



## **Embolie polmonari recidivanti in paziente con trait falcemico misconosciuto**

Concetta Scavariello, Fabio Lodo, Federica Quaglia, Noemi Maggi,  
Rosangela Invernizzi, Carlo Luigi Balduini

*Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Embolie polmonari recidivanti in paziente con trait falcemico misconosciuto***

Sono almeno 300 milioni i portatori di anemia falciforme nel mondo distribuiti con maggior prevalenza, tra il 30 ed il 40%, nell'Africa sub-Sahariana. Nei pazienti affetti da trait falcemico si osserva cronicamente uno stato di ipercoagulabilità ed una tendenza a disturbi dell'emostasi, eppure sono poco noti altri fattori genetici di rischio tromboembolico nelle popolazioni di colore, visto che i fattori di rischio tromboembolico comuni nei bianchi sono raramente osservati nei neri. Riportiamo il caso di un giovane paziente di origine camerunense, con pregressi multipli eventi di tromboembolismo polmonare ad eziopatogenesi ignota, ricoverato per trombosi venosa profonda nella Nostra Clinica all'età di 36 anni. La presenza di un trait falcemico è stato il principale fattore trombofilico identificato.

### ***Pulmonary relapsing embolisms in a patient with unknown sickle cell trait***

Sickle cell trait occurs in approximately 300 million people worldwide, with the highest prevalence of approximately 30% to 40% in sub-Saharan Africa. If people with sickle cell disease have a chronically activated coagulation system and display hemostatic perturbations, genetic risk factors for venous thromboembolism (VTE) in the black population are poorly understood; in fact common genetic risk factors for VTE in Caucasian people rarely are found among blacks. We report the case of a young Cameroonian man with multiple episodes of thromboembolism, the last of which occurred when he was 36 years old. The major identifiable risk factor for recurrent venous thrombosis was the presence of sickle cell trait.

---

## **Introduzione**

L'anemia falciforme è la più diffusa emoglobinopatia congenita; si stima che i portatori del gene nel mondo siano 300 milioni, con maggior prevalenza nell'Africa sub-sahariana. È una malattia autosomica recessiva causata da una mutazione puntiforme del DNA che codifica la beta globina. La mutazione determina una sostituzione dell'aminoacido acido glutammico in posizione 6 con una valina; tale sostituzione comporta un'alterazione molecolare della struttura terziaria con formazione di catene beta S globiniche [1]. L'emoglobina S (HbS) ha una minore affinità per l'ossigeno rispetto all'emoglobina A

e questo comporta la polimerizzazione patologica dell'emoglobina S, che determina la falcizzazione delle emazie, in condizioni di ipossia, acidosi o innalzamento della temperatura corporea [2].

I pazienti affetti da trait falcemico sono eterozigoti, tendenzialmente asintomatici e presentano una concentrazione <50% di HbS. Lo stato di portatore è considerato protettivo dalla malaria, in considerazione della diffusione del gene in aree geografiche infestate dal *Plasmodium falciparum* e dell'osservazione che i bambini con trait falcemico guariscono dopo breve tempo dall'infezione. Tale condizione si associa tuttavia, seppur raramente, a complicanze fatali: ematuria e necrosi papillare renale, carcinoma midollare renale, tromboembolismo venoso [3]. Quest'ultima complicanza, in particolare, è dovuta ad uno stato di attivazione cronica della coagulazione. L'anemia drepanocitica deve essere considerata un fattore di rischio per malattia tromboembolica, soprattutto nelle popolazioni Afro-Americane, in cui la prevalenza del trait falcemico è maggiore [4].

## Caso clinico

Descriviamo il caso del paziente F.J., di 36 anni, originario del Camerun, di razza nera, giunto alla nostra attenzione per trombosi venosa profonda delle vene femorale superficiale distale e poplitea sinistra, occorsa in condizioni di vita attiva.

In anamnesi riferiva un viaggio aereo di 10 ore dall'Africa 2 settimane prima del ricovero; aveva inoltre ripreso ad allenarsi per dimagrire 4 o 5 giorni prima, forzando l'uso del ginocchio della gamba sinistra e determinandone la tumefazione. Il ginocchio sinistro era stato sottoposto 10 anni prima a tre interventi di correzione chirurgica per rottura di legamento crociato anteriore sinistro (ultimo nel 2000), da cui esitavano viti chirurgiche in situ, che il paziente non aveva mai voluto far rimuovere. Il paziente riferiva almeno 8 ricoveri per embolia polmonare dal 2003 al 2006, per cui era stato posto in terapia anticoagulante (TAO), dapprima con warfarin, quindi con acenocumarolo. Nel ricostruire la ricorrenza dei fatti, ricordava come il primo evento fosse avvenuto in pieno benessere ed attività fisica; per quanto riguarda le recidive, invece, in due occasioni erano occorse dopo sospensione autonoma della TAO, le altre durante lunghi viaggi in cui assumeva la terapia secondo uno schema fisso ma senza regolari controlli dell'INR. Nonostante la numerosità degli eventi, comunque, il paziente ignorava se fossero stati ricercati eventuali fattori di rischio trombotico. Dopo l'ultimo ricovero in Spagna nel 2006 era stata sospesa definitivamente la terapia anticoagulante ed il paziente aveva goduto di relativo benessere senza altri ricoveri.

