

TROMBOFILIA DEFINIZIONE E RISCHIO TROMBOEMBOLICO VENOSO

Maria Ferrini

o Emostasi

icina Interna ad indirizzo Angiologico e Coagulativo

da Ospedaliero-Universitaria di Parma




PAROLE CHIAVE

tromboembolismo venoso

trombofilia

contraccezione ormonale

DOMANDE

- quanto la trombofilia aumenta il rischio di tromboembolismo venoso?
 - il rischio è diverso per le varie condizioni trombofiliche?
 - esiste e in quale entità un sinergismo tra trombofilia e contraccezione ormonale nel determinare lo sviluppo della malattia tromboembolica?
- 

prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva Istituto Superiore di Sanità e CeVEAS

Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP

la più rilevante è la trombosi venosa

nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro

stimabile complessivamente attorno a 4-7 casi l'anno ogni
10.000 donne

1-2 dei quali sono attribuibili alla pillola EP

Cc 2008

**Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso
di estroprogestinici in età riproduttiva”
Istituto Superiore di Sanità e CeVEAS**

La contraccezione EP produce anche un aumento
molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa
stimabile tra 0,06 e 0,4 casi-anno ogni 10.000 donne
rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000
donne in età fertile

TAKE HOME MESSAGE

incremento assoluto di rischio di trombosi arteriosa
attribuibile alla assunzione di EP molto basso
e si concentra essenzialmente tra le donne portatrici di
altri fattori di rischio associati

- fumo
 - ipertensione arteriosa
- 

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

patologia multifattoriale

«potenziale trombotico»

fattori acquisiti

fattori ereditari

evento clinico “trombosi”

si manifesta solo quando l'insieme di questi fattori
supera una determinata soglia

TROMBOFILIA

gruppo eterogeneo di condizioni congenite e acquisite

tendenza a sviluppare

trombosi venose

più raramente arteriose

disordini della coagulazione che possono determinare
uno stato protrombotico

FATTORI DI RISCHIO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

ACQUISITI

Età

Allettamento per cause mediche

Traumi/fratture con immobilizzazione

Chirurgia maggiore /ortopedica

Neoplasie

Contraccettivi orali

Malattie mieloproliferative

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Collagenopatie

Obesità

Sindrome da anticorpi Antifosfolipidi

CONGENITI

Deficit di antitrombina

Deficit proteina C

Deficit proteina S

Mutazione FV Leiden

Mutazione Protrombina G 20210A

MECCANISMO MISTO O SCONOSCIUTO:

Livelli elevati di FVIII, FIX,FXI

iperomocisteinemia

TABELLA 4.2 Stati di ipercoagulabilità

PRIMARIA (GENETICA)

Comuni

Mutazione del fattore V (mutazione G1691A; fattore V di Leiden)
Mutazione della protrombina (variante G20210A)
5,10-metilenetetraidrofolato riduttasi (mutazione C677T in omozigosi)
Incremento dei livelli dei fattori VIII, IX, XI o del fibrinogeno

Rari

Deficit di antitrombina III
Deficit di proteina C
Deficit di proteina S

Molto rari

Difetti nella fibrinolisi
Omocistinuria omozigote (carenza di cistatione β -sintetasi)

SECONDARIA (ACQUISITA)

Alto rischio di trombosi

Prolungato allettamento o immobilizzazione
Infarto miocardico
Fibrillazione atriale
Danni tissutali (interventi chirurgici, fratture, ustioni)
Cancro
Protesi valvolari cardiache
Coagulazione intravascolare disseminata
Trombocitopenia indotta da eparina
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Minore rischio di trombosi

Miocardiopatia
Sindrome nefrosica
Stati iperestrogenici (gravidanza e postpartum)
Uso di contraccettivi orali
Anemia falciforme
Fumo

DEFICIT AT, PROTEINA C E S carattere ereditario familiare sostanze ad azione anticoagulante endogene

