

Diagnosi e gestione della trombofilia ereditaria

Data 12 ottobre 2014 Categoria ematologia

Una recente review del BMJ tratta le problematiche relative alla trombofilia ereditaria e ne conferma il modesto ruolo predittivo nei confronti del tromboembolismo venoso

Le alterazioni della coagulazione che aumentano il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) sono distinte in ereditarie o acquisite, ma è soprattutto la loro interazione ad influenzare gli eventi trombotici. Le più importanti forme ereditarie sono i deficit genetici degli anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C e proteina S) e i polimorfismi "gain of function", cioè in grado di aumentare il rischio di trombosi (fattore V Leiden e mutazione del gene della protrombina) .

Polimorfismi "gain of function"

Il più frequente in Europa è il fattore V Leiden, la cui prevalenza è circa il 3-7%. La sua eterozigosi aumenta il rischio di TEV di 3-5 volte. Il rischio assoluto è peraltro basso: solo 5% negli over 65 anni. Circa il 20% dei soggetti che presentano un TEV spontaneo sono portatori eterozigoti del fattore V Leiden. Gli omozigoti hanno un rischio 10 volte maggiore, peraltro, essendo poco numerosi, contribuiscono scarsamente all'incidenza del TEV.

maggiore, peraltro, essendo poco numerosi, contribuiscono scarsamente all'incidenza del TEV. Fondamentale l'interazione con altri fattori di rischio, in particolare i contraccettivi combinati, la terapia ormonale sostitutiva e la gravidanza. Il rischio assoluto dell'associazione fattore V Leiden-contraccettivi combinati rimane comunque troppo basso (15-30 per 10.000 donne/anno) per giustificare uno screening generalizzato.

La mutazione del gene della protrombina interessa l'1-2% della popolazione europea e si associa ad un rischio di TEV aumentato di 2-4 volte. E' presente nel 5% dei soggetti con TEV spontaneo. Negli eterozigoti i livelli di protrombina sono aumentati di circa il 30%, negli omozigoti del 70%.

Deficit di anticoagulanti naturali

Il deficit di antitrombina (un tempo antitrombina III) può essere quantitativo (tipo I) o qualitativo (tipo II). Il tipo I è molto raro (0,02%) e la mutazione omozigote è incompatibile con la vita. Il rischio associato al deficit eterozigote non è ben definito: in famiglie con un evento clinico in soggetto portatore del deficit, il rischio assoluto sarebbe del 2% per anno. Il deficit di proteina C è presente nello 0,3% della popolazione, il rischio varia tra quello attribuito al fattore V Leiden e quello del deficit di antitrombina (5-15%). L'omozigosi, rara, è compatibile con la vita, anche si presenta in genere con porpora fulminante neonatale o trombosi venosa cerebrale.

La prevalenza del deficit di proteina S è circa 0,1%, il rischio di TEV incerto, probabilmente più basso di quello del deficit diproteinaC.

La doppia eterozigosi fattore V Leiden-mutazione del gene della protrombina conferisce un rischio maggiore della singola eterozigosi, peraltro simile al fattore V Leiden isolato.

Esami diagnostici della trombofilia ereditaria

Gli esami proposti, da valutare in associazione con gli aspetti clinici, sono: attività antitrombinica, proteina C (attività) e proteina S, fattore V Leiden (resistenza alla proteina C attivata con eventuale conferma genetica) e mutazione del gene della protrombina, associando PT e aPTT per identificare i soggetti che stanno assumendo anticoagulanti al momento del test

I test dovrebbero essere evitati durante l'evento acuto, sia perché diversi fattori influenzano i risultati, sia perché la presenza della trombofilia non modifica la strategia terapeutica. E'invece importante conoscere i farmaci assunti al momento del test: l'eparina può infatti ridurre i livelli di antitrombina, il warfarin i fattori vitamina K dipendenti, ad esempio proteina C e S. I livelli di proteina S sono ridotti anche dagli estrogeni, in particolare in gravidanza. Le epatopatie riducono i livelli degli anticoagulanti naturali, la sindrome nefrosica l'antitrombina.

Gestione del tromboembolismo venoso

In acuto è importante identificare i fattori che possono favorire la recidiva, soprattutto per stabilire la durata dell'anticoagulazione. Una terapia di lunga durata è in genere indicata in caso di fattori di rischio persistenti come le neoplasie in fase attiva, genesi idiopatica, sesso maschile e persistenza di livelli aumentati del D-dimero alla fine della terapia anticoagulante. Una storia familiare di trombosi non aumenta il rischio di recidiva e la stessa trombofilia ereditaria è un debole predittore di ricorrenza e non giustifica di per sé una terapia anticoagulante di lunga durata, nemmeno nelle forme combinate.

Le recenti linee guida britanniche consigliano i test di screening trombofilico solo in caso di eventi idiopatici e di storia familiare positiva per TEV. Per una trattazione del TEV vedi anche precedente pillola .

I contraccettivi orali combinati sono controindicati in caso di pregresso TEV, indipendentemente dalla presenza o meno



di trombofilia ereditaria, e nelle donne con un familiare di 1° grado con TEV prima dei 50 anni. Sembrano sicuri i

dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel ed i progestinici orali a basse dosi.

In gravidanza, tutte le donne con storia di TEV dovrebbero effettuare la tromboprofilassi per 6 settimane nel post-partum. I soggetti con anamnesi di TEV idiopatico o da estrogeni dovrebbero effettuare la tromboprofilassi ante-partum, non indicata invece in caso di fattore di rischio minore transitorio. In questo caso è utile lo screening trombofilico, la cui positività può influenzare la decisione sulla tromboprofilassi.

Gestione dei familiari asintomatici

In situazioni ad alto rischio di TEV la tromboprofilassi è indicata per tutti i familiari di 1° grado di soggetti che abbiano presentato un episodio di TEV, indipendentemente dalla presenza o meno di trombofilia ereditaria. Secondo le linee guida NICE non è indicato lo screening nei familiari di 1° grado di pazienti con storia di TEV e trombofilia. I test potrebbero essere indicati in casi particolari, ad esempio in soggetti asintomatici appartenenti a famiglie ad alta penetranzaclinica.

Malattiearteriose

L'importanza clinica della trombofilia ereditaria nelle malattie arteriose è inferiore a quella dei tradizionali fattori di rischio. Le linee guida britanniche considerano non indicati i test di screening.

Per una trattazione più completa delle problematiche relative a gravidanza, contraccezione e terapia ormonale sostitutiva si invita alla lettura della review.

GiampaoloCollecchia

Bibliografia

- 1) MacCallum P et al. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. BMJ 2014; 349: g4387 doi: 10.1136/bmj.g4387
- 2) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5798