Collana di Aggiornamenti

LA SINDROME POST-TROMBOTICA.
POST-THROMBOTIC SYNDROME.

CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA, DE PAOLA GIUSEPPE, MAIDA ROSA, ULISSI ALESSANDRA, PETRECCA ISABELLA, MARZANO MARIA ADELAIDE, FANFARILLO FRANCESCA, PIGNATA DANIELE, PUGLISI LUCIA, ALA ANGELICA

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente
U. RECINE

Vice-Presidenti
D. ANTONELLIS, M. RAJA

Tesoriere
M.A. PERRETTI

Consiglieri Elettivi e di Diritto
F. ALEGIANI, A. ANDRIANI, D. ANTONELLIS, M. DI DIO, M. DI GIROLAMO, R. MASSINI, A. MORRONE, C. PARASCANI, M.A. PERRETTI, M. RAJA, U. RECINE, V. SCOTTO DI PALUMBO, L. TEMPERILLI, L. GASBARRONE, G. LAVRA A. TANESE, G. VISCO

Presidente Emerito
B. CONDORELLI

Segretario
P. COLLETTA

Revisori dei Conti
G. NERA, M. AVIGO, S. CONTI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile
U. RECINE

Direttore Scientifico
G. VISCO

Comitato di Redazione
F. ALEGIANI, A. ANDRIANI, M. DI GIROLAMO, R. MASSIMI, M. RAJA, U. RECINE, L. TEMPERILLI, G. VISCO

Coordinamento redazionale
P. COLLETTA

Collana di Aggiornamenti della Scuola Medica Ospedaliera
Segreteria: B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma Tel. 06.6880.2626 - 06.6835.2411 Fax 06.6880.6712
N° 10 ~ Supplemento al n° 39 Ottobre-Dicembre 2017 del Trimestrale
S.M.O. - Bollettino della Scuola Medica Ospedaliera
Autorizzazione Tribunale di Roma n. 86/95 del 18/02/95

INDICE

EPIDEMIOLOGIA. 4

DIAGNOSI CLINICA 6

DIAGNOSI STRUMENTALE 9

PROGNOSI 11

TRATTAMENTI COMPRESSIVI 12

CASO CLINICO 14

- Intervento 14

SOMMARIO 17

BIBLIOGRAFIA 18

LA SINDROME POST-TROMBOTICA. *POST-THROMBOTIC SYNDROME.*

AUTORI

CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA
Dirigente Medico, Responsabile U.A.S. "Gestione della Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare nell'Area dell'Emergenza"
UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

DE PAOLA GIUSEPPE
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MAIDA ROSA
Direttore ff, UOC Medicina per l'Urgenza
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

ULISSI ALESSANDRA
Dirigente Medico, Responsabile I. P. A. S. "Gestione post-dimissione dei pazienti in terapia con NAO"
UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

PETRECCA ISABELLA
Dirigente Medico, Responsabile U.A.S. "Appropriatezza dei Ricoveri e Qualità dell'Assistenza"
UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MARZANO MARIA ADELAIDE
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

FANFARILLO FRANCESCA
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

PIGNATA DANIELE
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

PUGLISI LUCIA
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

ALA ANGELICA
Dirigente Medico, UOC Medicina per l'Urgenza
Direttore ff: Dott. ssa R. Maida
A.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

EPIDEMIOLOGIA

La sindrome post-trombotica (SPT) è la più frequente complicanza che si verifica dopo un episodio di trombosi venosa profonda (TVP).

Si tratta di un'affezione ad andamento cronico, spesso invalidante, che è tale da condizionare la qualità della vita (1, 2).

I segni e i sintomi caratteristici della SPT si manifestano in modo diverso a seconda dei casi (7). Con frequenza non trascurabile essa si presenta in forma grave e con turbe trofiche cutanee che, nel 5-15% dei casi, portano allo sviluppo di ulcerazioni (3-6).

Non essendoci, però, ancora un metodo univoco e da tutti accettato per diagnosticare la malattia (6, 8-10), i diversi modi per utilizzare gli *score* proposti hanno portato a incertezze nella valutazione della sua frequenza per cui, al momento attuale, non abbiamo una stima sicura della sua diffusione (11, 12).

I dati della letteratura. sull'incidenza della SPT vanno, infatti, dal 20 al 100% nei 10 anni successivi all'evento acuto (13, 14) e dal 23 al 60% nei primi 2 anni (15,18). Quanto alle forme gravi, esse colpiscono dall' 1 al 30% dei pazienti, nei 5 anni dopo una TVP, ma nella maggior parte delle casistiche non superano il 10% (3, 17).

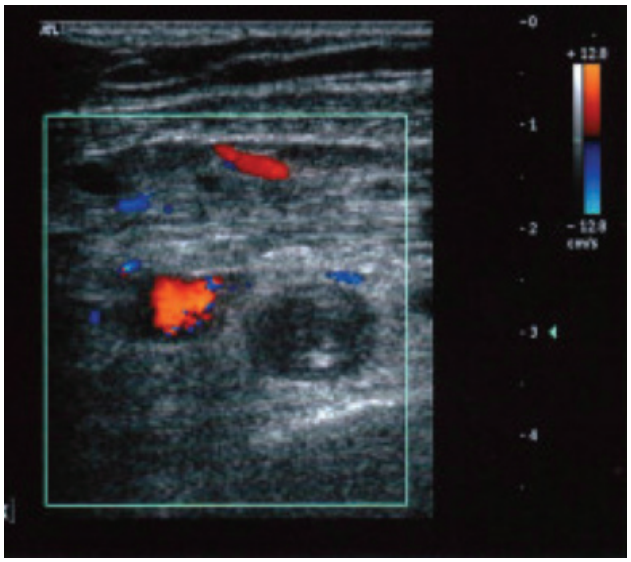
Nel 1996 Prandoni aveva fornito in merito i primi dati, rilevando che, nel 23% dei casi, la SPT si manifesta entro 2 anni dopo una TVP, nel 28% entro 5 anni e nel 29% dopo 8 anni (15).

Una revisione della letteratura più recente riporta, però, incidenze inferiori e cioè pari all'1-1.5%; il 20-50% dei pazienti verrebbe colpito nei primi 2 anni dopo una TVP, anche se trattati con adeguata terapia anticoagulante (19).

Benchè la maggior parte dei dati si riferisca alla sin-

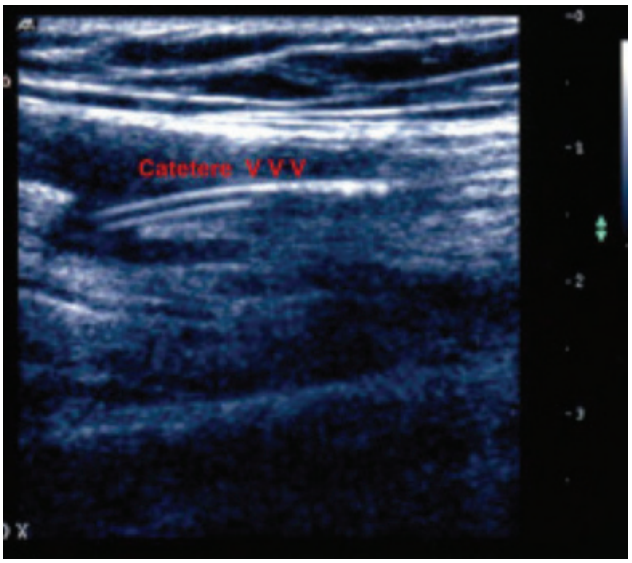
drome degli arti inferiori, nel 15-25% dei casi la SPT colpisce quelli superiori, con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita (21).
I dati sulla frequenza con cui essa si verifica non sono ancora noti. I sintomi sono, comunque, analoghi a quelli degli arti inferiori: edema, dolenzia, pesantezza, facile stancabilità, vene collaterali dilatate a livello della spalla, mentre sono rare le ulcerazioni cutanee.
Negli ultimi anni, l'incremento dell'età media della vita ha accresciuto l'importanza del problema delle SPT sul piano sociale, dato il numero sempre maggiore di pazienti anziani e di quelli allettati per altre malattie croniche (22, 23).
La frequenza delle SPT cresce, infatti, progressivamente con l'età e colpisce sempre di più gli anziani comparendo, in alcuni casi, persino a distanza di 20 anni dall'episodio acuto (15, 16, 18, 24).
Anche uno studio retrospettivo, comprendente soggetti che, nell'arco di 24 anni (1966-1990), avevano avuto episodi di TVP e/o di embolia polmonare, ha confermato la tendenza all'aumento, con l'età, dell'incidenza della sindrome. La SPT era insorta nel 7% dei pazienti dopo 1 anno dall'episodio acuto, nel 14% dopo 5 anni, nel 20% dopo 10 anni e nel 27% dopo 20 (24).
Un'altra recente analisi della letteratura stima che, su 10 pazienti ricoverati per TVP, 4 svilupperanno una SPT e tra di essi almeno 1 in forma grave, con ulcere cutanee venose (25).
Non è ancora chiaro se l'evento SPT sia più frequente in caso di ostruzione venosa ovvero in presenza di reflusso: la questione è difficilmente risolvibile, dato che l'insorgenza di una SPT dipende dall'età, dalla conformazione e dal peso del paziente e dall'efficienza della sua pompa muscolare.
La sindrome ha un peso clinico importante anche nell'infanzia poiché, nei bambini, la sua incidenza dopo una TVP è del 15-25% (20).
Altro quadro da menzionare è la SPT a carico degli arti superiori (Figura 1), un evento che era piuttosto raro nel passato ma che è stato reso molto più frequente dall'uso estensivo dei cateteri endovenosi a permanenza (spesso in pazienti a maggior rischio di trombosi, quali quelli neoplastici) (Figura 2).
Come abbiamo già detto, la SPT è la sequela più frequente e invalidante della TVP; essa è spesso inevitabile, anche in presenza di un tempestivo e razionale trattamento dell'evento ostruttivo acuto.
Il rischio evolutivo verso la SPT è elevato: i dati della letteratura calcolano dal 20 al 40 la percentuale dei pazienti con storia di TVP che, con una latenza di anni (da 2 a 8), svilupperanno poi il quadro.
Notevole anche l'impatto economico della SPT, dato il crescere progressivo della sua prevalenza ed il decorso cronico.