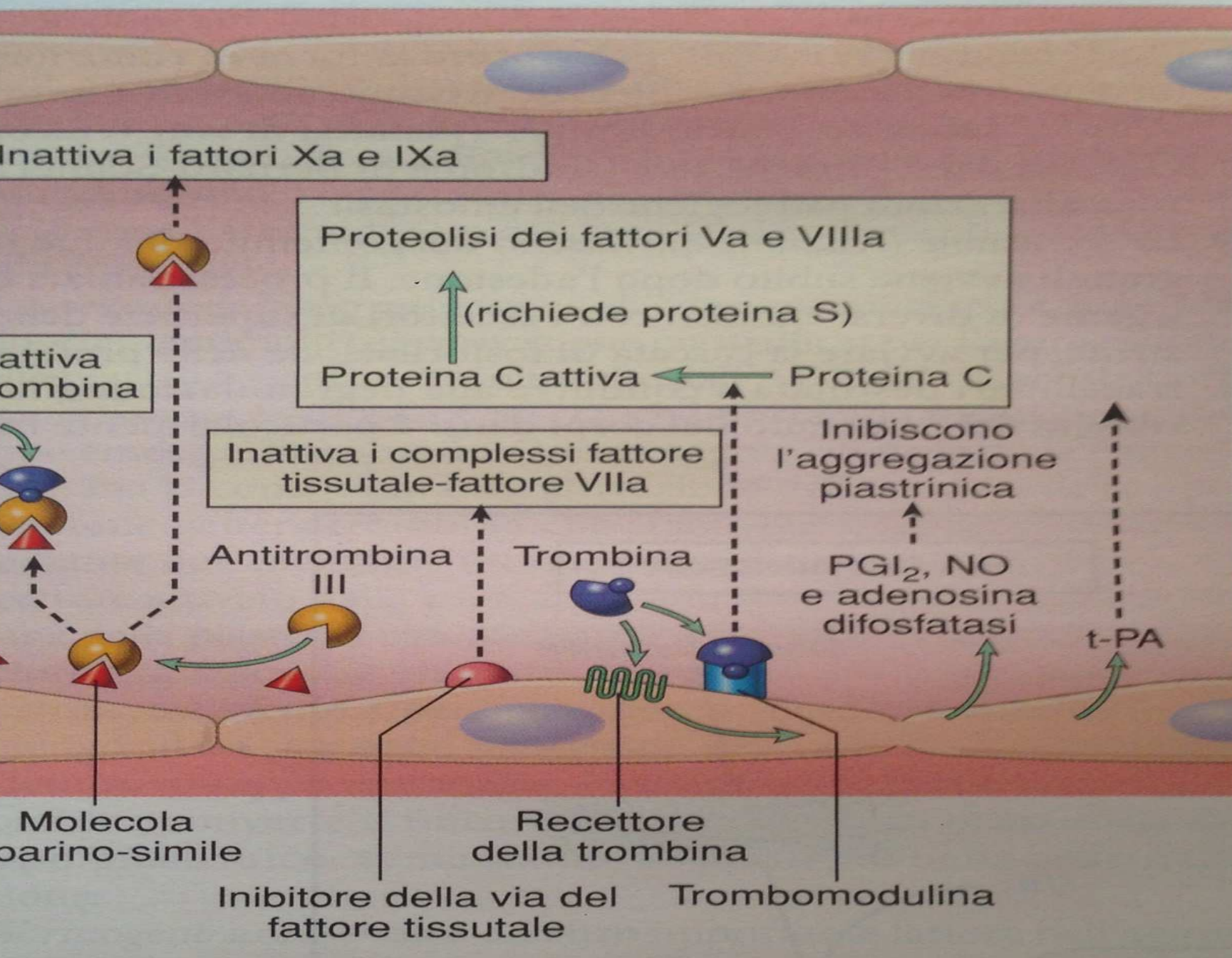
prevalenza nella popolazione generale bassa <0.5%

alta penetranza clinica

elevato rischio di TE venoso 10 volte maggiore rispetto ai soggetti non portatori del difetto

