



Collana di Aggiornamenti

NUMERO **5**

DE PAOLA
DI CASTRI
CIAMMAICHELLA
MARCHESE
LAURI
FARELLO
FABI
MAIDA
CERQUA

**AGENESIA
DELLA VENA
CAVA INFERIORE
ASSOCIATA
A TROMBOFILIA
EREDITARIA.
DESCRIZIONE
DI UN CASO**



Collana di Aggiornamenti

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO.

DE PAOLA GIUSEPPE, DI CASTRI CARLA,
CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA, MARCHESE FRANCESCO,
LAURI GIACOMINO, FARELLO PAOLA, FABI FABRIZIO,
MAIDA ROSA, CERQUA GIANNANTONIO

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. RIJLI

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.r.l.

INDICE

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO.	4
INTRODUZIONE	4
CASISTICA	4
DISCUSSIONE	6
- Mutazione MTHFR e mutazione Leiden	6
- Fattore VIIIc.....	8
- Il difetto vascolare	17
CONCLUSIONI.....	18
SOMMARIO.....	18
ICONOGRAFIA	19
BIBLIOGRAFIA.....	23

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO.

AUTORI

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

DI CASTRI CARLA

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

CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA

Dirigente Medico, 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

MARCHESE FRANCESCO

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

LAURI GIACOMINO

Dirigente Medico, Responsabile UOS "Sub-Intensiva B"
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

FARELLO PAOLA

Dirigente Medico, Responsabile UAS
"Qualità dell'assistenza ed appropriatezza dei ricoveri"
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

FABI FABRIZIO

Dirigente Medico, Responsabile UOS
"Pronto Soccorso Polifunzionale"
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 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

CERQUA GIANNANTONIO

Direttore U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
Coordinatore D.E.A.
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

INTRODUZIONE

I difetti congeniti della vena cava inferiore, come la sua assenza o atresia, risultano da un alterato sviluppo durante l'embriogenesi e sono difetti vascolari molto rari. Per tale ragione non è possibile desumere dalla letteratura dati epidemiologici essendo, in genere, riportati casi clinici sporadici, come quello descritto nel nostro case report e che riguarda l'agenesia della vena cava inferiore in un giovane di 24 anni.

CASISTICA

Presentiamo il caso di un giovane di 24 anni con agenesia della cava inferiore. Giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso, riferendo dolore in sede lombosacrale, dopo uno sforzo fisico importante (sollevamento di un mobile), che si irradiava al fianco destro ed alla fossa iliaca destra. Dalla raccolta anamnestica non si evince nulla di rilevante, in quanto il paziente non ha malattie pregresse degne di nota, non ha allergie a farmaci, non è stato mai sottoposto ad interventi chirurgici. Ha condotto una vita regolare, praticando sport a livello non agonistico (nuoto e calcio). In famiglia non vi sono malattie degne di nota.

All'esame obiettivo il paziente si presenta in condizioni generali buone. La cute è calda ed asciutta. All'auscultazione del torace non si apprezzano rumori patologici. La pressione arteriosa è 120/80 mmHg (bilaterale). La frequenza cardiaca è di 95 b/m. I toni cardiaci sono netti, con pause libere. La SpO₂ è 95%. L'addome è molle, trattabile, lievemente dolente e dolorabile in fianco destro ed in fossa iliaca destra. La peristalsi è valida. Non si apprezzano tumefazioni pulsanti addominali. I polsi periferici sono

validi e simmetrici. Non vi sono edemi declivi. Non si apprezzano focalità di ordine neurologico. Non vi sono segni di meningismo. Vi è limitazione dolorosa dei movimenti di flesso-estensione del tronco. La digitopressione è dolorosa sui punti costo-vertebrale e costo-lombare bilaterali. La temperatura cutanea è di 37,8°C.

Il paziente viene sottoposto in Pronto Soccorso ai seguenti esami:

- **ELETTROCARDIOGRAMMA:** Ritmo sinusale, 90 b/m, tracciato nei limiti.
- **ESAME EMOCROMOCITOMETRICO:** Nei limiti.
- **D-DIMERO:** 1,51 mcg/mL (valori normali < 0,25 mcg/mL).
- **RX TORACE:** Non lesioni pleuroparenchimali in fase attiva. Ombra cardiovascolare nei limiti.
- **RX RACHIDE DORSO-LOMBARE:** Assenza di lesioni osteoarticolari.
- **ECOGRAFIA ADDOMINALE:** Fegato, pancreas, milza nei limiti morfovolumetrici ed ecostrutturali. Colecisti ipodistesa ed alitiasica. Vie biliari non dilatate. Reni in sede, con rapporto cortico-midollare conservato. Presenti alcuni spot iperecogeni bilateralmente ed una piccola calcificazione in sede corticale polare superiore destra di 2 mm. Le vie escretrici non appaiono dilatate bilateralmente. Viene segnalata una sottile falda fluida tra le anse intestinali in fossa iliaca destra.
- **ECOCOLORDOPPLER ASSE VENOSO POPLITEO-FEMORO-ILIACO-CAVALE:** Evidenzia una trombosi venosa profonda iliaco-femorale e poplitea bilaterale. È visibile bilateralmente l'attivazione del sistema azygos lombare (**Foto 9**) ed in parte viscerale-parietale per possibile ipoplasia-disgenesia cavale inferiore (**Foto 10**).
- **TC TORACO-ADDOMINALE CON MDC:** L'esame eseguito con somministrazione ev di mdc documenta la presenza di trombosi venosa della iliaca comune bilaterale (**Foto 7**) con estensione in alto sino al carrefour (**Foto 8**). A destra la trombosi appare massiva, flottante e si estende in basso sino alla femore comune. Lo studio condotto a livello delle arterie polmonari e delle diramazione prossimali non mostra difetto di riempimento.
- **CAVOGRAFIA INFERIORE:** Si cateterizza con tecnica di Seldinger la giugulare destra. Ripetuti tentativi di cateterismo della vena cava inferiore danno

esito negativo (**Foto 4-5-6**). L'iniezione di mdc nel golfo delle vene sovraepatiche non opacizza alcun vaso riferibile alla vena cava inferiore. Si conclude per anomalia del distretto cavale inferiore con circoli di scarico paravertebrali nel sistema azigotico.

Il paziente viene ricoverato nel reparto di Sub-Intensiva B per gli accertamenti e le terapie del caso.

Durante la degenza il paziente è stato sottoposto a terapia con eparina sodica embricata con anticoagulanti orali monitorando il PTT e l'INR fino a raggiungimento dei valori ottimali ed è stato sottoposto a bendaggio degli arti inferiori con Viscopaste e Tensoplast.

L'iter diagnostico è stato, poi, arricchito con:

- **MARKER TROMBOFILICI:** Si è evidenziato MTHFR positivo (genotipo eterozigote) con: omocisteina = microM 12 (v.n. < 15), plasminogeno = 60% (v.n. 80%-120%), fattore VIIIc = 166% (v.n. 70%-140%), rPCA = 4,4 (ratio > 3,2) e presenza di mutazione Leiden.

- **ANGIO RM ADDOME CON MDC:** L'esame è stato eseguito su piani scansionali assiali e coronali con sequenze HASTE T2 e con sequenze GRE T1 pesate prima e dopo somministrazione ev di mdc. L'esame angiografico è stato eseguito con sequenze GRE pesate in T1 su piani di scansione coronali durante la somministrazione di mdc per lo studio della fase venosa e le immagini sono state ricostruite con tecnica MIP.

Si evidenzia: trombosi venosa della iliaca comune e della femorale bilateralmente (**Foto 1**); presenza di anomalia del distretto cavale inferiore compatibile con agenesia della vena cava inferiore fino al tratto sovraepatico, con circoli di scarico paravertebrali nel sistema azigotico (**Foto 3**); si apprezzano inoltre fenomeni trombotici in sede paravertebrale sinistra (**Foto 2**).

Il fegato, di regolare morfologia e dimensione, presenta intensità di segnale omogenea senza evidenza di lesioni di tipo focale. Non dilatate le vie biliari. Regolare opacizzazione della vena porta e delle vene sovraepatiche. Non aspetti patologici a livello della milza, dei reni, dei surreni, del pancreas. Non linfonodi aumentati di dimensione a livello delle principali stazioni addominali sottodiaframmatiche. Non versamento libero in addome.

Il paziente viene sottoposto a trattamento cronico con anticoagulanti orali previo controllo INR.

DISCUSSIONE

Questo caso clinico rappresenta un evento estremamente raro nella letteratura scientifica e ciò per motivi diversi che, ora, analizzeremo.

Innanzitutto, la modalità di presentazione clinica. Se non fosse stato per lo sforzo eseguito (sollevamento di un mobile) il paziente non si sarebbe mai recato in Pronto Soccorso e la sua diagnosi sarebbe rimasta misconosciuta.

Oltre a ciò, occorre valutare la patogenesi della trombosi venosa bisiliaca. Ci aiuta sicuramente ricorrere alla triade di Virchow: disoria, stasi, ipercoagulabilità. Ed in questo caso tale associazione è presente: stiramento delle strutture venose femoro-iliache per manovre del torchio addominale e sforzo fisico, stasi per rallentato deflusso venoso attraverso il sistema collaterale azigotico, predisposizione trombotica per il quadro trombofilico presentato dal giovane paziente. Quest'ultimo era caratterizzato da un deficit del plasminogeno, aumentata concentrazione del fattore VIIIc, presenza di mutazione Leiden con rPCA aumentata e MTHFR genotipo eterozigote con omocisteina normale.

Mutazione MTHFR e mutazione Leiden

Prima di parlare della mutazione MTHFR (variante termolabile C677T, genotipo eterozigote con omocisteinemia normale) presentata dal nostro paziente, è necessario accennare al metabolismo dell'omocisteina.

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

La **rimetilazione** dell'HCY a metionina avviene attraverso due vie:

- 1) in quella catalizzata dalla metionina-sintetasi: l'N5-metiltetraidrofolato è il donatore di metile, la N5-N10-metilenetetraidrofolato riduttasi il catalizzatore e la vitamina B12 il cofattore essenziale per la metionina-sintetasi;
- 2) in altra via, che è indipendente dalla vitamina B12 e dal folato, dove la reazione è catalizzata dalla betaina-omocisteinametiltransferasi e la betaina è il donatore di metile.

Nella via della **transolforazione**, percorsa quando l'apporto nutrizionale di metionina supera il fabbisogno giornaliero (0.9 gr) o quando è richiesta la

sintesi di cisteina, l'Hcy - con una reazione catalizzata dalla cistationina beta sintetasi vit. B6 dipendente e con il piridossalfosfato, derivato di quest'ultima, come cofattore - si lega alla serina per formare cistationina, che viene poi idrolizzata a cisteina, a sua volta incorporata nel glutatone o ulteriormente metabolizzata a solfato ed escreta con le urine.

Per dosare i livelli plasmatici di HCY totale - intesa come pool di HCY, HCY tiolattone, HCY libera, HCY legata alle proteine, soprattutto albumina, (70-80% del pool) - si impiega la cromatografia liquida ad alta risoluzione. Il campione ematico, raccolto in provette con EDTA, deve essere centrifugato entro 30 minuti dal prelievo. Ciò viene fatto per evitare il falso aumento dei livelli di HCY conseguenti al rilascio di questa sostanza da parte dei globuli rossi.

Se necessario, il campione può essere refrigerato o congelato e si mantiene anche per diverse settimane. Il tasso 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), nella quale mancano i segni della forma grave e l'omocistinuria è assente. In altri casi il decorso è asintomatico fino ai 30-40 anni di età, quando si manifestano coronaropatie precoci e trombosi artero-venose ricorrenti.

Nel sospetto di iperomocisteinemia con tassi a digiuno normali si procede al test da carico orale con metionina (100 mg/Kg), con 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 riduttasi il carico di metionina ha scarsa valenza prognostica: infatti le concentrazioni plasmatiche di HCY dopo il test, a differenza di quelle a digiuno, hanno una debole associazione con le coronaropatie precoci. Tale diversità di comportamento dipende dal fatto che questo 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 transolforazione, cui si deve la

regressione dei transitori aumenti post-prandiali della HCY.

Gli aumenti plasmatici dell'HCY possono essere 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 metil-tetraidro-folato-reduttasi, 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, pancreaticca, leucemia linfoblastica acuta), psoriasi, ipotiroidismo, anemia perniziosa;
- 6) Fase acuta di malattie sistemiche;
- 7) Farmaci: metotrexate, ossido nitrico, anticonvulsivanti (carbamazepina e fenilidantoina), acido nicotinico, colestipolo, diuretici tiazidici;
- 8) Aterosclerosi.