Dall'anamnesi familiare emergeva il decesso paterno a 58 anni per ictus cerebrale; la madre, vivente, lamentava episodicamente dolori addominali di natura non precisata; di 6 fratelli, uno solo era stato sottoposto ad accertamenti clinici per tromboflebiti.

In considerazione dei dati anamnestici, escluse complicanze tromboemboliche polmonari, veniva eseguito uno screening trombofilico completo da cui emergevano: blanda positività degli ANA (1:80), mutazione eterozigote A1298C del gene MTHFR, seppur con valori di omocisteinemia nella norma; aumento del FVIII coagulante. La presenza di questi fattori non ci sembrava sufficiente a giustificare la precocità delle manifestazioni trombofiliche e la tendenza alla recidiva, per cui, in considerazione dell'etnia del paziente, si valutava la possibilità di un'emoglobinopatia congenita misconosciuta. Si eseguivano pertanto un test di falcizzazione (Figura 1) e l'elettroforesi dell'emoglobina che mostravano la presenza di un trait falcemico, con percentuale di HbS pari al 38%. Il paziente veniva dimesso con l'indicazione alla terapia anticoagulante orale *quoad vitam*.

## Discussione

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio che può presentarsi come trombosi venosa profonda e/o come embolia polmonare. Nei paesi occidentali si calcola sia la terza malattia cardiovascolare più comune, dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti. È una patologia multifattoriale, risultante dall'interazione di fattori genetici, condizioni predisponenti e fattori di rischio acquisiti [5]. Tanto i fattori di rischio acquisiti che congeniti giocano un importante ruolo nella sua patogenesi, ma presentano un'elevata variabilità interindividuale e spesso restano misconosciuti. È emersa in letteratura negli ultimi anni una chiara differenziazione nella prevalenza di eventi tromboembolici in base a differenze etnico-razziali, fattori genetici, fisiologici e/o basi cliniche. Nei pazienti afro-americani si è rilevata una maggiore incidenza di eventi tromboembolici con una prevalenza di embolie polmonari rispetto alle trombosi venose profonde. Confrontando i fattori di rischio acquisiti rispetto alle popolazioni caucasiche, si è osservata una maggiore associazione ad ipertensione, diabete, insufficienza renale cronica e dialisi, HIV ed anemia falciforme, piuttosto che interventi chirurgici, patologie mediche o traumi [6-8]. Per quanto concerne i fattori di rischio congeniti, nei pazienti di colore le mutazioni del fattore V Leiden e del gene G20210A della protrombina sono molto meno rappresentate; tuttavia l'osservazione che la familiarità per eventi tromboembolici ha lo stesso peso in bianchi e neri, lascia spazio all'ipotesi che esistano delle anomalie genetiche coinvolte nella predisposizione a TEP anche nelle popolazioni di colore, per quanto non siano ancora stati identificati polimorfismi genici [7-8].

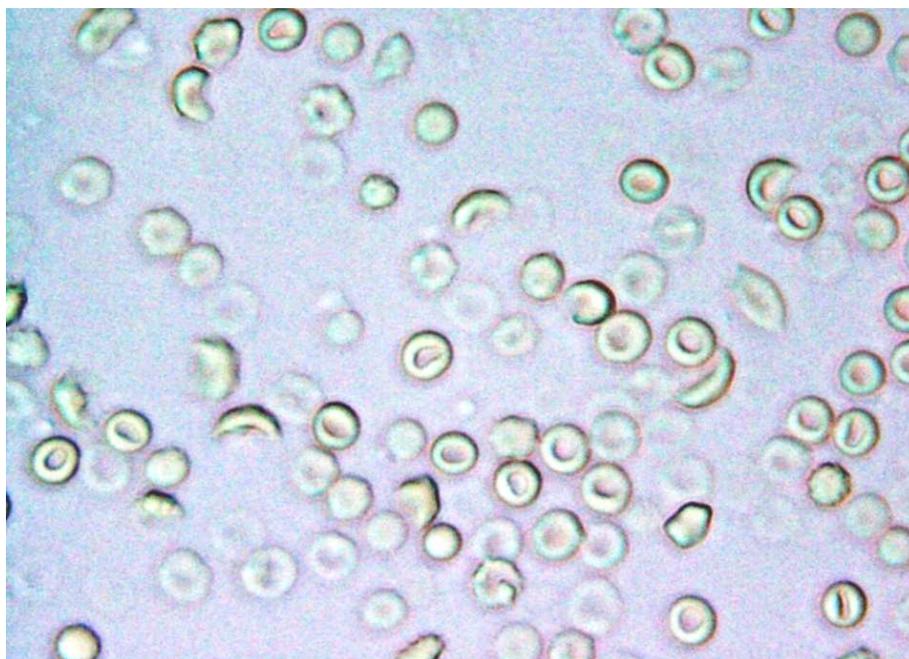
Nel caso da noi osservato è risultata evidente la particolare propensione del paziente a sviluppare embolie polmonari. Dopo revisione della letteratura, la ricerca di un fattore congenito di rischio tromboembolico (supposto per la numerosità degli eventi rispetto alla giovane età del paziente e la scarsa significatività degli altri fattori di rischio individuati) ha permesso di identificare l'emoglobinopatia ancora misconosciuta, a conferma dell'associazione tra TEV ed anemia falciforme in soggetti di provenienza Africana.

