

REGIONE  
ABRUZZO



AZIENDA SANITARIA LOCALE DI LANCIANO – VASTO – CHIETI  
**CORSO DI AGGIORNAMENTO PER  
MEDICI DI MEDICINA GENERALE**  
ANNO 2019

# LE TROMBOFILIE

A CURA DI:  
Dr. Giuliano Salvio

# INDICE

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| Obiettivi del corso   | Pag. 3 |
| Definizioni e setting | 4      |
| Epidemiologia         | 5      |
| Trombofilie congenite | 8      |
| Trombofilie acquisite | 11     |
| Esami di laboratorio  | 12     |
| Raccomandazioni       | 14     |
| Bibliografia          | 15     |

# OBIETTIVI DEL CORSO

I disturbi trombotici costituiscono un importante problema di salute pubblica per la loro prevalenza e per i potenziali effetti avversi a loro legati. La gestione clinica ottimale è tuttora in fase di definizione in termini di bisogno e di efficacia di intervento e/o profilassi antitrombotica, di rischi associati a tale terapia, del possibile danno derivante dalla restrizione di altri trattamenti farmacologici, ad esempio quali la pillola contraccettiva o la terapia ormonale sostitutiva.

Negli ultimi anni si è osservata una maggior sensibilità da parte dei medici verso lo studio della trombofilia, che è sfociata in un numero sempre maggiore di richieste di esami di Laboratorio.

Osserviamo, però, che tali richieste sono talvolta inappropriate per motivi diversi - per quanto riguarda la necessità in assoluto dello screening - per il momento prescelto (prelievo in fase acuta, ma anche in corso di terapia anticoagulante, gravidanza ecc).

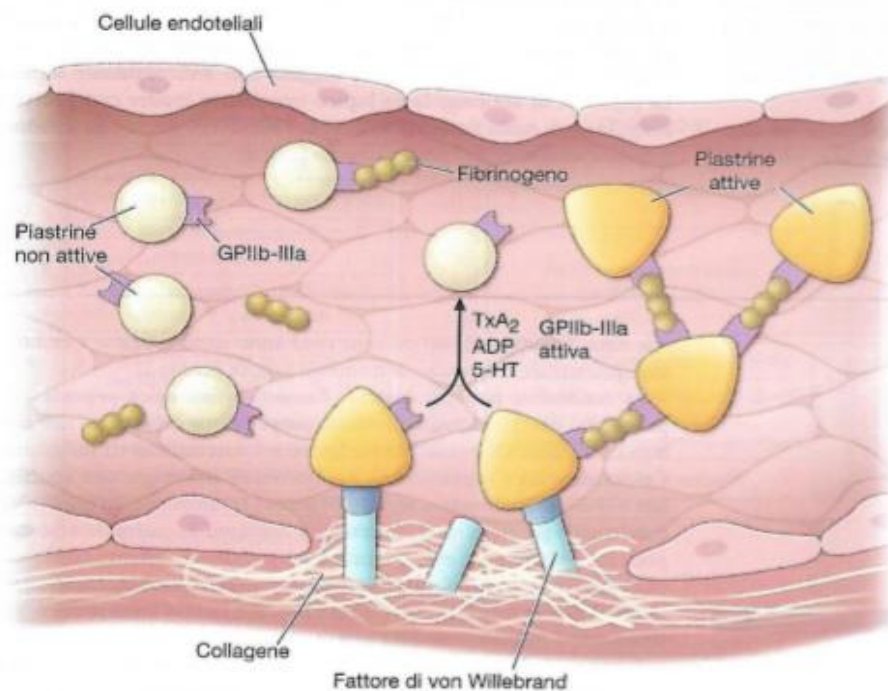
L'INAPPROPRIATEZZA della richiesta comporta come conseguenza oltre al danno economico ed organizzativo del sistema sanitario anche ripercussioni sullo stesso paziente: possibilità di risultati falsi positivi, falsi negativi (es. una proteina C apparentemente normale in soggetto che assume estro-progestinici) e difficoltà per il clinico nell'interpretazione del dato.