FIGURA 1



Trombosi massiva, vista in trasversale, di una vena succlavia destra.

FIGURA 2



Vena omerale, con all'interno un catetere, indicato dalle frecce; evidente la trombosi pericatetere.

La fase iniziale di una TVP è spesso silente, ad esempio se causata da un processo parcellare ovvero se ha sede distale (e con scarsa ripercussione sul circolo venoso). Ciò porta spesso a ritardi nell'inizio del trattamento (26) e quindi ad una maggiore probabilità che poi si sviluppi la STP.
Tutto questo grava sul bilancio economico della società civile, vuoi in termini di giornate lavorative perse che di spese per la cura delle turbe trofiche.
Uno studio canadese ha, infatti, stimato che, per un periodo di 2 anni, il costo totale di un paziente con TVP ed SPT è quasi il doppio rispetto a quello di uno con una forma non complicata (27).
Negli Stati Uniti, per le cure di un paziente con SPT da TVP si spendono in media 20.569 $, mentre quelli con sola TVP costano 15.843 $ (13).
Quindi è importante che la diagnosi di TVP sia tempestiva e che il suo trattamento sia adeguato, onde ridurre il rischio di SPT (*"PTS: ignore it and it will come back to bite you!"*) (28).
Attraverso un adeguato percorso diagnostico-terapeutico e utilizzando le conoscenze di fisiopatologia dovremo infatti cercare di interrompere il circolo vizioso che può instaurarsi a seguito di interventi non corretti (come i trattamenti anticoagulanti con INR sub-terapeutico o un non corretto impiego del tutore elastico).

DIAGNOSI CLINICA

Il quadro clinico della SPT è piuttosto complesso, in quanto comprende una serie di sintomi e segni non patognomonici che possono essere attribuiti anche ad altre condizioni morbose.
Valida, quindi, la definizione (*"Clinical Evidence Concise"*) che esso abbia 3 componenti: a) l'edema, b) le ulcerazioni con alterata vitalità dei tessuti sottocutanei dell'arto, c) il fatto di conseguire ad una TVP (29).
Potremmo quindi dire che la diagnosi di SPT inizia con quella di una TVP. Questa, però, non può essere accertata in base al solo esame obbiettivo. Chi ha esperienza nel campo sa che un arto apparentemente normale può invece albergare una TVP prossimale e che in altri casi, dove l'operatore era certo di trovare una trombosi, gli esami sono poi risultati negativi.
Tutto ciò è descritto in letteratura, dove sono stati elaborati punteggi che permettono di dividere i pazienti in classi di rischio anche se, nel singolo caso, non è sempre possibile pervenire ad una diagnosi (30-33).
La molteplicità di sintomi e segni del tutto aspecifici rende infatti molto difficile, soprattutto nelle fasi di esordio, un' identificazione certa e corretta.
La definizione di SPT, insieme a quella equivalente di "sindrome post-flebitica", tiene quindi conto del concorso dei diversi fattori che incidono sulla comparsa del quadro e sul suo decorso successivo.
Pertanto, un paziente con SPT richiede una sorveglianza clinica rigorosa e costante, insieme ad una buona esperienza medica. Infatti, di fronte ad una TVP, il medico dovrà preoccuparsi di formulare tempestivamente una diagnosi eziologica (onde prevenire le embolie polmonari e impedire le recidive) e, nel contempo, di prevenire l'insorgenza della SPT.
Il corteo sintomatologico della SPT è assai vario: il paziente riferisce infatti senso di pesantezza e di tensione a carico dell'arto interessato, parestesie, prurito, crampi che peggiorano in ortostatismo e si attenuano in ortodinamismo, fino a scomparsa con il riposo e il sollevamento dell'arto.
La SPT è stata anche definita anche come la *"sindrome da ipertensione venosa discontinua"*, dato che le variazioni del regime pressorio venoso dipendono dalla postura e dall'ortodinamismo.
Essa va sospettata nei soggetti che presentino astenia, dolore, tensione con percezione di "pesantezza" d'arto, prurito, parestesie ed in quelli che abbiano sviluppato progressivamente, a carico di un arto: varici, edema, iperpigmentazione siderinica, arrossamento e cianosi acrale.
Alla certezza della diagnosi (a distanza da un episodio accertato di TVP, o a seguito di condizioni cliniche o di eventi chirurgici o traumatici che possono aver determinato un'ostruzione acuta) si giungerà con la comparsa delle lesioni ulcerative (Figura 3).
La triade dei segni obbiettivi tipica della SPT comprende quindi l'edema, le varici secondarie e le alterazioni cutanee, discromiche e distrofiche. I sintomi soggettivi, rappresentati dalle parestesie, dalla tensione e pesantezza d'arto e dal dolore, sono anch'essi frequenti.
Ma soltanto le alterazioni obbiettive esprimono la gravità del caso. Il quadro potrà, infatti, poi progredire, dalle piccole varicosità secondarie alla lipo-dermatosclerosi, all'eczema da stasi e all'atrofia bianca,

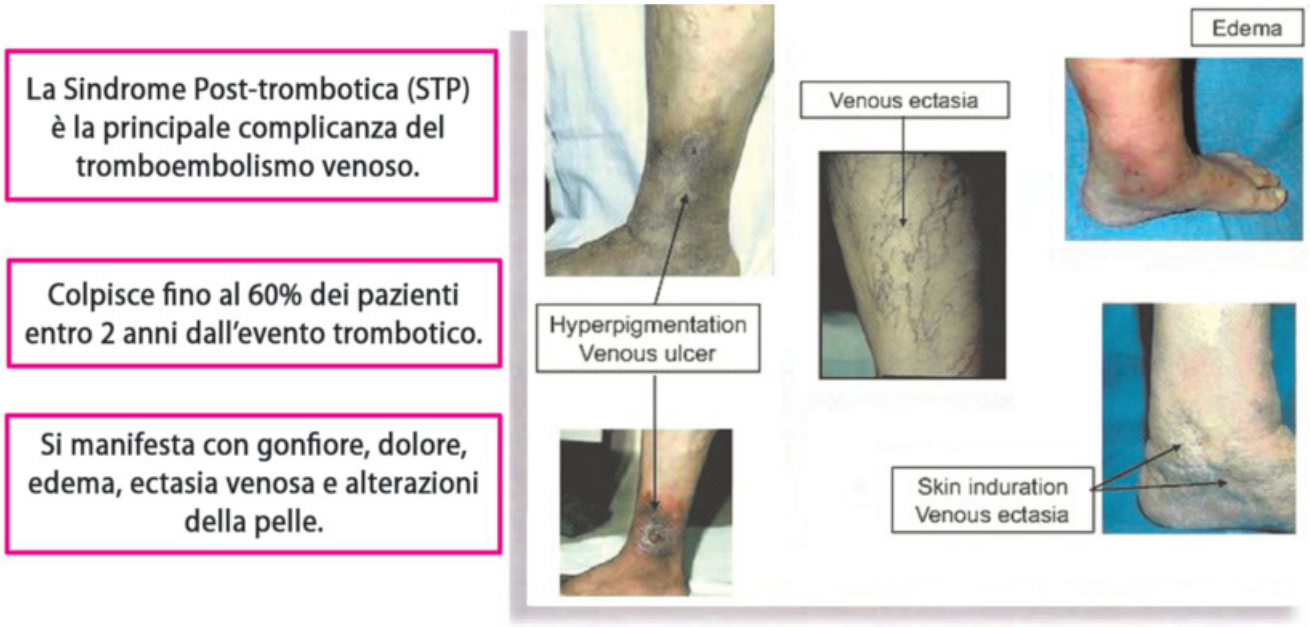


FIGURA 3 - Sindrome post-trombotica (da Villalta).

fino a giungere alle lesioni ulcerative, espressioni dello sfacelo cutaneo per danno grave dell'unità microcircolatoria (39, 40).

