

Il counselling per le trombofilie

G. Antonucci^a, S. Testa^b, E.F. Intra^c, G. Martini^d, S. Pedrini^e, A. Alatri^b, R. Bader^f, F. Manzato^g

^aAzienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata-Calvary, UOD Medicina Laboratorio I, Roma

^bCentro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica AO "Istituti Ospitalieri" Cremona

^cLaboratorio Analisi Ospedale Evangelico Internazionale di Genova

^dII Laboratorio Spedali Civili Brescia

^eLaboratorio Analisi, Clinica Poliambulanza Brescia

^fCentro Emofilia e Trombosi Bianchi Bonomi, Policlinico di Milano

^gLaboratorio Analisi Ospedale di Mantova

per il Gruppo di Studio in Coagulazione SIMeL

Introduzione

La trombofilia viene definita come una condizione ad alto rischio di sviluppare un evento trombotico venoso e/o arterioso, per lo più in giovane età (<50 anni), non facilmente riconducibile a fattori di rischio evidenti, con tendenza a recidivare.

Tale rischio può perdurare tutta la vita per la presenza di mutazioni nei geni che codificano per proteine emostatiche e/o fibrinolitiche, ma può essere di durata limitata per fattori acquisiti o ambientali. Se il coinvolgimento di fattori genetici è stato riconosciuto fin dai primi studi sulla trombofilia ereditaria (risale infatti al 1965 la prima descrizione di deficit di antitrombina in una famiglia affetta da tromboembolismo venoso), è stato altresì dimostrato in numerosi studi clinici come condizioni acquisite (neoplasie, traumi, interventi chirurgici, immobilizzazione prolungata, terapia estroprogestinica, gravidanza e puerperio...) rappresentino fattori di rischio importanti.

Alcune condizioni trombofiliche congenite, quali i deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, sono estremamente rare nella popolazione generale e possono accompagnarsi a quadri clinici più severi; altre, quali la resistenza alla PC attivata/FV Leiden o la mutazione della protrombina G20210A, sono più frequenti.

Anche se negli ultimi 20 anni si è focalizzata l'attenzione su adeguate misure di prevenzione della malattia tromboembolica, l'incidenza media è tuttora di circa 1 caso/1000/anno, di circa 10 casi/1000/anno se calcolata su di una popolazione di età > 50anni.

Una condizione di trombofilia ereditaria è presente nel 5-10% della popolazione sana occidentale, percentuale che raggiunge il 40% in pazienti affetti da tromboembolismo venoso (TEV). Sebbene uno stato trombofilico eredo-familiare sia di per sé caratterizzato da un più alto rischio di TEV, va considerato come l'evento trombotico sia scatenato in più del 40% dei casi dall'interazione tra fattori congeniti ed acquisiti, a conferma della genesi multifattoriale della malattia.

Screening trombofilico

La conoscenza sempre più vasta dei meccanismi patogenetici della malattia tromboembolica e l'affinarsi delle metodologie di laboratorio ha portato ad una richiesta indiscriminata di test diagnostici al fine di identificare possibili fattori predisponenti. Da ciò deriva la necessità che la definizione di stato trombofilico sia affidata a centri con competenze specialistiche, "counsellings per le trombofilie", che vigilino sull'appropriatezza della richiesta (su quali soggetti effettuare lo screening, quali test eseguire e quando eseguirli), e che siano in grado di supportare il paziente nella valutazione dei risultati ed impostare, ove necessario, una corretta condotta terapeutica. Vi è tuttora un ampio dibattito se lo studio degli stati trombofilici debba essere eseguito sull'intera popolazione, con notevole dispendio di risorse economiche, o solo su soggetti selezionati.

Tenendo conto delle finalità dello screening che possono essere così sintetizzate:

- Spiegazione di una tendenza alla trombosi, precedentemente verificatasi
- Spiegazione di trombosi verificatesi in membri di una stessa famiglia
- Individuazione preventiva di fattori di rischio
- Definizione di una condotta terapeutica adeguata e considerando, sia la relativa attuale scarsità delle risorse economiche, sia l'effettivo vantaggio clinico del riconoscimento del paziente a rischio, si propone di effettuare lo screening nei seguenti casi:
- Comparsa dell'evento trombotico in età giovanile (< 50 anni)
- Tromboembolismo sine causa
- Trombosi venose ricorrenti
- Trombosi venose superficiali recidivanti
- Soggetti asintomatici con familiarità positiva per eventi tromboembolici ricorrenti
- Familiari di I grado di soggetti portatori di trombofilia ereditaria
- Associazione trombosi/perdita fetale
- Necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- Porpora fulminante neonatale