Sottoporre una persona a screening per trombofilia è un atto non privo di importanti implicazioni economiche, psicologiche e mediche; è quindi di fondamentale importanza razionalizzare l'uso di questi test che, quando sviluppato nei giusti contesti, può rivelarsi di grande utilità

## DEFINIZIONI e SETTING

La **trombosi** è definita come un'ostruzione del flusso sanguigno dovuta alla formazione di un coagulo. Essa può esitare in anossia e danno tissutale e rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità nell'ambito di un ampio spettro di condizioni patologiche arteriose e venose di categorie di pazienti. In condizioni fisiologiche l'emostasi prevede una prevalenza dei fattori promuoventi la coagulazione del sangue, nell'ambito di un delicato equilibrio tra questi e i meccanismi di inibizione. Questa risposta è fondamentale nel prevenire emorragie non controllate e il dissanguamento a seguito di lesioni traumatiche. In particolari condizioni gli stessi meccanismi che controllano la normale emostasi possono determinare eventi trombotici patologici, determinando occlusioni arteriose o venose.

Nella **trombosi arteriosa** le piastrine e le alterazioni della parete vasale svolgono generalmente un ruolo fondamentale nell'occlusione vasale. I trombi arteriosi si generano attraverso una serie di passaggi sequenziali che prevedono l'adesione piastrinica alla parete vasale, l'ulteriore reclutamento delle piastrine e l'attivazione della trombina. Possono essere coinvolti altri processi come l'immunità, la riparazione tissutale e l'infiammazione.

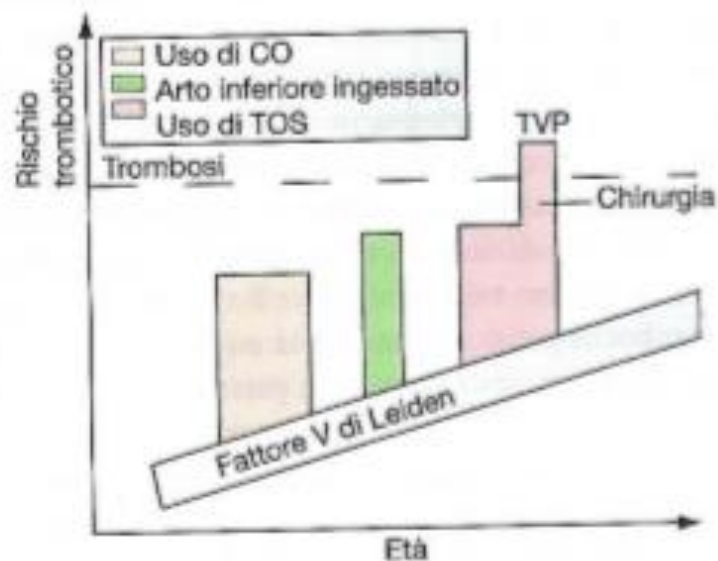


**Figura 142-1 Attivazione piastrinica e trombosi.** Le piastrine sono presenti nel torrente circolatorio in forma non attiva. Il danno dell'endotelio è/o stimoli esterni determinano l'attivazione delle piastrine, che aderiscono al collagene e al fattore di von Willebrand subendoteliali che vengono esposti. Tale adesione comporta l'attivazione delle piastrine, la modificazione della conformazione, e la sintesi e rilascio di trombossano (Tx<sub>A</sub><sub>2</sub>), serotonina (5-HT) o adenosin di'osfato (ADP). La stimolazione piastrinica comporta una modificazione conformazionale del recettore integrinico glicoproteina IIb/IIIa, determinando un legame ad alta affinità con il fibrinogeno e la formazione di un trombo piastrinico stabile.

Nella **trombosi venosa** è il processo coagulativo che determina l'attivazione della trombina e la conversione del fibrinogeno plasmatico solubile in fibrina insolubile ad essere causa della principale forma di trombosi, la TVP a livello degli arti inferiori e la conseguente embolizzazione nel circolo polmonare (embolia polmonare) denominate collettivamente malattia tromboembolica venosa. (1)



Il punto più importante di fronte a un'anamnesi di TV è determinare se l'evento trombotico possa definirsi idiopatico (cioè in assenza di evidenti fattori precipitanti), oppure se sia stato preceduto da un evento definito. L'età rappresenta un importante fattore di rischio di trombosi venosa (il rischio di TV aumenta ad ogni decade con un'incidenza approssimativamente di 1/100.000 per anno nell'infanzia fino a 1/200 per anno a 80 anni). L'anamnesi familiare è utile per determinare se vi sia una predisposizione genetica e quanto forte possa essere.



