

## Trombofilia e tromboprolifassi in ostetricia e ginecologia

V. MARTINO, A. BRIZZI<sup>1</sup>, F. GRECO<sup>1</sup>, A. MALVASI, A. MUDONI, O. PICCINNI, A. TINELLI<sup>2</sup>, R. TINELLI<sup>2</sup>

**RIASSUNTO:** Trombofilia e tromboprolifassi in ostetricia e ginecologia.

V. MARTINO, A. BRIZZI, F. GRECO, A. MALVASI, A. MUDONI, O. PICCINNI, A. TINELLI, R. TINELLI

*Il tromboembolismo venoso è tuttora la principale causa di mortalità e morbilità successiva ad intervento chirurgico ginecologico ed in associazione con la gravidanza e il parto. La gravidanza rappresenta un fattore di rischio sia per la trombosi venosa profonda che per il tromboembolismo polmonare. Questa è una review della letteratura sulla fisiopatologia, sui fattori di rischio, sulle scelte profilattiche e sul trattamento delle complicanze del tromboembolismo riguardo alla popolazione ostetrica e ginecologica generale. Senza la profilassi con LMWH il 30% delle pazienti è a rischio per trombosi venosa profonda e circa l'1% di queste morirà di embolia polmonare. Nell'ultima decade si è verificato un grande progresso nella diagnosi e nel trattamento della trombosi venosa profonda. La scoperta dei disordini genetici che predispongono allo sviluppo di eventi tromboembolici (trombofilia) ha cambiato la nostra posizione per quanto concerne la durata della terapia anticoagulante. Oggigiorno essa ha grande variabilità nella durata, da alcuni mesi a tutta la vita, in rapporto ai meccanismi che sottendono l'evento patologico. La trombofilia è responsabile del 30-50% degli aborti abituali, della gestosi severa, del distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, dei parti pretermine. Pertanto, oggi strategie terapeutiche corrette possono determinare la prevenzione dei fallimenti riproduttivi causati dallo stato di trombofilia.*

**SUMMARY:** Thrombophilia and thromboprophylaxis in obstetrics and gynaecology.

V. MARTINO, A. BRIZZI, F. GRECO, A. MALVASI, A. MUDONI, O. PICCINNI, A. TINELLI, R. TINELLI

*Venous thrombo-embolism remains a major cause of mortality and morbidity following gynaecological surgery and in association with pregnancy and delivery. Pregnancy has been recognized as a predisposing risk factor of deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. We review the pathophysiology, risk factors, prophylactic choices, and treatment of venous thromboembolic complications for the general obstetric and gynecology population. Without prophylaxis, as many as 30% of at-risk patients will suffer deep vein thrombosis, and nearly 1% of these patients will succumb to a fatal pulmonary embolism. In the last decade there has been a great advancement in the diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. The discovery of genetic disorders predisposing the patient to the development of a thromboembolic incident (thrombophilia) has changed our position concerning the duration of anticoagulant therapy, and nowadays it can last from several months to a lifetime regimen, depending on the underlying mechanism causing the incident. Thrombophilia is responsible for 30-50% of habitual miscarriages, severe gestosis, detachment of normally attached placenta, preterm delivery. Therefore, today correct therapeutic strategy determines the prevention of reproductive loss caused by thrombophilic state.*

KEY WORDS: Trombofilia - Tromboprolifassi in gravidanza e in ginecologia.

Thrombophilia - Thromboprophylaxis in pregnancy - Thromboprophylaxis in gynaecology.

### Introduzione

Il tromboembolismo venoso è tuttora la principale causa di mortalità e morbilità successiva ad interven-

to chirurgico ginecologico ed in associazione con la gravidanza ed il parto (1).

La gravidanza rappresenta un fattore di rischio sia per la trombosi venosa profonda che per il tromboembolismo polmonare (1-2).

In considerazione dell'importanza di tale problematica in ostetricia e ginecologia è stata elaborata questa review della letteratura sulla fisiopatologia, sui fattori di rischio, sulle scelte profilattiche e sul trattamento delle complicanze del tromboembolismo riguardo alla popolazione ostetrica e ginecologica generale.

Ospedale Privato Accreditato "Santa Maria" - Bari

U.O. Ginecologia ed Ostetricia

(Direttore: A. Mudoni)

<sup>1</sup>U.O. di Anestesia e Analgesia

(Direttore: A. Brizzi)

<sup>2</sup>Ospedale "Vito Fazzi" - Lecce

U.O. Ginecologia ed Ostetricia

(Direttore: F.G. Tinelli)

Cardosi riporta che senza la profilassi con eparina a basso peso molecolare (LMWH) il 30% delle pazienti è a rischio per trombosi venosa profonda e circa l'1% di queste morirà di embolia polmonare (3).

Lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2002) raccomanda: "Tutte le donne gravide vanno valutate regolarmente per la presenza di fattori di rischio per malattia tromboembolica. Tutte le donne gravide con anamnesi personale o familiare positiva per malattia tromboembolica nei congiunti di primo o secondo grado devono venire sottoposte a valutazione sistematica per trombofilie" (4).

Nell'ultima decade si è verificato un grande progresso nella diagnosi e nel trattamento della trombosi venosa profonda.

La scoperta dei disordini genetici che predispongono allo sviluppo di eventi tromboembolici (trombofilia) ha cambiato la nostra posizione per quanto concerne la durata della terapia anticoagulante. Oggi essa ha grande variabilità nella durata in rapporto ai meccanismi che sottendono l'evento patologico (5-6).

I fattori di rischio per la trombosi venosa in gravidanza sono sia la compressione, da parte dell'utero gravido, delle vene pelviche (vena iliaca comune sinistra), soprattutto nelle gravidanze gemellari, che l'azione degli ormoni sessuali prodotti durante la gravidanza, che determinano una maggiore distensibilità delle pareti venose con rallentamento del flusso sanguigno e stasi venosa la quale favorisce la formazione del trombo (7).

Anche la prolungata permanenza a letto, l'obesità, l'età materna avanzata e lo squilibrio tra fattori della coagulazione e della fibrinolisi con ipercoagulabilità, conseguente ad aumento dei livelli plasmatici dei fattori III, VII e X a partire dal IV mese di gravidanza, con aumento della formazione di fibrina e riduzione dei livelli plasmatici di proteina S ed inibizione dell'attività fibrinolitica nel III trimestre di gravidanza, sono fattori di rischio per la trombosi venosa profonda (1).

Il parto, soprattutto se espletato per taglio cesareo, induce una situazione di rischio tromboembolico simile ad un intervento chirurgico.

Kobayashi (2) riporta nel 2003 che tra il 1991 ed il 2000, in 64 centri di ostetricia e ginecologia in Giappone, l'incidenza del PTE era dello 0.006% (14/227,318) in caso di parto vaginale e dello 0.046% (25/54,277) in caso di taglio cesareo.

La trombofilia è responsabile del 30-50% degli aborti abituali, della gestosi severa, di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, dei parti pretermine. Pertanto, oggi, strategie terapeutiche corrette possono determinare la prevenzione dei fallimenti riproduttivi causati dallo stato di trombofilia (8).

La trombofilia può essere classificata in trombofilia primaria o ereditaria e trombofilia acquisita.

Le principali cause di trombofilia ereditaria sono:

- 1) l'eterozigotità per il fattore V di Leiden;
- 2) la mutazione G20210A della protrombina;
- 3) l'iperomocisteinemia.

Cause più rare di trombofilia ereditaria sono:

- Carenza di: - AT III; - proteina C; - proteina S;

L'eterozigotità per il fattore V di Leiden è il risultato della sostituzione di un aminoacido, la glutamina, con l'arginina, nella posizione 506 della molecola stessa. In presenza di questa mutazione è inibito il clivaggio di siti specifici da parte della proteina C attivata, del fattore V e del fattore VIIIa. Si determina quindi un'incrementata produzione di protrombina.

Nella mutazione G2010A la protrombina o fattore II è trasformata normalmente, nel meccanismo della coagulazione, in trombina dal fattore Xa e dal fattore Va. La mutazione del fattore II consiste nella sostituzione di un paio di basi con conseguente incremento di protrombina. Essa aumenta il rischio trombotico in gravidanza di almeno tre volte (9).

L'omocisteina è un aminoacido derivante dalla metionina. Essa può essere catabolizzata o riconvertita a metionina dalla 5,10 metilentetraidrofolato-reduttasi (MTHFR). Difetti di entrambi i processi determinano un incremento dell'omocisteina che costituisce un fattore di rischio per aterosclerosi e tromboembolismo venoso.

