

V. Trapani Lombardo
G. Sottilotta

Centro Emofilia – Servizio
Emostasi e Trombosi -
Azienda Ospedaliera
“Bianchi-Melacrino-Morelli”
Reggio Calabria

Clinica dei problemi coagulativi del bambino



Il tromboembolismo venoso ed arterioso è una tra le prime cause di morte nei paesi industrializzati. Il rischio di eventi cardiovascolari aumenta in maniera direttamente proporzionale all'età: anche l'età neonatale ed infantile, sebbene raramente, può essere interessata da tali patologie.

Le trombosi arteriose possono essere classificate, dal punto di vista eziologico, in due categorie: congenite (iperlipidemia familiare, iperomocisteinemia) ed acquisite (cateterismo arterioso, arterite di Takayasu, malattia di Kawasaki, cardiopatie congenite, trapianto di organi).

L'infarto del miocardio è raro nei bambini ed è generalmente correlato a difetti genetici quali quelli responsabili della *iperlipidemia familiare*.

L'iperlipidemia congenita è classificata in base alle concentrazioni delle diverse frazioni del colesterolo: LDL, HDL e la lipoproteina A.

L'ipercolesterolemia familiare è causata dalla carenza o dalla assenza dei recettori per le LDL, che causa l'innalzamento delle concentrazioni sieriche delle LDL. Tale difetto è presente in eterozigosi in 1 su 500 nati, mentre l'omozigosi presenta una incidenza di 1 su un milione di nati. Gli omozigoti hanno elevati livelli di colesterolo alla nascita, xantomi

cutanei, e sono destinati a sviluppare una coronaropatia già nella prima decade di vita. In questi pazienti l'insorgenza di infarto del miocardio con esito infausto può manifestarsi già dal 18 mese di vita e complessivamente è rara la sopravvivenza oltre i 30 anni. Il trattamento di scelta è dato dalla Plasmaferesi, a causa della frequente inefficacia del trattamento farmacologico e da regimi dietetici ipolipidici. Altre opzioni terapeutiche sono date dal trapianto di fegato e dalla terapia genica attualmente in fase di studio. Gli eterozigosi raramente manifestano evidenza clinica di ischemia miocardica in età pediatrica: quantunque tali eventi tendono a comparire in età adulta, il riscontro di disfunzioni dell'endotelio identificate mediante metodiche flussimetriche è stato evidenziato sin dall'infanzia.

L'*iperomocisteina* è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di eventi tromboembolici arteriosi e venosi dei diversi distretti (coronari, cerebrali, arterioso e venoso periferico, ecc...).

L'omocisteina è un derivato intermedio della via metabolica della metionina. Una serie di enzimi e di cofattori regolano queste via metabolica; per il processo di trans-sulfurazione, l'enzima fondamentale è la cistationina β -sinte-

tasi (CBS), che necessita del cofattore piridossal-fosfato (PLP) (vitamina B6), mentre un numero maggiore di enzimi - e di cofattori - svolge un ruolo fondamentale nella rimetilazione della omocisteina. Il donatore di metile è in questo caso il 5-metiltetraidrofolato (MTHF), a sua volta rigenerato dalla metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), e la reazione è catalizzata dalla metionina sintetasi che necessita, come cofattore, della transcobalamina (vitamina B12 metilata). Nel momento in cui si ha la saturazione delle vie metaboliche, l'omocisteina intracellulare in eccesso viene esportata nella circolazione, dove si lega alle proteine plasmatiche o viene eliminata, principalmente dal rene.

Cause di iperomocisteinemia

Valori elevati (10-50 volte) si hanno in errori congeniti del metabolismo allo stato omozigote ed in grado minore allo stato eterozigote di:

1. deficit di cistationin-beta- sintasi (CBS) il cui gene è posto sul braccio lungo del cromosoma 21: sino ad oggi sono stati riportati 17 tipi di mutazione del gene della CBS. Trasmissione autosomica recessiva. Allo stato omozigote prevalenza 1: 200.000, allo stato eterozigote 0.3-1.5% della popolazione. I valori di omocisteina sono molto più elevati nello stato omozigote rispetto allo stato eterozigote, dove risultano per altro sempre aterogeni. Nello stato omozigote si ha il quadro dell'omocistinuria, perché l'omocisteina si trasforma in omocistina che viene eliminata per via urinaria ed essendo poco solubile porta spesso a litiasi urinaria radiopaca. In questi casi sono presenti complicanze tromboemboliche in giovane età. Tali complicanze possono portare ad ictus, ad infarto miocardico, ad ipertensione renovascolare, a claudicatio intermittens, ad ischemia mesenterica, ad embolia polmonare. È presente una aterosclerosi precoce diffusa, comportante elevata morbilità e mortalità.

