggiormente accentuato da un lato.

In urgenza/emergenza deve essere posta una diagnosi

differenziale nei confronti dei seguenti quadri clinici: pneumotorace iperteso (attrazione mediastinica, turgore giugulare monolaterale, MV ridotto o assente), infarto miocardio acuto (alterazioni ECGrafiche ed enzimatiche), aneurisma dissecante dell'aorta (soffio diastolico sull'Erb, slargamento mediastinico all'Rx torace o doppio contorno della parete aortica all'ecocardiogramma), tamponamento cardiaco (polso paradossoso, segno di Kussmaul, toni parafonici, bassi voltaggi ecgrafici, "swinging heart" all'ecocardiogramma), pericardite acuta (sfregamenti, ST rialzato a concavità rivolta verso l'alto, ispessimento ecocardiografico). Anche se nel 75% dei pazienti con EP è assente l'evidenza clinica di una TVP, in ogni paziente che riferisce dispnea, tachipnea, tachicardia, ansia, dolore toracico, sincope, shock non bisogna mai trascurare la ricerca dei segni e sintomi di TVP.

Oltre alla Check-list canadese ne esistono altre, di uso corrente, quali il test di probabilità clinica per EP secondo il WIKI score del 2001 (Tabella 2) e il Wells score del 2000 (Tabella 3).

**Tabella 2: WIKI SCORE PER EP 2001**

Previous PE or DVT	+2
Heart rate > 100	+1
Recent surgery	+3
Age 60-7 years	+1
Age > 0 = 80 years	+2
PaCO <sub>2</sub> < 4,8 Kpa	+2
PaCO <sub>2</sub> 4,8-5,19 Kpa	+1
PaO <sub>2</sub> < 6,5 Kpa	+4
PaO <sub>2</sub> 6,5-7,99 Kpa	+3
PaO <sub>2</sub> 8-9,49 Kpa	+2
PaO <sub>2</sub> 9,5-10,99 Kpa	+1
Atelectasis	+1
Elevated hemidiaph.	+1
Clinical probability:	
0-4	Low
5-8	Intermediate
> 9	High

Riportiamo nella Tabella 3 il test di probabilità clinica per EP secondo il WELLS score del 2000.

**Tabella 3: WELLS SCORE PER EP 2000**

Previous PE or DVT	+1,5
Heart Rate > 100	+1,5
Recent Surgery or imm.	+1,5
Clinical signs of DVT	+3
Alternative diagnosis less likely than PE	+3
Hemoptysis	+1
Cancer	+1
Clinical probability:	
0-1	Low
2-6	Intermediate
>7	High

#### ► CASE REPORT

Presentiamo il caso di una donna di 59 anni giunta in Pronto Soccorso per la comparsa di un improvviso ed inspiegabile stato di agitazione psico-motoria caratterizzato da tremori generalizzati e “senso di morte imminente”.

Dalla raccolta anamnestica si evince una pregressa anemia emolitica autoimmune, positività per la variante termolabile C677T MTHFR con genotipo omozigote ed iper-omocisteinemia in trattamento con folati e successiva normalizzazione della omocisteinemia, una cardiopatia ischemico-ipertensiva ed una pregressa miastenia totalmente regredita. La paziente è in trattamento con beta-bloccanti, cortisonici, antiipertensivi, nitroderivati transdermici, H2 antagonisti, folati.

All'esame obiettivo le condizioni generali appaiono discrete. La paziente appare lucida ed orientata. Obesità lieve. È presente tachipnea (23 atti respiratori/minuto) e tachicardia (120 battiti/minuto).

All'auscultazione del torace si apprezzano crepitii bibasali non regredibili con i colpi di tosse. Non vi è turgore giugulare. La pressione arteriosa è di 110/80 mmHg. La TC di 36.8°C. L'addome risulta trattabile, non dolente spontaneamente né alla pal-

pazione su tutto l'ambito. Non si apprezzano tumefazioni pulsanti addominali. La peristalsi è presente e valida. I polsi periferici sono iposfigmici ma simmetrici. Vi è succulenza degli arti inferiori. Non si apprezzano focalità neurologiche né segni di meningismo.

Durante la permanenza in pronto soccorso vengono effettuati:

- **RX torace:** non lesioni a focolaio. Accentuazione vascolare degli ili. Ombra cardiaca nei limiti.
- **ECG:** tachicardia sinusale (120/m), Q in DIII, anomalie della ripolarizzazione in sede anteriore.
- **Esami ematochimici:** si evidenzia un D-Dimero di 1,10 micro.g/ml (VN < 0,25 micro.g/ml)
- **Consulenza psichiatrica:** sindrome ansioso/depressiva da correlare al quadro organico, in assenza di un quadro psicotico.

Si decide per il ricovero. All'ingresso in reparto la paziente presenta tachipnea, tachicardia, sudorazione, PA 105/60 mmHg, dispnea con decubito semior-topnoico obbligato. La diuresi è conservata.

Gli esami effettuati rivelano:

- **RX Torace:** (controllo) Non lesioni a focolaio. Accentuazione vascolare degli ili. Ombra cardiaca nei limiti. Sovrapponibile al precedente.

- **ECG:** (controllo) Tachicardia sinusale 120/m, Q in DIII, anomalie della ripolarizzazione in sede anteriore. Sovrapponibile al precedente.
- **EMOGASANALISI ARTERIOSA:** ipossiemia ed ipocapnia, SaO<sub>2</sub> 94%
- **ESAMI EMATOCHIMICI:** rivelano un incremento progressivo del D-Dimero fino a 6,52 micro.g/ml (VN < 0,25 micro.g/ml)

Prende corpo, a questo punto, l'ipotesi che lo stato di agitazione, talora associato ad ambascia respiratoria (come riferisce la paziente durante il ricovero), la tachicardia, la tachipnea, le alterazioni emogasanalitiche (ipossiemia ed ipocapnia), il progressivo incremento del D-Dimero, possano configurare un quadro clinico suggestivo per tromboembolismo venoso.