La causa più frequente in assoluto di trombofilia acquisita è la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). La Consensus Conference di Sapporo del 1998 ha stabilito che la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è definita dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi in soggetti con precedenti di trombocitopenia autoimmune idiopatica, attacchi ischemici transitori, trombosi arteriosa o venosa o con precedenti patologie ostetriche quali una o più morti intrauterine inspiegate a >10 settimane, tre o più aborti spontanei consecutivi a < 10 settimane, un episodio di preeclampsia, eclampsia o insufficienza placentare grave, tali da richiedere l'espletamento del parto prima della 34ª settimana (10). I criteri di laboratorio utili per la diagnosi sono la presenza di *lupus anticoagulant* (LAC) e anticorpi di tipo IgG anticardiolipina (ACA) a concentrazioni medio-elevate (11).

Stati trombofilici ereditari o acquisiti si riscontrano in circa il 60% delle donne con patologie ostetriche quali: sindrome da aborto ripetuto, preeclampsia, sindrome HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet*), iposviluppo fetale, distacco di placenta, morte intrauterina del feto.

Tutte queste situazioni sono sempre associate a fenomeni microtrombotici dei vasi placentari (9, 12).

Attualmente non vi sono indicazioni all'esecuzione

ne di routine dello screening trombofilico nelle gravide prive di fattori di rischio anamnestico familiari o personali.

I più importanti sintomi di trombosi venosa profonda in gravidanza sono il gonfiore e l'indurimento della gamba interessata, qualche volta associati a febbre e leucocitosi. Nella trombosi venosa pelvica il gonfiore delle gambe è nella maggior parte dei casi assente e questa condizione pone problemi di diagnosi differenziale per altre emergenze addominali.

La sede più frequente di dolore è il polpaccio. Oltre alla dolorabilità ed al gonfiore dell'arto, spesso si nota un accentuarsi delle varici con aumento locale della temperatura.

Il percorso diagnostico per la trombosi venosa parte con i criteri clinici prima menzionati. Successivamente la diagnosi deve essere confermata dalla individuazione del trombo attraverso un metodo diagnostico per immagini.

Il valore diagnostico del D-dimero è limitato a causa del suo basso valore predittivo positivo, particolarmente nelle gravide (6).

Infatti il dosaggio del D-dimero ha una elevata sensibilità ma bassa specificità (aumenta anche in caso di tumori, ictus cerebrali, infarto del miocardio) per cui è utile per escludere la patologia ma non per diagnosticarla con certezza, essendo utile in questi casi il ricorso alla flebografia.

Il D-dimero è un marcatore specifico della fibrinolisi, aumenta fisiologicamente in gravidanza, e la sua comparsa nel plasma è la prova di una fibrinolisi in atto derivante dall'attività della cascata coagulativa, essendo esso specifico della degradazione della "fibrina stabile". Il travaglio incrementa in modo significativo il D-dimero, ma nell'immediato post-partum il suo valore decresce. Ciò significa che l'attività fibrinolitica si riduce con il parto. In caso di taglio cesareo invece il D-dimero continua a crescere anche nel post-partum con conseguente aumento del rischio tromboembolico (13).

I farmaci attualmente utilizzati in ostetricia, nella tromboprofilassi, sono gli antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, ticlopidina, indobufene, etc.) ed i farmaci anticoagulanti quali l'eparina non frazionata e le eparine a basso peso molecolare (LMWH). Per quanto riguarda i primi non sono disponibili dati specifici sul loro uso in gravidanza, anche se in caso di avvenuta esposizione non è stato ipotizzato un aumento del rischio riproduttivo di base.

Nel 1994 in una review Fejgin et al. (14) esaminarono il possibile uso di LMWH, ed in particolare della enoxaparina in ostetricia e ginecologia. Le LMWH sono frammenti della eparina standard con simile effetto anticoagulante. Il rischio di complicazioni quali sanguinamento e trombocitopenia è ridotto. Questo potrebbe essere dovuto al minore effetto sul fattore II

e fattore 4 piastrinico. La maggiore biodisponibilità di questi farmaci, in unione con la loro prolungata emivita, rende possibile la somministrazione sottocute in una o due dosi giornaliere. L'autore conclude nella sua review che le LMWH sono efficaci e sicure nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche in chirurgia ginecologica, che LMWH non attraversano la placenta e che non c'è evidenza di alcun effetto mutageno o teratogenico delle LMWH. L'esperienza clinica suggerisce la loro sicurezza ed efficacia nelle tromboprofilassi durante la gravidanza.

