

## Un caso di trombosi venosa profonda da sindrome paraneoplastica

**Una paziente di 65 anni, in trattamento chemioterapico da mesi per un carcinoma del colon-retto diagnosticato circa due anni fa, si presenta in ambulatorio lamentando dolenzia all'arto inferiore sinistro presente da qualche giorno, che le procura difficoltà alla deambulazione.**

### ■ Visita ambulatoriale

■ **Anamnesi:** circa due anni fa la paziente ha subito un intervento di colectomia per adenocarcinoma stenotante del colon-retto e successivamente alla stadiazione della neoplasia (T4N1M0) viene sottoposta a cicli di chemioterapia (oxaliplatino e bevacizumab). Attualmente presenta i comuni spiacevoli effetti collaterali dovuti al trattamento chemioterapico e piastrinopenia. Non riferisce storia clinica di insufficienza venosa agli arti inferiori.

■ **Esame obiettivo:** presenza di notevole edema diffuso asimmetrico dalla regione pre-tibiale a salire fino al terzo inferiore della coscia, dolente, che non presenta fovea alla digitopressione; particolare dolenzia alla regione del polpaccio che risulta particolarmente duro alla palpazione. I polsi femorale, popliteo e pedidio sono normosfigmici, non si apprezzano differenze significative del termotatto e del colorito cutaneo dell'arto in questione. Il segno di Homans risulta però positivo.

La paziente è comunque vigile, orientata, eupnoica a riposo e non lamenta dolore toracico; l'obiettività cardiorespiratoria è nella norma.

### ■ Sospetto diagnostico

Il quadro clinico mi appare subito dubbioso e penso possa essere compatibile con una sospetta trombosi venosa profonda o co-

munque con una flebopatia. L'ipotesi però si scontra con la mancanza di cause predisponenti, poiché vi è assenza di storia clinica di insufficienza venosa, di recenti interventi chirurgici che impongono immobilità, non sono presenti segni di raccolte emorragiche a livello cutaneo né limitazione funzionale alla motilità dell'arto indicativa di possibili traumatismi muscolo-scheletrici (ematomi muscolari, artriti, fratture, ecc) e non vi è presenza di patologie potenzialmente emboligene (fibrillazione atriale, ecc).

### ■ Indagini diagnostiche

Deciso di sottoporre con urgenza la paziente a un ecocolor-Doppler artero-venoso dell'arto inferiore sinistro.

In attesa del referto le prescrivo terapia antitrombotica ex adiuvantibus con enoxaparina 4000 UI sc bis in die.

Nelle ore successive rifletto meglio sul caso: in effetti la paziente presenta potenziali fattori di rischio per un eventuale tromboembolismo (pregressa neoplasia del colon-retto già trattata chirurgicamente e l'attuale ciclo di chemioterapia). Il dubbio viene confermato due giorni dopo dal referto dell'eco-Doppler.

■ **Ecocolor-Doppler:** trombosi della poplitea sinistra con presenza di materiale anecogeno, senza rilievo di flusso endoluminale, nemmeno con la spremitura del polpaccio. Modesta incontinenza delle femo-

rali comuni. Dopo qualche giorno di terapia la paziente mi riferisce un certo benessere, ma alla visione degli esami di laboratorio noto un problema all'emocromo, dove spicca trombocitopenia, evidentemente causata dal trattamento chemioterapico.

A questo punto interrompo la terapia con enoxaparina (le EBPM possono provocare piastrinopenia) e introduco fondaparinux sodico al dosaggio di 7.5 mg/0.5 ml al dì per 30 giorni fino al successivo controllo ecografico.

I dubbi però non si esauriscono, anche perché una TVP non poteva insorgere così improvvisamente in una paziente la cui patologia neoplastica non aveva dato segni di ripresa. Prescrivo anche una TAC total body.

■ **TAC total body con mdc:** non evidenza di linfadenopatie mediastiniche, si segnala linfonodo di 9 mm nel cavo ascellare destro. A carico del segmento laterale del lobo medio e del segmento posteriore del lobo inferiore destro del polmone sono presenti tre lesioni ripetitive rispettivamente di 7, 10 e 7 mm. A carico del VI segmento epatico area ipodensa subcentimetrica di non univoca interpretazione. Utile confronto con esame ecotomografico. Pancreas, milza, reni e surreni nella norma. Non linfadenopatie retroperitoneali e mesenteriali. Reperto pelvico di normalità.

Sulla base del referto è ormai chiaro che possa trattarsi di una ipotesi diagnostica compatibile con un'ostruzione del circolo venoso profondo da sindrome paraneoplastica secondaria a ripresa di malattia a livello polmonare.

Indirizzo la paziente all'oncologo di riferimento presso cui già effettua i cicli di chemioterapia per affrontare la nuova situazione.

## Decorso clinico

Rivedo la paziente circa un mese dopo, con il referto dell'ecocolor-Doppler di controllo.