Tra i difetti genetici segnaliamo la carenza di cistationina beta-sintetasi, errore metabolico a carattere recessivo che provoca un aumento dei tassi plasmatici ed urinari di HCY: la forma rara omozigote, l'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 letalità del 20% correlata alla malattia. La forma eterozigote, che negli USA ha la frequenza di 1 nato su 300, presenta bassi tassi compresi tra 20 e 40 micromol/l.

La carenza omozigote dell'N5-N10-metilene tetraidrofolatoreduttasi, enzima coinvolto nella rimetilazione dell'HCY a metionina, provoca iperomocisteinemia, la cui prognosi risulta più grave della precedente. Inoltre, della N5-N19-metilene tetraidrofolatoreduttasi è descritta anche una variante termolabile prodotta da una mutazione puntiforme (C677T) nella regione codificante 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 iperomocisteinemia.

I meccanismi conosciuti con cui l'eccesso di 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. Essa provoca, 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 a maggiore espressione di RNA messaggero della ciclina D1 e A ed ad una maggiore produzione di ossido nitrico nelle cellule muscolari lisce vascolari, 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 del'HCY tiolattone nella fo-

sfoadenosina fosfosolfato, formazione e deposito di glicosaminoglicani solforati nella matrice.

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 eventuali 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 la TEV (Trombo-Embolia Venosa), 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'MTHFR e deficit enzimatico con iperomocisteinemia, omocistinuria, ipometioninemia e bassi livelli di folato.

Alcuni Autori come Domogala segnalano una mancanza di associazione tra le due mutazioni (C677T – A1298C) e la TEV. Hainaut sottolinea come tale associazione sia prevalente tra gli anziani. Keijzer nota come la TEV sia associata 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 la TEV. Russo nel Framingham Offspring

Study Cohort osserva che l'associazione C677T MTHFR e la TEV è più forte nel sesso maschile e sotto i 55 anni. De la Vega ribadisce 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.

► Fattore VIIIc

Come è noto, la coagulazione del sangue procede attraverso una serie di reazioni biochimiche che culminano nella formazione di un coagulo di fibrina. Le proteine della coagulazione circolano come proenzimi o zimogeni e sono convertite sequenzialmente in enzimi attivi che hanno tutti (tranne il fattore XIIIa) l'aminoacido serina nel sito enzimatico attivo, per cui vengono chiamati serinproteasi.

La coagulazione può essere attivata attraverso due vie la intrinseca e la estrinseca. Si riteneva che la prima fosse fisiologicamente più importante poiché innescata dal contatto del fattore XII con le superfici non ricoperte da endotelio, con conseguente attivazione del fattore XII in XIIa. Con meccanismo a cascata il fattore XIIa a sua volta attiva lo zimogeno (fattore XI) ed il fattore XIa attiva il fattore IX.

Il fattore IXa è l'enzima proteolitico che, in un complesso comprendente il fattore VIIIa, fosfolipidi e ioni calcio, attiva il fattore X.

Recenti ricerche hanno invece rivelato che la fase detta di contatto della via intrinseca ha un ruolo fisiologico modesto, dal momento che gravi difetti congeniti del fattore XII non causano alcuna tendenza alle emorragie.

Oggi si ritiene che la coagulazione sia soprattutto innescata attraverso la via estrinseca. Tale via viene fisiologicamente attivata dal contatto del sangue con il tissue factor (TF), proteina integrale di membrana situata sulla superficie dei fibroblasti, dei periciti e di altre cellule localizzate nella zona subavventiziale della tonaca media e dell'avventizia stessa.

Il TF, che viene esposto in occasione di lesioni vascolari, ha altissima affinità di legame con il fattore VII e può anche complessarsi direttamente con il fattore VII presente nel sangue se si è precedentemente attivata la coagulazione. Infatti, a differenza delle altre proteasi, il TF ha un'emivita abbastanza lunga (1-

2 ore). Il complesso TF-FVIIa induce attivazione proteolitica del fattore X e del fattore IX, generando rispettivamente FXa e FIXa. Il fattore Xa, in presenza di calcio, fosfolipidi, fattore V (protrombinasi), trasforma la protrombina in trombina. Questa, a sua volta, è in grado di interagire con il fibrinogeno staccando due piccoli frammenti polipeptidici (fibrinopeptide A e B) e generando una molecola instabile, il fibrin-monomero, che tende a polimerizzarsi in altri fibrin-monomeri ed a precipitare in forma insolubile quando la loro concentrazione raggiunge un livello critico.

Un inibitore denominato TFPI (tissue factor pathway inhibitor) blocca la reazione di attivazione del fattore X da parte del complesso FVIIa-Tissue factor, formando un complesso quaternario inattivo TF-PI-Fxa-FVIIa-TF.

Affinché si generi una sufficiente quantità di FXa è necessario che si stabilisca rapidamente un'altra via di attivazione del fattore X. Tale via ha come fulcro il complesso enzimatico denominato X-ase che comprende il fattore Ixa, il fattore VIIa, fosfolipidi e calcio.

Il fattore IX a sua volta può essere attivato da due enzimi: il fattore XI ed il fattore VIIa: questa seconda modalità è fisiologicamente più importante, dal momento che un deficit di fattore XI (emofilia C) comporta una sindrome emorragica più lieve che non quello di fattore VII.

A sua volta l'attivazione del fattore XI non necessariamente richiede fattore XIIa, in quanto è stata individuata un'altra via di attivazione mediata dalla trombina. Tracce di trombina possono potenziare la coagulazione con molteplici meccanismi di feedback positivo che coinvolgono l'attivazione del fattore XI, del fattore VIII, del fattore V e del fattore XIII. Inoltre la trombina è un potente attivatore delle piastrine, interagendo con uno specifico recettore transmembrana detto thrombin-receptor. L'antitrombina III, soprattutto in presenza di eparina esogena o di altri glicosaminoglicani (esogeni o endogeni), è in grado di neutralizzare la trombina, il fattore Xa, il fattore XIa. Da recenti ricerche è emerso il ruolo importante svolto dall'antitrombina nell'inibizione del complesso TF-FVIIa, a fianco del TFPI.

Un altro sistema anticoagulante naturale di grande importanza fisiologica è rappresentato dalla proteina C, zimogeno plasmatico, che viene attivato dalla

trombina stessa previa interazione con la trombomodulina, proteina transmembrana largamente presente sulla superficie luminale delle cellule endoteliali. La proteina C attivata, con la cooperazione della proteina S, è in grado di inattivare proteoliticamente le molecole di fattore VIIIa e fattore Va. Quando entra in contatto con cellule endoteliali normali, la trombina si trasforma in un agente anticoagulante. Tutti questi meccanismi contribuiscono a localizzare il coagulo esclusivamente sulla lesione vascolare e si oppongono alla trombogenesi.

Pertanto, una prima causa di ipercoagulabilità del sangue è rappresentata da un difetto congenito o acquisito dei meccanismi di regolazione, come si verifica ad esempio in casi di difetto di antitrombina, di proteina C o S o di resistenza alla proteina C attiva. Non è stata ancora identificata una condizione trombofilica associata ad un difetto di TFPI e vi sono dubbi sul ruolo trombogenico del difetto di cofattore II dell'eparina, altro inibitore della trombina.

Esistono, poi, stati di ipercoagulabilità secondari ad attivazione della coagulazione di breve durata (pre o post-operatoria per multiple lesioni vascolari e tessutali con esposizione di tissue factor) o di lunga durata (neoplasie, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, malattie mieloproliferative, CID, iperomocisteinemia, disfibrinogenemia con trombosi, aumento del livello ematico degli estrogeni).

L'endotelio normale non soltanto costituisce una superficie non trombogena, che non consente l'adesione delle piastrine e dei leucociti, ma è un organo attivamente antitrombotico. La non reattività endoteliale è basata sulla espulsione elettrostatica nei confronti delle cellule ematiche derivanti dalla carica negativa presente sulla superficie cellulare, sulla presenza di glicosaminoglicani sulla superficie stessa e sul fatto che, in condizioni normali, le cellule endoteliali non hanno proteine adesive in superficie.

Le cellule endoteliali intatte, prossime ad una superficie vasale lesionata, svolgono inoltre una funzione antitrombotica attiva mediante molteplici meccanismi, che sono: a) azione antiaggregante piastrinica svolta da molecole di nucleotidasi presenti sulla membrana cellulare endoteliale in grado di degradare molecole di ADP secrete dalle piastrine attivate; b) la generazione ed il rilascio di ossido nitrico con potente attività vasodilatatrice; c) la generazione ed il rilascio di prostaciclina.

L'azione anticoagulante è dovuta: a) all'eparansolfato presente sulla superficie luminale che potenzia l'attività dell'antitrombina sulle serin-proteasi della coagulazione; b) alla trombomodulina, recettore di membrana presente in grandissima quantità (100.000 Unità per singola cellula) che possiede elevata affinità per la trombina ed è in grado sia di esercitare una funzione di clearance delle molecole di questa, sia di trasformare la trombina stessa in un enzima anticoagulante.

Questo avviene in quanto il complesso trombina-trombomodulina, mediante proteolisi limitata, attiva lo zimogeno plasmatico-proteina C, che diventa un enzima (proteina C attivata) in grado di inattivare proteoliticamente i cofattori della coagulazione FVa e FVIIIa. È un'attività fibrinolitica basata sulla generazione e rilascio di attivatore tessutale del plasminogeno (t-PA), che ha alta affinità per la fibrina e per il plasminogeno legato alla fibrina stessa ed è in grado di generare plasmina.

Quando un vaso è danneggiato e si verifica una lesione endoteliale, il sangue viene esposto sia al TF che alle fibre collagene ed al fattore von Willebrand presenti nel tessuto subendoteliale. Tali proteine agiscono di concerto con il fibrinogeno nel promuovere l'adesione e l'attivazione delle piastrine.

Il processo di attivazione piastrinica (che viene potenziato dalla presenza delle eventuali molecole di trombina prodotte attraverso l'attivazione della via estrinseca della coagulazione) comporta una complessa modificazione strutturale e funzionale della piastrina con attività procoagulante. Essa si sviluppa attraverso il rimodellamento dei fosfolipidi di membrana (flip-flop), l'attivazione delle glicoproteine IIb-IIIa, la generazione ed il rilascio di trombossano A₂, il rilascio di ADP, pF4, fattore V, fibrinogeno, PAI-1 ed altre proteine.

Ne consegue aggregazione piastrinica e facilitazione della trombinogenesi. Nella eziopatogenesi della trombosi venosa, un danno endoteliale è presente in caso di ustioni gravi, di trombosi venose (da catetere, da iniezione intravenosa di droghe, di farmaci antitumorali o di mezzi di contrasto iodati soprattutto se ionici), o di trombosi venose degli arti superiori correlate agli sforzi fisici in caso di vasculiti (LES, Bürger, Beçhet), in corso di microangiopatie trombotiche (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica).

Alla genesi della trombosi può inoltre contribuire la omocistinuria, la piastrinopenia da eparina, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

La stasi ha un ruolo importante nella patogenesi della trombosi venosa, soprattutto perché favorisce il raggiungimento di concentrazioni locali critiche di fattori della coagulazione attivati. Il ritorno venoso dagli arti inferiori è notevolmente incrementato dalla contrazione dei muscoli del polpaccio che agiscono come una pompa venosa periferica, spingendo il sangue nelle vene profonde degli arti inferiori in direzione del cuore. I pazienti allettati o con arti immobilizzati da apparecchi di contenzione sono predisposti alle trombosi venose perché manca questo meccanismo di pompa e il sangue ristagna nei plessi venosi del polpaccio.

L'effetto della immobilità sulla trombogenesi è documentato dalla frequenza di trombosi venose profonde (TVP) in pazienti colpiti da ictus cerebrale, che risulta essere da 4 a 9 volte più elevata nell'arto paralizzato rispetto al controlaterale e dalla elevatissima incidenza di TVP (60%) in pazienti paraplegici. È stato inoltre documentato che la prevalenza delle trombosi venose (riscontrate all'autopsia) aumenta considerevolmente nei pazienti allettati per più di una settimana prima della morte e che un prolungato allettamento preoperatorio è associato con un'alta incidenza di TEV post-operatorio.

Analogamente, nel post-operatorio i pazienti restano a rischio elevato di trombosi venose per tutto il tempo in cui sono allettati o pressochè immobili. La stasi può essere conseguente ad ostacoli al ritorno venoso causati da scompenso cardiaco congestizio, da compressione venosa estrinseca (utero gravido, masse pelviche, arteria iliaca comprimente la vena iliaca sinistra) ed intrinseca (pregressa trombosi venosa). Inoltre, la stasi si verifica in caso di dilatazione come avviene in pazienti con varici venose degli arti inferiori o in tutte le malattie caratterizzate da iperviscosità ematica. In condizioni sperimentali la stasi è un fattore importante ma non sufficiente per indurre trombosi.