**Figura 78-5 Rischio trombotico nel tempo.** Rappresentazione schematica del rischio trombotico di un soggetto nel corso degli anni. Una sottostante mutazione del fattore V di Leiden è causa, "teoricamente", di un rischio in costante aumento. Il rischio trombotico aumenta con l'età e, ciclicamente, con l'uso di contraccettivi orali (CO) o terapia ormonale sostitutiva (TOS). Il rischio può essere ulteriormente aumentato da altri eventi e a un certo punto il rischio cumulativo può aumentare fino a raggiungere la soglia della trombosi, con conseguente trombosi venosa profonda (TVP). Nota: l'entità e la durata del rischio schematizzate nella figura sono da intendersi solo come esempio e possono non riflettere in maniera precisa il rischio relativo determinato dallo studio clinico. (Da D.A. Konkle, A. Schafer, in D.P. Zipes et al. (eds), *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed., Filadelfia, Saunders, 2005; riproduzione autorizzata con modifiche da F.R. Rosendaal, *Venous thrombosis: A multicausal disease*, *Lancet* 353:1167, 1999.)

# EPIDEMIOLOGIA

La maggior parte delle alterazioni trombofiliche sono congenite, alcune molto rare nella popolazione generale come, ad esempio i deficit di antitrombina III con una prevalenza stimata pari al 0,02%, altre invece più frequenti come la resistenza alla proteina C attivata (Fattore V Leiden) e la variante genica della protrombina (Fattore II) G20210A

**Tabella I. Prevalenza dei principali fattori di rischio ereditari.**

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

(2)

Sebbene l'introduzione sistematica di misure di prevenzione del tromboembolismo venoso abbia ridotto, negli ultimi 15 anni, la prevalenza degli eventi tromboembolici, l'incidenza totale e la mortalità rimangono ancora molto elevate. Da studi epidemiologici emerge infatti, che l'incidenza annuale di trombosi venosa profonda (TVP) aumenta esponenzialmente con l'età passando da meno di 10 casi/100.000 abitanti, tra i ragazzi al di sotto di 15 anni, a 450-600 casi/100.000 abitanti tra gli individui al di sopra di 70 anni, senza differenza statisticamente significativa tra uomini e donne. Le manifestazioni cliniche associate ai difetti trombofilici finora elencati, nella grande maggioranza dei casi, sono trombosi venose profonde degli arti inferiori complicate o meno da embolia polmonare. Tuttavia tali difetti comportano un significativo aumento di rischio sia per manifestazioni minori, quali tromboflebiti superficiali, che per manifestazioni potenzialmente fatali quali trombosi venose del circolo cerebrale e splancnico. Nei soggetti con fattore V Leiden è stata più volte segnalata una minore tendenza all'embolia polmonare rispetto ai soggetti non portatori, ipotizzando in tali soggetti la presenza di un trombo più stabile e più aderente alla parete vascolare, ma il reale significato di tale dato clinico è tuttora non chiarito. Tali difetti non comportano nel complesso un aumentato rischio di eventi occlusivi arteriosi, alcune evidenze suggeriscono però che la protrombina G20210A possa avere una importanza nella patogenesi dell'evento occlusivo arterioso in alcuni particolari gruppi di pazienti relativamente giovani e senza tradizionali fattori di rischio cardiovascolari (3)

# TROMBOFILIE CONGENITE

La prima causa di trombofilia congenita, la carenza congenita di antitrombina, è stata descritta nel 1965 in Norvegia in una famiglia caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose ed embolie polmonari che tendevano a recidivare in giovani di ambedue i sessi. Si è dovuto attendere 16 anni per individuare altre cause. Nel 1981 e poi nel 1984 negli Stati Uniti sono state individuate la carenza di proteina C e la carenza di proteina S, trasmesse con modalità autosomica dominante come la carenza di antitrombina. Più recentemente gruppi Svedesi, Olandesi e Italiani hanno dimostrato che ben 30-50% dei casi di trombofilia congenita erano associati alla resistenza plasmatica all'azione anticoagulante della proteina C attivata, determinata dalla mutazione Arg506Gln nel gene del fattore V (generalmente conosciuta come fattore V Leiden dalla città dove è stata descritta). Un altro fattore di ipercoagulabilità, che si è successivamente aggiunto alle cause di trombofilia congenita è una mutazione puntiforme della protrombina che spiega 10-20% dei casi. Infine una causa importante e frequente di trombofilia è l'iperomocisteinemia, che è una frequente causa congenita e acquisita di tromboembolismo arterioso e venoso giovanile. (4)