2. Deficit di 5-10-metilentetraidrofolatore-

duttasi (MTHFR), il cui gene è sito sul braccio corto del cromosoma 1. Molto frequente (prevalenza del genotipo omozigotico dell' 8-15% della popolazione e fino al 65% della popolazione nel genotipo eterozigotico), trasmissione autosomica recessiva variabile grado di assenza (80-100%) o variante tremolabile dell'enzima. Sono state descritte molte mutazioni di questo gene: la mutazione del gene 667 C---T comporta sintesi di alanina al posto dell'aminoacido valina. Ciò causa diminuzione dell'attività enzimatica specifica, aumentata termolabilità, elevati valori plasmatici di omocisteina: tuttavia questa mutazione emerge come fattore di rischio cardiovascolare SOLO in soggetti con basso status di folati. Ciò sottolinea l'importanza, nella prevenzione e nella terapia, dell'apporto nutrizionale di acido folico, il cui deficit risulta un cofattore patogeno necessario.

3. Deficit di metionin-sintetasi, da carenza di vitamina B12

Caso clinico

Riguarda una bambina del Centro Italia che è stata seguita presso la Divisione di Neurochirurgia di Siena, i cui genitori ci hanno contattato successivamente ai fini di un parere terapeutico. All'età di sei anni insorgenza improvvisa di contrazioni del braccio destro, seguita da deviazione della rima buccale, ipotonia e perdita di coscienza. Le indagini effettuate hanno consentito di porre diagnosi di infarto venoso esteso della regione temporale conseguente a trombosi del seno traverso. Lo studio dei fattori di rischio trombofilico genetici e plasmatici non ha evidenziato alcuna alterazione. Il dosaggio dell'omocisteina ha evidenziato valori di 355 micromoli per litro in base a tali risultati è stata posta diagnosi di omocistinuria, poi riportata ai valori normali con supplementazione vitaminica a base di Piridossina 300 mg die inizialmente I.M e poi per OS ed acido folico 15 mg al di. La ricerca delle mutazioni ha evidenziato Omozigosi per la C677T della

MTHFR e eterozigoti per la CBS A114V. La terapia antitrombotica è consistita inizialmente in infusione di eparina sodica seguita poi da terapia anticoagulante orale con Coumadin.

Altre cause di trombosi nei bambini con patologie cardiache possono essere dovute non alla patologia in se stessa ma a cause iatrogeniche: un esempio è dato dalle manovre di *cateterizzazione* di cui vi sono tre tipi: cateterizzazione cardiaca, cateterizzazione arteriosa ombelicale dei neonati e la cateterizzazione arteriosa periferica.

La cateterizzazione cardiaca è solitamente eseguita attraverso l'arteria femorale superficiale, più raramente attraverso l'arteria brachiale nei casi in cui non si ha la possibilità di un accesso femorale. Durante la suddetta procedura si può andare incontro, alla formazione di trombosi sia sull'arteria femorale come più a monte, sull'arteria iliaca. La gravità della trombosi è variabile così come i quadri clinici ad essa correlati che variano dal trombo parzialmente occludente a quadri di occlusioni più estesi che possono portare anche alla perdita dell'arto inferiore in seguito ad ischemia acuta prolungata. L'incidenza di trombosi arteriosa dopo cateterismo può dipendere da diversi fattori tra i quali: l'uso di dispositivi di dilatazione, profilassi antitrombotica con eparina non frazionata (meglio che con antiaggreganti), la ripetuta cateterizzazione nella stessa sede, l'età ed il peso del bambino.