Si decide di approfondire con ulteriori accertamenti diagnostici:

- **MARKER TROMBOFILICI:** rivelano una positività per la variante C677T MTHFR, genotipo omozigote mutato con omocisteina normale.
- **MARKER NEOPLASTICI:** negativi
- **ECOGRAFIA PELVICA:** negativa per masse compressive sull'asse venoso femoro-iliaco bilaterale
- **ECODOPPLER VENOSO POPLITEO-FEMORO-ILIACO BILATERALE:** Trombosi venosa poplitea sinistra non occludente
- **TC TORACE CON MDC:** Non visualizzabili difetti di riempimento endoluminali dei rami principali delle arterie polmonari (Fig. 1). Non si

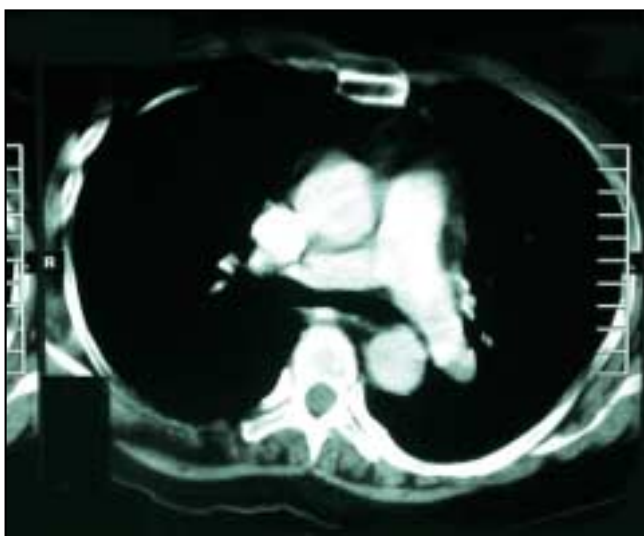


Fig. 1

TC Torace con mdc. Normale impregnazione dei rami principali delle arterie polmonari.

osserva significativa impregnazione dei rami segmentari del lobo superiore destro: in tale zona apparente rarefazione della trama vascolare (Fig. 2).



Fig. 2

TC Torace con mdc. Impregnazione non significativa dei rami segmentari LSD con rarefazione del disegno vascolare.

- **SCINTIGRAFIA POLMONARE VENTILATORIA:** Effettuata mediante somministrazione per radioaerosol di circa 5 mCi di <sup>99m</sup>Tc-Ventecoll. Le immagini scintigrafiche hanno evidenziato: area ipocaptante il radioaerosol (ipoventilata) nel segmento laterale accessorio e basale anteriore del polmone destro. Il restante parenchima del polmone destro risulta ben rappresentato. A sinistra area ipocaptante (ipoventilata) nel segmento apicale e linguare superiore. Il restante parenchima risulta sufficientemente rappresentato (Fig.3).
- **SCINTIGRAFIA POLMONARE PERFUSIONALE:** La scintigrafia polmonare con macroaggregati di albumina è stata effettuata con gamma camera computerizzata mediante la somministrazione EV di una dose di 15 mCi di <sup>99m</sup>Tc-MAA. Sono state acquisite immagini planari nelle proiezioni standard e topografiche con successiva ricostruzione nelle sezioni trasversali, coronali e sagittali e ricostruzione tridimensionale di superficie. L'analisi dei dati ha evidenziato quanto segue: aree ipocaptanti il tracciato perfusionale nel segmento apicale, laterale accessorio e posteriore basale del

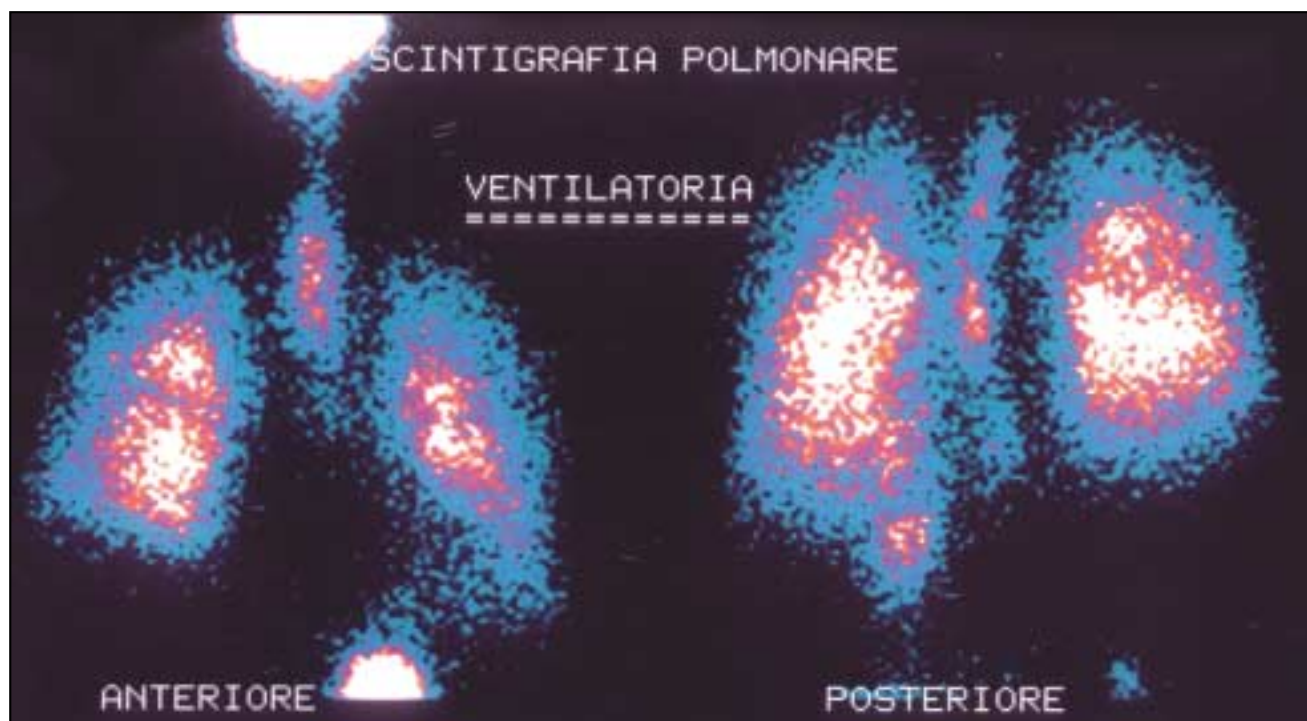


Fig. 3

Effettuata mediante somministrazione per radioaerosol di circa 5 mCi di  $^{99m}\text{Tc}$ -Venticoll. Le immagini scintigrafiche hanno evidenziato: area ipocaptante (ipoventilata) nel segmento laterale accessorio e basale anteriore del polmone destro; il restante parenchima del polmone destro risulta ben rappresentato. A sinistra area ipocaptante (ipoventilata) nel segmento apicale e linguare superiore; il restante parenchima risulta sufficientemente rappresentato.

polmone destro. Nel polmone sinistro il tracciante perfusionale è sufficientemente distribuito in tutto il parenchima in assenza di significativi deficit del

segnale (Fig. 4). Il reperto scintigrafico è indicativo di “MEDIA-ALTA PROBABILITA” di tromboembolia polmonare destra.