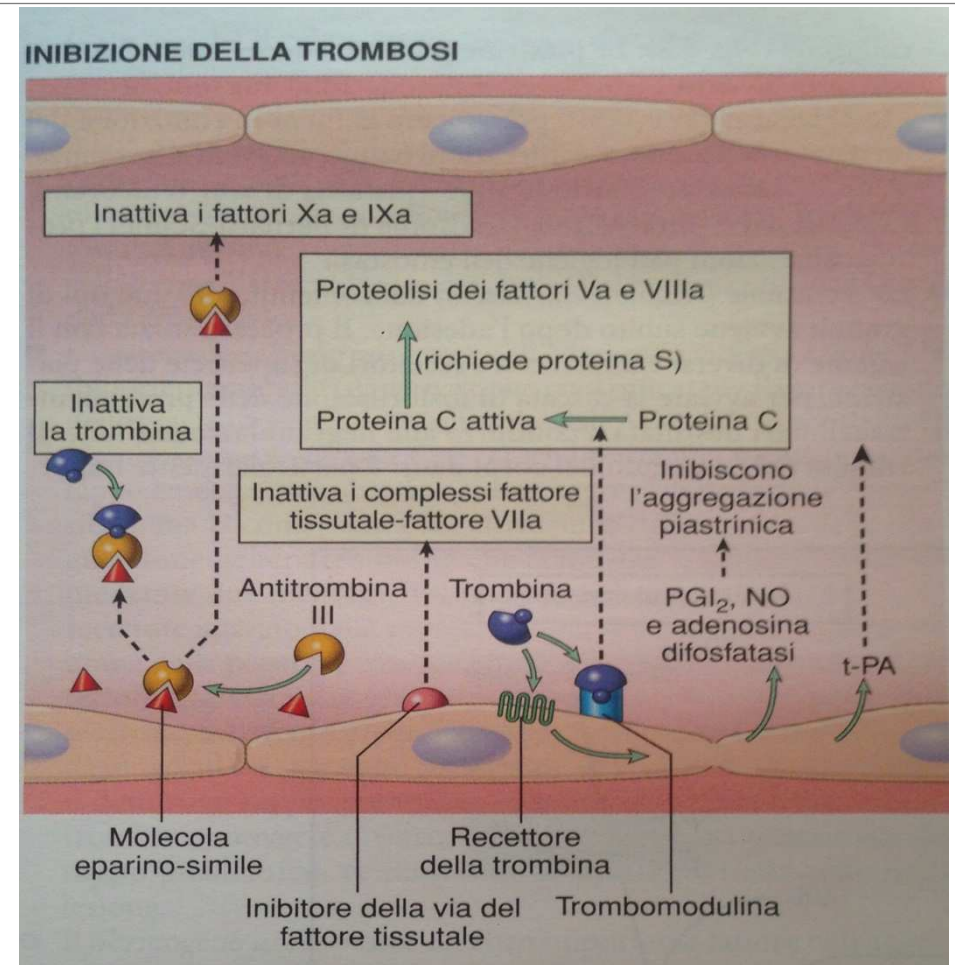
l'insieme dei questi difetti rende conto di circa il 10% dei casi di TE venoso.

MECCANISMI DI REGOLAZIONE DELLA TROMBOSI



ANTITROMBINA

principale inibitore attività:
trombina
proteasi sieriche tra cui i fattori
IIa, Xa, XIa, XIIa
attivata dal legame di
molecole eparino-simili sulle
cellule endoteliali. Da qui l'utilità
clinica di somministrare eparina
per prevenire le trombosi