Greer (1) riporta, nel 1997 che ancora la profilassi è basata su eparina e LMWH e metodi fisici quali la calza a compressione graduata. La eparina non frazionata è associata a problemi di osteoporosi, allergia e trombocitopenia che possono causare significativi problemi trombotici. La Warfarina è associata a rischio teratogeno e di sanguinamento sia nella mamma che nel feto. Le LMWH sembrano essere meno rischiose delle eparine nell'indurre trombocitopenia ed osteoporosi. L'introduzione delle eparine a basso peso molecolare nella terapia del tromboembolismo ha rappresentato un significativo miglioramento nella pratica clinica. Il loro valore terapeutico è uguale alla eparina standard, con il vantaggio di un più facile dosaggio, di un più basso tempo di impegno infermieristico, così come di un più basso tasso di effetti collaterali come il sanguinamento. Per queste ragioni, le eparine a basso peso molecolare hanno sostituito l'eparina standard nei Paesi occidentalizzati. Inoltre, le eparine a basso peso molecolare hanno preso il posto della eparina standard nel trattamento della trombosi venosa profonda nelle donne gravide anche in considerazione dei vantaggi rappresentati dalla somministrazione sottocute, dal non necessario controllo di laboratorio dei parametri della coagulazione, dal già citato basso rischio di sanguinamento, e dalla bassa incidenza di osteoporosi e trombocitopenia indotta dalla eparina (6).

La tromboprofilassi va attuata nelle pazienti che rientrano in una delle seguenti categorie:

- pazienti con pregresse flebotrombosi;
- pazienti con esiti di interventi chirurgici sul sistema venoso;
- pluripare;
- obese;
- fumatrici di sigaretta;
- malattie dismetaboliche (diabete e gestosi);
- anemia ed emoconcentrazione;
- stati di shock;
- cardiopatie;
- predisposizione su base genetica (resistenza ereditaria alla proteina C reattiva, in cui vi è mutazione del fattore V di Leiden nel 90-95% dei casi).

Le gravide trombofiliche possono essere classificate in tre gruppi:

- 1) pazienti trombofiliche che non presentano precedenti trombosi o complicanze ostetriche;
- 2) donne con precedenti episodi trombotici (profilassi delle recidive);
- 3) gravide con precedenti complicanze ostetriche.

Nel primo gruppo rientrano soggetti asintomatici, nei quali la presenza di trombofilia viene ricercata per motivi di familiarità e soggetti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la cui diagnosi viene fatta in seguito ad un evento patologico. Queste pazienti vanno sottoposte a sorveglianza clinica e profilassi antitrombotica con LMWH nelle ultime settimane di gestazione e nelle prime 2-6 di puerperio, al fine di prevenire l'insorgenza di trombosi venose.

La profilassi antitrombotica è particolarmente indicata nelle pazienti destinate al taglio cesareo.

L'elastocompressione è sempre consigliata (1, 17, 18).

Le pazienti del secondo gruppo, quelle con precedenti episodi vanno sottoposte a screening trombofilico. Si deve effettuare sorveglianza clinica e profilassi antitrombotica per tutta la durata della gravidanza e per le prime sei settimane del puerperio. È particolarmente indicata nei soggetti con fattori di rischio addizionali quali l'obesità, l'iperemesi gravidica, l'ipertensione, nefropatie croniche, malattie infiammatorie intestinali.

Tromboprofilassi: eparina 5.000-10.000 U.I. due volte al dì o LMWH a dosi equivalenti, variabili in rapporto alla molecola impiegata ed al peso corporeo. Si preferisce l'uso dell'LMWH rispetto all'eparina non frazionata. L'elastocompressione è consigliata.

Nei casi a maggior rischio è possibile sostituire le LMWH con gli anticoagulanti dicumarolici nel puerperio, monitorizzando il PT INR (19).

Nel terzo gruppo rientrano le pazienti con precedenti complicanze ostetriche, ma i dati in letteratura, sull'efficacia del trattamento antitrombotico e antiaggregante piastrinico per la prevenzione delle complicanze ostetriche nelle gravide con trombofilia congenita ed anamnesi ostetrica positiva sono ancora insufficienti.

Kpferminc e coll. (20) hanno studiato 32 gravide trombofiliche con complicanze ostetriche in precedenti gravidanze, alle quali sono state somministrate enoxaparina (40 mg/die) e aspirina a basse dosi (100 mg/die) dalla 12<sup>a</sup> settimana fino alla 6<sup>a</sup> settimana di puerperio. L'età gestazionale al parto e il peso neonatale sono risultati significativamente più elevati nei soggetti trattati rispetto alle precedenti gravidanze non trattate.

Questi risultati preliminari sull'efficacia delle LMWH e dell'aspirina a basse dosi per la prevenzione delle complicanze ostetriche nelle gravide trombofiliche sono incoraggianti, ma le evidenze sono ancora insufficienti e necessitano di ulteriori conferme me-

diate trials clinici controllati e randomizzati.

