

Il rischio trombotico: dal rischio di malattia e dal dato di laboratorio alla decisione clinica

G. Palareti

*Divisione Angiologia e Coagulazione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Sezione S. Orsola
Via Massarenti 9, 40138 Bologna,
Tel. 0516363420; Tel./Fax. 0516364775 – E-mail: palareti@tin.it*

Introduzione

Numerose alterazioni sono state dimostrate giocare un ruolo come fattori predisponenti alla insorgenza di complicanze trombotiche, soprattutto venose quali la trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP). Alcune di queste anomalie (elencate nella Tabella I) sono acquisite e note da tempo (come è il caso della sindrome da anticorpi antifosfolipidi e del fenomeno LAC); altre invece, le più numerose, sono ereditarie. Proprio a queste ultime appartengono alcune alterazioni individuate molto recentemente e particolarmente diffuse nella popolazione generale qual è il caso della mutazione Leiden del Fattore V (presente nel 3-5% della popolazione generale) responsabile nella maggioranza dei casi del fenomeno definito Resistenza alla Proteina C attivata, e della mutazione della Protrombina (presente nel 2-4% della popolazione), causa di aumentati livelli del Fattore II (protrombina). Vi sono poi alterazioni a genesi combinata (come l'iperomocisteinemia o i livelli di Fattore VIII), dovute in parte a fattori genetici, ma fortemente influenzate anche da fattori ambientali.

Sebbene la presenza di queste alterazioni sia di per sé caratterizzata da un più alto rischio di tromboembolie venose (TEV), tuttavia va considerato che spesso gli eventi trombotici sono scatenati o favoriti da condizioni acquisite che possono essere permanenti o transitorie. Tra queste, citiamo le neoplasie, i traumi, le cardiovasculopatie, la chirurgia, la gravidanza, il puerperio, l'obesità, la sindrome nefrosica, l'assunzione di estroprogestinici, l'immobilizzazione prolungata, ecc. L'importanza dell'associazione di queste condizioni favorevoli come concause o fattori scatenanti degli eventi trombotici in soggetti portatori di alterazioni trombofiliche propriamente dette, è un'ulteriore prova della patogenesi multifattoriale delle tromboembolie venose.

La conoscenza di alterazioni trombofiliche così importanti e frequenti ha portato ad un notevole aumento della richiesta di indagini di laboratorio rivolte alla diagnosi di condizioni trombofiliche rivolte soprattutto a cercare di "spiegare" il perché dell'e-

vento trombotico in soggetti con precedenti TVP e/o EP (nella Tabella II sono riportati i risultati ottenuti nella nostra casistica di soggetti con precedenti tromboembolie venose e in soggetti normali). Tuttavia va tenuto presente che nelle condizioni attuali delle nostre conoscenze è ancora oggetto di dubbio e di discussione se l'impiego estensivo di tale diagnostica dimostri un positivo rapporto costo/efficacia. Ciò è soprattutto motivato dal fatto che, secondo non pochi ricercatori clinici, la conoscenza della presenza o meno di una alterazione trombofilica non influenzerebbe in modo sostanziale la condotta clinica pratica nei singoli pazienti.

Va inoltre tenuto presente che, specie per alcuni test, sono ancora presenti non trascurabili problemi metodologici (necessità di range normali specifici per sesso e fascia d'età, dosaggio funzionale della Proteina S, ecc.) e di interazione con altri fattori (gravidanza o trattamento estro-progestinico in atto, trattamenti anticoagulanti), condizioni che riducono l'accuratezza diagnostica di alcuni test e aumentano la difficoltà di interpretazione dei risultati ottenuti, soprattutto da parte di personale non particolarmente esperto.

Effetto della diagnosi di trombofilia sulla condotta clinica in un paziente con TEV acuta

La condotta iniziale della terapia anticoagulante non sembra essere influenzata dalla diagnosi di presenza di una condizione trombofilica, salvo che nel caso di presenza di LAC, in quanto, in questo caso, il prolungamento del PTT dovuto al fenomeno LAC può indurre a sovrastima dell'effetto eparinico (se usata eparina non frazionata) e pertanto a usare posologie insufficienti. Talvolta il LAC influenza anche il PT e può conseguire un effetto anche sul dosaggio dell'anticoagulante orale.

Sebbene alcuni studi (1,2) abbiano segnalato una più alta incidenza di recidive di TEV in soggetti con Fattore V Leiden, questi risultati non sono stati confermati da altri studi (3-5). Così pure non vi sono prove di una più alta ricorrenza di trombosi nei por-

tatori della mutazione della protrombina (3,4). Al momento attuale quindi non vi sono motivi per ritenere che il trattamento anticoagulante debba essere più protratto nei portatori eterozigoti di queste due mutazioni; è possibile invece che un più prolungato trattamento anticoagulante sia indicato nei soggetti con difetti combinati o omozigoti per una alterazione (5). Tuttavia condizioni di questo genere sono piuttosto rare rappresentando circa solo il 3% dei soggetti con una prima TEV.