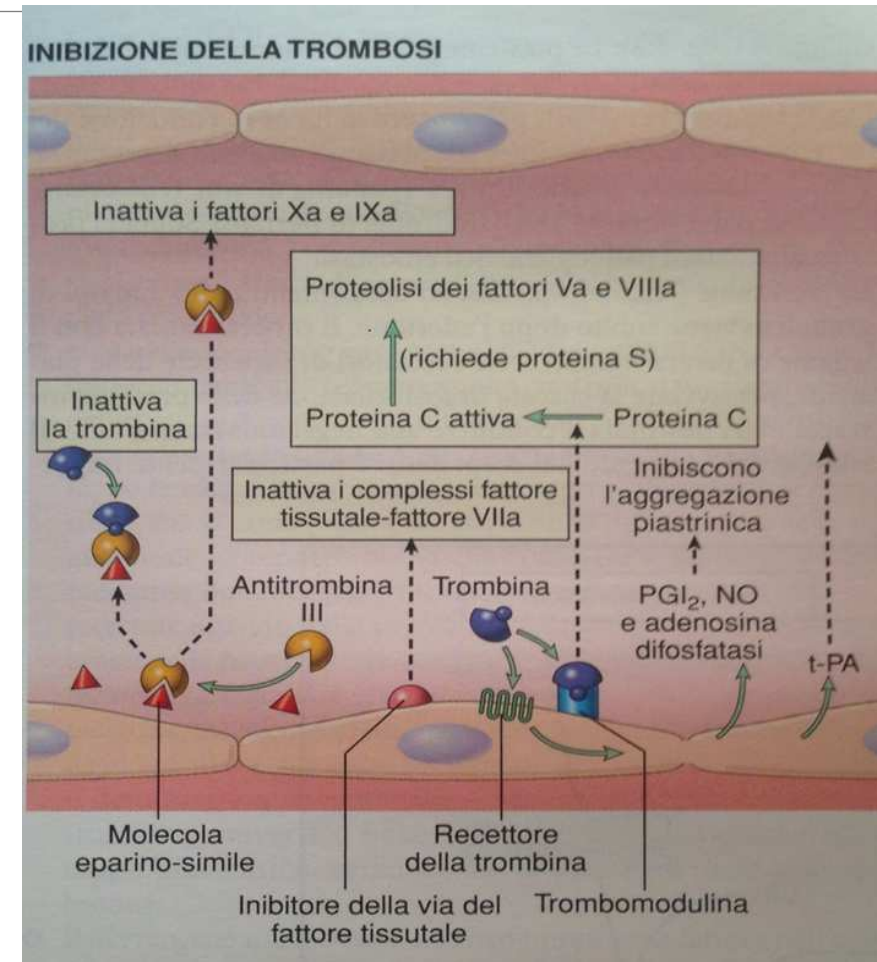


circola nel plasma in forma inattiva
convertita in APC (forma attiva)
quando la trombina forma un
complesso con la trombomodulina
in presenza della trombomodulina,
la velocità di attivazione aumenta di
molte migliaia di volte, inoltre, la
trombina legata alla trombomodulina
non ha attività procoagulante.

PROTEINA C vitamina K dipendente

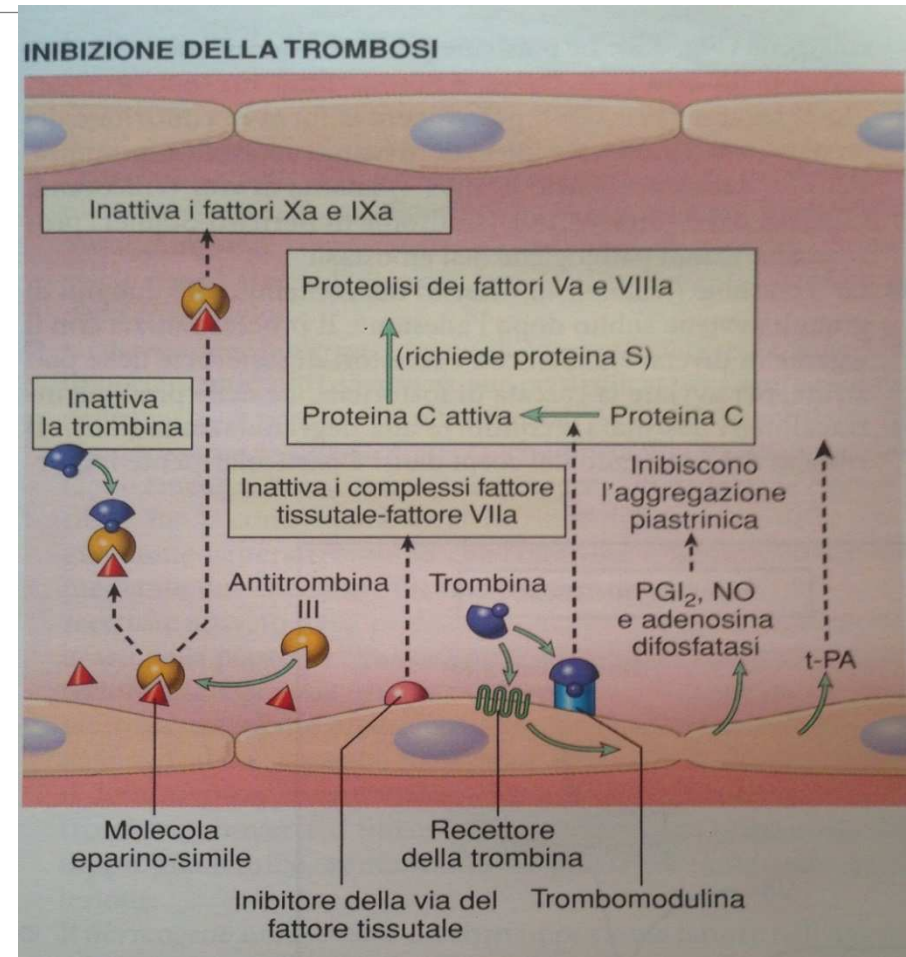
Proteina C è convertita in APC dal complesso trombina trombomodulina che aumenta velocità di attivazione di molte migliaia di volte

