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.
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 di proteina C.
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