Nel 1997 l'inglese *National Perinatal Epidemiology Unit* riportava che il management clinico della patologia tromboembolica in ostetricia e ginecologia è ostacolato dalla scarsa evidenza sulla quale basare le decisioni cliniche. Questo è particolarmente vero in ostetricia dove non vi sono trial controllati e randomizzati di tromboprofilassi in gravidanza e puerperio di sufficiente ampiezza da dedurre l'incidenza degli eventi tromboembolici. L'incidenza di osteoporosi e sanguinamenti associati alla eparina non è stata precisamente definita in gravidanza. In ginecologia le varie modalità di tromboprofilassi in rapporto al tipo di chirurgia hanno bisogno di essere comparate (21).

Finora in ostetricia nessuno ha dimostrato una maggiore efficacia della LMWH rispetto alla ENF (21). Pertanto, durante la gestazione e nel peripartum la scelta degli antitrombotici non dipende dalla supposta maggiore o minore efficacia clinica (ossia, soprattutto, dal numero di morti materne evitate) ma prevalentemente dalle complicanze principali da evitare nelle diverse fasi (teratogenicità, rischio emorragico) (4).

L'incidenza di osteoporosi (se il trattamento supera i 4 mesi con 20.000 UI) e sanguinamento associato alla terapia con LMWH non è stata quantificata con esattezza in gravidanza.

L'*Evidence Based Medicine* sulla profilassi tromboembolica in gravidanza riporta nella recente revisione pubblicata dal *Cochrane Database of Systematic Reviews*: "le linee guida utilizzabili nella pratica clinica sono fondate su opinioni di esperti più che su evidenza di buona qualità, poichè le informazioni attualmente disponibili in letteratura non sono sufficienti a validare alcun tipo di raccomandazione per la pratica clinica" (17).

Per quanto riguarda la tromboprofilassi in chirurgia ginecologica, nel 1993 Clarke-Pearson (22) riportava che per ridurre la morbilità e la mortalità postoperatoria dovuta a trombosi venosa profonda ed embolismo polmonare, devono essere utilizzati metodi profilattici. In generale, donne sopra i 40 anni e donne con altri fattori di rischio beneficiano di alcune forme di profilassi. In pazienti affette da patologie ginecologiche benigne, eparina a basse dosi (ogni 12 ore) e compressione pneumatica intermittente del polpaccio ha dimostrato effetti benefici. Le pazienti ad alto rischio, come le pazienti oncologiche, dovrebbero ricevere una profilassi più intensiva con basse dosi di eparina (ogni 8 ore) o prolungate (5 giorni) compressioni pneumatiche intermittenti al polpaccio.

La durata della ospedalizzazione preintervento, procedure chirurgiche prolungate, estese lesioni ai vasi sanguigni venosi durante procedure radicali, frequentemente presenti durante il trattamento di tu-

mori o precedenti trattamenti irradianti e prolungati periodi di riposo a letto dopo le procedure chirurgiche maggiori aumentano il rischio di sviluppare una trombosi venosa profonda. Importante è quindi, valutare questo rischio, classificare le pazienti in uno dei quattro gruppi e adottare le misure appropriate.

Pazienti a basso rischio sono quelle giovani, meno di 40 anni, sottoposte a procedure della durata di meno di 30 minuti e senza altri fattori di rischio. Il rischio è moderato nelle pazienti tra i 40 e 60 anni con altri fattori di rischio, o in quelle con età inferiore ai 40 anni ma affette da neoplasie.

Le pazienti ad alto rischio sono quelle con storia di trombosi venosa profonda o trombofilia (6).

Kobayashi segnala in ginecologia l'incidenza di TPE dello 0,03% (34/106,598) nelle pazienti con tumori benigni, e dello 0,33% (54/16,206) nelle pazienti con tumori maligni. La classificazione dei livelli di rischio in Giappone è la seguente: casi di parto normale e chirurgia minore sono a basso rischio, casi di taglio cesareo e tumori ginecologici benigni sono a moderato rischio, casi di taglio cesareo su pazienti attente e obese e pazienti affette da tumori maligni sono ad alto rischio, casi di taglio cesareo o tumori maligni con trombofilia o precedenti di trombosi venosa profonda sono ad altissimo rischio (2).

Le varie modalità di tromboprofilassi utilizzate in rapporto alla chirurgia hanno bisogno di essere comparate per valutarne oltre che l'efficacia anche la sicurezza rispetto alle possibili complicanze.

