

## TROMBOFILIA E RISCHIO DI EVENTI TROMBO-EMBOLICI NELLA SINDROME DI CUSHING

Una recente **metanalisi** ha confrontato il rischio di eventi trombo-embolici (VTE) nei pazienti affetti da sindrome di Cushing (SC) endogena rispetto al rischio legato ad altre patologie, valutando anche eventuali alterazioni dei fattori della coagulazione.

Sulla base dei criteri prestabiliti, sono stati considerati **48 studi** (*case series*, studi retrospettivi e prospettici), pubblicati tra il 1980 e il 2017, per un totale di **7142 pazienti** con SC per la maggior parte di origine ipofisaria, (12.5% surrenalica e 1% ectopica); il 77.7% dei casi era di sesso femminile e l'età media era di 42 anni. Mancando in molti studi un gruppo di controllo, gli autori si sono basati su studi epidemiologici di popolazione generale per quanto riguarda il rischio di VTE, calcolato pari a 1830 casi per milione persone/anno, mentre per stimare il rischio legato alla chirurgia dei pazienti con SC è stato scelto come gruppo di controllo quello dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica di ginocchio/anca.

Le conclusioni della metanalisi indicano **che il rischio di VTE è significativamente aumentato nei pazienti con SC** rispetto alla popolazione generale (*odds ratio* - OR - 17.82); l'OR dovrebbe risultare ancor più elevato considerando che il gruppo di controllo ideale sarebbe un sottogruppo prevalentemente di sesso femminile e di età giovane, come quello dei casi con SC. Non è emersa correlazione tra gravità della malattia e numero di VTE nella SC. Il rischio di VTE legato alla chirurgia è, invece, risultato inferiore nella SC rispetto ai pazienti ortopedici con frattura di femore nella fase post-chirurgica, situazione in cui la profilassi anti-trombotica è ritenuta assolutamente necessaria. Nei casi di SC, alcuni parametri coagulativi sono risultati aumentati (fibrinogeno, fattore VIII e fattore di *von Willebrand*), altri ridotti (aPTT), mentre alcuni fattori anti-trombotici (proteina C e S) erano aumentati, verosimilmente per un meccanismo di compenso.

Da questa metanalisi sembra che il rischio di VTE nella SC sia a un livello intermedio tra quello della popolazione generale e quello dei pazienti ortopedici e che **la decisione di attuare la profilassi anti-trombotica sia da valutare caso per caso**. Lo studio suggerisce **di identificare i pazienti a maggior rischio di VTE**, considerando ad esempio fattori genetici trombofilici o altre concomitanti condizioni patologiche che possano aumentare tale rischio, e, rifacendosi alla gestione dei pazienti con glioma sottoposti a chirurgia (pur ritenendo questa una situazione a maggior rischio trombotico), di **iniziare la profilassi anti-coagulante 24 ore dopo la neurochirurgia** per malattia di Cushing, per ridurre il rischio di emorragia.

Uno dei **limiti dello studio** è l'inclusione anche di lavori di qualità inferiore e la mancanza di un gruppo di controllo che è stata ovviata, come riportato, con la scelta di confrontare i casi con SC rispetto a dati epidemiologici di riferimento; altro punto critico è la diagnosi della gravità della SC e la mancanza di criteri diagnostici standardizzati di VTE.

Resta da definire il rischio-beneficio di una profilassi anti-coagulante nella SC con studi prospettici che coinvolgano molti casi, come pure identificare tipo, *timing* e durata della profilassi anti-coagulante.

### Bibliografia

1. Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's syndrome: a systematic meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2019, 9: 805](#).