Già Hewson nel 1771, Lister nel 1863, Senftleben nel 1789, osservarono che, in segmenti di vena giugulare di equini, bovini ed altri animali, il sangue stagnante tra due legature rimaneva fluido per diverse ore. Una trombosi può essere invece innescata associando alla stasi venosa un'attivazione della coa-

gulazione o una lesione endoteliale. Tuttavia, una serie di studi di trombogenesi sperimentale sul ratto, ove l'endotelio era lesionato con mezzi meccanici, elettrici o termici, ha evidenziato che solo poche piastrine aderivano ad un endotelio lesionato ma ancora integro mentre la formazione di aggregati piastrinici veri e propri richiedeva la denudazione del vaso con esposizione di tessuto subendoteliale (come dimostrato da Ashford nel 1967, Baumgartner nel 1972, Day nel 1977).

Un rapido sviluppo di trombi venosi consegue invece alla inoculazione di siero, endotossine o fattori della coagulazione attivati, come dimostrato da Wessler in studi su conigli nel modello sperimentale noto come Wessler test, una ipercoagulabilità sistemica, indotta dalla iniezione di siero subito prima di effettuare la legatura venosa, era in grado di determinare la formazione di un trombo mentre ciò non avveniva con la sola legatura o con la sola iniezione di siero. Successivi studi hanno permesso di quantificare la concentrazione minima dei fattori della coagulazione attivati richiesta per produrre un trombo standard in queste condizioni sperimentali: era necessaria una concentrazione di trombina pari a 1,1 nM, di fattore Xa pari a 0,12 nM, di fattore IXa pari a 0,018 nM.

Trasferendo alla clinica i risultati di questi studi di trombogenesi osservati sul modello animale, appare improbabile un ruolo primario della lesione endoteliale nella maggior parte dei casi di trombosi venosa, in quanto le lesioni endoteliali non sono quasi mai di grave entità.

È più probabile che un'iniziale trombosi (nido del trombo) si verifichi quando viene raggiunta, in uno specifico segmento della circolazione venosa, una concentrazione critica di fattori della coagulazione attivati, generati localmente o trasportati dalla circolazione.

Si ritiene che molti trombi originino in corrispondenza delle valvole venose ove si realizzano particolari situazioni emoreologiche caratterizzate da ridotto reflusso venoso, soprattutto in clinostatismo e dalla facilità con cui si genera un flusso turbolento che aumenta il rischio di formazione del trombo.

Karino e Motomiya hanno studiato la reologia di sospensioni di particelle di polistirene e di eritrociti attraverso le valvole venose di safene di cane mediante tecniche cinemicrografiche. A flusso costante compreso in ambito fisiologico si osserva la forma-

zione di vortici in corrispondenza delle cuspidi valvolari cui corrispondono piccoli vortici lenti ruotanti in senso opposto nelle profondità delle tasche valvolari. Qui si realizzano condizioni circolatorie favorevoli allo sviluppo di trombi, soprattutto in pazienti allettati e con associata ipercoagulabilità sistemica. Il trombo quindi cresce per accumulo progressivo e rapido per strati sovrapposti costituiti da fibrina, piastrine, eritrociti intrappolati e leucociti richiamati da forze chemiotattiche.

Inizialmente il trombo è flottante, poi diventa occlusivo e causa trombosi retrograda. Circa dieci giorni sono richiesti in media perché il trombo aderisca bene alla parete venosa.

Le tasche valvolari non sono l'unica sede in cui si forma il trombo iniziale in quanto sono stati rinvenuti trombi in segmenti venosi avalvolari. In particolare è privo di valvole il plesso venoso del muscolo soleo, tipica sede di formazione di trombi post-operatori.

Ai fini del ruolo trombogenico nella patogenesi del TEV è probabile che, per quanto riguarda le trombosi venose post-operatorie ed in genere le trombosi venose profonde degli arti inferiori, risulti essenziale l'abbinamento stasi venosa ed attivazione della coagulazione.

Come visto, la lesione endoteliale è il fattore trombogenico principale nelle trombosi venose associate ad ustioni, introduzione endovenosa di cateteri, di farmaci o mezzi di contrasto endotelio-lesivi nonché nelle tromboflebiti che complicano il decorso clinico del morbo di Bürger, della malattia di Beçhet, dell'omocistinuria.

Non è chiaro, invece, il contributo alla trombogenesi venosa in vivo delle alterazioni endoteliali protrombotiche indicibili nelle cellule endoteliali in coltura cimentate con citochine, trombina, endotossine. Esperimenti condotti su cellule endoteliali stimulate con interleukina 1 e poste in camera di flusso in cui veniva fatta scorrere una soluzione tampone contenente fattore VIIa, fattore X e CaCl₂ in adeguate concentrazioni, non hanno evidenziato una significativa induzione di fattore Xa, che veniva prodotto, invece, in grosse quantità se venivano utilizzati, nelle stesse condizioni sperimentali, dei fibroblasti. L'espressione funzionale di TF da parte di cellule endoteliali in condizioni di flusso a differente stress tangenziale non appare dimostrata.

In caso di flogosi tessutale le cellule endoteliali dei

vasi adiacenti vengono stimulate ad esporre proteine adesive, che sono in grado di interagire con i leucociti circolanti, rallentandone la corsa fino a fermarli sulla superficie endoteliale, da dove avviene la loro migrazione chemiotattica nei tessuti.

Nella patogenesi delle trombosi venose recidivanti e delle trombosi post-operatorie numerosi studi hanno attribuito un ruolo importante alla riduzione dell'attività fibrinolitica plasmatica dovuta ad alterazioni congenite o acquisite delle proteine che costituiscono il sistema fibrinolitico. Il sistema fibrinolitico ha il compito di rimuovere la fibrina con un'azione combinata che comprende molecole fungenti da attivatori, zimogeni, enzimi ed inibitori.

I principali protagonisti di questa funzione fisiologica sono il plasminogeno, zimogeno di una proteasi serinica simile alla tripsina e tre inibitori delle proteasi. Sia la plasmina che i due attivatori principali del plasminogeno (t-PA ed u-PA) sono serin-proteasi, cioè proteasi con l'aminoacido serina nel sito attivo. Tutte le serin-proteasi della coagulazione e del sistema fibrinolitico sono zimogeni a catena singola. Lo zimogeno è trasformato in proteasi attiva mediante idrolisi di un legame peptidico che stacca un peptide di attivazione e trasforma la molecola in una forma a due catene insieme a uno o due ponti disolfuro.

Il plasminogeno è costituito da 791 aminoacidi, ha un peso molecolare di 92 kDa e la concentrazione plasmatica è di circa 21 mg/dl (circa 2 microM). Concentrazioni più alte si trovano nel terzo trimestre di gravidanza. Nei neonati a termine il livello è di circa la metà di quello dell'adulto ed è molto inferiore nei prematuri.

La principale sede di produzione è il fegato ma il plasminogeno è anche presente in altre cellule e nello spazio extravascolare della maggior parte dei tessuti. Il plasminogeno nativo ha un acido glutammico N-terminale e viene definito Glu-plasminogeno.

La generazione di tracce di plasmina determina il distacco di un peptide N-terminale di preattivazione producendo una molecola con una lisina N-terminale, il Lys-plasminogeno, che ha un'affinità per la fibrina 10 volte maggiore di quella del Glu-plasminogeno.

L'azione idrolitica della plasmina è potenzialmente pericolosa perché l'enzima attivo è in grado di attaccare una serie di plasmaproteine, tra cui il fibrinoge-

no, il fattore V ed il fattore VIII, proteine del sistema del complemento, ormoni come l'ACTH, il GH ed il glucagone.

Esistono inibitori fisiologici che impediscono il prodursi di un'attività plasminica nel plasma. La maggioranza di questi inibitori appartengono alla famiglia delle ser-p-ine (serin-proteasi-inibitori) e la loro principale funzione è di impedire la caduta ("spill-over") dell'attività fibrinolitica in eccesso nella circolazione sistemica.

L'alfa-2-antiplasmina è il principale inibitore della plasmina. È una molecola a catena singola di p.m. 70.000, con una concentrazione plasmatica di 70 mg/L (1 microM). È sintetizzata nel fegato ed ha un'emivita di circa 3 giorni mentre il complesso plasmina-antiplasmina è eliminato dal circolo in circa 12 ore. La alfa-2-antiplasmina ha 3 proprietà funzionali: inibisce la plasmina rapidamente (0,1 sec.), interferisce con l'adsorbimento del plasminogeno alla fibrina, stabilisce legami covalenti con le catene alfa della fibrina durante la coagulazione. Essa possiede specifici siti di legame per la fibrina e per la plasmina ed il legame con quest'ultima avviene con i suoi lisin binding sites.

L'affinità dell'alfa-2-antiplasmina per la plasmina è molto grande con Kd di 2.10⁻¹⁰ ma è attenuata in presenza di lisina o acido iposilon-aminocaproico (EACA).

L'alfa-2-macroglobulina è una grande glicoproteina di 700 kDa con una concentrazione plasmatica molto elevata (2,5 g/L pari a 3 microM). È un inibitore di seconda linea di molte proteasi ed inattiva lentamente la plasmina, la callicreina, l'urokinasi, il t-PA ed il complesso streptokinasi-plasminogeno.

Entra in gioco in casi di massiccia attivazione del sistema fibrinolitico, con generazione di grandi quantità di plasmina che l'alfa-2-antiplasmina non può neutralizzare per intero, dal momento che su base molare la concentrazione del plasminogeno nel sangue è circa doppia di quella dell'alfa-2-antiplasmina. Gli altri inibitori delle proteasi, come l'alfa-1-antitripsina, l'antitrombina III ed il C1-inattivatore sono inibitori della plasmina in sistemi purificati. Il C1-inibitore è una ser-p-ina di 105 kDa che inibisce i subcomponenti attivati del primo componente del complemento, il FXIIa, il FXIa, la callicreina e la plasmina. La sua concentrazione nel plasma è simile a quella degli altri principali inibitori come l'alfa-2-

macroglobulina, l'alfa-2-antiplasmina e la glicoproteina ricca di istidina (1-3 microM), con probabile ruolo inibente la fibrinolisi dipendente dalla fase di contatto della coagulazione.

La glicoproteina ricca in istidina ha un pm di 75kDa ed è un inibitore competitivo del plasminogeno simile all'EACA, per la capacità di legarsi ai lisin binding sites.

La digestione della fibrina richiede la generazione di plasmina dal suo precursore inattivo, il plasminogeno. Nel sangue questa conversione può essere indotta da due attivatori, l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e l'urokinasi (u-PA). Una terza via di attivazione è possibile per attivazione dei fattori di contatto della coagulazione (via fibrinolitica dipendente dal fattore XII).

Il t-PA è una serin-proteasi di 68 kDa che è stata isolata da vari tessuti. È sintetizzata soprattutto dalla cellula endoteliale ma può essere anche prodotta da altre cellule del sistema emopoietico come monociti, megacariociti e cellule mesoteliali.

L'isolamento e la purificazione del t-PA dai tessuti è stata difficile perché l'enzima è presente in quantità molto piccole ed è strettamente legato alle cellule. Grandi quantità di questo enzima sono state ottenute da colture cellulari come una linea cellulare da melanoma umano ed una cellula HeLa.

Nel plasma normale la concentrazione del t-PA antigene è di circa 5 microgr/L (circa 70 nM). La maggior parte del t-PA è complessata con il suo inibitore plasmatico, il PAI-1, e le procedure di dosaggio richiedono l'immediata acidificazione del sangue a pH 5 o meno per bloccare la formazione di ulteriori complessi in provetta. L'attività del t-PA libero, misurata con metodi cromogenici, non supera 0,5 u/ml di plasma.

Il t-PA, sia libero che complessato, è rapidamente rimosso dalla circolazione in quanto si lega a vari recettori presenti su cellule endoteliali ed epatociti.

Nei soggetti normali, l'emivita del t-PA è di circa 4 minuti ma può essere allungata in pazienti con cirrosi epatica. È secreto dalle cellule endoteliali come una glicoproteina a catena singola di 530 aminoacidi (sct-PA) ma può essere facilmente convertito ad una molecola a doppia catena (tct-PA) ad opera della plasmina. Il t-PA ricombinante ha 527 aminoacidi. La forma a catena singola non è uno zimogeno ma una proteasi che, in presenza di fi-

brina, ha quasi la stessa attività della forma a doppia catena.

Il t-PA, in assenza di fibrina, è un attivatore poco efficiente del plasminogeno ma in sua presenza è notevolmente potenziata. Il t-PA ed il plasminogeno si assemblano sulla superficie fibrinica mentre invece l'urochinasi non si lega alla fibrina. L'urochinasi si trova in quantità apprezzabili nelle urine e viene secreta da numerose cellule come una glicoproteina a catena singola di 55 kDa.