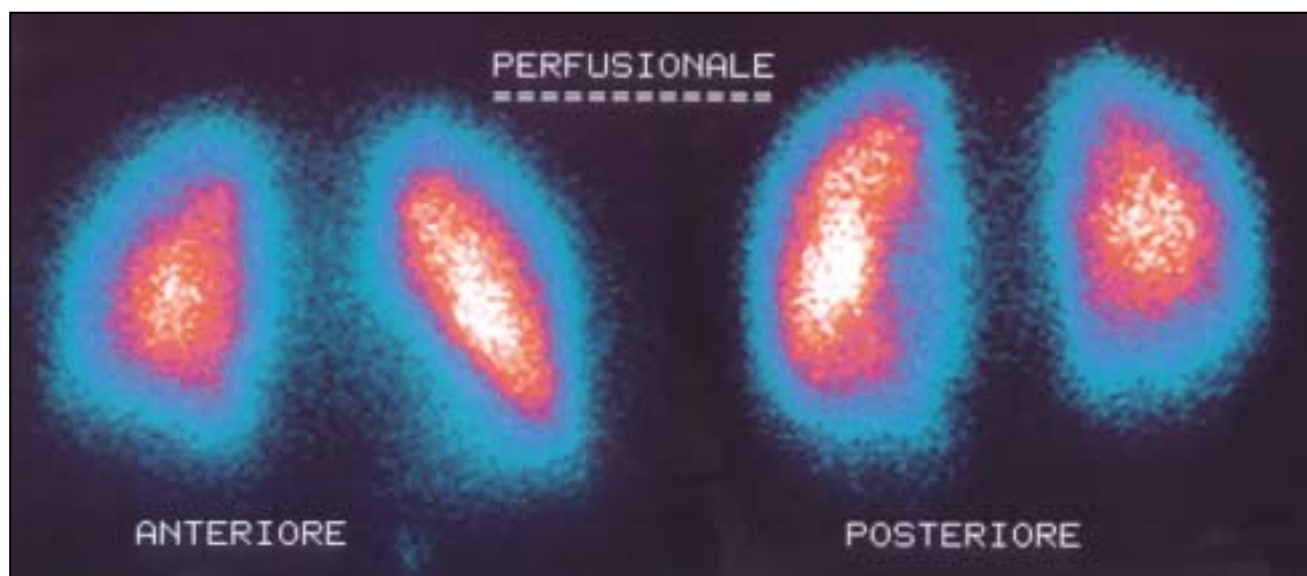


Fig. 4

La scintigrafia polmonare con macroaggregati di albumina è stata effettuata con gamma camera computerizzata mediante la somministrazione EV di una dose di 15 mCi di  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Sono state acquisite immagini planari nelle proiezioni standard e topografiche con successiva ricostruzione nelle sezioni transassiali, coronali e sagittali e ricostruzione tridimensionale di superficie. L'analisi dei dati ha evidenziato: aree ipocaptanti il tracciante perfusionale nel segmento apicale, laterale accessorio e posteriore basale del polmone destro. Nel polmone sinistro il tracciante perfusionale è sufficientemente distribuito in tutto il parenchima in assenza di significativi deficit del segnale.

Nel corso del ricovero la paziente viene sottoposta a trattamento con eparina sodica e acenocumarina, monitorando il PTT e l'INR, a bendaggio compressivo con tensoplast e viscopaste.

## DISCUSSIONE

Questo caso clinico rappresenta un raro caso di tromboembolismo venoso a presentazione cosiddetta atipica: si tratta del primo caso a presentazione atipica (stato di agitazione psicomotoria e tremori generalizzati) su 479 casi di TEV esaminati nel triennio 2001-2003 (Fig. 5).

Lo stato di agitazione con i tremori generalizzati associati a quota di ansia libera potevano indurre all'errore diagnostico. Ad impedire questo hanno contribuito la consulenza psichiatrica, che ha connesso il quadro ansioso a problemi "organici" sottostanti; una raccolta anamnestica più approfondita ed effettuata in luogo "tutelato" (come un reparto di terapia subintensiva) al fine di ottenere la migliore collaborazione possibile della paziente ha rivelato come

questi apparenti attacchi di panico, che da 15 giorni circa la coglievano all'improvviso, fossero associati a dispnea con lieve sudorazione e sensazione di vertigine soggettiva; una sintomatologia caratterizzata da tachicardia, tachipnea con alterazioni emogasanalitiche tipiche (ipossiemia ed ipocapnia); il progressivo incremento del dimero.

L'esame obiettivo, tuttavia, non ha rivelato i segni di una trombosi venosa profonda in quanto lo score di Wells non era indicativo, i segni di Homans, Bauer e Deneke erano assenti, come pure assenti erano i segni di interessamento cutaneo (temperatura cutanea aumentata, cute arrossata e dolente, circolo vicariante superficiale).

Di notevole importanza diagnostica è stata la TC torace eseguita con mdc che ha evidenziato una impregnazione non significativa dei rami segmentari del LSD con rarefazione del disegno vascolare. L'asimmetria e la particolarità di questo reperto hanno spinto all'approfondimento diagnostico con la scintigrafia polmonare, che ha confermato nella stessa sede l'ipocaptazione del tracciante perfusionale.