La SPT è infatti la causa più frequente di comparsa di ulcere flebostatiche ed è legata ad una condizione di grave ipertensione venosa cronica (discontinua rispetto a quella della trombosi venosa acutùa, che non si modifica con le variazioni posturali).

La diagnosi di SPT poggia sostanzialmente:

a) su di un'anamnesi accurata, mirata a far emergere gli elementi riconducibili ad un eventuale pregresso episodio di ostruzione venosa;

b) su di un esame obbiettivo ben condotto;

c) sulle indagini strumentali ad ultrasuoni.

Come abbiamo già detto, non esistono, però, metodologie universalmente validate, per cui al momento sono stati proposti vari sistemi di punteggio (score) quale strumento sia per la diagnosi che per la prognosi: il CEAP, VCSS, Widmer, Brandjes, Ginsberg, Villalta (Tabella I).

TABELLA I

SCORE DI VILLALTA PER LA STP (da *Villalta et al.*)

SINTOMI E SEGNI CLINICI	NESSUNO	LEGGERO	MODERTO	GRAVE
Sintomi				
Dolore	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Crampi	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Pesantezza	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Parestesie	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Prurito	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Segni clinici				
Edema pretibiale	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Indurimento cutaneo	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Iperpigmentazione	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Rossore	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Ectasia venosa	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Dolore alla compressione del polpaccio	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Ulcera venosa	Assente	Presente		

I punti vengono sommati in uno score complessivo (range 0-35). La STP è definita da un punteggio $\geq$ 5 o dalla presenza di ulcera venosa. La STP è classificata come leggera se il punteggio di Villalta è 5-9, moderata per un punteggio 10-14 e grave per un valore $\geq$ 15 o se è presente un'ulcera venosa. Per utilizzare lo score di Villalta come misura continua, si raccomanda che ai pazienti classificabili come affetti da una STP grave esclusivamente sulla presenza di ulcera venosa (con uno score di Villalta <15) venga assegnato un punteggio di 15.

Tra di essi, lo *score* di Villalta è sembrato molto utile e affidabile (Tabella I). Esso attribuisce un punteggio di gravità, che va da 0 (assenti o minimi) a 3 (gravi):

- ad ognuno dei 5 sintomi (dolori, crampi, pesantezza d'arto, prurito e parestesia)

e

- ad ognuno dei 6 segni (edema, indurimento cutaneo, iperpigmentazione, ectasia venosa rossore, dolore alla manovra di compressione delle masse muscolari surali).

Il punteggio totale

- se uguale o inferiore a 4 esclude la presenza di SPT;
- se compreso tra 5 e 14 è indicativo di una SPT di gravità bassa/moderata;
- se uguale o superiore a 15 (o la comparsa di lesioni ulcerative) esprime un quadro post-trombotico grave (42, 43).

Nel 1994 una Commissione Internazionale, presieduta da Andrew Nicolaides, mise a punto un Consensus Document (Straub Foundation Meeting, Maui, Hawaii, USA) che propose la Classificazione CEAP (Clinico-Eziologico-Anatomico-Patologica), per la classificazione e la stadiazione delle trombosi della vena cava inferiore.

Questa Classificazione, che è stata pubblicata in tutto il mondo, è anche molto utile ai fini della prognosi e della terapia (Figura 4).

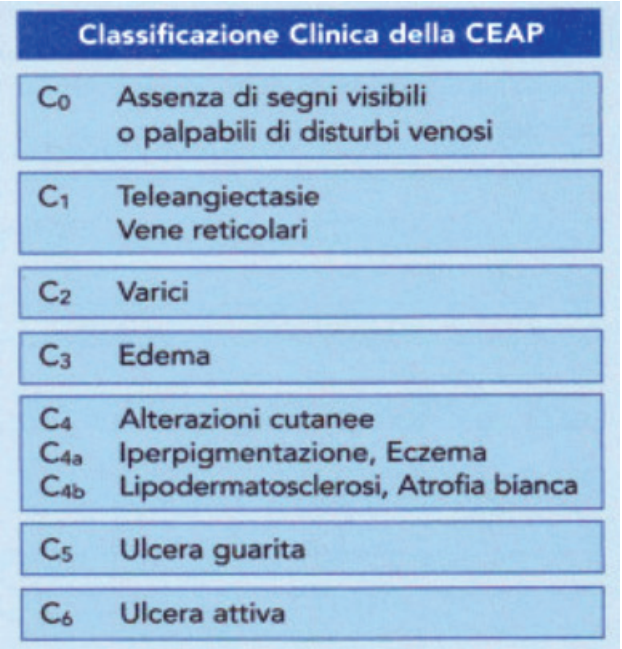


FIGURA 4 - Classificazione clinica (C) della CEAP (*da Agus G.B et al.*) (44).

La *Society on Thrombosis and Hemostasis*, ha deciso che sia la classificazione di Villalta che quella CEAP consentono una precisa stadiazione ed un corretto inquadramento del paziente post-trombotico e ne definiscono in modo oggettivo e riproducibile la fase evolutiva e il livello di gravità clinica. In particolare, lo score di Villalta risulta di impiego facile e rapido (2009, 2012).

Nella tabella che segue sono riportati gli *score* oggi disponibili (European Venous Forum) (Tabella II).

TABELLA II

Score disponibili per la valutazione della STP e matching con i criteri definiti dallo European Venous Forum
(da *Villalta et al.*)

Scale	Segni clinici inclusi	Sintomi del paziente inclusi	Specifico per STP
CEAP	Sì	Sì	No
VCSS	Sì	Sì	No
Widmer	Sì	Sì	No
Brandjes	Sì	Sì	Sì
Ginsberg	Sì	Sì	Sì
Villalta	Sì	Sì	Sì

CEAP: Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology; VCSS: Venous Clinical Severity Score.

Oltre alla valutazione dei sintomi e dei segni che affliggono il paziente con SPT va anche considerato l'impatto che essi determinano sulla sua esistenza.

Infatti, nelle stadiazioni più tardive e di maggiore gravità (come il III stadio Widmer e le classi IV, V e VI CEAP) emerge una chiara correlazione, nel paziente post-trombotico, con la qualità della sua vita.

A tale impatto contribuiscono, come abbiamo già detto, le lesioni ulcerative e le manifestazioni cutanee distrofico-atrofiche (vedi la lipodermatosclerosi con fibrosi, l'eczema da stasi, l'atrofia bianca e l'ulcera flebostatica), le quali possono poi essere anche aggravate da flogosi, da infezioni e da dolori insopportabili.

In particolare, va sempre valutata - con un accurato esame vulnologico - l'eventuale presenza di lesioni ulcerative, tenendo però sempre nel debito conto la possibilità che un'ulcera, correttamente trattata, giunga a guarigione.

A questo scopo, per la patologia venosa cronica vengono utilizzati specifici questionari sulla qualità di vita, 8 dei quali sono riportati in Figura 5.

	Scopo	Tipo	Malattia	Segnalazione	Studio
Classificazione CEAP	Specifico	Clinico	MVC	Medico	Eklöf [22]
VCSS [a]	Specifico	Clinico	MVC	Medico	Rutherford [23]
Scala di Villalta	Specifico	Clinico	SPT	Medico	Villalta [24]
VEINES-QOL/Sym [b]	Specifico	Qualità della vita	MVC	Paziente	Lamping [25]
AVVQ [c]	Specifico	Qualità della vita	VV [e]	Paziente	Garratt [26]
CIVIQ [d]	Specifico	Qualità della vita	MVC	Paziente	Launois [27]
Short Form-36	Generico	Qualità della vita	Tutte	Paziente	Ware [28]
EuroQol-5D	Generico	Qualità della vita	Tutte	Paziente	EuroQol [29]

[a] Venous Clinical Severity Score; [b] VEnous INsufficiency Epidemiological and Economic Study-Quality of Life/Symptoms questionnaire; [c] Aberdeen Varicose Vein Questionnaire; [d] Chronic Venous Insufficiency Quality of life questionnaire; [e] Vene varicose.

FIGURA 5 - Strumenti più comunemente usati per la valutazione della gravità della Malattia Venosa Cronica da STP (da *Lattimer et al.*) (46).