L'u-PA a catena singola (scu-PA) si trova nel plasma in concentrazione tra 2 e 4 ng/nl. A differenza dal t-PA essa non circola complessata con il PAI-1. La sua emivita è sovrapponibile a quella del t-PA.

La sequenza aminoacidica (411 aminoacidi) dell'urochinasi ad alto peso molecolare (HMW-UK) e la forma a doppia catena dell'u-PA (tcu-PA) sono state identificate nel 1982.

È una serinproteasi, la cui principale funzione si esplica nei tessuti ed ha un ruolo importante nella degradazione della matrice extracellulare, permettendo così alle cellule di migrare.

L'attività catalitica del tcu-PA aumenta di due ordini di grandezza se legato all'u-PA receptor sulla superficie dei monociti. Ciò può contribuire ai processi di ricanalizzazione del trombo o al dissolvimento del coagulo emostatico. Processi fisiopatologici come la riparazione delle ferite, l'infiammazione, l'embriogenesi, l'invasione di cellule tumorali e la loro metastatizzazione non sarebbero possibili se le cellule non fossero capaci di demolire proteoliticamente le barriere circostanti e di aprirsi la strada.

Come il t-PA, la tcu-PA taglia il legame Arg561-Val562 del plasminogeno, sia Glu che Lys. Probabilmente lo scu-PA non ha un ruolo nell'iniziare la fibrinolisi. La sua attivazione può avvenire una volta che si sono formate tracce di plasmina o che si sia formata callicreina per attivazione dei fattori di contatto della coagulazione.

Lo scu-PA ha alta affinità per il plasminogeno che a sua volta si lega alla fibrina. Gli inibitori degli attivatori del plasminogeno sono il PAI-1, il PAI-2 e la proteasi nexin (che ha una concentrazione molto bassa ed una cinetica di attivazione lenta per cui si ritiene che non abbia un ruolo fisiologico). Il PAI-2 fu inizialmente identificato come inibitore dell'urochinasi nella placenta umana e purificato dalla placenta e da una linea cellulare monocitoide denomi-

nata U-937. Ci sono 2 forme di PAI-2: una cellulare di 47 kDa e una, non glicosilata, di 60 kDa, derivate da un unico mRNA. Il PAI-2 è un efficiente inibitore del t-PA, di 10 volte inferiore al tct-PA, quasi nullo nei confronti del sct-PA. Non è dosabile nel plasma normale ma si trova in corso di gravidanza e di leucemia mieloide acuta M4 e M5. Forse ha un ruolo nella regolazione della proteolisi dei tessuti.

Il PAI-1 è il principale inibitore del t-PA e del t-PA nel sangue. È una glicoproteina di 379 aminoacidi, pm 52 kDa, che appartiene alla famiglia delle serpine. Sono state identificate 3 forme di PAI-1 (attiva, latente, inattiva). La forma attiva è probabilmente quella secreta dalle cellule ed interagisce con i due attivatori del plasminogeno a formare un complesso stechiometrico 1:1. Tale forma perde spontaneamente la sua attività, con un'emivita di circa 90' a 37°C. PAI-1 attivo e latente sono stabilizzati nel plasma dal legame con la vitronectina, proteina adesiva che può interagire con diversi substrati. Il PAI-1 è prodotto principalmente dalle cellule endoteliali e le piastrine sono il reservoir. I livelli plasmatici di PAI-1 sono molto variabili da pochi ng a oltre 100 ng/ml, nel normale può oscillare da 0 a 50 U/ml. Una unità di PAI-1 è definita come l'attività che neutralizza 1 unità di sct-PA in 10 minuti.

L'emivita ha un andamento biesponenziale con una fase alfa di 6-10 minuti ed una beta di 25-30 minuti. È secreto dall'endotelio sia luminalmente che abluminalmente (quota più abbondante).

Il potenziale fibrinolitico globale del sangue umano è il risultato dell'attività degli attivatori del plasminogeno e dei rispettivi inibitori. Normalmente vi è un eccesso molare di PAI-1 su t-PA (scu-PA ha un'attività quasi nulla) e la maggior parte del t-PA plasmatici è legato al PAI-1 e, quindi, inattivo. Il motivo per cui si trova t-PA libero in circolazione (5% del t-PA totale) è che l'inibizione del t-PA da parte del PAI-1 richiede qualche minuto ed il turnover di queste molecole è estremamente rapido. Lo scu-PAI-1 non è inibito dal PAI-1.

Si sono riscontrati livelli aumentati di PAI-1 in corso di infarto miocardio acuto, obesità, diabete, ipertrigliceridemia, dopo interventi cardiocirurgici, in gravidanza, in varie condizioni infiammatorie. I glicocorticoidi stimolano l'espressione del suo gene a livello trascrizionale. L'insulina è in grado di aumentare la sintesi in colture cellulari ma non ha effetto

nell'uomo. La produzione di PAI-1 da parte di cellule endoteliali e muscolari lisce è stimolata da fattori di crescita secreti dalle piastrine (PDGF e transforming growth factor beta), da endotossine, IL1, TNF. A differenza del fattore von Willebrand, che si localizza a livello dell'intima e a livello dell'endotelio dei vasa vasorum, il PAI-1 è preponderante a livello della matrice extracellulare (meno dell'1% sulla superficie cellulare).

La risposta fisiologica alla formazione di un coagulo emostatico o di un trombo richiede l'attivazione locale della fibrinolisi per rimuovere la fibrina depositata, senza generare plasminemia che potrebbe provocare proteolisi delle plasmaproteine. La concentrazione di plasminogeno, attivatori ed inibitori nella sede di formazione della fibrina è controllata dal loro tasso di sintesi, secrezione e clearance, con importante regolazione locale indotta da piastrine e cellule endoteliali. I legami specifici delle proteine della fibrinolisi, le cellule, la matrice extracellulare modificano le concentrazioni locali e la cinetica delle reazioni.

La formazione del trombo costituisce il principale stimolo per l'avvio della fibrinolisi. Circa il 4% del plasminogeno presente nel plasma si lega alla fibrina che si polimerizza e viene incorporato nella fibrina stessa attraverso i suoi lisin binding sites. L'attivazione del plasminogeno legato alla fibrina è facilitata dal legame del t-PA alla fibrina stessa e dalla aumentata attività sia di t-PA che di scu-PA in presenza di fibrina. Inoltre, sia l'alfa2antiplasmina che il PAI-1 sono meno efficienti nell'inibire plasmina e t-PA legati alla fibrina.

I fattori fisiologici che influenzano la trombolisi comprendono l'incorporazione del plasminogeno sulla fibrina, l'azione di feedback positivo della plasmina stessa sul plasminogeno e sugli attivatori e il fondamentale rapporto quantitativo tra superficie endoteliale e volume del trombo.

Le cellule endoteliali partecipano alla fibrinolisi sia secernendo t-PA, u-PA, PAI-1, con un tasso modulabile da parte di citochine, farmaci, ischemia ed emostasi locale sia fornendo recettori di superficie per il plasminogeno, che non solo sono a bassa concentrazione ma sono anche zimogeni, come lo scu-PA, o sono complessati con inibitori come il t-PA.

L'attività fibrinolitica plasmatica aumenta rapidamente dopo stimoli come l'esercizio fisico, l'occlu-

sione venosa, l'infusione di adrenalina, DDAVP, nicotina, istamina, suggerendo un release dai depositi nelle cellule endoteliali. L'attività fibrinolitica del plasma riflette anche il livello di PAI-1, la cui sintesi nelle cellule endoteliali può essere indotta da steroidi, endotossina, transforming growth factor beta, trombina, IL1, TNF. Oltre ad aumentare i livelli di PAI-1 l'IL1 riduce la secrezione di t-PA ed induce l'espressione di TF sulla superficie delle cellule endoteliali, alterando la bilancia emostatica.

Gli elevati livelli di PAI-1 che si riscontrano nelle setticemia possono essere indotti da endotossine. La proteina C attivata può forse contribuire alla regolazione fisiologica della fibrinolisi. L'infusione di proteina C attivata in modelli animali (cani) aumenta l'attività fibrinolitica circolante, un effetto mediato parzialmente dall'inattivazione di PAI-1. La glicoproteina ricca di istidina ha affinità con i lisin binding sites e può ridurre il legame del plasminogeno alla fibrina. La trombospondina agisce come un inibitore non competitivo della conversione del plasminogeno in plasmina ad opera del t-PA in presenza di fibrina.

La formazione di fibrina e la sua dissoluzione avvengono simultaneamente durante l'emostasi ed il trombo viene continuamente rimodellato con effetti di crescita o riduzione che variano in diverse zone del trombo a seconda dell'equilibrio delle forze in azione.

Alterazioni della fibrinolisi, in eccesso o in difetto, possono causare emorragie o trombosi. Una diminuzione della fibrinolisi tale da determinare uno stato protrombotico può essere causata da un difetto di attivazione o da un eccesso di inibizione. Per quanto riguarda il plasminogeno sono stati riportati casi di trombosi giovanile e ricorrente associato a difetti di tipo I (difetto antigenico e funzionale) sia casi associati a displasminogenemia.

In una famiglia descritta da Aoki venne identificata una sostituzione aminoacidica prossima alla istidina del sito attivo risultante in un'assenza di attività proteolitica. Numerosi altri membri erano interessati dal difetto uno dei quali appariva omozigote ma nessun altro aveva sintomi di trombosi. Una revisione critica degli studi pubblicati conclude che il rischio di trombosi negli individui con difetto di plasminogeno è uguale a quello della popolazione generale.

Recentemente Schulman ha valutato in una grande casistica la correlazione tra parametri della fibrinolisi e recidive tromboemboliche dopo un episodio di TEV trattato con eparina ed anticoagulanti orali per 6 settimane o per 6 mesi. I livelli di PAI-1 attività e di attività antigene sono stati misurati (il t-PA antigene dopo 10 minuti di occlusione venosa) 6 mesi dopo l'episodio di TEV in quasi 1000 pazienti che vennero poi seguiti per 3-6 anni durante i quali si registrarono 177 recidive. Con valori di cut-off per il t-PA antigene basale pari a 10 ng/ml, il 50% dei pazienti con recidive mostrava valori elevati (vs il 36% dei pazienti senza recidive $P=0,001$) mentre il 18% dei pazienti con recidive mostrava valori > 30 U/ml per il PAI-1 (vs il 12% dei pazienti senza recidive $P=0,045$). Non vi furono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i valori di t-PA antigene dopo occlusione venosa né per quanto riguarda la capacità fibrinolitica (t-PA antigene dopo occlusione venosa meno t-PA antigene basale). È stata riscontrata una correlazione positiva tra età e t-PA antigene ed all'analisi della covarianza, includente l'età, la differenza tra i due gruppi di pazienti riguardo il t-PA antigene scomparve.

Vi è una possibile correlazione tra i livelli di PAI-1 ed aumentato rischio di recidive tromboemboliche; tuttavia, il valore predittivo di un PAI-1 elevato è modesto e non può essere utilizzato clinicamente. Un difetto di attivazione della fibrinolisi può essere dovuto ad alterazioni molecolari del fibrinogeno. La disfibrinogenemia è asintomatica e può causare una sindrome emorragica ma può essere associata con manifestazioni trombotiche. In particolare è stata individuata una resistenza alla lisi nel fibrinogeno Chapel Hill III* e nel fibrinogeno Dusard*.

Un difettoso potenziamento dell'attivazione del plasminogeno da parte del t-PA è stato documentato nel fibrinogeno New York I*. Studi in vitro hanno documentato che i glucocorticoidi stimolano l'espressione del gene del PAI-1 a livello trascrizionale, che l'insulina è in grado di aumentarne la sintesi, che la produzione di PAI-1 da parte di cellule endoteliali e cellule muscolari lisce è stimolata da fattori di crescita secreti dalle piastrine (PDGF e transforming growth factor-beta), da endotossine, IL-1 e TNF.

* Varianti impiegate in laboratorio.

In clinica una inibizione della fibrinolisi, "shut-down", è stata osservata dopo interventi chirurgici ed era attribuibile a livelli ematici aumentati di PAI-1. In alcuni studi vi è una correlazione tra difetti della fibrinolisi (pre e post-operatoria) ed insorgenza di trombosi venose ma non può essere utilizzata clinicamente.