La cateterizzazione dell'arteria ombelicale viene praticata in terapia intensiva neonatale per rendere più semplici i prelievi ematici, così come il monitoraggio dei parametri emodinamici. Le complicanze vascolari associate a questo tipo di cateterismo consistono in trombosi dell'aorta, danno ischemico degli organi interni, enterocolite necrotica, embolia arteriosa degli arti. Sono stati considerati diversi parametri come fattori di rischio di trombosi dopo cateterizzazione arteriosa ombelicale: sede del posizionamento della punta del catetere, forma e materiale del catetere, profilassi antitromboti-

ca con eparina non frazionata a basse dosi, ma non vi sono state conclusioni in proposito a causa della esiguità degli studi in proposito.

La cateterizzazione arteriosa periferica è utilizzata in terapia intensiva per determinare un accesso per i prelievi di sangue. Il meccanismo fisiopatologico è direttamente correlato al danno endoteliale che causa la formazione del trombo e l'occlusione del catetere. All'occlusione dell'arteria consegue ischemia dei tessuti circostanti e passaggio di trombi nel circolo con possibili manifestazioni ischemiche anche in altre sedi. I fattori che possono influenzare il potenziale trombogeno del catetere sono: sede e durata di posizionamento, lunghezza materiale e diametro del catetere, concentrazione di eparina non frazionata infusa.

L'*Arterite di Takayasu* è una vasculite idiopatica cronica delle grosse arterie (più frequentemente arco aortico, carotidi e arterie renali). I sintomi dipendono dalla sede della vasculite e possono variare: assenza di pulsatilità, ischemia degli arti inferiori). Le ipotesi diagnostiche vengono confermate dall'esame angiografico che evidenzia una dilatazione dell'arco aortico in associazione a aneurismi e/o stenosi dei grossi vasi arteriosi. L'angioRMN può essere utile nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia. Il trattamento consiste nella asportazione dei tratti arteriosi alterati, qualora identificati precocemente e in associazione a terapia immunosoppressiva.

La *malattia di Kawasaki* è la più comune causa di cardiopatia acquisita nella popolazione pediatrica nei paesi occidentali: si tratta di una patologia acquisita che in fase acuta può causare arterite dei grandi e medi vasi, aneurismi arteriosi, endocardite e miocardite; in particolare può condurre ad aneurisma delle arterie coronarie con conseguente trombizzazione delle stesse e quindi infarto del miocardio. L'evoluzione della malattia verso una coronaropatia, in assenza di trattamento, avviene in circa un quarto delle diagnosi. Il meccanismo

fisiopatologico è dato dall'insorgenza di una vasculite sistemica, complicata da aneurismi arteriosi periferici e coronarici. Questa patologia è stata identificata nel 1967 da un pediatra giapponese che descrisse le caratteristiche cliniche osservate in un gruppo di 50 pazienti: linfadenite cervicale, rash cutaneo, congiuntivite bilaterale non essudativa, stomatite, eritema, edemi delle mani e dei piedi. Diversi sono i protocolli terapeutici diretti alla prevenzione della coronaropatia e dell'infarto del miocardio: attualmente sembra prevalere in termini di efficacia e sicurezza l'associazione tra l'utilizzo di Ig EV ad alte dosi in associazione ad aspirina: La terapia dell'infarto acuto rimane quella trombolitica seguita dall'infusione di Eparina non frazionata. Da valutare caso per caso il prosieguo con anticoagulanti orali e/o antiaggreganti.

Ictus

L'incidenza di ictus cerebrale nei bambini supera l'8 su 100.000 nati all'anno. Fattori si

rischio sono identificabili in circa il 75 % dei casi di ictus infantile. Questi possono essere identificati in tre gruppi: cause vascolari, intravascolari ed emboliche. (vedi tab. 1). Vi sono importanti differenze cliniche tra l'ictus neonatale e pediatrico e quello degli adulti. Nei neonati all'esordio l'ictus si manifesta più frequentemente con letargia: l'emiparesi è presente inizialmente in meno del 25 % dei casi, manifestandosi successivamente. Nei bambini in età scolare si può avere il riscontro inizialmente di deficit del linguaggio, associati a disturbi del sensorio e della vista. Altri sintomi quali cefalea, letargia, o stato confusionale, possono accompagnare l'esordio della ischemia cerebrale acuta in circa metà dei casi pediatrici e sono più comuni nei bambini più piccoli. La terapia antitrombotica è costituita da uno o più dei seguenti presidi: eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, aspirina ed anticoagulanti orali. I neonati già colpiti da Ictus non richiedono una profilassi antitrombotica a meno che non vengano considerati ad alto rischio di