Trombina legata alla trombomodulina non ha attività procoagulante



PROTEINA S VITAMINA K DIPENDENTE COFATTORE PCA

lega alle cellule endoteliali e
strine agendo come cofattore
l'inattivazione del fattore Va e
a
teina S circola in forma legata
ttiva per il 40%
orma libera attiva per il restante
%.



FATTORE V LEIDEN

mutazione a carico di un singolo nucleotide del fattore V

3% della popolazione di razza caucasica

la mutazione provoca la sostituzione con una base di glutammina della normale arginina in posizione 506

fattore V resistente alla degradazione da parte della proteina C attivata

perdita di un importante meccanismo controregolatore

Il rischio di TEV aumenta di 6-8 volte

FATTORE V LEIDEN

La condizione di eterozigosi per questa mutazione,

generalmente nota come “Fattore V Leiden” o “resistenza alla proteina C attivata” in quanto il fattore V mutato (fattore di Leiden) non viene inattivato in maniera variabile a seconda della forma etero o omozigote dalla proteina C attivata (quindi si determina un valore più basso di resistenza alla proteina C attivata), è presente nel 3% circa della popolazione caucasica, e comporta un aumento del rischio di TEV di 6-8 volte

MUTAZIONE G20210A DELLA PROTROMBINA

eccesso di funzione della protrombina con aumento dei livelli plasmatici

polimorfismo G20210A del gene della protrombina abbastanza frequente 1-2% della popolazione

nei pazienti con un primo episodio di TEV, contro solo il 2% nella popolazione generale

modesto aumento del rischio di TEV: 2-4 volte

concausa con

il fattore V Leiden di circa il 40-50% dei casi di TEV

TAKE HOME MESSAGE

non tutti i difetti trombofilici sono uguali

DEFICIT ANTICOAGULANTI NATURALI

PROTEINA C E S, AT

EFFETTO PROTROMBOTICO

Perdita della funzione inibitoria

Difetti gravi ma molto rari

Storia familiare positiva per
TEV

FATTORE V LEIDEN

MUTAZIONE PT 20210A

EFFETTO PROTROMBOTICO

- Aumento della funzione
- Bassa penetranza clinica
- Più diffuso

RISCHIO ASSOLUTO DI TEV NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE 18-40 ANNI

1-2 casi per 10.000 persone-anno per eventi idiopatici

incidenza globale TEV 4-7 casi per 10.000 persone-anno
comprendendo anche i casi legati alla gravidanza e a chirurgia/trauma

eventi idiopatici sono quelli di maggior interesse per la salute della donna in
relazione all'uso di contraccettione ormonale

RISCHIO ASSOLUTO DI TEV IN PRESENZA DI CONDIZIONI TROMBOFILICHE

Fattore V Leiden 7 casi/10.000 donne/anno

Mutazione G20210A del gene protrombina 4 casi/10.000
donne/anno

Deficit proteina C 30 casi/10.000 donne/anno

Deficit proteina S 70 casi/10.000 donne/anno

Deficit antitrombina 50 casi/10.000 donne/anno

DIFETTI COMBINATI 84 CASI/10.000 DONNE/ANNO

Rischio TEV in età fertile	n/10000 donne/anno
Rischio base	1
EP	4
FVL	7
mut.G20210A protrombina	4
EP + FVL	30
EP + mut.G20210A protrombina	16

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

Lupus Anticoagulant, Anticorpi Anticardiolipina Anticorpi Anti-beta2 GPI


fenomeni tromboembolici sia arteriosi che venosi

patologie riproduttive come l'abortività ricorrente

può associarsi ad altre patologie autoimmuni come il LES ma che può anche essere isolata.