Anche la gravidanza si associa ad una riduzione della fibrinolisi dovuta ad iperproduzione di PAI-1, sintesi e secrezione di PAI-2 da parte della placenta che sovrastano il contemporaneo aumento di t-PA. Il PAI-2 resta elevato per parecchi giorni dopo il parto. Gli studi di Hamsten e Paramo hanno riscontrato che un aumento di PAI-1 in giovani pazienti con infarto miocardico è predittivo di recidive benché correli con l'iperlipidemia. Complicanze trombotiche possono insorgere in seguito a terapie con antifibrinolitici in pazienti predisposti e sono stati anche segnalati, in giovani pazienti con TVP, situazioni di valori elevati di PAI-1 su base familiare senza una chiara associazione con gli eventi trombotici.

La revisione critica di Prins ed Hirsh sull'associazione tra ridotti livelli di attività fibrinolitica ed insorgenza di TEV conclude che non vi sono prove adeguate di un rapporto tra causa ed effetto.

Per quanto attiene alla mutazione Leiden il fattore V Leiden si ottiene per mutazione puntiforme del gene che codifica per il fattore V con sostituzione guanina-adenina in posizione 1691. Ciò porta alla sintesi del cosiddetto fattore V anomalo Q506 o fattore di Leiden nella cui sequenza aminoacidica vi è stata una sostituzione in posizione 506 vi è stata una sostituzione arginina>glutamina.

Il fattore V così mutato conserva attività procoagulante ma viene inattivato dalla proteina C attivata in modo incompleto e ad una velocità 10-20 volte minore.

Nel Leiden Thrombophilia Study non fu trovata alcuna correlazione tra eventi trombotici e difetto di proteina S: livelli di proteina S inferiori al 67% in due diverse determinazioni furono riscontrati in 5 pazienti (1,1%) ed in 6 controlli (1,3%) per un rischio relativo pari a 0,8 (0,2-3,0), mentre una correlazione venne riscontrata sia con il difetto di antitrombina (RR=5,0) che con il difetto di proteina C (RR=3,8).

Si ritiene che nelle famiglie con difetto di proteina S associato a trombosi sia determinante l'influenza di

altri difetti genetici protrombotici cosegregati. In effetti, in 16 probandi sintomatici di famiglie olandesi con difetto di proteina S, è stata riscontrata un'alta prevalenza (38%) di soggetti con mutazione Leiden del fattore V.

Inoltre, la resistenza alla proteina C attivata può determinare un risultato falsamente positivo di difetto di proteina S.

Il deficit congenito di proteina S associato a rischio trombotico ha due caratteristiche: da un lato la rarità, dall'altro il fatto che i valori della proteina S totale sono bassi e quelli della proteina S libera prossimi allo zero: un comportamento simile a quello riscontrato nei difetti acquisiti di origine autoimmune.

Nel 1993 Dahlback ha segnalato, in pazienti con trombofilia familiare, un difetto genetico caratterizzato da scarsa risposta anticoagulante alla proteina C attivata, identificato poi in una mutazione puntiforme del gene codificante il fattore V. La mutazione determina la sintesi di una molecola che, in corrispondenza del principale sito di catalisi ad opera della proteina C attiva, ha una glutamina al posto di una arginina 506. Questa sostituzione conferisce alla molecola di fattore V una relativa resistenza all'azione della serin-proteasi. Tale carenza è stata riscontrata nel 40% dei casi di trombosi familiare e, nella popolazione in Svezia del 5%-6% e nel 3%-4% in Olanda. La sua prevalenza è molto superiore ai difetti congeniti di antitrombina, proteina C ed S.

Tale deficit è dimostrabile in laboratorio sulla base del rapporto tra PTT dopo aggiunta di proteina C attiva e quello classico: i rapporti inferiori a 2 indicano resistenza alla proteina C attivata.

I pazienti portatori del difetto del fattore V hanno rischio di sviluppare trombosi venosa circa 5-10 volte superiore a quello dei soggetti sani. Le caratteristiche cliniche degli eventi trombotici sono simili a quelle dei difetti degli anticoagulanti fisiologici e l'età di insorgenza del primo episodio è superiore ai 40 anni. La prevalenza del difetto è intorno al 20% nei pazienti con trombosi venosa e fino al 50% in quelli con trombosi familiari. La prevalenza nella popolazione generale dipende dalla regione geografica di origine: fino al 6%-7% nelle popolazioni caucasiche, 0% in Giappone ed in Estremo Oriente, il che fa pensare che la mutazione originaria sia avvenuta in individui di razza caucasica ("founder effect").

L'alta prevalenza del difetto nella popolazione determina un'alta probabilità sia di co-segregazione nella stessa persona di due difetti genetici entrambi predisponenti alla trombosi, sia di associazione con fattori acquisiti di rischio trombotico. Un'associazione nello stesso individuo di due o più fattori di rischio trombotico è di osservazione frequente in clinica come l'associazione della mutazione Leiden del fattore V con l'impiego di contraccettivi orali.

La trombomodulina è una glicoproteina di membrana integrale di membrana di 60 kD che ha una struttura simile al recettore per le lipoproteine a bassa densità e può interferire con la coagulazione in 3 modi: a) da cofattore per l'attivazione della proteina C da parte della trombina, aumentandone l'attività catalitica (di più di mille volte); b) inibendo l'azione proteolitica della trombina su altri substrati; c) accelerando l'inattivazione della trombina da parte dell'antitrombina.

È presente sulla superficie luminale dell'endotelio della maggior parte dei vasi sanguigni e linfatici e la sua espressione è particolarmente sviluppata nel microcircolo polmonare.

In vitro la sua espressione è inibita dopo trattamento delle cellule endoteliali con TNF, IL-1 o endotossina e dopo la loro infezione con virus o con rickettsie.

La resistenza alla proteina C attivata è il più comune fattore di rischio su base genetica associato a tromboembolismo venoso. In letteratura ha una prevalenza variabile dal 21% al 64%, 10 volte superiore rispetto a quella di altri difetti (AT + proteina C + S). Da quanto detto è più che plausibile la suscettibilità protrombotica del nostro paziente, dato il "cluster" associativo trombofilico presentato.

Un'altra considerazione deve esser fatta a proposito dell'iter diagnostico effettuato su questo paziente. Partendo dalla raccolta anamnestica ci si è concentrati inizialmente sul trauma da sollevamento, motivo per cui è stata eseguita una radiografia del rachide dorso-lombare. Poiché il paziente riferiva irradiazione del dolore, una ecografia renale ha messo in evidenza alcuni "spot" ed una sottile falda fluida tra le anse intestinali in fossa iliaca destra, essendo normale il numero dei leucociti. L'esame ecografico con color Doppler ha permesso di giustificare la raccolta liquida in corrispondenza della vena iliaca destra ectasica. Tale raccolta era verosimilmente insorta solo di recente dato che il paziente non presenta-

va edemi agli arti inferiori che compariranno solo tardivamente. Da ciò possiamo dedurre che il circolo a zigotico aveva compensato perfettamente l'improvviso impegno iliaco. La TAC e l'angio-RM hanno poi documentato l'esistenza di una agenesia della cava inferiore.

► Il difetto vascolare

Riguardo l'agenesia della vena cava inferiore, i dati in letteratura sono poveri essendo stati finora descritti soltanto casi sporadici.

Blanchard descrive un caso di interruzione infraepatica della vena cava inferiore con continuazione nelle vene lombari in azygos/emiazygos ed ectasia marcata del circolo collaterale: questo groviglio ectasico, decorrendo lungo l'aorta toracica discendente era stato interpretato come un aneurisma della parete aortica in fase di rottura durante esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo.

D'Aloia riporta un caso di una giovane donna con trombosi venosa profonda prossimale complicata da embolia polmonare. Le indagini successive hanno rivelato l'assenza congenita del tratto infrarenale della vena cava inferiore con emboli propagatisi attraverso il circolo venoso collaterale.

Hoeffel descrive un caso di continuazione della vena cava inferiore in azygos, riconosciuto da un radiogramma del torace integrato con venografia.

Anche Yilmaz documenta un caso di interruzione della vena cava inferiore con continuazione in azygos/emiazygos.

Berrada segnala un caso di interruzione congenita della vena cava inferiore con continuazione in azygos/emiazygos associata a trombosi venosa profonda dell'arto inferiore sinistro.

Gaber presenta un caso emodinamicamente simile al nostro: agenesia completa della vena cava inferiore con drenaggio dalle vene pelviche alle lombari che appaiono dilatate ed azygos/emiazygos che scaricano direttamente nella cava superiore.

Timmers descrive un caso di interruzione infraepatica della vena cava inferiore in un uomo di 37 anni, con circolo vicariante nel territorio dell'azygos e trombosi venosa profonda degli arti inferiori, coesistente con una massa mediastinica paratracheale destra interpretata inizialmente, alla radiografia del torace, come linfoma.

Arakawa segnala un caso di interruzione della vena

cava inferiore con due vie di scarico: una attraverso il sistema azygos/emiazygos l'altra attraverso il circolo pericardico, che a sua volta scarica passando per le intercostali superiori, direttamente nella vena brachiocefalica sinistra.

Tsuji presenta un caso di un giovane di 21 anni con interruzione congenita della vena cava inferiore, che ha esordito con sintomi di trombosi venosa profonda agli arti inferiori.

Rauf presenta un caso di assenza congenita della vena cava inferiore con continuazione in azygos.

Hamoud propone il caso di un adulto di 30 anni, con atresia del segmento retroepatico della vena cava inferiore e continuazione in azygos, con ricorrenti episodi di trombosi venosa profonda agli arti inferiori.

Jaschke riporta tre casi di assenza del segmento della vena cava inferiore con continuazione in azygos che appare dilatata. Uno dei casi, sottoposto a TAC, evidenziava una rarissima associazione con situs inversus e polisplenia.

Beedie descrive in un bambino un'interruzione della vena cava inferiore con continuazione in azygos, che appariva ad una radiografia del torace come una massa mediastinica.

Dietz segnala un caso di continuazione della vena cava inferiore in azygos, associato a polisplenia, agenesia del lobo sinistro epatico ed ipertrofia del destro.

Bergmann presenta un'altra rara associazione tra continuazione della cava inferiore in azygos ed aneurisma saccolare della stessa.

Rinckenbach riporta il caso di impianto di una protesi in PTFE tra l'atrio destro ed il segmento retroepatico della vena cava inferiore in un paziente con sindrome di Budd-Chiari secondaria ad agenesia della cava inferiore.

► CONCLUSIONI

Il caso da noi descritto presenta una rarissima anomalia vascolare consistente nell'agenesia della vena cava inferiore con circoli di scarico paravertebrali che drenano nel sistema azygotico. La rarità del caso si aggiunge all'interesse per la presentazione clinica, per l'inizio tardivo della sintomatologia (24 anni) e per l'associazione con una predisposizione trombofilica. La presentazione di questo caso ci ha indotto ad una revisio-

ne dei dati della letteratura al fine di indicare un corretto iter diagnostico, una corretta profilassi anticoagulante, un'adeguata informazione al paziente sulla patologia e lo stile di vita, considerando che al momento si è deciso di comune accordo con il chirurgo vascolare di non correggere l'anomalia.

► SOMMARIO

Gli Autori descrivono un rarissimo caso di agenesia della vena cava inferiore in un giovane di 24 anni con sindrome trombofilica del tipo MTHFR-positivo, deficit di plasmigeno, eccesso di fattore VIIIc e mutazione Leiden con rPCA aumentato. Il caso clinico descritto si distingue, inoltre, per la modalità di esordio e per le caratteristiche cliniche di presentazione. Un corretto iter diagnostico ha consentito agli Autori di ottenere buoni riscontri iconografici. Alla luce dei dati presentati è stata effettuata una estesa revisione dei casi descritti in letteratura nonché dei meccanismi patogenetici della sindrome.

► SUMMARY

A very unusual clinical case, concerning a 24 year - old male patient affected by inferior vena cava agenesis and thrombophilic syndrome - characterized by: a) MTHFR positive; b) plasminogen deficiency; c) excess of VIIIc Factor; d) Leiden mutation; e) high rPCA values - is described.

A peculiar onset of symptoms and a particular clinical presentation were both present and many interesting diagnostic images are given of this patient.

The opportunity to perform an extended review about pathogenetic mechanisms of the thrombophilic syndrome is taken by the Authors and also to report up to date clinical literature on this disease.

► KEY-WORDS:

Vena cava inferiore, agenesia, trombofilia ereditaria.