Per la profilassi della trombosi venosa profonda (DVT) dovrebbe essere raccomandata una deambulazione precoce e un'adeguata idratazione nelle pazienti a basso rischio, compressione graduata (GCS) o compressione intermittente pneumatica (IPC) nei casi a moderato rischio e IPC o uso di eparina non frazionata a basse dosi (LDUH) (e/o GCS) nei casi ad alto rischio. LDUH e IPC o LDUH e GCS nei casi ad altissimo rischio (2).

Madden et al. (23) riportano che i tentativi di

tromboprofilassi perioperatoria hanno probabilmente ridotto l'incidenza di trombosi venosa profonda (DVT) in modo considerevole. Sia l'eparina che i congegni meccanici offrono efficacia e sicurezza nei trattamenti. Comunque, sebbene sia l'eparina non frazionata che le eparine a basso peso molecolare siano facili da somministrare e ben tollerate dalle pazienti, la compressione dei congegni meccanici evita le complicanze da sanguinamento che potrebbero verificarsi con la terapia anticoagulante. I rischi soggettivi della paziente e le singole caratteristiche dovrebbero essere prese in considerazione quando si decide il tipo di terapia da utilizzare. Le pazienti a maggiore rischio potrebbero beneficiare della combinazione aggressiva terapeutica. Villena (24) riporta nel 1995 di pazienti trattate con una dose singola di fraxiparina 0,3 sottocute iniziando il giorno prima dell'intervento fino al giorno di dimissione dall'ospedale. Inoltre, le pazienti indossarono calze antitrombo per tutta la durata del trattamento. Nessun evento tromboembolico fu osservato clinicamente. Una normale perdita di sangue fu osservata nell'86% dei casi, con normali drenaggi sierosi postoperatori nel 74% dei casi. Questi risultati enfatizzano la efficacia e la sicurezza della tromboprofilassi con LMWH in ostetricia e ginecologia (18-23). Ancora nel 1995 Slunsky (25) segnala 2.339 pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica trattate con monosomministrazione giornaliera di 20 o 40 mg di enoxaparina iniziando 2 ore prima dell'intervento. Non fu osservato nessun caso di tromboembolismo venoso ed embolismo polmonare. Sanguinamento di importante entità sia intra che post-intervento era raro (0,3%). L'autore conclude che la mobilitazione precoce e la terapia fisica potrebbero rappresentare importanti fattori di prevenzione del tromboembolismo, soprattutto se associati ad un giusto dosaggio farmacologico in accordo con la valutazione individuale del rischio, in rapporto alla gestione clinica della chirurgia ginecologica.

## Bibliografia

1. GREER I.A.: *Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynaecology*. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 11: 403-30, 1997.
2. KOBAYASHI T.: *Obstetrics and gynecology*. Nippon Rinsho. 61: 1787-92, 2003.
3. CARDOSI R.J., FIORINA J.V.: *Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology with a focus on the role of low molecular weight heparin*. Prim. Care Up date Obstet. Gynec. 1; 7: 91-97, 2000.
4. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN, 2002): *Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guidelines*. SIGN publication 62. Edinburg: SIGN, www.sign.ac.uk, 2002.
5. KPFERMINC M.J., FAIT G., MANY A., GORDON D., ELDOR A., LESSING J.B.: *Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilia mutations*. Obstet Gynecol. 96: 45-49, 2000.
6. VUCIC N., CALA K., RANCIC I., PTICAR R.: *Therapy and*

- prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in gynecology and obstetrics. *Acta Med Croatica*. 57(2):123-30, 2003.
7. MACKLON N.S., GREER I.A., BOWMAN A.W.: *An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy*. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 104:191-7, 1997.
  8. MAKATSARIIA A.D., GENIEVSKAIA M.G.: *Thrombophilia and fetal loss syndrome*. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* (1):35-40 2001.
  9. KPFERMINE M.J., ELDOR A., STEINMAN N., MANY A., BAR-AM A., JAFFA A., FAIT G., LESSING J.B.: *Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy*. *N. Engl. J. Med.* 340:9-13, 1999.
  10. WILSON W.A., GHARAVI A.E., KOIKE T., LOCOSHIN M.D., BRANCH D.W., PIETTE J.C., e coll.: *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop*. *Arthritis Rheum.* 42: 1309-11, 1999.
  11. HUGHEHS G.R., HARRIS N.N., GHARAVI A.E.: *The anti-cardiolipin syndrome*. *J. Rheumatol.* 13: 486-9, 1989.
  12. OUT H.J., KOOIJMAN C.D., BRUINSE H.W., DERKSEN R.H.W.M.: *Histopathological findings in placentae from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies*. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 41: 179-86, 1991.
  13. GAMBARDELLA V., D'ETTORRE A., IANNIELLO B., D'ANTO V., GIANNOTTI F., CACCAVALE C., BATTISTA L., SODANO A., TOLINO A.: *Importanza degli FDP e D-dimeri nella diagnosi di trombo-embolia venosa in gravidanza*. *Giorn. It. Ost.Gin.* 3:101-104, 2004.
  14. FEJGIN M.D., LOURWOOD D.L.: *Low molecular weight heparins and their use in obstetrics and gynecology*. *Obstet Gynecol Surv.* 49:424-31, 1994.
  15. GREER I.A.: *Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues*. *Lancet* 353:1258-1265, 1999.
  16. GREER I.A.: *The challenge of thrombophilia in maternal fetal medicine*. *N. Eng. J. Med.* 342: 424-425, 2000.
  17. GATES S., BROCKLEHURST O., DAVIS I.J.: *Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period*. *The Cochraen Library*. Volume (Issue3) 2002.
  18. BRILL-EDWARDS P., GINSEBERG J.S., GENT M., HIRSH J., BURROWS R., KEARON C., GEERTS W., KOVACS M., ROBINSON K.S., WHITCOMB R., COUTURE G.: *Safety of with holding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism*. *N.Eng. J. Med.* 343: 1439-1344, 2000.
  19. KPFERMINE M.J., FAIT G., MANY A., LESSING J.B., YAIR D., BAR-AM A., ELDOR A.: *Low molecular weight heparin for prevention of obstetric complications in women with thrombophilia*. *Hypertens. Pregn.* 20:35-44, 2001.
  20. KPFERMINE M.J., FAIT G., MANY A., LESSING J.B., YAIR D., BAR-AM A., ELDOR A.: *Low molecular weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 80:49-54, 1998.
  21. BROCKLEHURST P.: *Future research needs for venous thrombo-embolic disease in obstetrics and gynaecology*. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 11:601-10, 1997.
  22. CLARKE-PEARSON D.L.: *Prevention of venous thromboembolism in gynaecologic surgery patients*. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 5:73-9, 1993.
  23. MADDEN S., PORTER T.F.: *Deep venous thrombosis: prophylaxis in gynecology*. *Clin. Obstet. Gynecol.* 42:895-901, 1999.
  24. VILLENA-HEINSEN C., SCHMIDT W.: *Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in gynecology*. *Zentralbl Gynakol.* 117:289-92, 1995.
  25. SLUNSKY R.: *General perioperative prevention of thromboembolism in gynecology with low-molecular weight heparin: clinical experiences with enoxaparin over 7 years*. *Zentralbl Gynakol.* 117(11):598-601, 1995.
-

TRADUZIONE ITALIANA  
DI ARTICOLI SELEZIONATI DA

---

**International Journal of**  
**GYNECOLOGY**  
**& OBSTETRICS**

---

Editor	J.J. Sciarra (USA)	Honorary Associate	
Assistant Editor:	L. Keith (USA)	Editors:	A. Ingleman-Sundberg (Sweden) W. Kuhn (Germany), L. Hamberger (Sweden)
Managing Editor:	K. Williams (USA)	Office of the Editor:	Department of Obstetrics and Gynecology Northwestern University Medical School 333 East Superior Street, Suite 490 Chicago, Illinois 60611, USA Tel.: +1 312 908 7510 Fax: +1 312 908 8777 E-mail: <a href="mailto:kwilliams@nmff.nwu.edu">kwilliams@nmff.nwu.edu</a>
Citations from the Literature:	L. Keith (USA)		
Review Articles:	T. Johnson (USA)		
Symposia and Supplements:	G. Benagiano (Italy)		
Social Issues in Reproductive Health:	M. Fathalla (Egypt), A. Rosenfield (USA)		
Ethical and Legal Issues in Reproductive Health:	R. Cook (Canada) B. Dickens (Canada)		
Statistical Consultant:	G. Del Priore (USA)		
Honorary Editor:	H.A. Kaminetzky (USA)		

**Editorial Board:** The editorial board is the FIGO Executive Board

**Publisher:** ELSEVIER SCIENCE IRELAND LTD.

COPYRIGHT © 2006 INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

ALL RIGHTS RESERVED - 0020 - 7292/04/\$30.00

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without permission in writing from the copyright owner, c/o Elsevier Science P.O. Box 181, 100 BM Amsterdam, The Netherlands.