■ **Ecocolor-Doppler venoso dell'arto inferiore sinistro:** la vena poplitea appare parzialmente canalizzata, la vena femorale comune è pervia e compressibile. Vista la chemioterapia condotta dalla paziente, che esclude la possibilità di intraprendere terapia con anticoagulante orale, si consiglia proseguire con EBPM per sei mesi complessivi, con controllo tra due mesi.

La paziente è quasi completamente ristabilita, non lamenta alcuna sintomatologia e l'arto è tornato alla normalità.

## Note & approfondimenti

Gli eventi trombotici costituiscono una complicanza frequente del decorso clinico della malattia neoplastica e rappresentano una delle principali cause di morte in questa popolazione. Tuttavia, anche in assenza di una trombosi clinicamente manifesta, i pazienti con tumore presentano uno stato di "ipercoagulabilità" caratterizzato da una o più anomalie dei test dell'emostasi.

Molti fattori possono contribuire all'attivazione della coagulazione del sangue e alla diatesi trombotica nei pazienti oncologici, fra questi vi sono fattori generali legati alla risposta dell'ospite al tumore, fattori tumore-specifici, fattori legati alle terapie antitumorali chemioterapiche.

Nel paziente affetto da cancro le manifestazioni trombotiche sono molto diverse, coinvolgendo sia il distretto venoso sia quello arterioso e potendo talora esprimersi come gravi forme sistemiche, per esempio la coagulazione intravascolare disseminata.

Lo stretto legame esistente tra trombosi e neoplasie ha una duplice importanza: se da un lato il pa-

ziente affetto da cancro è ad alto rischio di presentare complicanze trombotiche, dall'altro la malattia tromboembolica può essere la prima manifestazione clinica di una neoplasia occulta.

Dal punto di vista clinico l'associazione tromboembolismo venoso e neoplasia è nota da tempo.

Oggi sappiamo che il tromboembolismo venoso (TEV) è una frequente complicanza della neoplasia, tanto che l'embolia polmonare è la seconda causa di morte in questi pazienti. Inoltre circa il 20% dei pazienti con una trombosi venosa profonda acuta è affetto da neoplasia in atto e il 10% circa dei pazienti con TEV idiopatico svilupperà una neoplasia entro 12-18 mesi dall'evento acuto.

### > Catetere venoso centrale

L'inserzione di un catetere venoso centrale (CVC) è una pratica comune nei pazienti oncologici che rende più agevole l'infusione di farmaci chemioterapici - che hanno già di per sé una componente trombofilica - di emocomponenti, cellule staminali, oltre a semplificare l'esecuzione di prelievi ematici e di procedure di aferesi. Se da

un lato però l'utilizzo del CVC migliora notevolmente la qualità di vita del paziente oncologico, esso può indurre complicanze trombotiche e infettive. La presenza di un CVC può contribuire in maniera rilevante alla formazione di un trombo nel distretto venoso interessato dal decorso del catetere.

### > Studi sulle eparine

I trattamenti anticoagulanti hanno evidenziato in alcuni studi la possibile capacità di prolungare la sopravvivenza dei pazienti neoplastici, interagendo con meccanismi responsabili dell'espansione e della proliferazione dei tumori.

Negli ultimi anni si registra un grande interesse sul possibile effetto antitumorale delle eparine, in particolare delle EBPM, che in vitro hanno dimostrato di potere inibire l'angiogenesi, promuovendo l'apoptosi delle cellule tumorali. I promettenti risultati di alcuni studi clinici svolti in questa direzione rappresentano un importante step per il futuro della ricerca in questo particolare contesto clinico.

### COMMENTO

La gestione di un paziente neoplastico è sempre complessa e necessita della collaborazione di molte figure specialistiche, fra cui spicca il medico di medicina generale, che ha soprattutto il ruolo di guidare il percorso che il suo paziente dovrà affrontare nel corso della malattia e di coordinare le varie competenze.

Nel caso della malattia tromboembolica il Mmg ha in particolare due compiti:

1. porre precocemente il sospetto di neoplasia in paziente con TVP, in base anche alla conoscenza della storia familiare e clinica dell'assistito;
2. gestione domiciliare del malato oncologico in terapia con anticoagulanti orali o eparina a basso peso molecolare e contemporaneamente sottoposto a chemioterapia antiblastica o radioterapia. Affrontare le eventuali complicanze, valutare la combinazione con farmaci necessari per la cura di malattie concomitanti o di nuova insorgenza.

Per ben condurre questo complesso intervento è fondamentale la stretta collaborazione casa-ospedale ovvero medico di famiglia-medico ospedaliero con il coordinamento di tutte le professionalità coinvolte nell'iter assistenziale. Questo cammino è talvolta reso difficile da complicanze non cliniche, ma di ordine burocratico. Essere allenati anche in questa disciplina "ad ostacoli" è il compito del buon medico di famiglia dei nostri tempi.