ICONOGRAFIA

Foto 1-2-3:

Angio-RM addome con mdc. L'esame è stato eseguito su piani scansionali assiali e coronali con sequenze HASTE T2 e con sequenze GRE T1 pesate prima e dopo somministrazione ev di mdc. L'esame angiografico è stato eseguito con sequenze GRE pesate in T1 su piani di scansione coronali durante la somministrazione di mdc per lo studio della fase venosa e le immagini sono state ricostruite con tecnica MIP. Si evidenzia: trombosi venosa della iliaca comune e della femorale bilateralmente (Foto 1); presenza di anomalia del distretto cavale inferiore compatibile con agenesia della vena cava inferiore fino al tratto sovraepatico, con circoli di scarico paravertebrali nel sistema azigotico (Foto 3); si apprezzano inoltre fenomeni trombotici in sede paravertebrale sinistra (Foto 2). Il fegato, di regolare morfologia e dimensione, presenta intensità di segnale omogenea senza evidenza di lesioni di tipo focale. Non dilatate le vie biliari. Regolare opacizzazione della vena porta e delle vene sovraepatiche. Non aspetti patologici a livello della milza, dei reni, dei surreni, del pancreas. Non linfonodi aumentati di dimensione a livello delle principali stazioni addominali sottodiaframmatiche. Non versamento libero in addome.

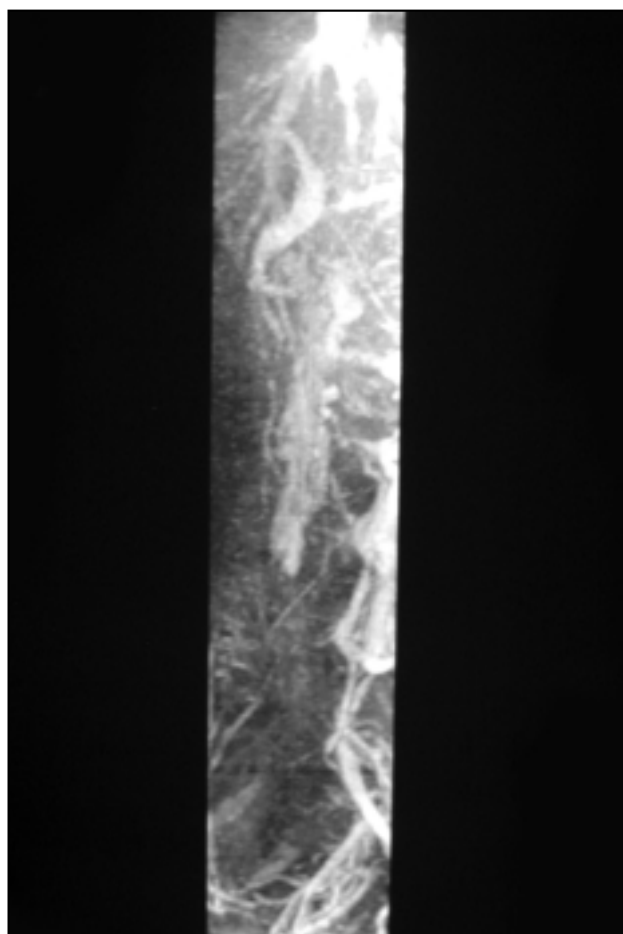


Foto 2

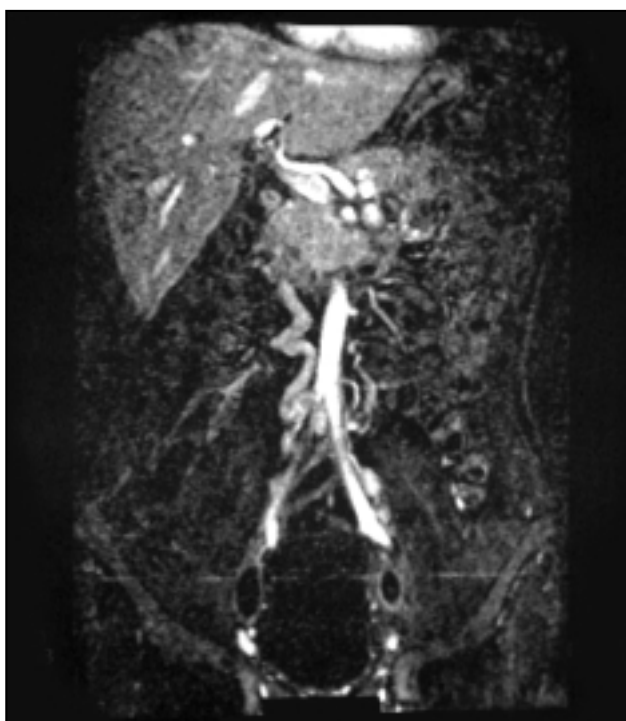


Foto 1



Foto 3

Foto 4-5-6:

Cavografia inferiore. Si cateterizza con tecnica di Seldinger la giugulare destra. Ripetuti tentativi di cateterismo della vena cava inferiore danno esito negativo. L'iniezione di mdc nel golfo delle vene sovraepatiche non opacizza nessun vaso riferibile alla vena cava inferiore. Si conclude per anomalia del distretto cavale inferiore con circoli di scarico paravertebrali nel sistema azigotico.

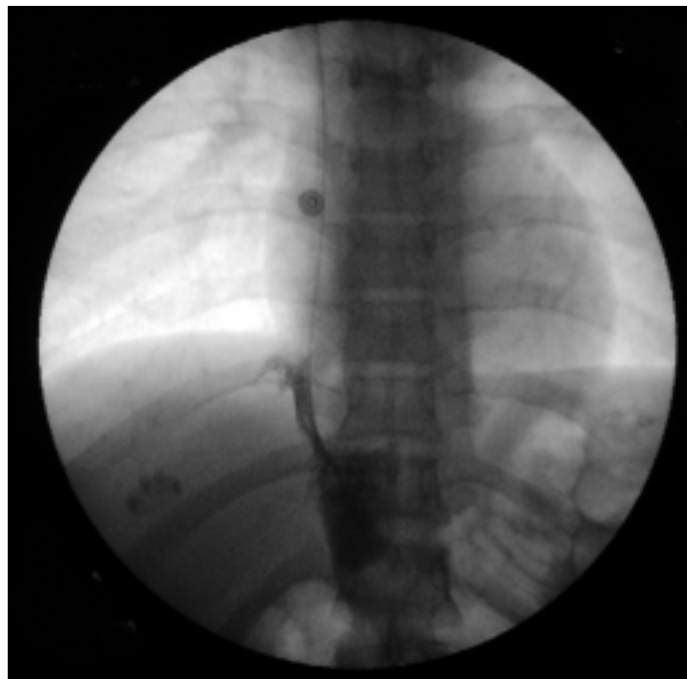
*Foto 4**Foto 5**Foto 6*

Foto 7-8:

TAC toracoaddominale con mdc. L'esame eseguito con somministrazione ev di mdc documenta la presenza di trombosi venosa della iliaca comune bilaterale (Foto 7) con estensione in alto sino al carrefour (Foto 8). A destra la trombosi appare massiva, flottante e si estende in basso sino alla femore comune. Lo studio condotto a livello delle arterie polmonari e delle diramazione prossimali non mostra difetto di riempimento.



Foto 7

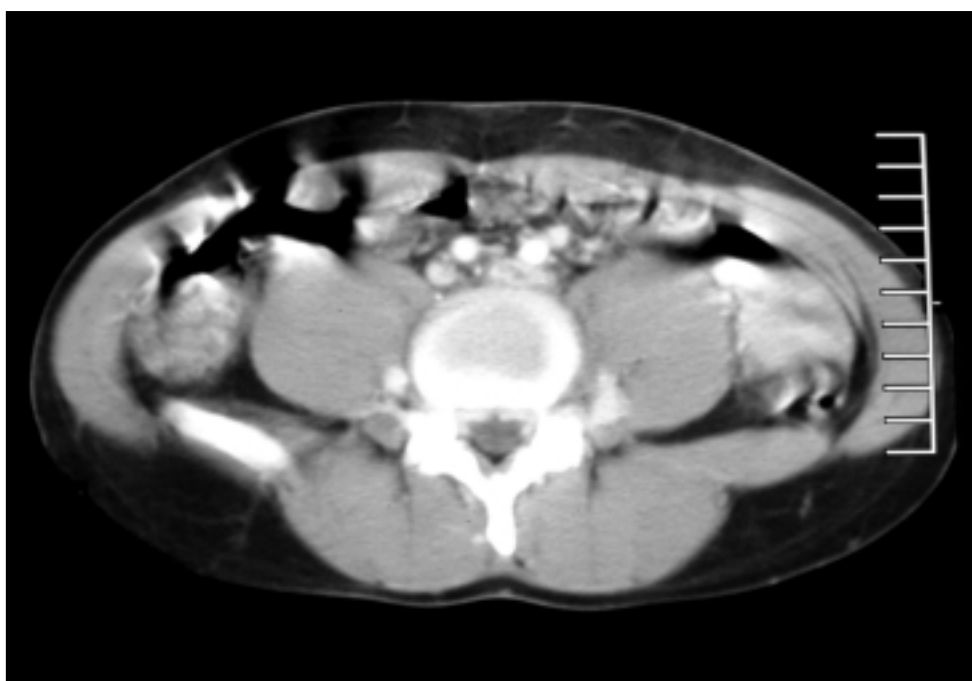


Foto 8

Foto 9-10:

Ecocolordoppler (Foto 9): attivazione bilaterale del sistema azygos-lombare bilaterale. Ecocolordoppler (Foto 10): ipoplasia-disgenesia cavale inferiore.

