Gli screening per trombofilia

S. Testa, G. Antonucci, E. Intra, G. Martini, S. Pedrini, A. Alatri, R. Bader, F. Manzato

per il Gruppo di Studio Coagulazione SIMeL

Introduzione

Viene definita trombofilia la tendenza, determinata da cause congenite o acquisite, al tromboembolismo venoso e/o arterioso, che tipicamente si caratterizza per la comparsa di manifestazioni cliniche in età giovanile (<50 anni), senza cause apparenti e con la tendenza a recidivare.
La maggior parte delle alterazioni trombofiliche sono congenite, alcune estremamente rare nella popolazione generale come, ad esempio i deficit di antitrombina con una prevalenza stimata pari al 0,02%, altre invece più frequenti come la resistenza alla proteina C attivata FV Leiden pari a circa il 5% (Tabella I). I difetti trombofilici non sono malattie, ma condizioni predisponenti alla trombosi, che presentano un rischio di complicanze differente a seconda del tipo di difetto e la cui individuazione può consentire una maggiore efficacia nell'approccio terapeutico del paziente affetto da trombosi, come ad esempio definire la durata ottimale della terapia anticoagulante ed individuare i soggetti a maggior rischio di eventi al fine di orientare strategie preventive più adeguate.

Tabella I. Prevalenza dei principali fattori di rischio ereditari.

	Popolazione generale	Pazienti non selezionati affetti da DVT
Antitrombina	0.02-0.2%	1%
Proteina C	0.1-0.5%	3%
Proteina S	?	1-2%
Fattore V Leiden	3-7%	15-20%
Mutazione Protrombina G20210	2-5%	5-15%

È in genere possibile identificare uno o più fattori di rischio che possono essere distinti in *persistenti* o non removibili e *transitori* o removibili (Tabella II). Spesso gli eventi tromboembolici sono scatenati o favoriti dall'aggiungersi di altri fattori di rischio, come l'assunzione di estroprogestinici o l'immobilità: tali condizioni possono determinare un aumento esponenziale e non solo sommatorio del rischio calcolato.

Tabella II. Elenco dei fattori di rischio persistenti e transitori

Fattori PERSISTENTI	Fattori TRANSITORI
• Età	• Traumi
• Pregresso TEV	• Fratture
• Neoplasia	• Chirurgia Generale,
• Trombofilia	• Chirurgia Ginecologica, Urologica
– Deficit Antitrombina	• Chirugia Ortopedica
– Deficit Prot.C	• Gravidanza, Puerperio, Aborto
– Deficit Prot. S	• Terapia Estro-progestinica
– Resistenza alla Prot.C attivata	• Prolungata immobilizzazione
– Mutazione Protrombina G20210	
– S. Anticorpi Antifosfolipidi	
• Immobilità persistente	

Sebbene l'introduzione sistematica di misure di prevenzione del tromboembolismo venoso abbia ridotto, negli ultimi 15 anni, l'incidenza degli eventi tromboembolici post-operatori, l'incidenza totale, la prevalenza e la mortalità per tromboembolismo venoso rimangono alte. L'incidenza nella popolazione occidentale e' circa di 1 caso ogni 1000 abitanti all'anno e la mortalità nei pazienti con EP rimane ancora oggi incredibilmente elevata, circa il 15% a

Corrispondenza a: Dott.ssa Sophie Testa, Azienda Istituti Ospitalieri, Laboratorio Analisi, Viale Concordia 2, Cremona. Tel: 0372-405456. E-mail: sotesta@tin.it.

causa della natura silente di tale complicanza e dell'aspecificità della sua presentazione clinica. Inoltre, poichè è in aumento l'età media della popolazione, l'incidenza di TEV aumenta conseguentemente.
Considerato il ruolo svolto dalle condizioni predisponenti nello scatenamento di episodi trombotici, è ovvia la necessità definire le indicazioni agli screening per l'individuazione dei soggetti a rischio. Tuttavia queste indagini vanno condotte secondo opportuni criteri per evitare l'enorme dispendiosità e spesso l'inutilita' di screening condotti in modo generalizzato
Vanno pertanto individuati:
1. I soggetti affetti da episodio trombotico per i quali è indicata l'esecuzione dello screening
2. I test consigliabili per uno screening di trombofilia
3. Le linee guida per l'esecuzione dello screening