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APLA)

in vivo gli anticorpi producono uno stato di ipercoagulabilità

- ❑ provocando un danno endoteliale
 - ❑ attivando direttamente piastrine e complemento
 - ❑ interagendo con i domini catalitici di determinati fattori della coagulazione
- 

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

- APA sono una famiglia di autoanticorpi che riconoscono varie combinazioni di fosfolipidi e di proteine leganti i fosfolipidi.
- La definizione di sindrome è stata coniata per denotare l'associazione clinica tra la presenza di questi anticorpi e una sindrome da ipercoagulabilità.
- Caratterizzata da complicanze ostetriche e/o TEV e/o TA con incidenza di complicanze trombotiche stimata in circa 2.5% pz/anno
- Il TEV è la manifestazione più comune della Sn → dal 29 al 55% dei pz durante un periodo di follow-up di 6 aa, inoltre la metà dei pz presenta embolia polmonare
- Le trombosi arteriose (TA) sono meno comuni: ischemia cerebrale 50%, ischemia coronarica 23%

INTERAZIONE PLA E CONTRACCETTIVI ORMONALI (CO)

Pochi dati sul reale rischio trombotico in soggetti asintomatici nei quali la positività per APLA è un riscontro occasionale

IPEROMOCISTEINEMIA

CONGENITA difetti negli enzimi che controllano il metabolismo di questa sostanza

ACQUISITA per deficit dei substrati (folati) necessari per il suo smaltimento

EFFETTO PROTROMBOTICO legami solfo-esterici tra i metaboliti dell'omocisteina e una serie di proteine tra cui il fibrinogeno.

elevati livelli di omocisteina possono contribuire allo sviluppo delle trombosi

IPEROMOCISTEINEMIA

LIVELLI DI OMOCISTEINA MARCATAMENTE ELEVATI POSSONO DERIVARE

deficit congenito di cistatione Beta sintetasi

molto più spesso nella razza caucasica

LIEVE IPEROMOCISTEINEMIA dovuta ad una variante dell'enzima 5,10-metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR)

La somministrazione di acido folico-vit b12 consente di ridurre le concentrazioni di omocisteina plasmatica.



IPEROMOCISTEINEMIA

patologie cardiovascolari e TEV

studi di intervento non hanno dimostrato che:

1.abbassando i livelli di omocisteina si riduce l'incidenza di patologia cardiovascolare

hanno dimostrato

1.il contributo al rischio di TEV determinato anche dalla presenza di altri fattori di rischio, come ad esempio livelli elevati di fattore VIII

TAKE HOME MESSAGE INAPPROPIATA E DA EVITARE

la ricerca delle mutazioni del gene della
Metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) il principale ma non
unico enzima del catabolismo dell'omocisteina
forma omozigote /eterozigote

Non hanno significato clinico se non si accompagnano a
iperomocisteinemia



COMANDAZIONI PER LA RICERCA DELLE ALTERAZIONI TROMBOFILICHE DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI RER

ALTERAZIONI TROMBOFILICHE DA RICERCARE

difetto di antitrombina

difetto di proteina C

difetto di proteina S

mutazione Fattore V Leiden

mutazione G20210A della protrombina

Lupus Anticoagulant (LAC) e anticorpi antifosfolipidi

EVENTUALI APPROFONDIMENTI SU INDICAZIONE DA PARTE DEI CENTRI SPECIALISTICI

eromocisteinemia

umento Fattore VIII

Disfibrinogenemia

QUALI METODI UTILIZZARE

Antitrombina : metodi funzionali che misurano l'attività inibitoria esercitata nei riguardi della trombina o del Fattore Xa in presenza di eparina