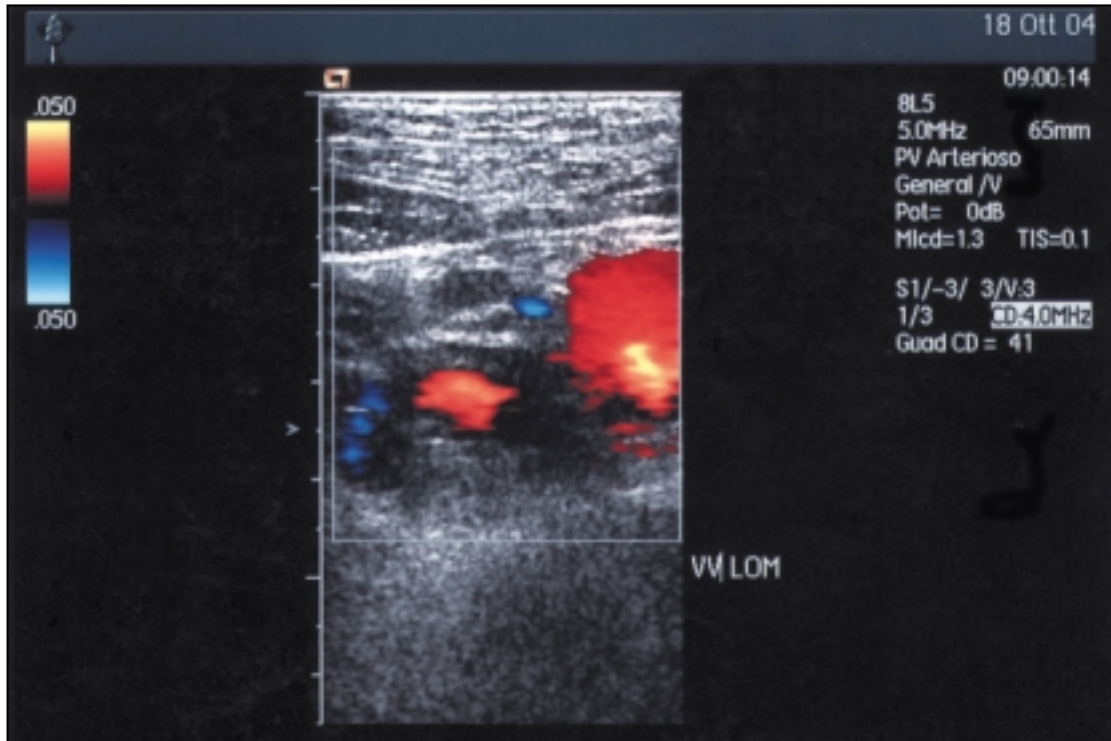


Foto 9

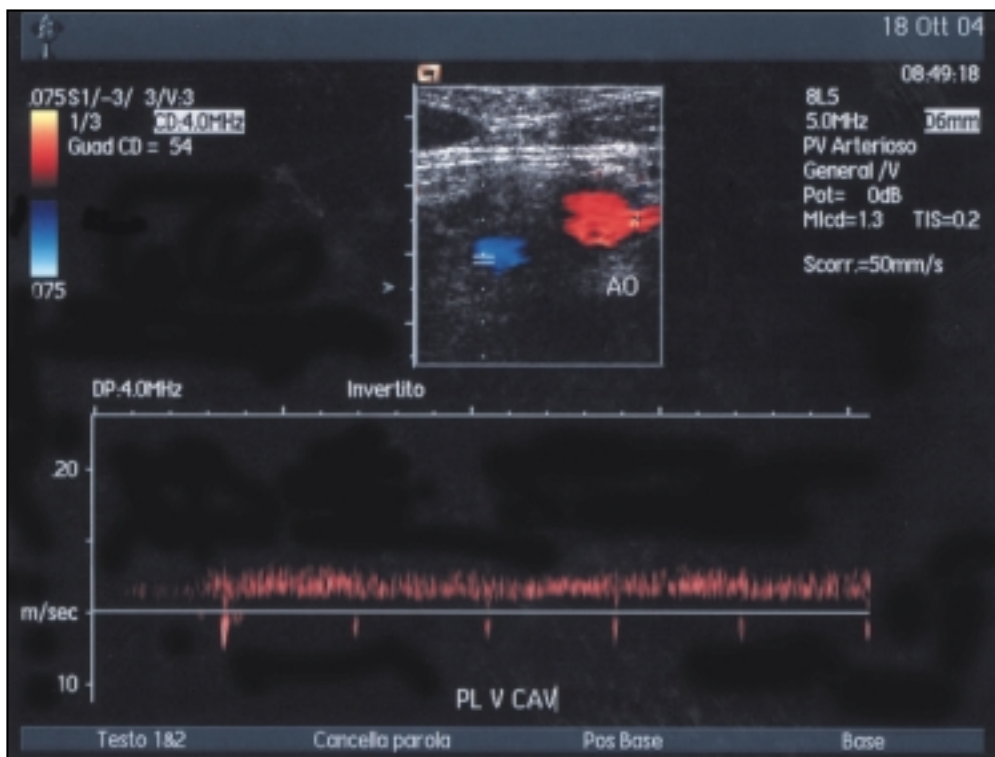


Foto 10

BIBLIOGRAFIA

1. Abildgaard U: Binding of thrombin to antithrombin III. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1969; 24-23
2. Adelman B: Heparin associated thrombocytopenia: observation on the mechanism of platelet aggregation. *J. Lab. Clin. Med.* 1989 ;113 :204-10
3. Al Mondhiry HAB: Fibrinogen New-York – an abnormal fibrinogen associated with thromboembolism: functional evaluation. *Blood* 1975; 45:607
4. Amiral J: Platelet factor 4 complexed to heparin is the targetm for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 1992;68:95-6
5. Amout J: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis base on parallelism with heparin induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 1996;75:536-41
6. Anderson DR: Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:1105-12
7. Aoki N: Abnormal plasminogen. *J. Clin. Invest.* 1978;51:1186
8. Arakawa A: Interruption of inferior vena cava with anomalous continuation. *J. Comput. Tomogr.* 1987 Oct;11(4):341-5
8. Arinami T: MTHFReductase variant and schizophrenia/depression. *Am. J. Med. Genet.* 1997.Sep 19;74(5):562-8
10. Arvieux J: Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to beta2glycoprotein I. *Thromb. Haemost.* 1993;70:336-41
11. Asted B: Thrombosis and oral contraceptives. Possible predisposition. *Br. Med. J.* 1973;4:631
12. Bachman F: The plasminogen-plasmin enzyme system. In Colman RW. *Haemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third Edition JB Lippincot Company. Philadelphia 1994, pagg.1592-622
13. Barbui T: Clinical trials on antiphospholipid syndrome: what is being done and what is needed? *Lupus* 1994;3:303-7
14. Beedie RJ: Congenital absence of the intrahepatic segment of the inferior cava with azygos continuation presenting as a mediastinal mass. *Postgrad. Med. J.* 1989 Apr;65(762):253-5
15. Bergmann K: Indirect azygos vein continuation syndrome with segmental and saccular aneurysm of the inferior vena cava. *Radiologe.* 1995 Aug.;35(8):524-7
16. Bernal-Ramirez M: Interruption of vena cava with azygos continuation. *Chest* 1974 Apr. ;65(4) :469-72
17. Berquist D : Postoperative thromboembolism. Frequency, etiology, prophylaxis. Springer-Verlag Berlin 1983
18. Berquist D: Low molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:696-700
19. Berquist D: Prphylaxis of postoperative deep vein thrombosis in a controlled trial comparing dextran-70 and low-dose heparin. A study with 125I-fibrinogen test. *World J. Surg.* 1980;4:239
20. Berquist D: Thrombosis following hip arthroplasty. A study usinf phlebography and 125 I-fibrinogen test. *Acta Orthop. Scand.* 1976;47:549
21. Berrada M: Interruption of the infra-renal inferior vena cava with azygous continuation. Case report.. *J. Mal. Vasc.* 1992 ;17 (3) :232-5
22. Bertina RM: Determination of plasma protein S-the protein cofactor of activated protein C. *Thromb. Haemost.* 1985;57:268-72
23. Bertina RM: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7
24. Bevers EM: Lupus anticoagulant IgG's (KA) are not directed to phospholipids only but to a complex of lipid bound human prothrombin. *Thromb. Haemost.* 1991;66:629-32
25. Blanchard DJ: Infrahepatic interruption of the inferior vena cava with azygous continuation: a potential mimicker of aortic pathology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998 Nov;11(11):1078-83
26. Blockmans D: Heparin induced thrombocytopenia. Platelet aggregation studies in the presence of heparin fraction or semisintetiques analogues of various molecular weight and anticoagulant activities. *Thromb. Haemost.* 1986;55:90.3
27. Bonnar J: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br. Med. J.* 1970;1:564
28. Boyd DR: Comprehensive regional trauma/emergency medical services (EMS) delivery system: the USA experience. *World J. Surg.* 7, 149, 1983
29. Brandt JT: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 1995;74:1185-90
30. Brattstrom R: Plasma homncysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991;21:51-57
31. Broekmans AW: Hereditary protein S deficiency and venous thromboembolism: a study in three dutch families. *Thromb. Haemost.* 1985;53:273-7
32. Broekmans AW: Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1983;49:251
33. Broekmans AW: Protein C. In Broekmans AW ed *Recent advances in blood coagulation.* New York Churchill Livingstone, 1985; pag.117
34. Browse NL: Blood and vein wall fibrinolytic activity in health and vascular disease. *Br. Med. J.* 1977;1:478
35. Caen JP: Structural anomaly of the fibrin clot wit reduction of lys-plasminogen binding as a cause of familial thrombosis. *CE Seances Acad. Sci* 1982 ;294 :695
36. Carrel N: Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439
37. Carrel N:Hereditary dysfibrinogenemia in a pateitn

- with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439
38. Casterlino FJ: The fibrinolytic system basic considerations. *Pog. Cardio. Dis.* 1979;21:241
 39. Chong BH: Heparin induced thrombocytopenia: effect of heparin platelet antibody on platelets. *Br. J. Haematol.* 1981;49:531-40
 40. Cines DB: Immune endothelial cell injury in heparin associated thrombocytopenia. *N. E. J. Med.* 1987;316:581-9
 41. Clagett GP: Prevention of venous thromboembolism. In Dalen JE, Hirsh J Eds. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995, 108 suppl.:318S
 42. Clayton JK: Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *Br. Med. J.* 1976;2:910
 43. Clong BH: Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin dependent antibodies with platelets. *Br. J. Haematol.* 1989;73:235-40
 44. Comerota AJ : Dilatazione venosa operatoria e suo rapporto con la TVP postoperatoria. In Goldhaber SZ. *Prevenzione del tromboembolismo venoso.* Momento Medico, Salerno 1994
 45. Comp PC: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N. Engl. J. Med.* 1984;311:1525-8
 46. Comp PC: The dilute whole blood clot lysis assay: a screening method for identifying post-operative patients with a high incidence of deep venous thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1979 :93 :120
 47. Conard J: Thrombosis and pregnancy in congenital deficiency in ATIII, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb. Haemost.* 1990;63:319-20
 48. Coon W: Deep venous thrombosis and post-splenectomy thrombocytosis. *Thromb. Haemost.* 1989;61:178
 49. Coon WW: Some epidemiological considerations of thromboembolism. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1959;109:487
 50. Crandon AJ : Postoperative deep vein thrombosis: identifying high risk patients. *Br. Med. J.* 1980;291:343
 51. D'Aloia A: Absence of inferior vena cava as a rare cause of deep venous thrombosis complicated by liver and lung embolism. *International Journal of Cardiology*, Vol. 88, Issues 2-3, April 2003, pages 327-9
 52. D'Angelo A: Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease, disseminated intravascular coagulation. *J. Clin. Invest.* 1988;81:145
 53. D'Angelo A: Autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1753-7
 54. D'Angelo A: Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the factor V gene. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:289
 55. Dahlback B: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993;90:1004-8
 56. Dahlback B: Protein S and C4-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb. Haemost.* 1991;66:49-61
 57. Davis FM : Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery. *Br. Med. J.* 1980;2:1528
 58. De Groot PG: Protein C pathway , antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lupus* 1994;3:229-34
 59. De la Vega MJ: High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of thermolabile form of MTHFR. *Alcohol.* 2001 Oct;25(2):59-67
 60. De Stefano V: Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia; retrospective analysis and follow-up after diagnosis in 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.* 1994;72:352-8
 61. De Stefano V: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44
 62. De Stefano V: Prevalenza di difetti plasmatici in pazienti con trombofilia venosa. Congresso nazionale Siset. Bergamo 7-10 luglio 1996. Abst. 210
 63. Den Heijer M: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:759-62
 64. Den Heijer M: Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5
 65. Derksen RHM: Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52:689-92
 66. Di Minno G: Thrombogenic mechanisms and hyperhomocysteinemia. 2nd international meeting on coagulation. La Thuile 17-23 march 1996. Abs. Pag. 11
 67. Di Scipio RG: A comparison of human prothrombin, factor IX, factor X, protein S. *Biochemistry* 1977 ;16:698
 68. Dietz R: CT diagnosis of inferior vena cava anomalies. The azygos continuation. *Radiologe.* 1991 Jul;31(7):352-4
 69. 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. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2002 Jul;13(5):423-31
 70. Donati MB: Coagulation and malignancy. In *Recent advances in blood coagulation* Ed Poller L., Churchill Livingstone, 1981:pp 227-59
 71. Drummond M: Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Brit. J. Surg.* 1994 ;81 :1974-76
 72. Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516
 73. Engesser L: Elevated plasminogen activator inhibi-

- tor, a cause of thrombophilia – a study in 203 patients with familial or sporadic venous thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 1989;62:673
74. Erickson LA: Development of venous occlusion in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 1990;346:74
 75. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant mechanisms. *Science* 1987;235:1348
 76. Esmon CT: Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J.* 1995;9:946
 77. Faioni EM: Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay. *Thromb. Haemost.* 1993;70:1067-71
 78. Falanga A: The hypercoagulable state in cancer: increased thrombin generation and impaired thrombin inhibition. In *Thrombin: Its key role in thrombogenesis – implications for its inhibitions clinically.* Buchanan M (Eds) CRC Press, Chapter 10, 1995:p 197-207
 79. Falcon CR: High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14:1080-83
 80. Finazzi G: Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.* 1994;71:15-8
 81. Finazzi G: Feasibility of a randomised clinical trial for the prevention of recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrome: the WAPS project. *Ann. Med. Interne (Paris)*;1996:147
 82. Finazzi G: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies. A four-year prospective study from the Italian Registry. *Am. J. Med.* 1996;100:530-6
 83. Frame JN: Correction of severe heparin associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann. Intern. Med.* 1989;111:946-7
 84. Francis CW: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In Colman RW. *Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third edition JB Lippincot Company. Philadelphia 1994 pagg, 1076-103
 85. Gaber Y: Pelvic and leg vein thrombosis in azygous and hemiazygous continuity syndrome and complete agenesis of the inferior vena cava. *Vasa.* 1998 Aug;27(3):187-91
 86. Galli M: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;336:177-8
 87. Galli M: Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta2glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995;86:617-23
 88. Gallus AS: Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg vein thrombosis. *Lancet* 1973;2:805
 89. Geerts WH: A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight-heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1996. 335;701-7
 90. Geerts WH: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:1601-6
 91. Ginsberg JS: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91
 92. Ginsburg KS: Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1992;117:997-1002
 93. Gladson CL: The frequency of type I heterozygous protein C and protein S deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1988;59:18-22
 94. Goebel N: Azygos continuation of the inferior vena cava. *Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1985 Apr. 16;74(16):411-4
 95. Gordon-Smith IC: Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis. *Br. J. Surg.* 1974 ;61 :213
 96. Grau E: Heparin induced thrombocytopenia: response to intravenous immunoglobulins in vivo and in vitro. *Am. J. Haematol.* 1992;39:312-3
 97. Greaves M: The hypercoagulable state in clinical practice. *Br. J. Haematol.* 1991;79:149-51
 98. Greinacher A: Heparin induced thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4 heparin complex as the major antigen. *Thromb. Haemost.* 1994;71:247-51
 99. Greinacher A : Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994; 34:381-85
 100. Griffin JH: Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-93
 101. Griffin JH: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 1981;68:1370-3
 102. Gruppo Italiano di Studio sugli Inibitori Fisiologici della Coagulazione: Guidelines on management of inherited thrombophilia. Novembre 1994
 103. Hainaut P: Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb. Res.* 2002 Apr. 15;106(2):121-5
 104. Hamoud S: Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am. J. Med. Sci.* 2000 Jun;319(6):414-6
 105. Hamsten A: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1557
 106. Harker LA: Homocystine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 1976;58:731
 107. Hasselbar P: Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb. Haemost.* 1990; 63: 169-73
 108. Hasselbar P: Synergistic effect of low-doses of TNF and sera from patients with systemic lupus erithe-