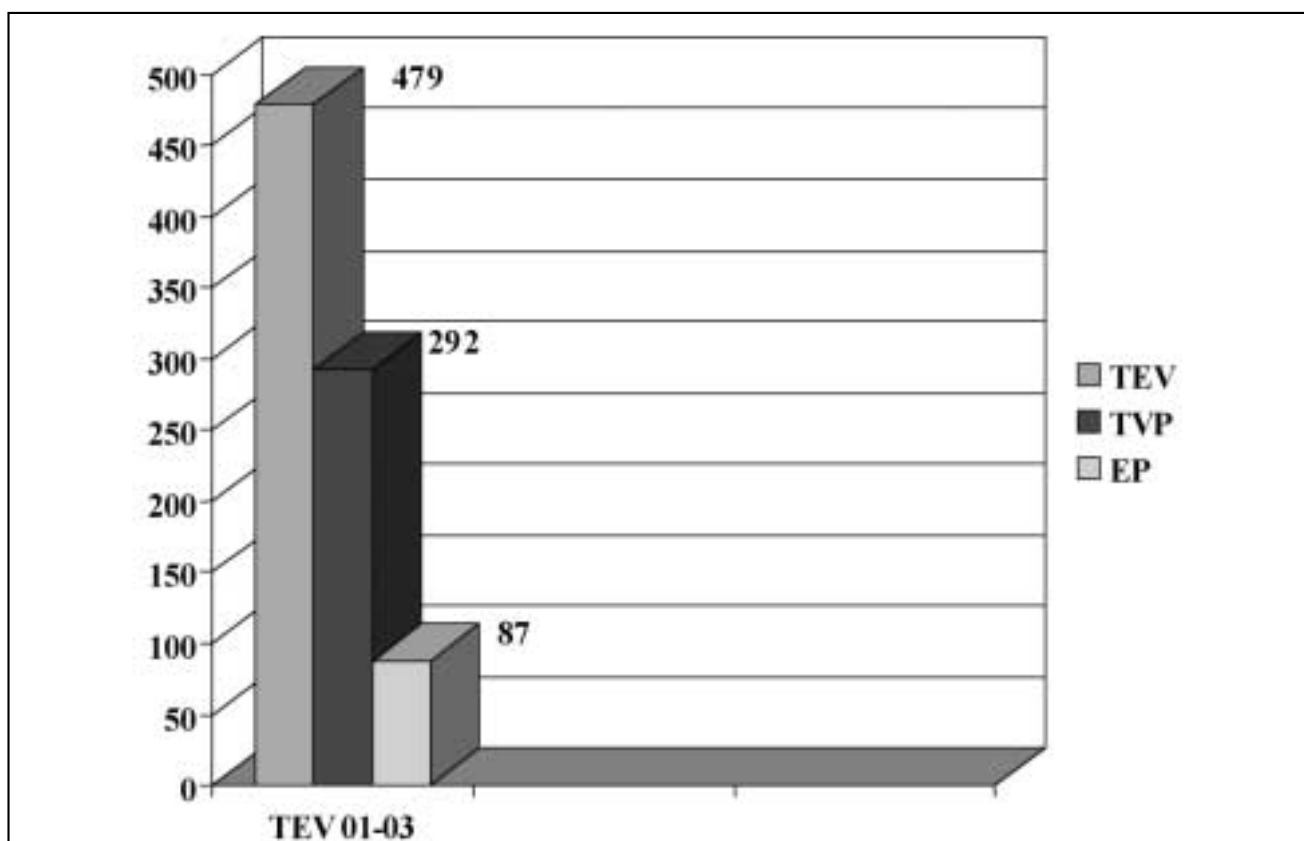


Fig. 5

Casi di TEV diagnosticati presso il reparto di Medicina Interna I° per l'Urgenza nel triennio 2001-2003

L'impregnazione non significativa di rami segmentari e la relativa rarefazione del disegno vascolare in presenza di una normale impregnazione dei rami principali delle arterie polmonari deve indurre il sospetto diagnostico di tromboembolismo venoso ed il relativo approfondimento con scintigrafia. Essa, pertanto, può essere considerata come un importante segno tomografico indiretto.

Una considerazione a parte merita la positività presentata dalla paziente per la variante termolabile C677T dell'MTHFR genotipo omozigote con omocisteinemia normale.

L'omocisteina (Hcy) è un aminoacido intermedio del metabolismo della metionina che viene a sua volta metabolizzato mediante due vie enzimatiche: rimetilazione e transolfurazione.

La **rimetilazione** dell'Hcy a metionina avviene anch'essa attraverso due vie:

- 1) in quella catalizzata dalla metionina-sintetasi; l'N5-metiltetraidrofolato è il donatore di metile, la N5,N10-metilenetetraidrofoloreduttasi il catalizzatore, la vitamina B12 il cofattore essenziale per la metionina-sintetasi;
- 2) in questa via indipendente dalla vitamina B12 e dal folato, la reazione è caratterizzata dalla betaina-omocisteinametiltranferasi e la betaina è il donatore di metile.

Nella via della **transolfurazione**, percorsa quando l'apporto nutrizionale di metionina supera il fabbisogno giornaliero (0.9 g) o quando è richiesta la sintesi di cisteina, l'Hcy con una reazione catalizzata dalla cistationina beta sintetasi vit. B6 dipendente e con il piridossalfofosfato (derivato di quest'ultima, come cofattore) si lega alla serina per formare cistationina che viene poi idrolizzata a cisteina, a sua volta incorporata nel glutatione o ulteriormente metabolizzata a solfato ed escreta con le urine.

## ► PATOGENESI

Per dosare i livelli plasmatici di HCY totale (intesa come pool di HCY, HCY tiolattone, HCY libera, i cui dosaggi non sono clinicamente utili) ed HCY legata alle proteine (albumina soprattutto) (70-80% del pool), si impiega la cromatografia liquida ad alta risoluzione. Il campione ematico raccolto in provette contenente anticoagulante (EDTA) deve essere centrifugato entro 30 minuti dal prelievo per evitare il

falso aumento dei livelli di HCY determinato dal rilascio di questa sostanza da parte dei globuli rossi a causa del range normale dell'HCY sierica più alto di quello dell'HCY plasmatica. Poi se necessario, può essere refrigerato o congelato anche per diverse settimane. Il range normale di HCY a digiuno è di 5-15 micromol/l. Si parla di iperomocisteinemia moderata se i livelli sono compresi tra 15 e 30 micromol/l, intermedia tra 30 e 100, grave oltre i 100. La forma grave è rara, la moderata è frequente (5-7% della popolazione) ed è caratterizzata dall'assenza dei segni della forma grave o dell'omocistinuria, anche dall'asintomaticità fino ai 30-40 anni età in cui si manifestano coronaropatie precoci e trombosi artero-venose ricorrenti.

Nel sospetto di iperomocisteinemia con tassi a digiuno normali si procede al test orale con metionina (100 mg/Kg) e nel dosaggio tra le 4 e le 8 ore dopo. Tale test può svelare il 27% dei pazienti con iperomocisteinemia destinati ad essere latenti con il dosaggio a digiuno ed è considerato positivo quando i valori superano due deviazioni standard sopra la media. Nei soggetti con variante termolabile della N5-N10 metilentetraidrofolato reduttasi il carico di metionina ha scarsa valenza prognostica: infatti le concentrazioni plasmatiche di HCY dopo il test sono, a differenza di quelle a digiuno (OR=2, P=0.12), solo lievemente associate (OR=1.7 P=0.04) con le coronaropatie precoci. Tale diversità di comportamento dipende dal fatto che il suddetto enzima regola i tassi basali di HCY e pertanto la sua attività non può essere adeguatamente valutata sulla base delle modificazioni indotte dal test alla metionina. Quest'ultimo consente di valutare l'attività degli enzimi della via della transolfurazione cui si deve la regressione dei transitori aumenti post-prandiali della HCY.

Gli aumenti plasmatici dell'HCY sono dovuti a difetti genetici degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'HCY, a carenze nutrizionali di cofattori vitaminici o ad altre cause:

- 1) Carenze enzimatiche: cistationina beta sintetasi, 5 metiltetraidrofilatoredduttasi, metionina-sintetasi;
- 2) Carenze vitaminiche: folato, B6 e B12;
- 3) Demografiche: età avanzata, sesso maschile, tabacco;
- 4) Trapianto di organi solidi;
- 5) Malattie croniche: insufficienza renale, LES, neoplasie maligne (mammaria, ovarica, pancreaticata,

leucemia linfoblastica acuta), psoriasi, ipotiroidismo, anemia perniziosa;

- 6) Fase acuta di malattie sistemiche;
- 7) Farmaci: metotrexate, ossido nitrico, anticonvulsivanti (carbamazepina e fenitoina), acido nicotico, diuretici tiazidici;
- 8) Aterosclerosi.

Tra i difetti genetici segnaliamo la carenza di cistationina beta sintetasi, errore metabolico a carattere metabolico recessivo che provoca un aumento dei tassi plasmatici ed urinari di HCY. La forma rara omozigote, omocistinuria congenita, si riscontra in un nato su 200.000 ed è caratterizzata da tassi a digiuno molto alti (300-500 micromol/l), da malformazioni scheletriche delle estremità, ritardo mentale, ectopia del cristallino, osteoporosi, aterosclerosi precoce, tromboembolismo prima dei 30 anni nel 50% dei pazienti non trattati e mortalità, o malattia correlata del 20%. La forma eterozigote, prevalente negli USA con una frequenza di 1 a 300, presenta bassi tassi compresi tra 20 e 40 micromol/l.