Alcuni fattori di rischio ereditari predisponenti al TEV sono emersi più recentemente ma il loro ruolo è più controverso:

- incremento dei fattori della coagulazione: livelli persistentemente elevati di fattore VIII sono un fattore di rischio indipendente di TEV con un OR di circa 58. Non è stata identificata alcuna mutazione genetica che ne sia alla base seppure non se ne escluda una componente ereditaria. L'incremento dei livelli di fattore II, IX e XI determina un aumento più modesto del rischio trombotico<sup>9</sup>. Tuttavia non vi è una standardizzazione nella misurazione dei livelli plasmatici dei fattori né nella definizione dei livelli soglia che permettano di identificare i soggetti a più alto rischio trombotico.

- Polimorfismo 4G/5G del PAI-1, aplotipo H2 del fibrinogeno, polimorfismo del TFPI: potrebbero associarsi ad un modesto incremento del rischio trombotico ma le evidenze a questo proposito sono controverse e deboli

- Polimorfismo del gene MTHFR C677T e A1298C: la mutazione genetica non ha alcun impatto sul TEV indipendente dai livelli di omocisteina<sup>7</sup> e non andrebbe pertanto ricercata.

Lo screening per trombofilia alla luce di ciò, dovrebbe limitarsi alla ricerca delle seguenti condizioni, ereditarie ed acquisite, per le quali vi è una sicura e ben determinata associazione al TEV, riportata nella tabella 1:

- deficit di AT, PS, PC - FVL e variante protrombinica - Lupus anticoagulant (LAC) - Anticorpi anticardiolipina (ACA) ed anti  $\beta$ 2 GPI : significativi se presenti a medio-alto titolo (> 40U/ml) e persistenti ad un controllo eseguito a 12 settimane di distanza dal primo.

È necessario considerare che la genetica non fornisce un modello dicotomico a cui fare riferimento per individuare il paziente ad alto rischio di TEV o di recidiva trombotica. Il tromboembolismo venoso è infatti un fenomeno multifattoriale in cui la trombofilia ereditaria è solo uno degli attori possibili, che si esprime in virtù di una sua interazione con altri fattori genetici ed ambientali. Anche a causa di ciò, la penetranza di una stessa mutazione varia tra individuo ed individuo tanto che



all'interno della stessa famiglia ci sono soggetti portatori di difetto che sviluppano trombosi e soggetti che restano asintomatici per tutta la vita. Anche all'interno della popolazione generale la stessa mutazione determina fenotipi molto diversi perché i geni tendono a co-segregare e ad interagire tra loro in maniera imprevedibile. Queste considerazioni per dire che, se il rischio di un primo evento trombotico e delle sue recidive è determinato solo in parte dalla predisposizione genetica, lo screening per trombofilia ereditaria sarà uno strumento utile a modificare l'atteggiamento terapeutico solo in casi particolari e solo a questi ne andrebbe riservato l'utilizzo

Tra le cause più importanti di **trombofilia ereditaria** vi ricordo:

- **Il fattore V Leiden**
- **La mutazione della Protrombina G20210A**
- **I difetti degli anticoagulanti naturali (Proteina C, proteina S e antitrombina III)**
- **Le mutazioni della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR C677T, MTHFR 1298C)**

#### **FATTORE V LEIDEN - RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA .**

Il **fattore V Leiden** è causato da una mutazione a carico del gene che codifica il fattore V della coagulazione. Tale mutazione può essere *in forma eterozigote*, comportando un rischio circa 8 volte superiore di sviluppare una trombosi venosa, o *in forma omozigote*, comportando un rischio fino a 80 volte superiore.

Il riscontro di una **resistenza alla proteina C attivata** è normalmente dovuta alla presenza del fattore V Leiden.