- matusus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 1989;62:654-60
109. Hasselar P: Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial and platelet prostanoid synthesis. *Thromb. Haemost.* 1988;59:80-5
 110. Haznedaroglu IC: Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Bechet disease. *Thromb. Haemost.* 1996;75:974-5
 111. Hedlund PO: Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients with 125-I fibrinogen uptake test. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1975;(suppl.)27
 112. Hejboer H: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1990;323:1512-6
 113. Hendolin H: The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the leg after open prostatectomy. *Acta Chir. Scand.* 1981 ;147 :425
 114. Hirsh J: Approach to the thrombophilic patients for haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. In Colman RW *Haemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third Edition. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994 pag. 1543
 115. Hirsh J: Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am. J. Med.* 1989;87:Suppl. 3B:34S-38S
 116. Hirsh J: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. In Dalen. JE, Hirsh Eds: *Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic therapy.* Chest 1995;108(suppl.):258
 117. Hirsh J: Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thromboembolism: a consequence of a continuing anemia. *Br. J. Haematol.* 1996;7:44
 118. Hoeffel JC: Isolated azygos continuation of the inferior vena cava. *Radiologe.* 1979 May;19(5):193-5
 119. Houn DC: Production of acute pulmonary injury by leucocytes and activated complement. *Surgery,* 88, 48, 1980
 120. Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome. Ten years on. *Lancet* 1993;342:341-4
 121. Hull RD: Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:975-82
 122. Isacson S: Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent idiopathic venous thrombosis. *Acta Chir. Scand.* 1972 ;138 :313
 123. Jarrett PEM: Idiopathic recurrent superficial thrombophlebitis: treatment with fibrinolytic enhancement. *Br. Med. J.* 1977;1:933
 124. Jaschke W: Computer tomographic demonstration of so-called azygos continuation in the absence of the hepatic segment of the inferior vena cava. Three case reports. *Rofo.* 1981 Sep;135(3):316-20
 125. Joffe SN: The incidence of postoperative deep vein thrombosis. *Thromb. Res.* 1975;7:141
 126. Johansson L : A family with thromboembolic disease and associated deficient fibrinolytic activity in vessel wall. *Acta Med. Scand.* 1978;203:477
 127. Johnson R: Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Chamley total hip replacement. *Clin. Orthop.* 1977;127:123-32
 128. Kakkar VV: Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-65
 129. Kappa JR: Heparin induced platelet activation: the role of thromboxane A2 synthesis and the extent of platelet granule release in two patients. *J. Vasc. Surg.* 1989 ;9 :574-9
 130. Keijzer MB: Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated MTHFR reductase and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2002;88(5):723-8
 131. Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory disease. *Blood* 1988;72:925-30
 132. Kelton JG: Immunoglobulin G from patients with heparin induced thrombocytopenia bind to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83:3232-9
 133. Khamashta MA: The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:993-7
 134. Kisiel W: Human plasma protein C. Isoalation, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J. Clin. Invest.* 1979;64:761
 135. Koeleman BPC: Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-35
 136. Koeleman BPC: Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb. Haemost.* 1995;74:580-3
 137. Koster T: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756-61
 138. Koster T: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-6
 139. Kullnig P: Agenesis of inferior vena cava. *Röntgenblatter.* 1986 Dec;39(12):350-3
 140. Laaksonen VO: Effect of different modes of operative anaesthesia on the clearance time of 125 I-fibrinogen from the calf vein. *Ann. Chir. Res.* 1974 ;6 :356
 141. Lane DA: Antithrombin: structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In Tud-denham EGD (ed): *The molecular biology of coagulation.* Bailliere's clinical haematology, Bailliere tindall, London 1989
 142. Lane DA: Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb. Haemost.* 1996;76:651-62
 143. Lin YL: Activation of human platelets by the rabbit anticardiolipin antibodies. *Blood* 1992; 80:3135-43
 144. Liu CY: Defective thrombin binding by abnormal fibrin associated with recurrent thrombosis. *Throm. Haemost.* 1979;42:79

145. Loizou S: Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay. Standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 1985;62:738-45
146. Makhoul RC: Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: a serious clinical problem and potential solution. *J. Vasc. Surg.* 1986 ;4 :522-8
147. Mandel H: Cohexistence of hereditary homocystinuria of factor V Leiden-effecto on thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996
148. Mannucci PM: Low dose heparin and deep vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb. Haemost.* 1976;36:157
149. Mariani S: An anomalous vena cava inferior with azygos continuation: case report. *Pediatr. Med. Chir.* 1993 May-Jun;15(3):315-7
150. McCully KS: Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonil retinamide and platelet aggregation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1987 ; 56 : 349-60
151. Meade TW: Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br. J. Haematol.* 1990;74:77
152. Menon IS: A comparative study of blood fibrinolytic activity in normal women, pregnant women and women on oral contraceptives. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 1970;77:752
153. Miletich J: Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:991-6
154. Modig G: Comparative influence of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir. Scand.* 1981 ;147 :125
155. Moutsopoulos HM: Bechet syndrome. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. 13 th ed. McGraw-Hill New York 1994 pagg. 1669-70
156. Nakata H: Azygos continuation of the inferior vena cava. *Rinsho Hoshasen.* 1990 Aug;35(8):945-6
157. Nasr SZ: Thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 666
158. Nicolaides AN for the European Consensus Statement Group. Prevention of venous thromboembolism. *Intern. Angiol.* 1992;11:151-9
159. Nicolaides AN : Clinica factor and the risk of deep venous thrombosis. In Nicolaides AN (ed) *Thromboembolism, etiology, advances in prevention and management.* MTP Lancaster 1975
160. Nicolaides AN: Prevention of deep vein thrombosis. *Geriatrics* 1973;29:69
161. Nilsson IM: Severe thrombotic disease in a young man with a high content of an inhibitor of the fibrinolytic system. *Acta Med. Scand.* 1961;169:323
162. Nizankowska-Mogilnicka E: Genetic polymorphism associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur. Respir. J.* 2003 Jan ;21(1) :25-30
163. O' Brien BJ: Cost effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Can. Med. Assoc. J.* 1994;150:1083-90
164. Ognibene F: ARDS in patients with severe neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 315, 547, 1986
165. Ohlin AK: The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45 year old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995;85:330
166. Pabinger I: Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C, protein S deficiency taking oral contraceptives. *Thromb. Haemost.* 1994;71:548-52
167. Paramo JA: Plasminogen activator inhibitor in the blood of patient with coronary artery disease. *Br. Med. J.* 1985;291:573:27
168. Peyvandi F: Autoimmune protein S deficiency and deep vein thrombosis after chickenpox . *Thromb. Haemost.* 1996;75:212-3
169. Pillet J: Isolated azygos continuation of the inferior vena cava. *Bull Assoc. Anat. (Nancy).* 1986 Sep;70(210):69-74
170. Pini M: Low molecular weight heparin vs warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1994;72:191-7
171. Pini M: Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis – a randomised clinical trial. *Thromb. Haemost.* 1990;64:222-26
172. Planes A: Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8
173. Poggi A: Fibrin and cancer cell growth: Problems in the evaluation of experimental models. In: Malignancy and the hemostatic system Eds Donati MB. Raven Press 1981, pp 89-101
174. Prandoni P: Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 1996;75:859-63
175. Preter M: Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-6
176. Prins MH : A comparison of general anaesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery:a critical review. *Thromb. Haemost.* 1990;64:497
177. Prins MH: A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolysis and venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:1721
178. Purdue GF: Pulmonary embolism in burned patients. *J. Trauma* 1988;28:218-20
179. Quere I: Thrombophilia, homocystinuria, mutation of the factor V gene. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:289
180. Rauf MJ: Congenital absence of IVC with azygos continuation. *J. Pak. Med. Assoc.* 2002 Sep.;52(9):431-4
181. Rees DC: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4
182. Reitsma PH: Protein C deficiency: a database of mutation, 1995 update. *Thromb. Haemost.* 1995;73:875-89
183. Rem J: Postoperative changes in coagulation and fi-

- brinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. *Br. J. Surg.* 1981
184. Rhodes GR: Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhagic manifestations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973;136:409-16
 185. Rickles FR: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31
 186. Rickles FR: Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Met. Rev.* 1992;11:237-48
 187. Ridker PM: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:912-7
 188. Rinckenbach S: Surgical treatment of a Budd-Chiari syndrome secondary to inferior vena cava agenesis. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2002 Oct;43(5):665-9
 189. Rocha E : Preoperative identification of patients at high risk of deep vein thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb. Haemost.* 1988;59:93
 190. Rodeghiero F: The VITA project: population-based distribution of protein C, antithrombin III, heparin cofactor II and plasminogen – relationship with physiological variables and establishment of reference ranges. *Thromb. Haemost.* 1996;76:226-33
 191. Rosenberg R: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N. Engl. J. Med.* 1975;292:146
 192. Rosove MH: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann. Int. Med.* 1992;117:303-8
 193. Royston D: Increased production of peroxidation products associated with open heart surgery: evidence for free radical generation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91, 759, 1986
 194. Sach GH: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm. *Clinical pathophysiologic and therapeutic features. Medicine* 1977;56:1-37
 195. Saldeen T: The microembolism syndrome. *Microvasc. Res.* 11, 227, 1976
 196. Samama CM. Low molecular weight heparin (enoxaparin) vs placebo plus elastic stockings and spinal anesthesia in total hip replacement surgery: a double-blind randomised study. *Thromb. Haemost.* 1995;73:abs.#301
 197. Saraclar M: Anomalous inferior vena cava with azygos (hemiazzygos) continuation. A case report. *Turk J. Pediatr.* 1971 Oct 13(4):173-80
 198. Schneeweiss A: Uninterrupted inferior vena cava with azygos continuation. *Chest* 1981 Jul; 80(1):114-5
 199. Schulman S: The significance of the hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 1996;75:607-11
 200. Schultz CL: Azygos continuation of the inferior vena cava: demonstration NMR imaging. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1984;Aug; 8(4):774-6
 201. Schwartz HP: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-300
 202. Sevitt S: Venous thrombosis and pulmonary embolism. Their prevention by oral anticoagulants. *Am. J. Med.* 1962;33:703
 203. Shimizu M: A case of defective inferior vena cava. *Rinsho Hoshasen.* 1989 Dec;34(13):1621-2
 204. Shulman NR : Platelet immunology. In: Colman RW. *Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third edition. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994, pag. 423
 205. Silvka A: Thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:665-6
 206. Stenflo J: A new vitamin K-dependent protein. *J. Biol. Chem.* 1976;251:335
 207. Svensson PJ: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:517-22
 208. Tait RC: Antithrombin III activity in healthy blood donors: age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br. J. Haematol.* 1990; 74: 141
 209. Thomas ML: Site of origin of deep vein thrombosis in the calf. *Acta Radiol. (Diagn.)* 1977;18:418-24
 210. Timers GJ: Deep vein thrombosis as a presenting symptom of congenital interruption of the inferior vena cava. *Int. J. Clin. Pract.* 1999 Jan-Feb ;53(1):75-6
 211. Triplett DA: Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb. Res.* 1995;78:1-31
 212. Tsuji Y: Deep vein thrombosis caused by congenital interruption of the inferior vena cava. A case report. *Angiology* 2001 Oct;52(10):721-5
 213. Vianna JL: Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicentre study of 114 patients. *Am. J. Med.* 1994;96:3-9
 214. Visentin GP: Antibodies from plasma of patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexes with heparin or bound to endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1994;93:81-8
 215. Voorberg J: Association of idiopathic venous thromboembolism with single point mutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994;343:1535-6
 216. Warkentin TE : Sera from patients with heparin induced thrombocytopenia generate platelet derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3691-9
 217. Wiman B: On the mechanism of the reaction between human alpha2antiplasmin and plasmin. *J. Biol. Chem.* 1979;254:9291
 218. Yilmaz E: Interruption of the inferior vena cava with azygos/hemiazzygos continuation accompanied by distinct renal vein anomalies: MR and CT assessment. *Abdom. Imaging.* 2003 May-Jun;28(3):392-4
 219. Zoller B: Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1356-8