La carenza omozigote dell'N5-N10-metilene tetraidrofoloreduttasi, enzima coinvolto nella rimetilazione dell'HCY a metionina, provoca iperomocistemia, la cui prognosi risulta più grave di quella dovuta alla carenza di cistationina beta sintetasi. Inoltre, della N5,N19 metilene tetraidrofoloreduttasi è descritta anche una variante termolabile prodotta da una mutazione puntiforme (C677T) nella regione che codifica per il sito di legame del suddetto enzima che determina la sostituzione della valina con l'alanina. Tale mutazione, pur causando alti tassi plasmatici di omocisteina e pur essendo piuttosto comune, rappresenta un fattore di rischio per le vasculopatie aterotrombotiche solo negli omozigoti, nei quali, in casi di deplezione di acido folico, si verifica una esagerata risposta iperomocisteminica.

I meccanismi conosciuti con cui l'HCY determina danno endoteliale sono:

- 1) Alterazione del normale fenotipo antitrombotico dell'endotelio mediante l'aumento di attività dei fattori XII, V e VII, diminuzione di attività dell'ATIII e della proteina C, inibizione dell'espressione endoteliale di trombomodulina e di eparansolfato, stimolazione del fattore tissutale con formazione di trombina e predisposizione alla trombosi;
- 2) Ridotta sintesi di ossido nitrico endotelioderivato

(modalità con cui l'endotelio si difende dai danni ossidativi HCY-mediati). Infatti, in presenza di ossigeno, l'ossido nitrico si lega all'HCY per formare S-nitroso- omocisteina. La nitrosazione del gruppo sulfidrilico inibisce, a sua volta, la produzione sulfidrilica-dipendente del perossido di idrogeno, svolgendo così una potente azione antiaggregante piastrinica e vasodilatatrice. Inoltre, l'HCY causa perossidazione lipidica con ridotta espressione endoteliale di ossido-nitrico sintetasi, degradazione diretta di ossido nitrico, inibizione dell'espressione endoteliale della glutatione-perossidasi cellulare, provocando, in ultima analisi, perossidazione lipidica con liberazione di ossigeno reattivo elaborato durante l'ossidazione di HC;

- 3) Stimolazione della mitosi delle cellule muscolari lisce vascolari, parzialmente dovuta ad una maggiore espressione di RNA messaggero della ciclina D1 e A ed ad una maggiore produzione di ossido nitrico nelle cellule muscolari lisce vascolari; quest'ultima è determinata dall'attivazione della trascrizione del fattore Nf-kB, essenziale per la proliferazione delle suddette cellule;
- 4) Compromissione della funzione biochimica e biosintetica delle cellule vascolari conseguente al danno diretto della matrice vascolare prodotto dall'HCY tiolattone che, facilitando la conversione a tioco del tioretinaco-ozonide mitocondriale, compromette la fosforilazione ossidativa e favorisce crescita e fibrosi delle cellule muscolari lisce;
- 5) Iperproduzione di radicali ossidativi, che provoca danno dell'intima, attivazione dell'elastasi, aumentato deposito di calcio e, per incorporazione del gruppo solfuro dell'HCY tiolattone nella fosfadenosina fosfosolfato, formazione e deposito di glicosaminoglicani solforati nella matrice.

Lo screening diagnostico-terapeutico è affidato allo stretto rapporto esistente tra iperomocisteina e vasculopatie tromboemboliche e si basa su numerosi studi che hanno dimostrato come preparati a base di acido folico, piridossina e cianocobalamina, hanno prodotto un rischio di vasculopatie tromboemboliche molto minore rispetto a quello di pazienti che non li assumono.

La prevenzione primaria va attuata allorchè i livelli di HCY siano maggiori di 14 micromol/l. In ambito di prevenzione secondaria, considerato l'aumentato



rischio di morte vascolare, la terapia deve essere più aggressiva ed attuata quando i tassi di HCY siano maggiori di 11 micromol/l.

Qualora, nonostante la correzione della ipovitaminosi B12 e la sospensione di farmaci tossici, persistesse la iperomocisteinemia, il trattamento di scelta è quello con acido folico (400-1000 microgr./die). Se dopo 6-8 settimane di terapia i livelli di HCY rimanessero ancora elevati, la dose di acido folico deve essere aumentata a 2000 microgr./die, controllando i livelli di HCY dopo ulteriori 6-8 settimane. Dosaggi elevati di acido folico (5000 microgr./die) possono essere necessari nei pazienti con insufficienza renale terminale. Dosi giornaliere di 400 microgrammi di acido folico possono ridurre del 30-42% i valori di HCY, la somministrazione di B12 li riduce del 15%, la piridossina deve essere somministrata solo in casi di carenza specifica, la somministrazione combinata dei tre fattori riduce i livelli di HCY del 15-72%.

Come emerge da numerosi studi in letteratura, la variante termolabile MTHFR a genotipo omozigote polimorfismo C677T ed A1298C costituisce un fattore di rischio per TEV, soprattutto se associata ad iperomocisteinemia. L'enzima MTHFR è coinvolto nella rimetilazione della omocisteina a metionina usando l' MTHfolato come cofattore. La mutazione dell' MTHFR comporta la mutazione C→T per sostituzione Ala→Val. Ciò esita in termolabilità dell'attività proteica e deficit enzimatico con iperomocisteinemia, omocistinuria, ipometioninemia, bassi livelli di folato.

La nostra paziente presenta valori normali di omocisteina in quanto già in trattamento con folati.

Alcuni Autori come Domogala segnalano una mancanza di associazione tra le due mutazioni (C677T – A1298C) ed il TEV. Hainaut sottolinea come tale associazione sia prevalente tra gli anziani con TEV. Keijzer nota come il TEV sia associato alla contemporanea presenza di iperomocisteinemia e fattore V Leiden. Nizankowska-Mogilnicka rileva ancora una rara associazione tra TEV e fattore II G20210A. Pathare propone un'altra rara associazione tra la mutazione MTHFR C677T in eterozigoti con iperomocisteinemia e TEV. Russo, nel Framingham Offspring Study Cohort osserva che l'associazione C677T MTHFR ed il TEV è più forte nel sesso maschile e sotto i 55 anni. De la Vega ri-

badisce l'associazione iperomocisteinemia-variante termolabile dell'enzima MTHFR con il consumo cronico di alcool (birra), caffè, sigarette.

Arinami evidenzia come pazienti con mutazione C677T MTHFR sviluppino quadri ansioso-depressivi o francamente psicotici come nel caso della nostra paziente.

## CONCLUSIONI

Alla luce degli importantissimi dati emersi dalla letteratura concludiamo la presentazione di questo caso sottolineando l'importanza della associazione tra variante termolabile MTHFR con genotipo omozigote, mutazione C677A, iperomocisteinemia, tromboembolismo venoso, quadro ansioso-depressivo. In presenza di questa associazione occorre rivolgere la massima attenzione alla raccolta anamnestica ed alla possibile atipia di presentazione clinica, al fine di operare una corretta e tempestiva diagnosi ed adeguata terapia.

## SOMMARIO

Gli Autori hanno esaminato un raro caso di TEV a presentazione clinica atipica. Il corteo sintomatologico iniziale prevedeva tremori generalizzati e stato di agitazione psicomotorio.

Gli esami effettuati hanno rivelato la presenza della variante termolabile MTHFR genotipo omozigote, embolia polmonare segmentaria, trombosi venosa della poplitea, quadro clinico ansioso-depressivo.

## SUMMARY

*A rare clinical case of venous thromboembolism with aberrant manifestation is described. Early symptoms were generalized tremors and unrestless. A thermolabile MTHFR homozygous genotype, segmentary pulmonary embolism, popliteal venous thrombosis and depression were pointed out after a clinical and laboratory study.*

## KEY-WORDS:

Trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombofilia, MTHFR, omocisteina

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Abdu RA: Mesenteric venous thrombosis, 1911 to 1984. *Surgery* 1987;101:383
- 2) Adams JE: Elevations in CKMB following pulmonary embolism: a manifestation of occult right ventricular infarction. *Chest* 101:1203:1992
- 3) Alpert J: Pulmonary embolism – Hurst's: The Heart p. 1875 – Mc Graw Hill, 1994
- 4) Ameri A: Cerebral venous thrombosis. *Neurol. Clin.* 1992;10:87-111
- 5) Anderson AJ: Thrombosis: the major Hickman catheter complication in patients with solid tumor. *Chest* 1989;95:71-5
- 6) Arinami T: MTHFR reductase variant and schizophrenia/depression. *Am. J. Med. Genet.* 1997;Sep 19;74(5):562-8
- 7) Barboni E: Emboia polmonare In G. Garetto: La nuova medicina d'urgenza, p. 989 – Edizioni Medico Scientifiche – Torino 1994
- 8) Becker D: D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* vol 156; may 13,1996
- 9) Berrut G: A common mutation C677T in the 5,10-MTHFR reductase gene is associated to idiopathic deep vein thrombosis. *Rev. Med. Interne* 2003 Sep;2004(9):569-76
- 10) Berry B: La terapia eparinica – Schemi attuali e linee guida per il monitoraggio – Primary Cardiology – Stampa Medica – Anno XI – n° 4 pag 250, 1996
- 11) Bertina R: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369;64:1994
- 12) Blom HJ: Genetic determinants of hyperhomocysteinemia: the roles of cystathionine-beta-synthase and 5,10-MTHFR reductase. *Eur. J. Ped.* 2000 Dec;159 Suppl. 3,S208-12
- 13) Bounameaux H: Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200
- 14) Bounameaux H: Plasam measurement od D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb. Haemost.* 1994;71:1-6
- 15) Bove A: Air embolism and decompression sickness.- In JM Rippe: Intensive care medicine – Little Brown – 1996 – pag 764
- 16) Brancaccio V: LA resistenza alla proteina C attivata – In: L'embolia polmonare e le trombosi venose profonde di M. Tucci – Gnocchi Editore – 1997 – pag. 27
- 17) Braunwald E: Pulmonary embolism – Braunwald: Heart disease pag 1558- Saunders 1992
- 18) Bromberg WD: Fibrinolytic therapy for renal vein thrombosis in the child. *J. Urol.* 1990;143:86
- 19) Brownell W: Diagnostic methods for deep vein thrombosis – *Haemostasis* 8-18, 1995
- 20) Carratù L: Tromboembolia polmonare – In L: Scuro – Medicina Interna – UTET – 1997 – pag. 2008
- 21) Chan K: Pulmonary thromboembolism – Stein: Internal Medicine - Mosby 1994
- 22) Chan RKM: Clinical implications of the morphological features of central pulmonary artery thromboembolism shown by transesophageal echocardiography. *Br. Hearth J.* 1994;72:58
- 23) Chatterje K: Cardiovascular Pharmacology pag. 39 – Mosby Year Book, 1994
- 24) Checkers DW: Normal venous anatomy of the brain: demonstration with gadopentetate dimeglumine in enhanced 3D-MR-angiography. *AJNR* 1990: 1107-8
- 25) Cherix EC: Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of pulmonary embolism. *Br. Hearth J.* 1994;72:52-7
- 26) Cogo A: Noninvasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis – *Haemostasis*;25:27-39, 1995
- 27) Cortese C: MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Healt Nutr.* 2001 Apr;4(2B):493-7
- 28) Couturaud F: MTHFR reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration* 2000;67(6):657-61
- 29) Creasy JL: Gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 1990;175: 280-83
- 30) De Brujin SFTM: Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996, 348: 1623-5
- 31) De la Vega MJ: High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of MTHFR. *Alcohol.* 2001 Oct;25(2):59-67
- 32) Dellinger RP: Pulmonary embolism – In J. Parrillo: Current therapy critical care medicine – 3th edition – Mosby – 1997 – pag. 216
- 33) Domogala TB: Mutations C677T and A1298C of the 5,10-MTHFR reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk venous thromboembolic disease. *Bloo Coagul. Fibrinolysis* 2002 Jul;13(5):423-31
- 34) Domont D: Gadolinium-enhanced MR of chronic dural sinus thrombosis. *AJNR* 1995;16:1347-52
- 35) Douketis J: Acute pulmonary embolism – Rakel: Current Therapy pag. 192 – Saunders 1995
- 36) Einhaupl KM : Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In Einhaupl KM eds. Cerebral sinus thrombosis: experimental and clinical aspects. Plenum Press, NY&London 1990, pp. 149-55
- 37) Einhaupl KM: Cerebral venous and sinus thrombosis. In: Neurological disorders: course and treatment. Academic Press 1996, pp 299-304
- 38) Elliott G: Pulmonary embolism – In Rakel: Current therapy – pag. 225 – Saunders 1997
- 39) Erdman WA: Pulmonary embolism: comparison of MR images with radionuclide and angiographic studies. *Radiology* 1994;190:499-508
- 40) Feied C: Pulmonary embolism: Rosen – Barkin: Emergency Medicine pag. 1770 – Mosby Year Book, 4th edition 1998
- 41) Frederiksen J: MTHFR reductase polymorphism (C677T) hyperhomocysteinemia and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: Prospective and case-control studies from The Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004 Jun 29
- 42) Gai V: Lo shock ostruttivo nella tromboembolia polmonare – Atti del III Congresso Nazionale di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso pag. 468 – Torino, 1996
- 43) Gefter WB: Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology* 1995;197:561-74
- 44) Ginsberg JS: Management of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1816-28
- 45) Goldhaber S: Bolus and accelerated thrombolysis. *Chest* 107:889:1995
- 46) Goldhaber S: Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism: Report of WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA*,1992;286:1727-33
- 47) Goldhaber S: Pulmonary Embolism – in: E: Braunwald: Heart disease pag. 1582, Saunders 1996
- 48) Goldhaber S: Pulmonary thromboembolism - In: Harrison's: Principles of Internal Medicine 14th edition – McGraw-Hill 1998 – pag. 1469
- 49) Goldhaber SZ: Alteplase versus heparine in acute pulmonary embolism. Randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11
- 50) Graham F: Treatment of massive pulmonary embolism – W. Shoemaker: Textbook of critical care pag. 574 – Saunders, 1995
- 51) Grendell JH: Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 1982;82:358
- 52) Hainaut P: Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idio-