Proteina C : metodi funzionali cromogenici. In caso di esito normale, ma in soggetti con importante storia personale e/o familiare di tromboembolia venosa si consiglia di eseguire anche il dosaggio funzionale utilizzando un metodo coagulativo

Proteina S : metodi funzionali coagulativi o metodi immunologici per la misurazione della frazione libera

RACCOMANDAZIONI

In caso di identificazione di ridotto livello di antitrombina, proteina C o proteina S il test deve essere ripetuto a distanza (1-2 mesi) per conferma

escludere situazioni nelle quali i livelli degli inibitori fisiologici possono risultare ridotti (es. epatopatia, terapia con anticoagulati orali o eparina, assunzione di estroprogestinici, gravidanza)

diagnosi di eredofamiliarità del difetto è indispensabile identificare lo stesso difetto in almeno un altro consanguineo.

RACCOMANDAZIONI

Mutazione Fattore V Leiden : analisi genetica direttamente nella fase di screening o utilizzare come test preliminare test di resistenza alla proteina C attivata l'identificazione di un soggetto resistente deve essere seguita dal test genetico per conferma

Mutazione G20210A della protrombina : analisi genetica si esegue direttamente nella fase di screening

LUPUS ANTICOAGULANT

test di screening: prolungamento di almeno un test della coagulazione fosfolipide-dipendente

Test di miscela : conferma presenza nel plasma di un inibitore della coagulazione per la persistenza dell'allungamento del tempo della coagulazione in una miscela di plasma del paziente con plasma normale

Test di conferma: conferma che l'attività inibitoria è diretta contro i fosfolipidi e non contro i fattori della cascata coagulativa

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Anticorpi anticardiolipina IgG IgM

Anticorpi anti β 2 Glicoproteina I (IgG ed IgM)

metodi immunologici

In caso di positività i test devono essere ripetuti a distanza di almeno 12 settimane per confermare la diagnosi

QUANDO ESEGUIRE I TEST

VANNO DI NORMA ESEGUITI:

ante la fase acuta di un evento trombotico venoso/arterioso

ante le terapie anticoagulanti

ante il trattamento con progestinico (il trattamento deve essere sospeso per almeno un mese prima di eseguire i test)

in corso di gravidanza (i test vanno eseguiti dopo almeno 2 mesi dal parto)

VANNO DI NORMA ESEGUITI:

A distanza di almeno 3 mesi dall'evento trombotico acuto

Dopo definitiva o temporanea sospensione di trattamenti anticoagulanti (da almeno 30 giorni per l'anticoagulazione orale e da almeno 48 ore per il trattamento con eparina;

l'indagine può invece essere eseguita in corso di terapia antiaggregante

RICERCA MUTAZIONE FATTORE V E II IN QUALSIASI MOMENTO

SOGGETTI SINTOMATICI

- TEV idiopatico o dopo stimoli di modesta entità
- TEV e dimostrata familiarità per tromboembolia venosa
- più episodi di trombosi venose superficiali su vena sana
- trombosi venose in sedi non usuali in questi casi si suggerisce anche di escludere le condizioni ematologiche congenite o acquisite che possono avere un ruolo causale/favorente
- necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali

DONNE CON PREGRESSA PATOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

- Aborti ricorrenti
- Morte endouterina fetale (MEF)
- Pre-eclampsia
- HELLP Syndrome
- Abruptio placentae
- Ritardo di crescita fetale

SOGGETTI ASINTOMATICI

prima dell'esposizione a situazioni a rischio trombotico (terapia ormonale/gravidanza)

- Familiare di 1° grado di un soggetto portatore di alterazione trombofilica congenita accertata

- Storia familiare chiaramente positiva per tromboembolia venosa

ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA' (OMS)

precisa controindicazione all'uso di qualunque contraccettivo combinato, sia per via orale, sia per via transdermica sia come anello vaginale tanto nelle donne con anamnesi personale di TEV quanto in quelle con trombofilia, senza porre distinzione fra le diverse condizioni trombofiliche . Per queste categorie di donne l'unica forma di contraccezione ormonale indicata è quella con i soli progestinici