Se al plasma umano normale si aggiungono concentrazioni crescenti di proteina C attivata, si assiste ad un prolungamento proporzionale del tempo di coagulazione (ad esempio il tempo di tromboplastina parziale attivato, APTT), come conseguenza dell'inattivazione dei Fattori Va e VIIIa. Esistono soggetti il cui tempo di coagulazione, dopo aggiunta in vitro di proteina C attivata, non si prolunga adeguatamente. Responsabile di tale anomalia, denominata resistenza alla proteina C attivata, è nella stragrande maggioranza dei casi (più del 90%) una mutazione nel gene del Fattore V (Fattore V Leiden), che comporta una sostituzione amminoacidica nella proteina matura. Tale mutazione coinvolge uno dei siti dove il Fattore Va viene inattivato dalla proteina C attivata. Il Fattore Va mutato mantiene inalterata la propria attività procoagulante, ma resiste alla inattivazione, determinando nei soggetti portatori uno stato di ipercoagulabilità con aumentato rischio di trombosi venosa. La resistenza alla proteina C attivata, sostenuta dalla mutazione del Fattore V Leiden, rappresenta la causa più frequente di trombosi ereditaria finora identificata. Il difetto ha una prevalenza nella popolazione trombofilica del 20-60% a seconda della selezione della casistica, ed è presente nella popolazione normale con una prevalenza variabile dal 3 al 15%. Come accennato si può presentare anche allo stato omozigote e, considerata la sua alta prevalenza nella popolazione, si associa con una certa frequenza ad altre carenze congenite (antitrombina, proteina C, proteina S), o difetti acquisiti (anticorpi antifosfolipidi, iperomocisteinemia, ecc.), aumentando così il rischio di trombosi nei soggetti portatori.

## **MUTAZIONE PROTROMBINA G20210A**

La mutazione del gene della protrombina, detta anche variante protrombinica G20210A, interessa il fattore II della coagulazione; in forma eterozigote comporta un rischio di 3 volte superiore di sviluppare trombosi venosa, di 5 volte di sviluppare ictus ischemico o infarto del miocardio e di 10 volte di trombosi delle vene cerebrali.

## **I DIFETTI DEGLI ANTICOAGULANTI NATURALI**

I soggetti con carenza congenita anche di uno solo degli anticoagulanti naturali, anche se a livelli del 50% della norma, sviluppano con maggiore frequenza trombosi venose; molto rare le trombosi arteriose. I difetti congeniti di antitrombina, proteina C e proteina S sono complessivamente responsabili del 15-20% degli episodi trombotici in soggetti giovani (meno di 50 anni). A causa della incompleta penetranza dei difetti, non tutti gli individui carenti sviluppano la trombosi. La comparsa dei sintomi è correlata con l'età. La probabilità è bassa al di sotto dei 20 anni e diventa significativamente elevata al di sopra dei 50. Circa la metà dei pazienti sviluppano la trombosi spontaneamente, la restante parte in concomitanza di fattori scatenanti (gravidanza, traumi, interventi chirurgici, o uso di contraccettivi orali). Per quanto riguarda l'antitrombina, le varianti che si esprimono con un difetto di legame per l'eparina presentano, rispetto alle varianti con difetto di legame per le proteasi sieriniche, una minore incidenza di eventi trombotici. Queste osservazioni trovano riscontro nel fatto che le uniche famiglie finora descritte con membri affetti da carenza omozigote presentano un difetto di legame per l'eparina. È probabile che la carenza omozigote nelle altre varianti a maggior rischio trombotico non sia compatibile con la vita. Per quanto riguarda la proteina C e la proteina S sono state descritte anche carenze omozigoti, con livelli estremamente ridotti di attività funzionale (anche meno del 5%) e con sintomi trombotici che possono comparire in maniera drammatica subito dopo la nascita ("purpura fulminans") e avere anche decorso fatale (5)

## **MUTAZIONI MTHFR - IPEROMOCISTEINEMIA**

La mutazione della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR C677T o più raramente MTHFR 1298C), in forma omozigote, si può associare ad un aumento dei livelli di omocisteinemia, responsabile di un aumentato rischio di eventi trombotici cardiovascolari.

L'omocisteina è un prodotto del catabolismo degli amminoacidi solforati (metionina) (18). Essa è presente nel plasma sotto varie forme che possono circolare libere o legate alle proteine; raggiungono una concentrazione nel normale di 5-15  $\mu\text{mol/L}$  e vengono globalmente denominate omocisteina totale. Esistono situazioni congenite o acquisite che portano all'accumulo nel plasma di omocisteina. Fra queste la più importante è la carenza congenita di cistationina-beta-sintetasi, che allo stato omozigote può portare all'accumulo di livelli del metabolita superiori a 100  $\mu\text{mol/L}$ . Il difetto allo stato omozigote ha una prevalenza nella popolazione di circa 1:200mila-1:300mila e determina nei soggetti portatori la sindrome classica denominata omocistinuria, caratterizzata, fra l'altro, dall'insorgenza precoce di malattie cardiovascolari e tromboemboliche. Forme meno gravi di iperomocisteinemia possono essere di frequente riscontro in soggetti affetti da un difetto congenito della metilen-tetra-idro-folato-reduttasi (MTHFR), che rappresenta un'altra via metabolica dell'omocisteina. Le forme più frequenti di iperomocisteinemia acquisita sono per lo più secondarie a deficit di folati e vitamina B 12. Studi