- pathic cases. *Thromb. Res.* 2002 Apr; 15;106(2):121-5
- 53) Haire W: Hickman catheter-induced thoracic vein thrombosis: frequency and long-term sequelae in patients receiving high-dose chemotherapy and marrow transplantation. *Cancer* 1990;66:900-8
  - 54) Haire WD: Pulmonary embolism – Current therapy pag. 212 – Saunders, 1996
  - 55) Henschke CI: Changing practice patterns in the workup pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:940-45
  - 56) Hillmann K: Pulmonary embolism – Hillmann K: *Clinical Intensive Care* pag. 452 – Cambridge 1996
  - 57) Hinds C: Pulmonary embolism – Hinds: *Intensive Care* pag. 102 – Saunders, 1996
  - 58) Hockberger N: Pulmonary embolism – In: J. Tintinalli: *Emergency Medicine* – McGraw-Hill 1996– pag. 376
  - 59) Holland GA: Prospective comparison of pulmonary MR angiography and ultrafast CT for diagnosis of pulmonary thromboembolic disease (abs). *Radiology* 1993;189:234
  - 60) Huang HK: Advances in medical imaging. *Ann. Intern. Med.* 1990;112:203
  - 61) Hull RD: Cost-effectiveness of pulmonary embolism diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:68-72
  - 62) Hull RD: Low probability lung scan findings: a need for change. *Ann. Intern. Med.* 1991;114:142-43
  - 63) Hull RD: The low-probability lung scan: a need for change in the nomenclature. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:1845-51
  - 64) Husemoen LL: Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR(C677T) genotype. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004 Aug;58(8) :1142-50
  - 65) Kasper W: Distinguishing between acute and subacute pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br. Heart J.* 1993;70:352-6
  - 66) Kearon C: The diagnosis of pulmonary embolism – *Haemostasis* 25;72:1995
  - 67) Keijzer MB: Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated MTHFR reductase and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2002;88(5):723-8
  - 68) Kitchens C: Thrombophilia and thrombosis in unusual sites. In Colman RW. *Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third Ed. JB Lippincott Company Philadelphia, 1994, pp1255-73
  - 69) Klein AS: *Sindrome di Budd-Chiari.* In: Bayless TM ed. *Current therapy in Malattie dell'apparato digerente e del fegato.* Mosby Doyma Italia, Milano 1996, pp. 556-9
  - 70) Kluijtmans LA: Thermolabile MTHFR reductase and factor Leiden in the risk of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1998 Feb;79(2):254-8
  - 71) Koster T: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 345:152, 1995
  - 72) Lualdi JC: Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection and therapeutic implications. *Am. Heart J.* 1995;130:1276-82
  - 73) Mahmoud AEA: Clinical spectrum, investigations and treatment of Budd-Chiari syndrome. *OUP Quarterly Journal of Medicine of WWW Service* 1996;89:37-43. [Http://WWW.OUP.co.UK/jnls7qimedj/hdb](http://WWW.OUP.co.UK/jnls7qimedj/hdb)
  - 74) Marini J: Pulmonary embolism – In: *Critical Care Medicine – The essentials* – Williams & Wilkins – 1997 pag. 373
  - 75) Marino P: Venous thromboembolism – In: Marino P: *The ICU Book.* Williams & Wilkins 1998 – pag. 118
  - 76) Matos C: Mesenteric vein thrombosis: early CT and US diagnosis and conservative management. *Gastrointest. Radiol.* 1986;11:322
  - 77) Maynard ET III: Case records of the Massachusetts General Hospital: a 45 year old man with abdominal pain and abnormal CT scan. *N. Engl. J. Med.* 1984;311:1622
  - 78) Mc Connell MV: Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1996;78:469-73
  - 79) Meany JFM: Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1422-7
  - 80) Mehra M: Venous thrombosis and pulmonary embolism – Civetta J: *Critical care* pag. 1887 – Lippincott, 1997
  - 81) Milani L: Diagnostica per immagini nell'embolia polmonare – In Marano P: *Diagnostica per immagini* pag. 607 – Casa editrice ambrosiana – Milano 1994
  - 82) Monreal M: Upper extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1991;99:280-3
  - 83) Moser K: Pulmonary embolism – Harrison's principles of internal medicine pag. 1382 McGraw-Hill 1994
  - 84) Nizankowska-Mogilnicka E: Genetic polymorphism associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur. Respir. J.* 2003 Jan ;21(1) :25-30
  - 85) Oakley CM: Diagnosi e terapia dell'embolia polmonare – Tinker J: *Trattato di terapia intensiva e rianimazione* pag. 315 – Antonio Delfino Editore – Roma 1996
  - 86) Olinger M: Pulmonary embolism – In Howell: *Emergency medicine* – Saunders – 1998
  - 87) Osborn A: *Stroke* In: *Diagnostic Neuroradiology.* Mosby St Louis, 1994:385-397
  - 88) Oudkerk M: Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnostic management of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 1993;153:947-54
  - 89) Palevsky H: Pulmonary thromboembolic disease – In: Fishman's – *Pulmonary disease and disorders* – McGraw-Hill – 1998 – pag- 1297
  - 90) Palevsky HI: A non-invasive strategy for the management of patients suspected of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med.* 1991;21:325-31
  - 91) Patel JJ: Impact of the incidental diagnosis of clinically unsuspected central pulmonary artery thromboembolism in treatment of critically ill patients. *Chest* 1994, 105:986
  - 92) Pathare A: Heterozygous MTHFR reductase mutation and mild hyperhomocysteinemia associated with deep vein thrombosis. *Clin. Lab. Haematol* 2004 Apr;26(2):143-6
  - 93) Pedicelli G: La tromboembolia polmonare. *Rad. Med.* 84 (suppl.2 al n°4):242;1992
  - 94) Perrier A: Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, ultrasonography: a management study. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:531-6
  - 95) Popovic J: Pulmonary embolism – Parrillo J: *Critical Care Medicine* pag. 781 – Mosby Year Book, 1995
  - 96) Prandoni P: Trombosi venosa profonda degli arti superiori: fattori di rischio, diagnosi e complicazioni. *Atti XIV Congresso Siset Bergamo* 7-1 luglio 1996 Abs 212
  - 97) Preter M: Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-46
  - 98) Qiu L: Hyperhomocysteinemia and deep vein thrombosis. *Zhongguo Yi Xue Yuan Xue Bao.* 2003 Dec;25(6):706-9
  - 99) Quinn DA: A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-96
  - 100) Ray J: Common C677T polymorphism of the MTHFR reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002 Mar-Apr;32(2):51-8
  - 101) Remy-Jardin M: Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique – comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7
  - 102) Remy-Jardin M: Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706
  - 103) Remy-Jardin M: Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique; comparison with pulmonary angiography – *Radiology* 185: 381, 1992
  - 104) Ridker P: Mutation in the gene coding for coagulation factor