Soggetti per i quali è indicato eseguire lo screening per trombofilia

La domanda se il controllo dei fattori di rischio debba essere orientata all'intera popolazione o, invece, concentrarsi sui soggetti a maggior rischio diventa un tema estremamente delicato, peraltro ampiamente discusso in letteratura. Questi due approcci rappresentano due diverse strategie che competono per le scarse risorse economiche disponibili a disposizione della medicina preventiva. Ciò che verrà indicato rappresenta un approccio che tiene in considerazione da una parte la relativa scarsità delle attuali risorse economiche, ma dall'altra le evidenze scientifiche del vantaggio clinico del riconoscimento del paziente a rischio.

Indicazioni allo screening trombofilico

- Età giovanile di comparsa dell'evento trombotico (< 50 anni)
- Tromboembolismovenoso idiopatico
- Tromboembolismo venoso ricorrente
- Trombosi venose superficiali recidivanti
- Trombosi in sedi non usuali
- Soggetti asintomatici con familiarità positiva per eventi tromboembolici ricorrenti
- Familiari di primo grado di soggetti portatori di trombofilia eredo-familiare
- Associazione trombosi/perdita fetale
- Necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- Porpora fulminante neonatale

Test consigliati per lo screening

- Tempo di Protrombina (PT)
- Tempo di Tromboplastina parziale attivato (aPTT)
- Fibrinogeno
- Resitenza alla Proteina C attivata (e/o Fattore V Leiden)
- Mutazione G20210A del gene della protrombina
- Omocisteina
- ATIII
- Proteina C
- Proteina S
- Ricerca anticorpi antifosfolipidi tipo Lupus Anticoagulant (LAC)
- Anticorpi anti-Beta 2 glicoproteina I
- Anticorpi anticardiolipina
- Resistenza alla Proteina C attivata (in assenza di FV Leiden)
- Fattore VIII

Linee guida per la conduzione di uno screening trombofilico

Scopo delle indagini di laboratorio è l'identificazione accurata di uno o più difetti trombofilici nei pazienti che presentino le indicazioni elencate in precedenza. Attualmente non esistono test semplici o globali che consentano di confermare o escludere il sospetto diagnostico. Di conseguenza la ricerca dei difetti trombofilici prevede l'esecuzione di numerosi test abbastanza complessi e costosi.
Esistono condizioni cliniche nelle quali non è opportuno eseguire le indagini. Infatti, a differenza dei test genetici (mutazione fattore V° e II°), i test funzionali per la trombofilia sono spesso alterati in modo aspecifico nelle seguenti condizioni:
- durante la fase acuta di un evento trombotico, venoso o arterioso
- durante la terapia anticoagulante
- durante malattie intercorrenti acute che possono influenzare il risultato
- durante la terapia estroprogestinica
- durante la gravidanza
- in presenza di epatopatie.

Eventuali risultati alterati, ottenuti in queste condizioni, non potrebbero essere ritenuti attendibili, comporterebbero errori diagnostici e quindi spreco di risorse economiche in quanto andrebbero comunque ripetuti.
Durante la terapia anticoagulante orale possono comunque essere eseguiti i test genetici e la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi. La ricerca di questi ultimi in particolare può essere utile per valutare la durata ottimale della terapia anticoagulate.
Nelle donne che devono assumere contraccettivi, che non presentano le indicazioni raccomandate, non è indicato eseguire screening trombofilici completi o mirati alla ricerca delle mutazioni più frequenti presenti nella popolazione generale in quanto non giustificati da un rapporto positivo costo/ beneficio.