caso-controllo hanno dimostrato come anche l'iperomocisteinemia moderata possa essere causa di insorgenza di trombosi arteriosa (ictus, infarto del miocardio e trombosi arteriose periferiche). Recentemente è stato dimostrato come l'iperomocisteinemia moderata sia associata con una certa frequenza anche all'insorgenza di trombosi venosa. La diagnosi di laboratorio dell'iperomocisteinemia è basata sulla misura della concentrazione plasmatica totale del metabolita mediante cromatografia ad alta pressione.

La presenza della mutazione di MTHFR in eterozigosi sembra essere meno rilevante e la presenza della mutazione MTHFR in presenza di normali livelli di omocisteina sembra non avere implicazioni cliniche rilevanti. La supplementazione di acido folico e vitamina B aiuta a ridurre i livelli di omocisteina; inoltre la gravidanza comporta una lieve riduzione dell'omocisteina. L'associazione di più difetti trombofilici ereditari aumenta il rischio trombotico.

## **TROMBOFILIE ACQUISITE**

Le trombofilie acquisite sono causate da patologie o altri fattori già presenti:

- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi,
- la trombocitopenia da eparina,
- l'anemia falciforme,
- le sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemie essenziali e la policitemia vera),
- tutte le forme di cancro (soprattutto se hanno metastasi)
- policitemie secondarie a disidratazione
- posizionamento di cateteri venosi
- la gravidanza in tutte le sue fasi (a partire dal terzo trimestre e poco prima del parto c'è un aumento fisiologico di rischio protrombotico).
- Obesità, sovrappeso e sindrome metabolica
- Farmaci, uso di estrogeni e
- grandi interventi chirurgici, in particolare quelli ortopedici che comportano un'immobilizzazione del paziente.
- Diabete
- Insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale
- Sindrome nefrosica
- malattia di Crohn e la colite ulcerosa
- Sindrome della classe economica. Quest'espressione si riferisce alle situazioni in cui si deve rimanere fermi per molto tempo, ad esempio in auto o sull'aereo
- fumo

### **SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una malattia autoimmune, in cui i pazienti hanno autoanticorpi alle proteine legate a fosfolipidi. Possono verificarsi trombi venosi o arteriosi. La fisiopatologia non è nota con precisione.

L'annexina A5 si può legare alle componenti fosfolipidiche di membrana per impedire che la membrana cellulare inizi l'attivazione della coagulazione. Gli autoanticorpi spiazzano l'annexina A5

e, quindi, determinano modificazioni in senso procoagulante sulla superficie delle cellule endoteliali che può provocare trombosi arteriosa o venosa.

Sulla base della coagulazione in vitro paradossalmente possono risultare allungati perché gli anticorpi alle proteine legate a fosfolipidi interferiscono con l'assemblaggio e l'attivazione dei fattori della coagulazione sulle componenti fosfolipidiche di norma aggiunte al plasma del paziente per avviare il test. L'anticoagulante lupico è un autoanticorpo che si lega ai complessi della proteina legata a fosfolipide. Inizialmente è stato riscontrato in pazienti con lupus eritematoso sistemico, ma questi di fatto rappresentano solo una minoranza delle persone con questo tipo di anticorpo.