- V and risks of future myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Medicine*.332:912;1995
- 105) Rippe D: Demonstration of dural sinus occlusion by the use of MR-angiography. *AJNR*, 1990;11:199-201
  - 106) Ritto D: Role of transesophageal echocardiography in diagnosis and management of central pulmonary artery thromboembolism. *Am. J. Cardiol.* 1993;71:1115
  - 107) Robin R: Complete thrombolysis of mesenteric vein occlusion with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Lancet* 1988;1:321
  - 108) Rubin GD: Single breath-hold pulmonary magnetic resonance angiography: optimisation and comparison of three imaging strategies. *Invest. Radiol.* 1994;29:766-72
  - 109) Russo GT: Age and gender affect the relation between MTHFR reductase C677T genotype and fasting plasma homocysteine concentrations in the Framingham Offspring Study Cohort. *J. Nutr.* 2003 Nov;133(11):3416-21
  - 110) Safar P: Asphyxial cardiac arrest – Cardiac arrest pag. 718 – Williams & Wilkins, 1996
  - 111) Satolli R: Cuore polmonare. *Manuale di Medicina Interna Sistematica – Masson* 1993
  - 112) Schiebler ML: Suspected pulmonary embolism: prospective evaluation with pulmonary MR angiography. *Radiology* 1993;189:125-31
  - 113) Schluger N: Diagnosis of pulmonary embolism at a large teaching hospital. *J. Thorac. Imaging* 1994;9:180-4
  - 114) Scoditti U: Cerebral venous thrombosis and associated risk factors. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1995, suppl.7 : 133 (abs)
  - 115) Screeram N: Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 73:298,1994
  - 116) Senior R: Pulmonary embolism – Cecil: Textbook of medicine pag. 422 – Saunders 1996
  - 117) Siddique RM: Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1996;156: 2343-7
  - 118) Sors H: Hemodynamic effects of bolus two hour infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomised controlled multicentre trial. *Chest* 106:725;1994
  - 119) Sostman HD: Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *J. Magn. Reson. Imaging* 1996;6:275
  - 120) Spritzer CE: Detection of deep venous thrombosis by MR imaging. *Chest* 1993;104:54-60
  - 121) Stein PD: Arterial blood gas analysis in the assessment suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109: 78-81
  - 122) Stein PD: Clinical characteristic of patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 68:1723; 1991
  - 123) Stein PD: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8
  - 124) Stein PD: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 85:462-468,1992
  - 125) Stein PD: Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81
  - 126) Sunder-Plassmann G: Genetic determinants of the homocysteine level. *Kidney Int. Suppl.* 2003 May;(84):S141-4
  - 127) Tapson VF: Pulmonary embolism – New diagnostic approaches. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1422-27
  - 128) Tardivon AA: Role of CT in chronic pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1993;17:345-1
  - 129) Teigen CI: Pulmonary embolism. Diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995;194:313-9
  - 130) Teigen CL: Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993;188:839-45
  - 131) Teofili L: Hematologic causes of venous thrombosis in young people: high incidence of myeloproliferative disorders of underlying disease in patients with splanchnic vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1992;67:297-301
  - 132) The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigations of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) *JAMA* 1990;263:2753-9
  - 133) The PIOPED investigators: Value of the ventilation / perfusion scan in acute of pulmonary embolism. *JAMA* 263:2753;1990
  - 134) Theiss W: Primary and secondary deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb. Haemost.* 1995;73:1107
  - 135) Tino G: Pulmonary thromboembolism – W. Kelley: Textbook of internal medicine pag. 2062 – Lippincott, 1997
  - 136) Tonetti C: Severe MTHFR reductase deficiency revealed by a pulmonary embolism in a young adult. *Br. J. Haematol.* 2002 Nov;119(2):397-9
  - 137) Tsai AW: Serum homocysteine, thermolabile variant of MTHFR reductase and venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Hematol.* 2003 Mar;72(3):192-200
  - 138) Tsai Y: MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implication for treatment and prognosis. *AJNR* 1995;16: 1021-9
  - 139) Tsuruda J: Dural sinus occlusion: evaluation with phase sensitive Gradient Echo MR imaging *AJNR* 1991;12:481-8
  - 140) USPET: a national cooperative study. *JAMA* 229:1606, 1974
  - 141) Van Beek EJR: Pulmonary embolism: interobserver agreement in the interpretation of conventional angiographic and DSA images in patients with non diagnostic lung scan results. *Radiology* 1996;198:721-24
  - 142) Van Erkel AR: Cost-effectiveness of the use of spiral CT angiography to determine suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1995; 197:303
  - 143) Varela ML: Major and potential prothrombotic genotypes in a cohort of patients with venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2001 Dec. 1;104(5):317-24
  - 144) Verschakelen JA: Detection of unsuspected central pulmonary embolism with conventional contrast-enhanced CT. *Radiology* 1993;188:847-50
  - 145) Weg J: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis – Rippe – Irvin: Intensive care pag. 660 – Little Brown, 1996
  - 146) Wickmann W: Neuroradiological aspects of cerebral venous disease. In: Lasjaunias P eds 1° refresher course of the ESNR; Zurigo 1991, 37-46, Edizioni del Centauro Udine
  - 147) Wittlich N: Detection of central pulmonary artery thromboembolism by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1992;5:515
  - 148) Wolfe MW: Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am. Heart. J.* 1994;127:1371-5
  - 149) Worsley D: Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study – *J. Nucl. Med.* 36:2380,1995
  - 150) Worsley DF: Comprehensive analysis of the results of PIOPED study. *J. Nucl. Med.* 1995;36:2380-87
  - 151) Yousem DM: Hyperintense thrombus on Grass MR-images: potential pitfall in flow evaluation. *AJNR* 1990;11:51-58
  - 152) Yuh W: Venous sinus occlusive disease : MR findings. *AJNR* 1994;15:309-16
  - 153) Zheng YZ: Prevalence of MTHFR reductase C677T and association with arterial an venous thrombosis in the Chinese population. *Br. J. Haematol.* 2000 Jun;109(4):870-4
  - 154) Zoller B: Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 343:1536,1994
  - 155) Zonzin P: La trombolisi in bolo nell'embolia polmonare. Rassegna di dati sperimentali e clinici. *Annali di medicina interna – Volume 11 pag. 132, 1996*