La mutazione genetica che porta alla drepanocitosi raggiunge una prevalenza del 30-40% nelle popolazioni dell'area sub-Sahariana (1 bambino su 3 è portatore). Questa diffusione del gene troverebbe una spiegazione nella funzione protettiva dell'anemia falciforme dall'infezione da *Plasmodium Falciparum*; raramente, tuttavia, può associarsi a complicanze fatali secondarie alle alterazioni di membrana dovute alla polimerizzazione dell'emoglobina S. La gravità delle anomalie emocoagulative è proporzionale alla severità della malattia, ovvero ai livelli di HbS prodotta [9].

Per spiegare lo stato di trombofilia osservata nei portatori di trait falcemico sono stati proposti diversi meccanismi che vedrebbero coinvolte le anomalie di membrana dei globuli rossi, la presenza di emoglobina libera plasmatica e di arginasi proveniente dalle emazie, una deplezione di biodisponibilità di NO, un incremento delle concentrazioni di ossidanti e disfunzioni endoteliali (correlate all'attivazione patologica della cascata emocoagulativa), l'incrementata espressione delle proteine di adesione. Queste condizioni si tradurrebbero in un'aumentata tendenza a sviluppare trombosi venose profonde [10-11].

Il nostro paziente era portatore di trait falcemico precedentemente misconosciuto probabilmente per l'assenza di segni clinici e complicanze associate. Infatti gli esami ematochimici erano risultati costantemente nella norma; in anamnesi riferiva di aver praticato per anni attività sportiva agonistica senza problemi, così pure gli interventi chirurgici di correzione del legamento crociato non si erano accompagnati a complicanze peri- o post-operatorie. Il quadro clinico del paziente si caratterizzava esclusivamente per un'importante diatesi trombofilica, con tendenza a sviluppare embolie polmonari, caratteristica notoriamente più tipica delle popolazioni afro-americane. Il caso descritto appare quindi di merito a considerare le differenze razziali nell'epidemiologia delle patologie.

## Tabelle e figure



**Figura 1. Emazie visualizzate al microscopio ottico dopo test di falcizzazione. Preparata una soluzione di sodio beta meta bisolfito al 2%, ne abbiamo mescolato 2 gocce ad una goccia di sangue fresco del paziente in anticoagulante su un vetrino per microscopio e coperto il tutto con un coprioggetto sigillando accuratamente il bordo (con una miscela di vaselina e ceralacca); dopo 2 ore circa abbiamo osservato la trasformazione delle emazie patologiche in falci (indicate con freccia nell'immagine).**

---

## Bibliografia

1. Ingram VM. Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. *Nature* 1959;180:326-328.
2. Bunn HF. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762-769.
3. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO et al. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122:507-512.
4. Austin H, Key NS, Benson JM et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood* 2007;110:908-912.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
6. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2009;123(suppl. 4):S11-17.
7. Heit JA, Beckman MG, Bockenstedt PL et al. Comparison of characteristics from White and Black Americans with venous thromboembolism: A cross-sectional study. *Am J Hematol* 2010;85:467-471.
8. Dowling NF, Austin H, Dilley A et al. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *J Thromb and Haemost* 2003;1:80-87.
9. Gilman-Sachs A, Lubinski J, Beer AE et al. Patterns of anti-phospholipid antibody specificities. *J Clin Lab Immunol* 1991;35:83-88.
10. Setty BN, Rao AK, Stuart MJ. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* 2001;98:3228-3233.
11. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;1:74-78.