Per valutare l'efficacia di un intervento terapeutico, gli strumenti più utilizzati sono le Scale di valutazione Video-Analogiche (VAS), come ad esempio il questionario CIVIQ, che valuta l'impatto della patologia venosa cronica sulla qualità di vita del soggetto, sviluppato e validato da un gruppo francese nel 1996.
Anche il rischio delle recidive trombotiche è aumentato nella SPT, che è considerata come la principale condizione di alterazione dell'emodinamica venosa e quindi la causa dello sviluppo delle lesioni ulcerative e delle recidive (2,5-2,6 volte).
La recidiva trombotica omolaterale è, infatti, un importante fattore di rischio per la SPT, per cui è essenziale impostare rapidamente una diagnosi e una prognosi ed iniziare la terapia.

DIAGNOSI STRUMENTALE

Mentre all'inizio molti Aa. (in specie quelli di lingua inglese) propendevano per l'uso della flebografia per la diagnosi di TVP, oggi si preferisce utilizzare l'eco-color-Doppler (35), che consente la diagnosi anche nelle piccole trombosi distali (Figura 6).

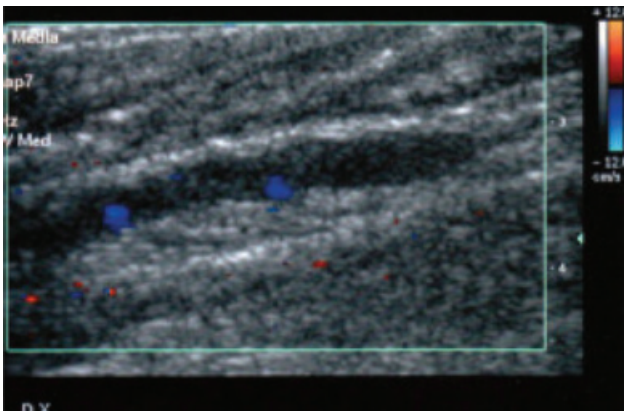


FIGURA 6 - Trombosi in un breve tratto di vena soleale a livello del terzo medio del polpaccio.

Nelle sue raccomandazioni del 2007, la Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV) ha affermato che lo studio della TVP si effettua meglio con l'eco-color-Doppler, rispetto a quello ad onda continua (CW) o con la pletismografia (36).
Infatti, il Doppler CW non si presta alla diagnosi di TVP, sia per l'assenza di segni specifici che per l'impossibilità di valutare la profondità dei vasi esplorati.
Le metodiche pletismografiche non sono invece sufficientemente sensibili e risultano quindi utili solo nelle trombosi prossimali totalmente occlusive.
Quindi, al momento attuale, possiamo essere certi che un malato ha sofferto di una TVP solo di fronte ad un esame eco-color-doppler positivo.
Capita ancora di vedere pazienti che ricordano di avere avuto una trombosi (spesso definita come tromboflebite), senza aver mai eseguito un esame che l'abbia dimostrata. È ovvio che, in tali casi c'è il dubbio che possa essersi trattato di altra affezione, come ad esempio di un'eresipela, la quale, però, migliora con la terapia antibiotica, anziché con quella eparinica.
La diagnosi strumentale non invasiva per la TVP risale a più di 30 anni fa, con gli studi di Cranley che utilizzò il primo ecografo vascolare dedicato (Biosound) (37).
La manovra proposta dall'A. è semplice: con la sonda cerca di comprimere la vena: se questa cede vuol dire che era pervia, altrimenti (in assenza di altre cause) si deduce la presenza di un trombo. Attualmente un trombo può essere, però, localizzato all'eco anche con la scala dei grigi.
Le manovre di compressione con una sonda a ultrasuoni, (CUS o *Compression Ultra Sound*), risultano particolarmente agevoli a livello femorale e popliteo e sono facili da apprendere.
Per eseguire correttamente una CUS, è fondamentale esplorare, oltre alla vena femorale comune, anche fino a 4-5 centimetri al di sotto della biforcazione femorale arteriosa, per evidenziare quella venosa.

Poiché la stasi è una componente fondamentale della trombosi, può però accadere che la trombosi della vena femorale (superficiale o profonda) non vada oltre la biforcazione, dato che il flusso si oppone alla sua progressione.
Mentre le trombosi della vena femorale superficiale interessano quasi sempre anche la poplitea, per diagnosticare quelle della femorale profonda occorrerà spingere la CUS sino a livello della biforcazione (Figura 7).

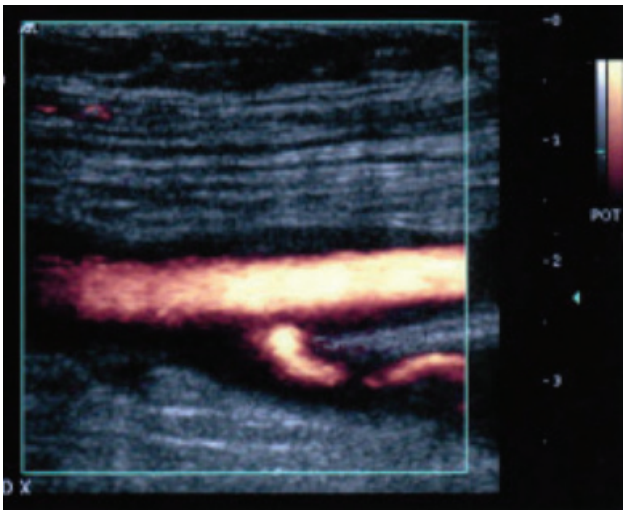


FIGURA 7 - Trombosi non occlusiva della vena femorale profonda, con vena femorale superficiale e comune pervia, dimostrata al Power Doppler.

Ovviamente, nella pratica quotidiana, se abbiamo accertato la presenza di un trombo flottante in femorale comune, non sarà necessario comprimere ulteriormente la vena, così evitando di provocare un'embolia polmonare.
Non di rado gli esami strumentali risultano negativi anche in presenza di un'embolia polmonare (che, in oltre il 90% dei casi, è preceduta da una trombosi dei grossi vasi degli arti inferiori), in quanto la trombosi potrebbe essersi dislocata verso il circolo polmonare. Anche con le indagini più sensibili, solo nel 70% dei pazienti con embolie polmonari è, infatti, anche dimostrabile la presenza di una TVP a carico degli arti inferiori (34).
Nella SPT degli arti superiori, la principale metodica diagnostica è sempre l'eco-color-Doppler, che risulta utile anche per studiare la permanenza delle ostruzioni. Un suo limite è quello di essere poco affidabile nelle localizzazioni prossimali, soprattutto se anche intra-toraciche.

L'eco-color-Doppler può essere risolutivo per la diagnosi di SPT, anche a distanza dalla TVP. Mentre un esame negativo non esclude la presenza di una pregressa trombosi (che si sia ricanalizzata senza danni residui), la metodica è infatti in grado di dimostrare la presenza di reflussi a carico del circolo venoso profondo.
L'ostruzione è a volte completa, con permanenza dell'occlusione, oppure può apparire come un residuo di frange fibrose endoluminali. (Figure 8, 9). Questi reperti consentono di fare diagnosi di pregressa TVP anche quando l'anamnesi risulti negativa.

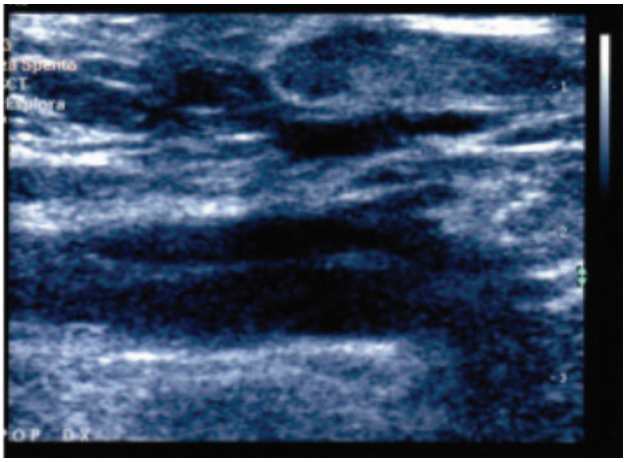


FIGURA 8 - Residui fibrosi endovasali a livello popliteo di una pregressa TVP, visti in longitudinale.

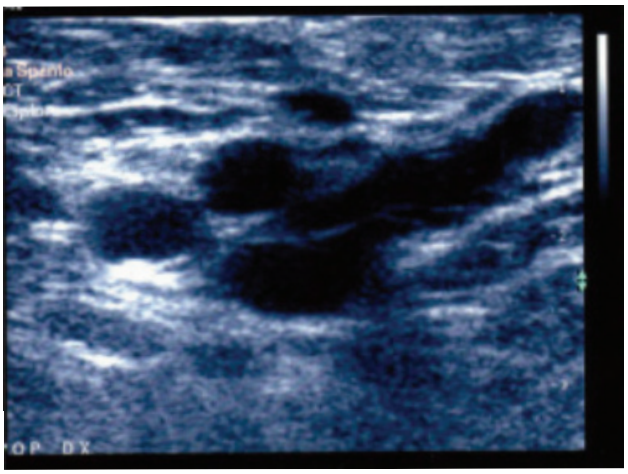


FIGURA 9 - Trombosi non occlusiva della vena femorale profonda, con vena femorale superficiale e comune pervia, dimostrata al Power Doppler.

La diagnosi di incontinenza venosa valvolare con relativo reflusso si effettua di solito con l'eco-color-Doppler ed il paziente in piedi. Il paziente, possibilmente usando una pedana flebologica, dovrà soste-

nere il proprio peso su di una sola gamba mentre l'arto controlaterale viene studiato, tenendolo appoggiato al panchetto rilassato e flesso.
Nella pratica clinica si utilizza il reflusso provocato dalla compressione manuale del polpaccio, oppure si fa eseguire al paziente una manovra di Valsalva. Vengono, nel frattempo, studiati i vari punti del circolo venoso profondo.
La presenza del reflusso è provata da un flusso contro-corrente che persista per oltre 1 secondo (39).
L'esame a colori permette già di evidenziare il reflusso, ma il Doppler pulsato consente di valutarne la durata e di fornire un riscontro d'immagine.
Benchè l'eco-color-Doppler sia la più importante metodica nella diagnosi strumentale della PTS, in casi particolari può essere utile anche la pletismografia (come quella ad aria), ad esempio per valutare l'efficacia globale della pompa muscolare o la continenza valvolare degli assi venosi. Secondo alcuni Aa., essa fornisce anche importanti indicazioni predittive nell'eventuale scelta di una nuova terapia più aggressiva (vedi quella chirurgica, alla quale, peraltro, si ricorre raramente) (7).
Altro caso è quello in cui il circolo venoso debba essere studiato a livello addominale, una situazione nella quale le tecniche eco-color-Doppler non sono utili. In tal caso si ricorre alle metodiche di secondo livello, quali l'angio-TAC o l'angio-RMN.
In conclusione, l'esame ultrasonoro, oltre a localizzare le sedi di ostruzione, permette di dimostrare la presenza dei reflussi, di identificarne l'origine, seguendo l'asse in senso cranio-distale.

PROGNOSI

Nella SPT è anche possibile formulare, a grandi linee anche un giudizio prognostico. Di fronte a una tipica trombosi da stasi a carico di un breve tratto di vena profonda, al terzo medio del polpaccio, possiamo infatti prevedere che l'eventuale STP sarà di modesta entità e altrettanto possiamo dire di una trombosi (anche se prossimale) che si sia ricanalizzata entro 6 mesi (38).
L'importanza della SPT è stata a lungo trascurata e ciò sia per la cronicità delle sue sequele, (che possono avre latenze anche di anni) che per la relativa benignità della prognosi (raramente infausta).

Nella valutazione del paziente post-trombotico va praticata un'attenta valutazione dei fattori di rischio per la SPT che, come abbiamo già detto, sono:

- l'età e il genere,
- l'indice di massa corporea,
- le condizioni trombofiliche,
- le caratteristiche cliniche della TVP e quelle del primo episodio flebotrombotico,
- le eventuali recidive o ricorrenze ostruttive,
- la persistenza di residui trombotici,
- la presenza di elevati e protratti livelli di D-dimero (Tabella III) (41),
- i trattamenti già effettuati.

TABELLA III

Fattori di rischio per la sindrome post-trombotica (da *Andreozzi*)

Fattori di rischio	Grado di associazione con la STP
Età avanzata	Forte
Obesità	Forte
Localizzazione TVP	Forte
Vene varicose (primarie	Forte
Fumo prima della gravidanza	Forte
Controllo INR insufficiente	Forte
r-TVP ipsilaterale	Forte
Residuo trombotico (RVT)	Forte
Sintomi e segni a 1 mese dalla TVP	Debole
EBPM *vs.* TAO	Debole
Aumento dei livelli di D-dimero	Debole
Markers infiammatori elevati	Debole
Genere	Variabile
TVP asintomatica	Variabile
TVP provocata	Variabile
Intervento chirurgico recente	Nessuna
Trombofilia	Nessuna
Durata della TAO	Nessuna
Attività fisica	Nessuna

TVP: trombosi venosa profonda; INR: *international normalized ratio*; TAO: terapia anticoagulante; SPT: sindrome post-trombotica; RVT: residuo trombotico venoso.

Il questionario CIVIQ, (20 domande da rivolgere al paziente) include 4 dimensioni:

- componente fisica (4 quesiti);
- componente psicologica (9 quesiti);
- componente sociale (3 quesiti);
- componente relativa al dolore (4 quesiti).

Data la scarsa riproducibilità del CIVIQ 20 è stato poi proposto il CIVIQ 14 (Tabella IV), ritenuto più affidabile e sensibile (Manuale delle Patologie Venose III edizione - Linee Guida dell'*American Venous Forum*).

TABELLA IV

Dimensioni e item in cui è articolato il CIVIQ 14

Dimension	Item
Pain	• Pain in the legs • Impairment at work • Sleeping poorly
Physical	• Climbing several floors • Squatting/kuceling • Walking at a good pace • Going to parties • Performing athletic activities
Psychological	• Feeling nervous • Having the impression of being a burden • Being embarrassed to show legs • Becoming irritable easily • Having the impression of being disabled • Having no desire to go out

Esso comprende 14 quesiti, articolati in 3 gruppi :

- componente relativa al dolore;
- componente fisica;
- componente psicologica.

In conclusione, esistono strumenti di punteggio che consentono di valutare il rischio e di monitorizzare, precocemente e in maniera corretta sotto il profilo clinico, i casi di SPT.

TRATTAMENTI COMPRESSIVI

La SPT consegue ad una TVP in percentuali che variano dal 10 al 100% dei casi e può manifestare complicazioni gravi come edema indurativo, ipodermosi e ipodermiti, alterazioni trofiche cutaneesino alla comparsa di ulcere anche estese e ribelli.

I metodi compressivi, jn uso per curarla, sono 3: il bendaggio, le calze elastiche terapeutiche (CET) e la compressione pneumatica (CP), da scegliere ed integrare a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Il bendaggio è di importanza fondamentale nel trattamento dell'edema e delle complicazioni della SPT.

I dati a disposizione in letteratura e l'esperienza clinica mostrano che:

- le alte pressioni (≥40 mmHg) sono più efficaci di quelle moderate;
- i sistemi compressivi a multicomponenti sono da preferire a quelli a monocomponenti.

Il tipo di bendaggio da applicare è ancora controverso, soprattutto nell'edema indurativo. Molti studi indicano una superiorità dei bendaggi anelastici ed a multicomponenti rispetto al bendaggio elastico ma al momento è impossibile esprimere un giudizio definitivo.

Per quanto riguarda poi il rapporto costo-efficacia del bendaggio, secondo Franks e Posnett le terapie più efficaci sarebbero le più costose (in specie in quelli a multicomponenti). Il loro costo maggiore (di ben 4 volte), sarebbe però compensato dalla maggiore efficacia e dalla minor frequenza di rinnovo.

Il protocollo di trattamento compressivo del nostro Ospedale prevede, nelle fasi acute della SPT, l'uso di bendaggi anelastici medicati alla Cumarina e Ossido di Zn. La tecnica di applicazione è di norma il "bendaggio a otto" (a spina di pesce) fissato alla caviglia oppure il "bendaggio a srotolamento spontaneo" nelle SPT del polpaccio, accompagnato da compressioni eccentriche con cuscinetti di schiuma di lattice nelle zone di edema indurativo e nelle ipodermosi.

Il bendaggio viene rinnovato ogni 4 giorni nelle fasi iniziali della terapia ed in seguito ogni 7 giorni, sino alla applicazione della calza elastica terapeutica per il mantenimento.

Il bendaggio della coscia è di solito difficile da applicare e da mantenere, per cui si consiglia di utilizzare il bendaggio anelastico applicato con la tecnica a otto, ancorato a una benda in schiuma al terzo superiore della coscia.

In alternativa, si possono usare calze monocollant del tipo postoperatorio, che esercitano pressioni in coscia superiori a quelli tradizionali.

I bendaggi a multicomponenti trovano una indicazione assoluta nei casi di SPT secondaria a TVP dell'intero asse femoro-popliteo, con edema indurativo esteso o associato a linfedema.

L'uso di CET di alta classe compressiva nella 2° - 3° settimana dalla trombosi acuta riduce l'incidenza della SPT del 57%. Questi dati sono stati confermati da un trial randomizzato su 180 pazienti seguiti per 5 anni dopo la TVP e trattati con CET da 30-40 mmHg di pressione alla caviglia.

Le controindicazioni maggiori del bendaggio sono rappresentate principalmente dalle gravi arteriopatie obliteranti (indice caviglia-braccio <0,5).