I test consigliati per lo screening sono:

- Tempo di protrombina (PT)
- Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)
- Fibrinogeno
- Resistenza alla proteina C attivata e/o FV Leiden
- Mutazione G20210A del gene della protrombina
- Antitrombina (AT)
- Proteina C (PC)
- Proteina S (PS)
- Ricerca dell'anticoagulante lupico (LAC)
- Anticorpi anticardiolipina
- Dosaggio omocisteina basale
- (FVIII)

Non esistendo al momento test globali che consentano una diagnosi semplice di trombofilia, vi è la necessità di eseguire più indagini secondo un protocollo ben standardizzato al fine di contenere i costi e di evitare di fornire informazioni non corrette.

Il dosaggio degli inibitori fisiologici viene preferibilmente eseguito con test funzionali, tenendo presente che se ne sconsiglia l'esecuzione:

- durante la fase acuta di un evento trombotico (si consiglia di attendere almeno 3 mesi)
- durante la terapia anticoagulante
- in gravidanza

Tabella I. Prevalenza dei principali stati trombofilici ereditari

	Popolazione generale (%)	Pazienti non selezionati con TVP (%)
Deficit AT	0.02- 0.2	1
Deficit PC	0.1 - 0.5	3
Deficit PS	?	1 - 2
FV Leiden	3 - 7	15 - 20
FII G20210A	2 - 5	5 - 15

Tabella II. Elenco dei fattori di rischio persistenti e transitori

Fattori di rischio persistenti	Fattori di rischio transitori
Età	Traumi
Pregresso TEV	Fratture
Neoplasia	Chirurgia generale, ortopedica, ginecologica, urologica
Deficit AT	Immobilizzazione prolungata
Deficit PC	Gravidanza, puerperio, aborto
Deficit PS	Terapia estroprogestinica
Resistenza alla PC attivata/FV Leiden	
FII G20210	
S. Anticorpi antifosfolipidi	

- in corso di trattamento estroprogestinico
 - in presenza di epatopatie
- in quanto potrebbero risultare alterati in modo aspecifico.

Il metodo coagulativo per il dosaggio funzionale della PS può risultare falsamente alterato per interferenze quali la presenza di FV Leiden, di LAC, di elevati livelli FVIII (se si utilizza un metodo basato sull'aPTT) o di FVII (metodo basato su PT) ed è quindi raccomandabile associarvi un metodo immunologico per il dosaggio della frazione libera.

La ricerca su DNA di polimorfismi genetici (FV Arg506Gln, FII G20210A) può essere invece effettuata in qualsiasi momento.

Poiché per i deficit eredo-familiari di AT, PC e PS non è possibile eseguire l'indagine genetica, in quanto sono state descritte centinaia di mutazioni; la diagnosi può essere posta solo se lo stesso difetto viene dimostrato in almeno un altro familiare.

Valutazione dei risultati

Il risultato di uno screening trombofilico eseguito su familiari asintomatici di pazienti con trombofilia congenita può orientare sull'utilità o meno di una profilassi primaria in presenza di fattori di rischio transitori e sull'opportunità o meno di intraprendere una terapia estroprogestinica o ormonale sostitutiva. Soggetti sintomatici con trait trombofilico presentano un rischio di recidive maggiore rispetto ai non portatori ed in casi selezionati necessitano di una profilassi antitrombotica secondaria a tempo indeterminato.

È compito dello specialista valutare ogni singola situazione, consigliando al paziente l'iter diagnostico e terapeutico più adeguato ed al portatore asintoma-

tico norme igienico-comportamentali e misure di profilassi primaria in situazioni di rischio transitorio, senza per questo indurre dannosi stati di ansia.

Bibliografia

1. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86: 92-103.
2. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Thromb Haemost* 2003;1:410-1.
3. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost* 2003;1:412-3.
4. Carraro P. European Community Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendation for the first level clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:382-91.
5. Siset Gruppo di Lavoro per le Linee Guida sul Tromboembolismo Venoso. Lo studio della trombofilia. *Hematologica* 2003;88: 28-46.
6. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2: 1526-33.
7. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhost FM. Estrogens, progestens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1371-1380.
8. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost* 2004;2: 1522-25.
9. Green D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice. *Blood* 2001;98: 20
10. Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. *Blood* 2001;98: 21-2.