Table 1. Ictus in età neonatale e pediatrica. Fattori di rischio

Vascolari	Intravascolari	Embolici
<i>Arteriopatie</i> Angiopatia Post Varicella S. di Moyamoya Post irradiazione	<i>Emopatie</i> A.falciforme Trombocitemia Policitemie Leucemie Acute	<i>Cardiopatie Congenite</i> Pervietà Setto Atrio Ventr. Coartazione Aortica Pervietà Forame Ovale
<i>Vasculiti</i> Meningiti LES A. di Takayasu Artrite Reumatoide	<i>Trombofilia Acquisita</i> S. anticorpi antifosfolipidi Iperomocisteinemia	<i>Cardiopatie Acquisite</i> Cardiopatie Reumatiche Protesi Valvolari Endocarditi Batteriche Miocarditi
<i>Malattie Sistemiche</i> Diabete S. Ehlers-Danlos Pseudoxantoma Elastico Omocistinuria M. di Fabry	<i>Trombofilia Congenita</i> Carenza di ATIII Deficit Proteina C Deficit Proteina S Deficit di Plasminogeno Fattore V Leiden Protrombina 20210A Iperomocisteinemia	Mixoma atriale Rabdomioma Aritmie
<i>Traumatiche</i> Ernia cerebrale con compressione arteriosa Dissezione post traumatica Arteriografia		<i>Traumatiche</i> Emb. da liquido amniotico Cateterizzazioni cardiache

recidiva. Diversa è la situazione nei neonati più grandi e nei bambini: al fine di prevenire nuovi fatti ischemici transitori e non, soprattutto se in presenza di quadri clinici gravi o di fattori di rischio importanti, o nei casi di fallimento della terapia con aspirina, la terapia con eparina a basso peso molecolare o con anticoagulanti orali può essere proseguita per molti mesi.

Fattori di rischio trombofilico congeniti

Carenza di antitrombina (ATIII)

Glicoproteina (alfa-globulina), peso molecolare 58.000 Da, sintetizzata a livello epatico. La AT-III forma un complesso stechiometrico, equimolecolare ed irreversibile con la trombina ed alcune altre esterasi seriniche, rendendole inattive. L'interazione fra trombina e AT-III può avvenire spontaneamente, ma in presenza di eparina o di molecole eparino-simili, come le catene laterali di eparan-solfato dei proteoglicani delle cellule endoteliali, la velocità della reazione aumenta di oltre tre ordini di grandezza (1000-3000 volte). L'eparina (HP) interagisce con regioni ricche di aminoacidi carichi positivamente dell'ATIII (siti lisinici). Questa interazione determina una modificazione allosterica dell'antitrombina, che viene resa più affine alla trombina: si forma un complesso stabile mediante il legame tra una arginina dell'antitrombina e la serina del sito attivo della trombina. L'ATIII è in grado di reagire anche con altri fattori della coagulazione, inibendoli, come il X_a, XI_a, XII_a e IX_a, callicreina e plasmina. In ordine di importanza, l'inibizione del fattore X_a viene subito dopo l'inibizione della trombina. Dopo la costituzione del complesso irreversibile ATIII-enzima serinico, l'eparina può dissociarsi da esso e rendersi così disponibile per catalizzare una nuova reazione.

Proteina C

Sono inibitori fisiologici della coagulazione. La proteina C (PC), glicoproteina di 62.000 Da,

composta da una catena leggera ed una pesante, è uno zimogeno di serino-proteasi la cui sintesi è vitamina K-dipendente. Per svolgere la sua azione inibitoria la proteina C deve essere attivata. In forma attivata la proteina C (APC) è una serino-proteasi ed esercita le sue proprietà anticoagulanti distruggendo proteoliticamente i fattori V e VIII della coagulazione; i fattori attivati (Va e VIIIa) vengono distrutti più rapidamente dei pro-fattori inattivi. L'unico attivatore fisiologico della proteina C è la trombina. Quest'ultima attiva la proteina C soltanto dopo essersi legata ad un cofattore proteico associato alla membrana plasmatica delle cellule endoteliali, la trombomodulina. Il legame della trombina con la trombomodulina determina un cambiamento conformazionale della trombina stessa tale che l'enzima non è più in grado di svolgere la sua attività pro-coagulante. Questi cambiamenti molecolari, infatti, le fanno perdere la capacità di attivare i fattori V, VIII e XIII della coagulazione, di interagire con la superficie piastrinica, formando il complesso pro-trombinasico, di trasformare il fibrinogeno in fibrina:

La trombina, quindi, in seguito alla sua interazione con la trombomodulina presente sulle superfici endoteliali, cambia specificità di substrato e, da potente enzima procoagulante, diventa una molecola ad attività anticoagulante, in quanto è in grado di generare APC. In questo cambiamento è determinante il ruolo dell'endotelio per la presenza sulla membrana plasmatica delle cellule endoteliali della trombomodulina, la quale ha anche il ruolo di localizzare l'azione anticoagulante dell'APC.

La proteina C attivata viene a sua volta inibita da uno specifico inibitore (inibitore della proteina C). La carenza di proteina C è correlata ad un aumentato rischio di trombosi.

Proteina S

L'azione della proteina C è potenziata dall'interazione con un'altra proteina, la cui sintesi è vitamina K-dipendente, la proteina S. Questa

proteina plasmatica non è una serino-proteasi e, oltre che dal fegato, può essere sintetizzata in piccole quantità anche dalle cellule endoteliali e dai megacariociti midollari. Essa agisce come cofattore nell'attività anticoagulante della proteina C. La proteina S ha un'alta affinità con i fosfolipidi (in virtù dell'abbondanza di acido gamma-carbossi-glutammico), in presenza di ioni calcio, favorendo quindi l'interazione fra APC e superfici cellulari. Il complesso APC-proteina S degrada specificamente ed estensivamente i fattori Va e VIIIa legati ai fosfolipidi sulle membrane delle cellule endoteliali e delle piastrine.

L'APC ha una duplice azione: infatti, oltre ad inattivare i fattori Va e VIIIa, stimola la fibrinolisi, agendo sugli inibitori della fibrinolisi. In particolare l'APC protegge l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) dall'inibizione da parte del suo inibitore, il PAI (plasminogen activator inhibitor). L'APC, quindi, è in questo caso un inibitore di un inibitore.

Fattore V Leiden

Il FVa è inattivato in maniera specifica dalla proteina C attivata (APC) mediante tagli proteolitici sequenziali della catena pesante nelle ordine alle posizioni Arg506, Arg306 ed Arg679. Variazioni nucleotidiche nei codoni relativi alle tre arginine sopramenzionate possono portare alla sostituzione dell'arginina con un altro aminoacido e rendere il fattore Va resistente al clivaggio da parte della proteina C attivata: nel 1994 nella città olandese di Leiden fu identificata una mutazione nell'esone 10 a livello del nucleotide 1691 che comporta un cambio di una Guanina con una Adenina e conseguente sostituzione dell'arginina 506 con una glutamina. La mutazione è classificata G1691A ed è anche chiamata FV Leiden. Tale cambio aminoacidico comporta una incapacità di clivaggio con conseguente aumento della resistenza alla Proteina C attivata. Il fattore V di Leiden è inattivato dalla proteina C attivata, molto più lentamente (velo-

cià 10 volte inferiore) a causa dell'alterazione del sito di clivaggio, e persiste pertanto nel circolo per un tempo superiore con conseguente maggiore produzione di trombina. Questo determina uno stato di media ipercoagulabilità (dimostrato dall'aumento in circolo dei frammenti di protrombina).

Ne consegue che soggetti eterozigoti per il FV di Leiden hanno un aumento del rischio trombotico, per lo più di tipo venoso (4-8 volte aumentato rispetto alla popolazione che non possiede la variante allelica), e quelli omozigoti hanno un maggior rischio trombotico (80 volte superiore). Questa alterazione è presente in Europa in percentuali variabili tra il 2 e l'8-10% con incremento dal Sud al Nord Europa; l'incidenza nella popolazione Italiana, relativa però a studi effettuati solo nel Centro Nord, è intorno al 2-3%.