In assenza di terapia compressiva (e con il solo trattamento farmacologico) la ricanalizzazione completa è stata raggiunta in 4 mesi nel 20-30% dei casi, a 6-12 mesi nel 50% ed a 24 mesi nel 75%.
Lo studio COM.PRE ha valutato l'utilizzo precoce, dopo la diagnosi di TVP, di CET da 23-32 mmHg alla caviglia, ottenendo una più rapida e completa ricanalizzazione ed un minor rischio di recidive e di sequele.
L'azione della CET nella riduzione dell'edema è generalmente considerata meno efficace del bendaggio, per la minore rigidità ed anche perché la CET è meno tollerata a riposo. È comunque spesso necessario acquistare una nuova calza in caso di riduzione dell'edema. D'altro canto, l'applicazione del bendaggio richiede operatori esperti ed un rinnovo frequente delle bende, con costi significativi.
Recentemente due studi randomizzati hanno mostrato l'efficacia e la buona tollerabilità anche della CET di 2a classe compressiva (RAL GZ 23-32 mmHg alla caviglia) nella riduzione di edemi molli; inoltre la diminuzione delle circonferenze dell'arto di 2-3 cm non richiede di solito l'acquisto di una nuova calza.
Le CET con maggior rigidità (ad esempio quelle in gomma naturale) sembrano preferibili per la tollerabilità a riposo e l'efficacia sull'edema. Altra possibilità è l'uso di 2 calze sovrapposte (1 calza antitromboembolia ATE ed 1 di 2a classe, oppure Kit compressivi dedicati), di cui una da mantenere anche a riposo.
Le Linee Guida del Collegio Italiano di Flebologia (revisione 2013) raccomandano nella SPT l'uso di CET da 20-40 mmHg alla caviglia per almeno 2 anni, prescritte subito dopo l'episodio trombotico.
Purtroppo la terapia compressiva non è sempre utilizzata in maniera adeguata per la prevenzione della SPT. Il modello a gambaletto elastico sembra essere più efficace nella prevenzione della SPT rispetto ai modelli a coscia.
Nella nostra esperienza, l'uso di una CET adeguata dovrebbe essere mantenuto a vita, poiché il danno valvolare e di parete venosa prodotto dalla TVP non si ripara nel tempo. Il reflusso o l'ostacolato deflusso venoso conseguente conducono alle gravi sequele della SPT. I controlli periodici (almeno ogni 6 mesi nelle prime fasi) con Ecocolordoppler e Pletismografia sono indispensabili per instaurare una terapia conservativa adeguata.
La profilassi delle recidive trombotiche con l'uso di CET e ATE segue le stesse raccomandazioni di quelle nel trombo-embolismo venoso nei pazienti a rischio.
L'uso di CET di almeno 23-32 mmHg alla caviglia (2a classe RAL GZ) si è dimostrato efficace nel ridurre le SPT (Grado A-Ib) del 50%. La durata del trattamento deve essere prolungata per almeno due anni dall'episodio trombotico.
S. Kahn et Al. hanno riportato di recente (41) i risultati di uno studio sulla efficacia delle CET nella prevenzione della SPT. Il trattamento con il modello a gambaletto 30-40 mmHg è stato confrontato con quello placebo (calze non compressive) per 2 anni su 806 pazienti in 24 Centri.
Gli Aa non hanno evidenziato una efficacia statisticamente significativa sulla prevenzione di SPT con uso di CET, ma le loro conclusioni sono state criticate per la presenza di difetti metodologici e per la scarsissima compliance al trattamento compressivo (inferiore al 60%) dei pazienti studiati (42).
Al momento attuale le raccomandazioni delle Linee Guida nazionali ed internazionali favorevoli all'uso della compressione nella prevenzione della SPT vanno quindi accolte, anche e non ci sono in letteratura prove definitive della superiorità di un sistema rispetto all'altro.
Secondo il principio che la compressione deve essere la più fisiologica possibile, la migliore terapia sembra essere quella sequenziale. Questa determina un aumento della velocità di flusso venoso in direzione disto-prossimale, senza causare reflusso allo sgonfiamento delle camere. Inoltre i tempi dei cicli pressori sono rapidi (circa 30 secondi) e molto frequenti (circa 60 in 30 minuti).
La pressione esercitata dagli apparecchi di compressione pneumatica può essere distinta in:

- **intermittente** (1950), che consiste in un gambale a singola camera che alternativamente si gonfia e si sgonfia;
- **peristaltica**, con la presenza di più camere allineate, che si gonfiano e si sgonfiano alternativamente;
- **sequenziale**, dove le camere sono multiple ed embricate e il gonfiamento e lo sgonfiamento sono sequenziali;
- **plantare pneumatica**, (usato soprattutto nella profilassi della TVP).

La Compressione Pneumatica è indicata nella SPT, quando si debba ridurre la sintomatologia soggettiva e l'edema, nonchè per la profilassi delle recidive trombotiche (49, 50).
Essa può essere iniziata quando la diagnosi è certa e l'episodio trombotico acuto si è stabilizzato. Si raccomandano pressioni di circa 40-60 mmHg per un periodo non superiore ai 60 minuti. È indispensabile l'applicazione di un bendaggio tra le sessioni fino alla riduzione dell'edema, da sostituire con una CET di 2a-3a classe compressiva (RAL GZ). Il livello di raccomandazione è di grado 1A.
Le controindicazioni sono principalmente rappresentate dallo scompenso cardiaco, dalle compressioni estrinseche sui vasi venosi e dalle cisti di Baker del cavo popliteo. Le arteriopatie ostruttive non sono una controindicazione assoluta alla CP, anzi essa sembra avere una azione positiva sulla riduzione della resistenza al flusso e del gradiente artero-venoso. Ne conseguirà uno "stress da tosatura" che ha effetto vasodilatore e riduce l'edema per miglioramento del flusso capillare.

CASO CLINICO

Viene descritto il caso di una donna, giunta all'osservazione degli Aa. dopo 8 mesi dalla diagnosi di TVP dell'asse iliaco-femorale Sn per turgore alla coscia Sn, che persisteva da 2 anni.
La P. era stata trattata, presso altro nosocomio, con eparina a basso peso molecolare e con altri anticoagulanti, fino ad ottimizzazione dell'INR.
In anamnesi abbiamo un pregresso infarto miocardico nel 2015, per il quale la paziente era in trattamento anche con ac. acetil-salicilico (100 mg).
Durante la degenza furono effettuati: ECG, Ecocardiogramma trans toracico *(ventricolo Sn nei limiti, cinesi conservata, FE 67%, disfunzione diastolica di I° grado)*, esami ematochimici (nei limiti), la ricerca dei *marker* di trombofilia primaria e secondaria (negativa).
L'Ecodoppler venoso degli arti inferiori mostrava: *trombosi segmentaria non occludente della vena iliaca esterna Sn con edema rizomelico teso prossimale* e la TC torace: *trombo parzialmente occludente della iliaca esterna Sn al passaggio con la vena femorale*.

La Flebografia dell'arto inferiore Sn (per via transfemorale, con accesso eco guidato) documentava: *sub-occlusione dell'iliaca esterna Sn, cranialmente al legamento inguinale*.

- **Intervento:** Fu eseguita ricanalizzazione della vena mediante posizionamento di *stent* metallico (Cook Zilver vena 14x60 mm); lo *stent* fu dilatato e se ne verificò il corretto posizionamento. Il flusso all'interno era buono e la ricanalizzazione dell'asse iliaco Sn completa. (Foto 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13)
  La paziente venne dimessa con trattamento anticoagulante (a range terapeutico di INR) ed acido acetil-salicilico 100 mg. Alla dimissione si osservava: detumescenza della coscia Sn.

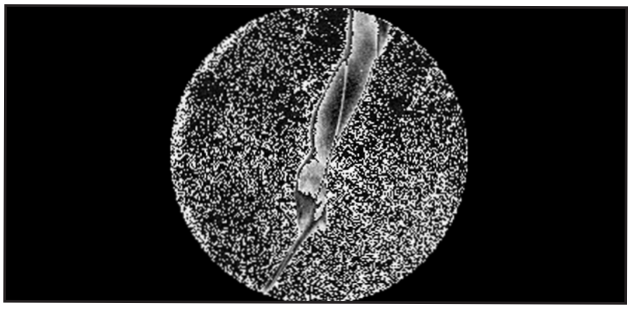


Foto 1

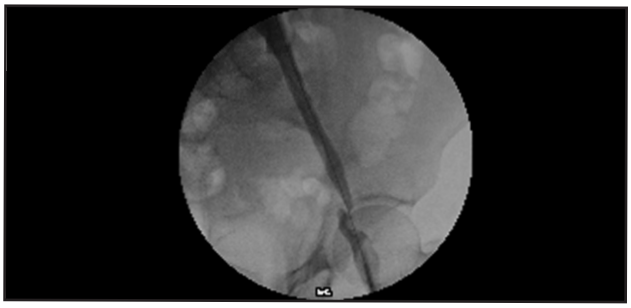


Foto 2

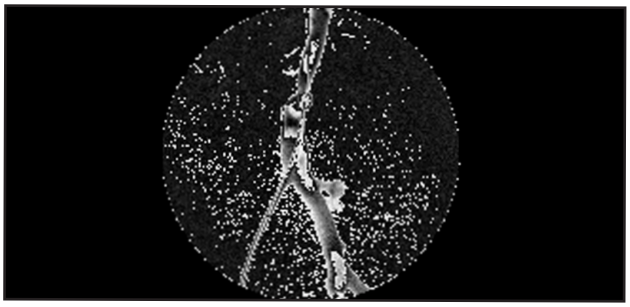


Foto 3

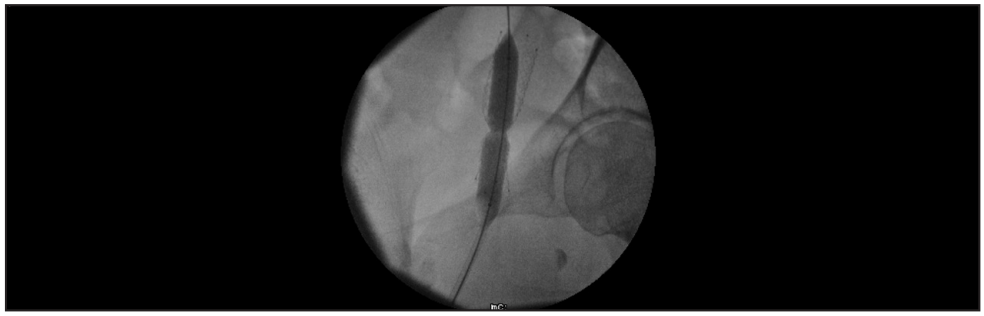


Foto 4

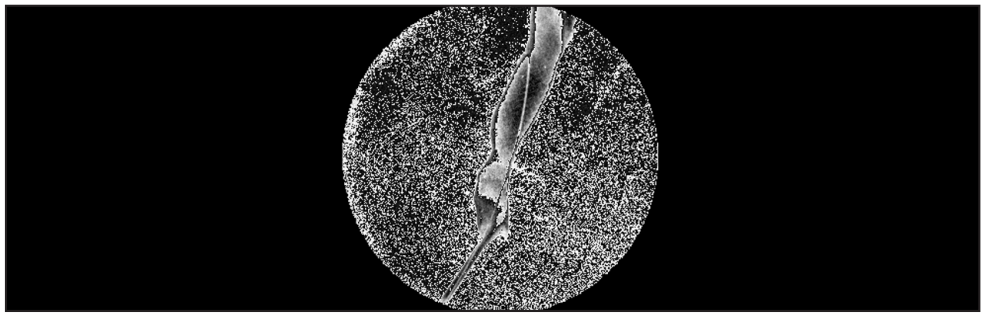


Foto 5

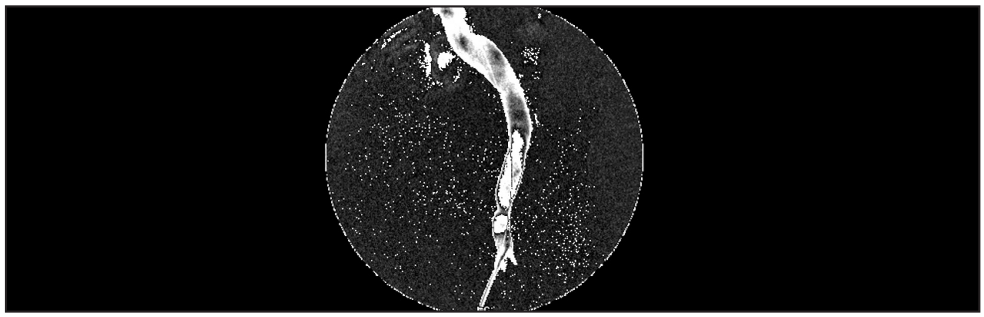


Foto 6

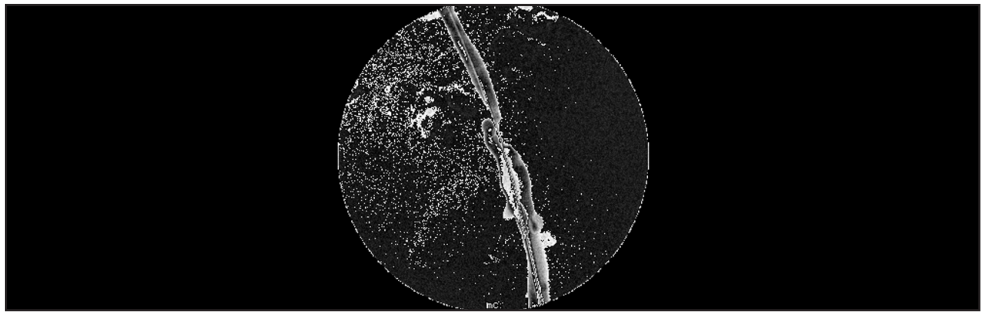


Foto 7

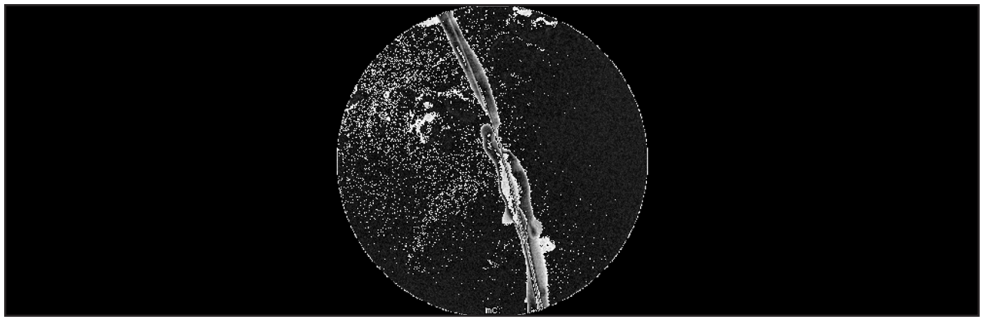


Foto 8

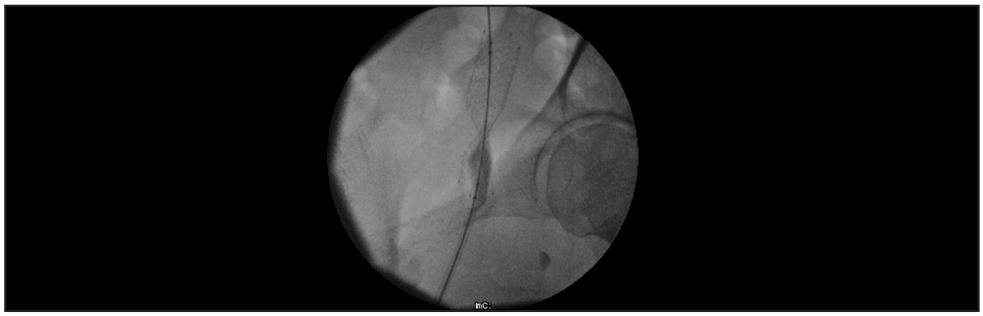


Foto 9

Foto 10

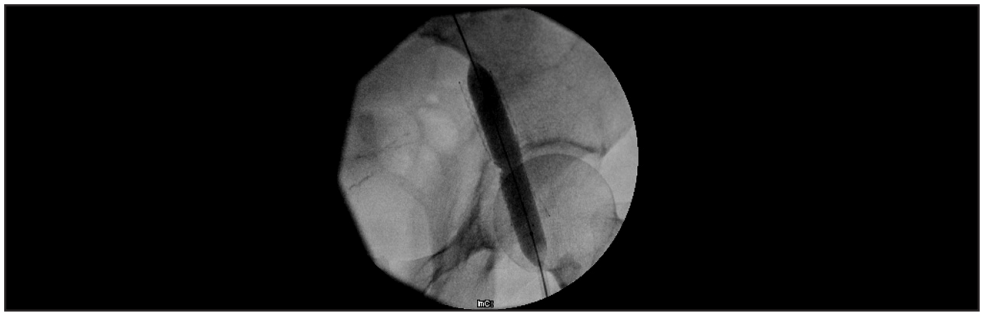


Foto 11

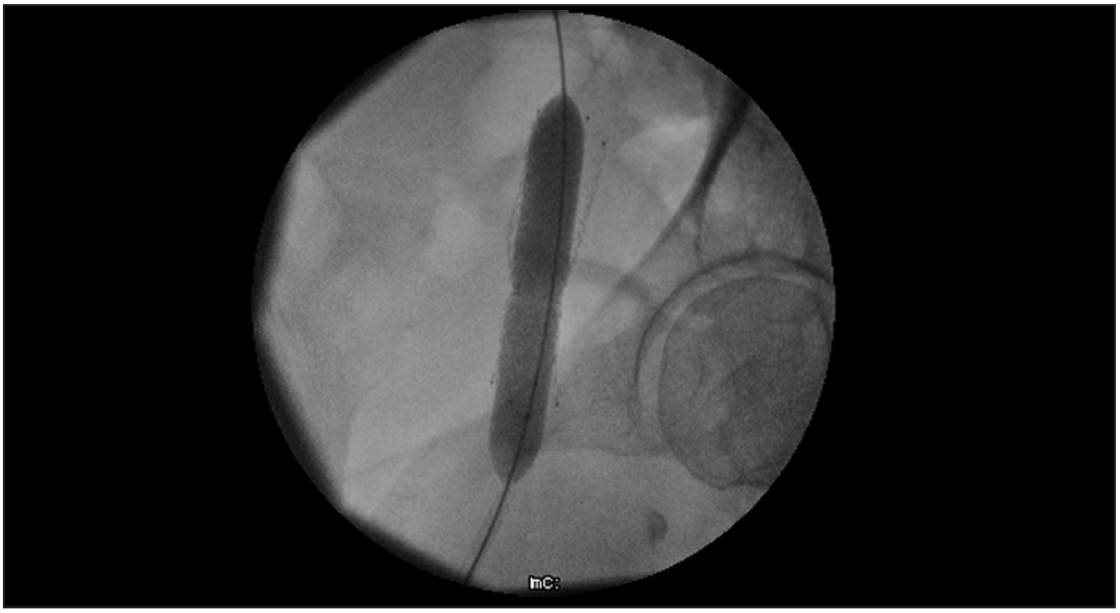


Foto 12

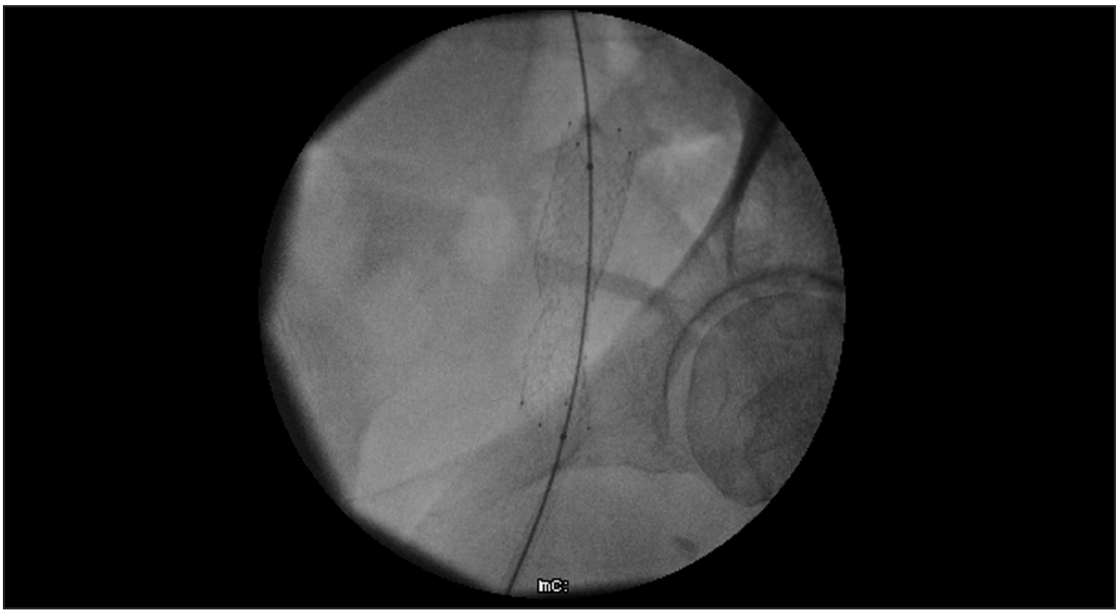


Foto 13

SOMMARIO

Il quadro clinico, la prognosi ed i vari metodi di trattamento della Sindrome da Trombosi Venosa sono descritti in dettaglio. Viene presentato un caso personale, trattato con stent venoso.

BIBLIOGRAFIA

1) Guanella R, Ducruet T, Johri M, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. J Thromb Haemost 2011;9:2397-405.
2) Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2008;6:1105-12.
3) Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997;349:759-62.
4) Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of post-phlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med 2001;161:2105-9.
5) Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Inter Med 2004;141:249-56.
6) Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014;130:1636-61.
7) Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost 2009;7:879-83.
8) Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. Haemost 1994;24,18.
9) Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, MacKinnon B, Magier D, Hirsh J. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthoplasty. Arch Inter Med 2000;160:669-72.
10) Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vascular Sur 1995;21:635-45.
11) Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. J Thromb Haemost 2006;4:907-8.
12) Kolbach DN, Neumann HA, Prins MH. Definition of the post-thrombotic syndrome, differences between existing classifications. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:404-14.
13) Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of post-thrombothic syndrome on health-related quality of life after deep vein thrombosis. Arch Inter Med 2002;162:1144-8.
14) Bernardi E, Prandoni P. The post-thrombotic syndrome. Curr Opin Pulm Med 2000;6:335-42.
15) Prandoni P, Lensing A, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
16) Franzeck UK, Schalch I, Jäger KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). Circulation 1996;93:74-9.
17) Stain M, Schonauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. J Thromb Haemost 2005;3:2671-6.
18) Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. J Thromb Haemost 2006;4:734-42.
19) Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Int Med 2004;164:17-26.
20) Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn, Crowther M, Kenet G, Nowak-Göttl U, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematol 2010;95:1952-9.
21) Elman EE, Khan SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis: a systematic review. Thromb Res 2006;117:609-14.
22) Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. Haematol 2002;87:515-22.

23) Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2005;3:939-42
24) Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. Mayo Clin Proc 2000;75:1249-56.
25) Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, et al. Predictors of post-thrombotic sindrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. J Thromb Haemost 2013;11:474-80.
26) Michiels JJ, Michiels JM, Moossdorf W, Lao M, Maasland H, Palareti G. Diagnosis of deep vein thrombosis and prevention of deep vein thrombosis recurrence and post-thrombotic syndrome in the primary care medicine setting anno 2014. Word J Crit Care Med 2015;4:29-39.
27) Guanella R, Ducruet T, Johri M, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, et al. Economic burden and cost determinats of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. J Thromb Haemost 2011;9:2397-405.
28) Ten Cate-Hoek AJ, Henke PK, Wakefield TW. The post-thrombotic syndrome: ignore it and it come back to bite you. Blood Rev 2015 Oct 9. [Epub ahead of print]
29) Fitzmaurice D, Hobbs FR, McManus R. Thromboembolism. Clin Evid Concise 2003;10:40-2.
30) Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The Post-thrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2014;130:1636-61.
31) Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. The Lancet 1995;345:1326-30.
32) Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8:2450-7.
33) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-315.
34) Comerota AJ. Practical Phlebology: Deep Vein Thrombosis. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2014.
35) Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari-revisione; 2007. A cura del Consiglio Direttivo della Società italiana di diagnostica vascolare (SIDV-GIUV).
36) Sullivan ED, Peter DJ, Cranley JJ. Real-time B-mode venous ultrasound. J Vasc Surg 1984;1:465-71.
37) O'shaughnessy AM, Fitzgerald DE. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. J Vasc Surg 2001;33:379-84.
38) Mansour MA, Labropoulos N. Vascular Diagnosis. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
39) Czihal M. Hoffmann U. Upper extremity deep venous thrombosis. Vasc Med 2011;16:191-202.
40) Kahn SR. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis Ann Intern Med 2008;149:698-707.
41) Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost 2009;7:879-83.
42) Andreozzi GM. La gestione long-term del paziente post-trombotico. Nautilus 2015;9:10-6.
43) Villalta S, Prandoni P. Le sequele post-trombotiche: luci e ombre. Milan: Mediamed Edizioni Scientifiche; 2013.
44) Lattimer CR, Kalodiki E, Azzam M, Geroulakos G. Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, Duplex and hemodynamic comparators, J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2014;2:8-14.
45) Agus G.B et all., Acta phlebologica, Vol. 14, Suppl.1 al N.2-Agosto 2013
46) Lattimer CR. La malattia venosa cronica: una condizione di gravità sottostimata. Int Angiol 2014;3:62-8.
47) Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:880-8.
48) Schwahn-Schreiber C, Marshall M, Wienert V, Partsch H, Rabe E, Stücker M. Wearing compression stockings after deep venous thrombosis of the leg is still advisable. Phlebologie 2014;43:144-7.
49) Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Gasbarro V, De Franciscis S. Guidelines Italian College of Phlebology. Int Angiol 2013; 32(Suppl.1).
50) Mariani F. (Editor) Compression. Consensus Document based on Scientific Evidence and Clinical Experiences. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2009.