Raccomandazioni finali

- Il primo obiettivo dello screening devono essere i soggetti giovani (<50 anni) affetti da evento trombotico, venoso o arterioso.
- Si consiglia di eseguire lo screening per trombofilia a distanza di almeno 3 mesi dall'evento tromboembolico venoso acuto e dopo la sospensione da almeno 20-30 giorni del trattamento anticoagulante orale.
- In caso di riscontro di alterazione trombofilica di tipo eredo-familare, è indicato estendere le indagini ai consaguinei (iniziando dai genitori)
- Nei familiari di portatori di alterazione trombofilica, oltre alla ricerca dell'alterazione presente nel soggetto probando, è consigliabile eseguire anche la ricerca della mutazione del fattore V° e del fattore II° per la possibile associazione casuale di tali polimorfismi con l'alterazione trombofilica presente nella famiglia.

Per la relativa rarità dei difetti trombofilici e la necessità di competenze specialistiche è opportuna la consulenza dei Centri Specialistici che possono supportare i pazienti nelle scelte diagnostiche e terapeutiche di profilassi primaria e secondaria e comunicare con i familiari ed i soggetti portatori sani di eventuali difetti trombofilici (counselling). Inoltre i Centri Specialistici potrebbero migliorare la comunicazione tra medici di laboratorio, clinici e medici di medicina generale per consentire un uso appropriato dei test di trombofilia.
Si ricorda, in conclusione, che prima di richiedere un qualsiasi test di laboratorio nella pratica clinica e' importante conoscere se il risultato potrà avere rilevanza individuale e modificare le strategie terapeutiche, oppure se lo stesso rappresenta un'osservazione che ancora deve rimanere confinata nell'ambito della ricerca.

Gruppo di Studio in Coagulazione
SIMeL (GdS SIMeL Coag)

- Adriano Alatri. Centro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica AO "Istituti Ospitalieri" Cremona
- Giovanna Antonucci. Ospedale S. Giovanna Addolorata Roma
- Rossella Bader. Centro Emofilia e Trombosi Bianchi Bonomi, Policlinico di Milano
- Ettore Intra. Laboratorio Analisi Ospedale Evangelico Internazionale di Genova
- Franco Manzato. Laboratorio Analisi Ospedale di Mantova
- Giuliana Martini. II Laboratorio Spedali Civili Brescia
- Simona Pedrini. Laboratorio Analisi, Clinica Poliambulanza Brescia
- Sophie Testa. Centro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica AO "Istituti Ospitalieri" Cremona

Bibliografia

1. Smellie WS. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? Ann Clin Biochem 2003; 40:85-92.
2. Lane DA, Mannucci PM, BauerbKA, Bertina RM, Bochkov NO, Boulyejenkov V, *et al*. Inherited thrombophilia. Part I. Thromb Haemost 1996; 76: 651-2.
3. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. J Thromb Haemost 2003; 1:410-1.
4. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. J Thromb Haemost 2003;1:412-3.
5. Martinelli I. Rebuttal to: pros e cons of thrombophilia testing. J Thromb Haemost 2003; 1:1311-32.
6. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients with homozygous factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995; 85:1504-8.
7. Lindmarker P, Shulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G1691A allele in the prothrmbin gene. Thromb Haemost 1999; 81:684-9.
8. Carraro P; European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 2003; 41:382-91.
9. Carraro P, Simioni P. Appropriateness of choice and interpretation of tests for thrombophilic defects: a practical experience. Clin Chim Acta. 2003; 333:91-3.
10. Martinelli I. Risk factors in venous thromboemolism. Thromb Haemost 2001; 86:395-403.
11. Rosendaal FR, Helmerhost FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. Thromb Haemost 2001; 86:112-3.
12. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who carriers of factor V Leiden mutation . Lancet 1994; 344:1453-7.
13. Gruppo di Lavoro per le Linee Guida sul Trombombolismo Venoso della SISET (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi). Lo studio della trombofilia. Haematologica 2003; 88:28-46.
14. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353:1386-9.
15. Mannucci PM. The measurement of multifactorial thrombophilia. Thromb Haemost 2002; 88:1-2.