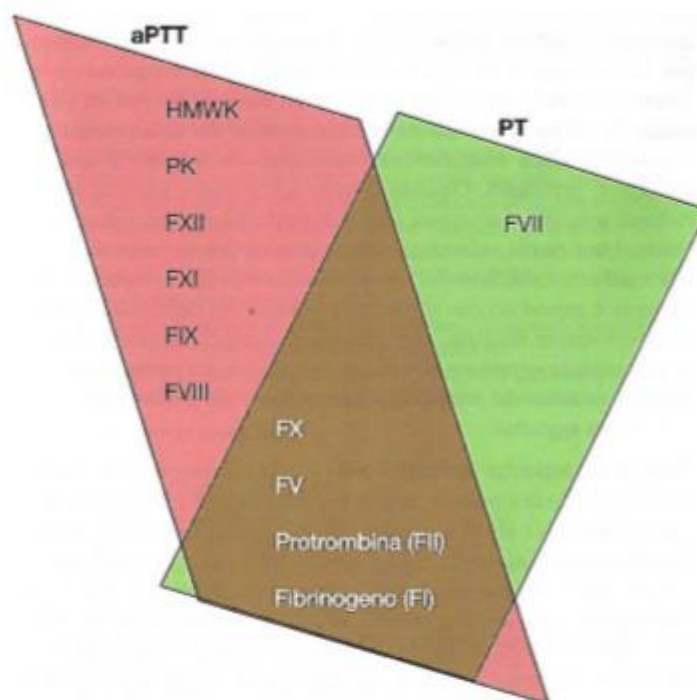
La diagnosi si basa su alterazioni di laboratorio (presenza di anticorpi anti-cardiolipina, anticoagulante lupico, anti- $\beta$ 2-glicoproteina I o altri antifosfolipidi) e manifestazioni cliniche (patologie della gravidanza, trombosi venosa o arteriosa).

L'anticoagulante viene utilizzato per la prevenzione e il trattamento.

## ESAMI DI LABORATORIO

L'inappropriatezza nella richiesta di esami di laboratorio in caso di sospetta trombofilia è largamente diffusa. In questa sessione si propone un iter diagnostico con gli esami di laboratorio che, solo se integrati con l'anamnesi e l'esame clinico, raggiunge la piena appropriatezza prescrittiva.

Nessun test fornisce una valutazione globale dell'emostasi. I test più comunemente usati sono la determinazione del PT e di aPTT ed il conteggio delle piastrine. Nella figura si evidenziano i fattori della coagulazione esplorati dai primi due test.



**Figura 78-6** Fattori della coagulazione valutabili con il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (*in rosso*), con il tempo di protrombina (PT) (*in verde*), o con entrambi. F, fattore; HMWK, chinogeno ad alto peso molecolare; PK, precallioireina.

Nonostante alcuni dei difetti sopra menzionati siano di frequente riscontro nella popolazione generale, lo screening di laboratorio per la trombofilia venosa non viene di norma eseguito nel soggetto sano anche nei casi in cui egli sarà esposto a manovre o interventi potenzialmente a rischio trombotico.

Pertanto, l'indagine di laboratorio deve essere ristretta a quei soggetti che hanno avuto uno o più episodi trombotici in età giovanile (meno di 50 anni), in particolare (ma non esclusivamente) se spontanei. La positività della storia familiare può essere considerata, ma non deve costituire elemento essenziale per avviare il soggetto allo screening.

### **QUALI SOGGETTI AVVIARE ALLO SCREENING (6-7-8-9-10)**

1) lo screening è indicato nei soggetti:

- affetti da TEV
  - età giovanile (<45 anni)
  - TEV idiopatica
  - TEV dopo stimoli di entità trascurabile
  - TEV in assenza di neoplasia
  - trombosi venose in sedi non usuali
  - storia familiare positiva per TEV
  - associazione di trombosi con perdita fetale
  - necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
  - porpora fulminante neonatale.
  - In soggetti di età inferiore a 55 anni con pregresso ictus e TIA secondario alla presenza di forame ovale pervio
- asintomatici
  - consanguinei di soggetti con alterazioni trombofiliche .
  - consanguinei di soggetti con eventi trombotici in età giovanile
- Donne con pregressa patologia della gravidanza
  - Aborti ricorrenti
  - Morte endouterina fetale (MEF)
  - Pre-eclampsia
  - HELLP Syndrome
  - Abruptio placentae
  - Ritardo di crescita fetale

2) **non c'è accordo** per lo screening in :

- donne asintomatiche, con anamnesi familiare negativa, prima dell'inizio di terapia estroprogestinica.

### **QUANDO ESEGUIRE GLI ESAMI:**

- **eseguire** lo screening a distanza di almeno 3 mesi dall'evento acuto
- **eseguire** lo screening dopo la sospensione (da almeno 20 giorni) del trattamento anticoagulante o estroprogestinico.
- **non eseguire**

- durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso
- durante la terapia anticoagulante (eparina, TAO)
- durante malattie intercorrenti acute che possono influenzare i risultati
- durante trattamento estro-progestinico
- durante la gravidanza
- in caso di epatopatie gravi

**Eccezione** : possono essere richiesti anche nella fase acuta ed in corso di terapia (anticoagulante o estroprogestinica):

- tests per ricerca di una mutazione genetica
- anticorpi (anticardiolipina ed anti beta2 glicoproteinal)

Il LAC può essere richiesto durante terapia estroprogestinica ma non durante terapia anticoagulante.