Variante 20210 della protrombina

Il ruolo fondamentale e meglio conosciuto della Protrombina è quello di essere parte integrante della cascata coagulativa finale, in quanto la sua attivazione in trombina da parte della protrombinasi (Xa, V, VIII) comporta la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e la formazione del coagulo. Il gene per la protrombina (Fattore II della coagulazione) è localizzato sul cromosoma 1 (11p11-q12). Il gene contiene 14 esoni e le sequenze introniche costituiscono circa il 90% del gene che è lungo 21 Kb (9). Nel 1996 Poort e coll. descrissero una variante genetica (sostituzione G→A alla posizione 20210) comune nella regione del 3' non trascritto del gene della protrombina che è associata con elevati livelli di protrombina nel plasma e con un aumentato rischio di trombosi venosa.

Caso clinico: carenza congenita di anti-trombina III e presenza della variante G20210A della protrombina

Soggetto di sesso maschile: madre eterozigote per la mutazione G20210A della protrombi-

na, e carente di ATIII; durante tutta la gravidanza è stata sottoposta a profilassi antitrombotica con eparina a basso p.m. e ad infusione di ATIII in prossimità del parto. Il figlio, nato da parto cesareo alla 36 settimana (peso di gr. 3350 ed indice di Apgar 6-8). Ha presentato una lieve difficoltà di adattamento post-natale, per cui è stato posto in seconda giornata in termoculla, proseguito poi per quattro giorni. La madre è affetta da una trombofilia congenita, per cui il piccolo è stato monitorizzato dal punto di vista emocoagulativo. Nonostante ciò, in terza giornata di vita ha sviluppato una trombosi della vena cava inferiore (confermata dall'esame ecodoppler), subito trattata con antitrombina III, enoxaparina e proteina C inattiva (due somministrazioni), ottenendo una rapida risoluzione della sintomatologia. La terapia con ATIII ed enoxeparina è stata proseguita mantenendo i valori della coagulazione entro parametri di normalità, tanto che in 17a giornata di vita è stata sospesa l'ATIII. In 19a giornata di vita però è comparso tumor, dolor e calor con impotenza funzionale al ginocchio sx. I parametri ematologici e l'ecografia confermavano la presenza di una artrite settica del ginocchio, subito trattata con la terapia antibiotica opportuna. È stata inoltre in via precauzionale ripresa la terapia con ATIII. La sintomatologia algica è andata gradualmente e rapidamente migliorando, con scomparsa dell'edema dopo cinque giorni. Ha iniziato alimentazione enterale in quarta giornata, proseguita poi senza alcun problema. L'ultimo esame Doppler della cava inferiore ha evidenziato una cava ancora occupata da materiale ecogeno di livello medio-alto come per verosimile trombizzazione in sede sottoepatica, mentre a livello epatico appare assottigliata. Non era chiaramente documentabile la presenza di flusso nel suo contesto. È stata eseguita anche un'eco addome, risultata nella norma, tranne che per quanto riguarda i reni, che presentano un'ecostruttura finemente e diffusamente disomogenea, col rene sx di

dimensioni lievemente aumentate (DL: 62mm). L'ecocardio ha evidenziato insufficienza della valvola tricuspide (PPG: 49 mmHg-Vmax: 3,5 m/sec). Insufficienza della valvola mitrale (+/- -). PDA. Cinetica ventricolare buona. La visita oculistica è risultata nella norma. Lo studio trombofilico ha evidenziato le medesime alterazioni protrombotiche della madre: carenza di ATIII e eterozigosi per la variante G20210A della protrombina.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Lupus Anticoagulant, Anticorpi Anti Cardiolipina (aCL), Anticorpi Anti beta2 Glicoproteina 1 (aB2GP1), Anticorpi Anti Protrombina)

Attualmente i criteri che definiscono la Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi sono dati dal riscontro di uno o più criteri clinici ed uno o più criteri laboratoristici nello stesso paziente:

criteri clinici: uno o più episodi di trombosi (arteriosa, venosa o trombosi dei piccoli vasi), Complicanze gravidiche (una o più morti fetali oltre la 10 settimana; uno o più parti prima della 34^a settimana, accompagnati da preeclampsia o severa insufficienza placentare; Tre o più aborti prima della 10 settimana.)

criteri di laboratorio: riscontro di anticorpi anticardiolipina (IgG o IgM a medio od alto titolo, in due o più occasioni, ad almeno otto settimane di distanza con metodo ELISA). Riscontro di Lupus Anticoagulant in due o più occasioni ad almeno otto settimane di distanza (mediante metodiche standardizzate).

Nella sindrome si riscontrano trombosi a carico del circolo venoso ed arterioso. Le trombosi venose nell'ambito della sindrome sono potenzialmente ubiquitarie condizionando pertanto quadri clinici correlati all'organo danneggiato. La sede più frequentemente descritta come colpita da trombosi arteriose è quella cerebrale. Il quadro riportato è usualmente quello dell'infarto cerebrale con il danno relativo all'area encefalica danneggiata. Tuttavia taluni infarti cerebrali possono decorrere in

modo asintomatico o, all'opposto, possono essere così estesi da presentarsi addirittura come epilessia. Come per le trombosi venose anche per quelle arteriose vale il concetto della possibile ubiquitarità di sede del fenomeno e conseguentemente di una presentazione clinica correlata al sito anatomico compromesso. La giovane età del soggetto affetto e la assenza di fattori di rischio per l'arteriosclerosi possono far sospettare la diagnosi di APS. Anche i vasi di calibro medio-piccolo possono essere implicati nella sindrome. Sono descritti infatti casi in cui la trombosi delle arterie interlobulari e delle arteriole e capillari glomerulari condizionano una alterazione della funzione renale, caratterizzata da proteinuria, ipertensione e talvolta insufficienza renale. Inoltre, nel derma, fatti trombotici a livello arteriolare possono causare lesioni ulcerative, macule eritematose, porpora o fatti necrotici. Altre manifestazioni associate in modo significativo alla sindrome possono essere la livido reticularis (dovuta a un rallentamento del circolo nei vasi del derma), la anemia emolitica e la trombocitopenia. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi nei bambini si manifesta maggiormente con sintomi neurologici quali Corea, Epilessia. Altre manifestazioni possono essere trombocitopenia e anemia emolitica; gli eventi trombotici sono relativamente rari in quanto l'influenza dal punto di vista protrombotico di ulteriori condizioni di rischio trombofilico aggiuntivo, nei bambini, è scarsamente rilevante. Ancora più rare sono le suddette manifestazioni cliniche nei neonati. Nella nostra esperienza frequenti sono le situazioni di riscontro occasionale in età pediatrica di positività per il Lupus Anti Coagulant (LAC) Ciò viene evidenziato casualmente in corso di normali indagini coagulative durante le quali si rileva un allungamento dell'aPTT, dopo aver escluso eventuali carenze di fattori della coagulazione. Si tratta di un riscontro relativamente frequente che non è correlato né con patologie del connettivo, né con l'evoluzio-

ne futura di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Probabilmente la frequente ricorrenza di episodi infettivi ed infiammatori delle prime vie aree tipiche dell'età prescolare e scolare causa lo sviluppo di questi anticorpi della coagulazione, che scompaiono dopo un periodo più o meno breve, senza ovviamente aver dato luogo ai sintomi clinici sopracitati e tipici delle manifestazioni pediatriche della sindrome da anticorpi antifosfolipidi, e quindi senza che vi sia la necessità di alcuna terapia antiaggregante di prevenzione.

Bibliografia

1. deVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003;29: 567-573.
2. Price V, Massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:557-565.
3. Monagle P. Thrombosis in pediatric cardiac patients. *Semin Thromb Hemost* 2003;29: 547-555.
4. Carpenter J, Tsuchida T, Lynch JK. Treatment of arterial ischemic stroke in children. *Expert Rev Neurother* 2007;7:383-392.
5. Salih MA, Abdel-Gader AG. Diagnostic approach and management strategy of childhood stroke. *Saudi Med J* 2006;27 Suppl 1:S4-11.
6. Gulati S, Kalra V. Stroke in children. *Indian J Pediatr* 2003;70:639-648.
7. Barnes C, Newall F, Furmedge J, et al. Arterial ischaemic stroke in children. *J Paediatr Child Health* 2004;40:384-387.
8. Thornburg CD, Dixon N, Paulyson-Nunez K, Ortel T. Thrombophilia screening in asymptomatic children. *Thromb Res* 2007; Epub ahead of print.
9. Hudaoglu O, Kurul S, Yis U, et al. Basilar artery thrombosis in a child heterozygous for prothrombin gene G20210A mutation. *J Child Neurol* 2007;22:329-331.
10. Kamat AV, D'Cruz DP, Hunt BJ. Managing antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in children. *Haematologica* 2006;91:1674-1680.