La ricerca di alterazioni trombofiliche in familiari asintomatici di soggetti portatori di difetto accertato

Se l'indagine per trombofilia in un soggetto con pregressa o recente TEV solo raramente può influenzare la condotta clinico-pratica, uno screening è tuttavia necessario per accertare (o escludere) la presenza di eventuali alterazioni da ricercare anche nei fa-

miliari ancora asintomatici. L'accertata presenza di una alterazione trombofilica in un soggetto ancora asintomatico non si deve ovviamente tradurre nella prescrizione di un trattamento antitrombotico, ma consentirà di prendere tutte le precauzioni e di instaurare tempestivamente le necessarie misure preventive al fine di ridurre al massimo il rischio di eventi trombotici.

De Stefano e coll. hanno dimostrato in uno studio retrospettivo e in parte prospettico una netta riduzione di eventi trombotici nei familiari dopo la diagnosi di presenza di alterazioni trombofiliche rispetto a prima della diagnosi (6) L'incidenza di primi eventi si riduceva infatti dal 1.3% al 0.7% a/paz e quella di tutte le recidive passava dal 4.8% al 1.3% a/paz. Ciò induce a ritenere che un atteggiamento clinico basato sulla diagnosi della presenza di alterazioni trombofiliche consente una adeguata opera di prevenzione e aumenta le possibilità di rimanere indenni da complicanze trombotiche.

Tabella I. Alterazioni ricercate in occasione di indagini per trombofilia

Più comunemente	Occasionalmente
Resistenza alla Proteina C attivata/Fattore V Leiden	Elevati livelli di Fattore VIII
Mutazione G20210A della Protrombina	Elevati livelli di fibrinogeno
Deficit di Antitrombina	Iper-omocisteinemia
Deficit di Proteina C	Disfibrinogenemie
Deficit di proteina S	
Ricerca Lupus Anticoagulant (LAC) /antifosfolipidi	

Tabella II. Alterazioni trombofiliche in pazienti con tromboembolie venose (TEV) e nei controlli (casistica della Divisione di Angiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna, valutata in Ottobre 1999)

	Pazienti con TEV		Gruppo Controllo n=522 (solo donne)
	< 45 aa (n=814)	> 45 aa (n=729)	
Difetto di ATIII	1.7 %	0	0
Difetto di Proteina C	2.9 %	1.8 %	1.5 %
Difetto di Proteina S	1.5 %	0.7 %	0.4 %
Fattore V Leiden	15.7 %	11.4 %	3.4 %
Mutazione G20210A	7.6 %	6.0 %	?
Lupus Anticoagulant	3.7 %	2.2 %	?
ACA / Anti β -GP I	4.4 %	1.2 %	?
Iperomocisteinemia	10.0 %	6.9 %	?
Altri	2.0 %	0.8 %	?
Totale alterazioni	49.5 %	31.0 %	

Lo screening trombofilico per una prevenzione primaria

È noto che l'uso di contraccettivi orali (CO) aumenta di circa tre volte il rischio di tromboembolie venose, ma ha un effetto sinergico e quindi moltiplicativo nelle donne portatrici della mutazione Fattore V Leiden. In costoro infatti il rischio è aumentato di circa trenta volte (7). È stato quindi posto il problema se sia opportuno effettuare test per la trombofilia prima di iniziare un trattamento con CO. Occorre però precisare che, poiché l'incidenza di trombosi venose nelle donne giovani (in età fertile) è estremamente bassa, anche un rapporto di rischio elevato fino a trenta volte si traduce comunque in un numero molto basso di eventi trombotici rispetto al numero globale di soggetti trattati (circa 30 eventi su 10.000 anni/donna di trattamento in soggetti con Fattore V Leiden).

Recentemente, è stato valutato il rapporto costo-efficacia di diverse strategie diagnostiche relative a questa indicazione e, sia per la rarità di molte alterazioni che per il persistere di problemi metodologici per alcuni test, solamente una screening basato sulla sola ricerca della Resistenza alla Proteina C attivata (Fattore V Leiden) può rappresentare un possibile approccio al problema con un positivo rapporto costo-efficacia (8).

La dimostrazione della presenza di una aumentata Resistenza alla Proteina C attivata non è tuttavia motivo sufficiente per proibire l'uso di CO, in quanto solo poche portatrici dell'alterazione suddetta andrebbero incontro a trombosi durante il trattamento CO; tuttavia la conoscenza dell'alterazione dà la possibilità alla donna di essere informata adeguatamente circa il suo aumentato rischio e di prendere quindi una decisione responsabile in merito.

Commento

Da quanto detto si evince chiaramente che vi sono stati negli ultimi anni importantissimi progressi nell'individuazione di nuovi fattori di rischio (congeniti o acquisiti) favorenti l'insorgenza di eventi tromboembolici venosi, come pure vi sono stati avanzamenti notevoli nelle capacità del laboratorio di identificare la presenza di tali alterazioni. Occorre però

sottolineare che al momento attuale sono ancora poche e sicuramente discutibili le condizioni in cui questa accresciuta capacità diagnostica possa e debba tradursi in specifici comportamenti clinici giustificati alla luce dei risultati diagnostici.

Bibliografia

1. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800-2.
2. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg(506)->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
3. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
4. Lindmarker P, Schulman S, StenLinder 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 G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684-9.
5. DeStefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999; 341: 801-6.
6. Destefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein c, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352-8.
7. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
8. Palareti G, Legnani C, Frascaro M, Flamigni C, Gammi L, Gola G, et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: A pilot study. *Contraception* 1999; 59: 293-9.