No responsibility is assumed by the Publisher or the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein.

Because of the rapid advances in the medical sciences, the Publisher and FIGO recommend that independent verification of diagnosis and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission of the Publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

Permissions may be sought directly from Elsevier Global Rights Department, P.O. Box 800, Oxford OX5 1DX, UK; phone: (+44) 1865 843830, fax: (+44) 1865 853333, e-mail: [permissions@elsevier.co.uk](mailto:permissions@elsevier.co.uk). You may also contact Global Rights directly through Elsevier's homepage (<http://www.elsevier.nl>), by selecting 'Obtaining Permissions'.

Italian translation has been cared by CIC Edizioni Internazionali, Roma.

OFFICIAL JOURNAL OF THE  
WOMEN'S HEALTH CARE SHARE  
NETWORK - DELIVERING  
SPONSORED SUBSCRIPTIONS  
TO INSTITUTIONS IN  
DEVELOPING NATIONS

# International Journal of Gynecology and Obstetrics

Official publication of the International Federation of  
Gynecology and Obstetrics (FIGO)

**EDITOR:**

**J.J. Sciarra**, Professor and Chairman,  
Department of Obstetrics & Gynecology,  
Northwestern University, Chicago IL, USA

**ASSISTANT EDITOR:**

**L.G. Keith**, Northwestern University,  
Chicago, IL, USA

2006 Volumes 92-95 12 issues  
ISSN: 0020-7292

**IJGO Educational Affiliates receive  
complementary copies of the  
journal.**

For more information visit:  
[www.igo.org](http://www.igo.org)

**Personal price:**

EUR 214 for European countries;  
JPY 28,500 for Japan;  
USD 240 for all other countries

**Institutional price:**

EUR 1,613 for European countries;  
JPY 214,100 for Japan  
USD 1,804 for all other countries

The *International Journal of Gynecology & Obstetrics* publishes articles on all aspects of basic and clinical research in the fields of obstetrics and gynecology and related subjects, with emphasis on matters of worldwide interest.

The journal features:

- Editorials
- Articles
- Case Reports
- Brief Communications
- International Calendar
- SOGC Clinical Practice Guidelines
- Review Articles
- Contemporary Issues in Women's Health
- Averting Maternal Death and Disability
- New section: Surgery and Technology

The Journal is included in Elsevier's Women's Health Resources website. To order online, and for further information including a free online sample copy, and a Guide for Authors, check it out today at

**[www.womenshealth-elsevier.com](http://www.womenshealth-elsevier.com)**

and to link to valuable services such as:



ScienceDirect offers immediate access to the abstracts, journal and reference work articles needed for research. Over 7 million full-text articles available online plus access to the leading STM bibliographic databases.



The free email service which delivers Elsevier book and journal tables of contents – directly to your PC.



The integrated online entry point for all your submission needs - the fast and efficient way to submit, track and stay informed.

Please enter my 2006 subscription to *International Journal of Gynecology & Obstetrics* ISSN 0020-7292 at the rate of:

- EUR 214 / JPY 28,500 / USD 240 Personal rate  
 EUR 1,613 / JPY 214,100 / USD 1,804 Institutional rate

Order value subtotal \_\_\_\_\_  
EU residents must either state VAT number here \_\_\_\_\_ or add VAT (or equivalent at your country's rate) @ \_\_\_\_\_%VAT

**Total EUR/USD/JPY** \_\_\_\_\_

**Payment Details**

- Cheque / money order / UNESCO coupon made payable to Elsevier enclosed  
 I wish to pay by credit card. Your credit card will be debited including VAT when applicable  
 Visa     American Express     Mastercard

Card No. \_\_\_\_\_ Expiry Date \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_

## ORDER FORM

Name \_\_\_\_\_  
Position \_\_\_\_\_  
Organization \_\_\_\_\_  
Department \_\_\_\_\_  
Address \_\_\_\_\_  
Post/Zip code \_\_\_\_\_ Country \_\_\_\_\_  
Tel \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_  
Email \_\_\_\_\_

THANK YOU FOR YOUR ORDER.



**Please return this form to:**

Elsevier  
Customer Service Department  
P.O. Box 211  
1000 AE Amsterdam  
The Netherlands  
Tel: +31 20 485 3757, Fax: +31 20 485 3432  
Email: [nlinfo-f@elsevier.com](mailto:nlinfo-f@elsevier.com)