#### **QUALI TESTS:**

In base al riscontro anamnestico la richiesta degli esami varia se è presente o meno una storia familiare e/o personale positiva per eventi tromboembolici.

#### **Anamnesi NEGATIVA per eventi tromboembolici**

1. Emocromo
2. PT tempo di protrombina
3. APTT tempo di tromboplastina attivata
4. Antitrombina III
5. Fibrinogeno
6. LAC Lupus anti coagulant
7. Anticorpi anticardiolipina IgG e IgM
8. Anticorpi anti beta2 glicoproteina I
9. Omocisteina

#### **Anamnesi POSITIVA per eventi tromboembolici**

1. Emocromo
2. PT tempo di protrombina
3. aPTT, tempo di tromboplastina attivata
4. Antitrombina III,
5. Fibrinogeno,
6. LAC Lupus anti coagulant
7. Proteina C
8. Proteina S

9. Omocisteina,
10. Anticorpi anticardiolipina igG ed IgM
11. anticorpi antiBeta2 Glicoproteina I,
12. Mutazione FII G20210A
13. Mutazione FV Leiden,
14. dosaggio FVIII

## RACCOMANDAZIONI

Per lo screening del paziente trombofilico valgono le seguenti raccomandazioni.

- L'indagine di laboratorio si esegue solo sui soggetti che hanno avuto almeno un episodio di trombosi, con o senza familiarità.
- L'età dei soggetti da avviare allo screening è generalmente inferiore ai 50 anni.
- Prima dello screening bisogna escludere eventuali cause che possano spiegare la trombosi (es. neoplasie).
- Eseguire lo screening secondo i test consigliati per la trombofilia venosa e arteriosa.
- L'indagine di laboratorio deve essere eseguita lontano dall'episodio acuto (1-2 mesi) e in assenza di anticoagulanti orali e/o eparina.
- I riscontri diagnostici positivi debbono essere confermati in una occasione successiva e dopo aver escluso eventuali cause acquisite di carenza (ad es. epatopatia).
- Estendere sempre l'indagine ai familiari del paziente anche se ancora asintomatici.
- I portatori del difetto debbono essere adeguatamente informati circa i rischi che la loro condizione comporta e come comportarsi in occasione di esposizione ad eventi scatenanti (chirurgia, gravidanza, contraccettivi orali, immobilizzazioni, ecc.).

# BIBLIOGRAFIA

1. Harrison – Principi di medicina interna 19° edizione gennaio 2017. Vol. 1 pag1005 e seg.
2. S. Testa, G. Antonucci, E. Intra, G. Martini, S. Pedrini, A. Alatri, R. Bader, F. Manzato Gli screening per trombofilia. Riv Med Lab - JLM, Vol. 5, N. 2, 2004
3. V.Ferraù, E.Ferro, C.Barone, R.Civa, P.Vicchio, I.Loddo, M.Sturiale, M.A.La Rosa Screening trombofilico: aspetti clinici e genetici. Rivista Italiana di Genetica e Immunologia Pediatrica Anno III numero 1 - gennaio 2010.
4. P.M.Mannucci Trombofilie congenite ed acquisite
5. A. Tripodi :inee guida per lo screening dei pazienti trombofilici. Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi", Istituto di Medicina Interna, Università e IRCCS - Ospedale Maggiore, Milano
6. M. Contessini. Contributi dal laboratorio. Dipartimento di Patologia Clinica UOC laboratori analisi ASL 2 Savonese.
7. PDTA relativo a Disordini ereditari trombofilici. Regione Sicilia. Assessorato regionale alla Sanità. Gazzetta Ufficiale Regione siciliana 25 settembre 2015 n. 39, S.O. n. 34
8. Raccomandazioni per la ricerca delle alterazioni trombofiliche. BUR Regione Regine Emilia Romagna Gennaio 2011
9. Definizione dell’appropriatezza prescrittiva dei test genetici. Agenzia Regionale per i servizi sanitari, Regione Piemonte 2010
10. MacCallum P et al. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. BMJ 2014; 349: