

# Medicina Interna – Tormene

## Trombofilia – Definizione -

La **trombofilia** (chiamata a volte **ipercoagulabilità** o **stato protrombotico**) è un'anomalia della coagulazione del sangue che aumenta il rischio di trombosi. Questo tipo di anomalia può essere riscontrato in circa il 50% delle persone che hanno avuto un episodio di trombosi (come la trombosi venosa profonda nelle gambe) non provocato da altre cause. Una parte significativa della popolazione è affetta da questa anomalia diagnosticabile, ma la maggior parte di questi sviluppa la trombosi solo in presenza di altri fattori di rischio.

Non esiste un trattamento specifico per la maggior parte dei trombofilici ma il verificarsi di episodi ricorrenti di trombosi può essere un'indicazione per prescrivere una terapia anticoagulante di lungo termine. La forma principale di trombofilia, la deficienza di antitrombina, fu identificata nel 1965 mentre le anomalie più comuni (incluso il fattore V di Leiden) furono descritte negli anni novanta.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA TROMBOFILIA

- Storia familiare di tromboembolismo venoso che coinvolge maschi e femmine
- Tromboembolia venosa spontanea o correlata al periodo di rischio in giovane età (<45 anni)
- Tromboembolia venosa ricorrente
- Trombosi in sede insolita (seni cerebrali, mesenterica, portale)
- Perdita fetale ricorrente, preeclampsia, sindrome HELLP
- Necrosi cutanea indotta da antagonisti della vitamina K
- Purpura fulmineans neonatale (Il termine purpura fulminans (PF), in italiano 'porpora fulminante', indica un raro disordine del sistema emostatico che è contraddistinto da un'elevata morbilità e mortalità. La patologia è **essenzialmente dovuta alla carenza o disfunzione della proteina C**, un anticoagulante naturale, ed è caratterizzata da tipiche lesioni cutanee che evolvono rapidamente in necrosi, accompagnate da una severa coagulopatia sistemica e da un'insufficienza multi-organo.)
- Resistenza all'eparina

## Cause di Trombofilia

La trombofilia può essere congenita o acquisita. La trombofilia congenita si riferisce a quella presente fin dalla nascita (usualmente ereditaria, nel cui caso si parla di "trombofilia ereditaria") che aumenta la tendenza a sviluppare trombosi. Si parla di trombofilia acquisita nel caso in cui si manifesta nel corso della vita.

### Trombofilia congenita

I tipi più comuni di trombofilia congenita sono quelli che insorgono come risultato della sovrattività dei fattori di coagulazione. Sono relativamente poco gravi e quindi sono classificati come difetti di "tipo II".<sup>[1]</sup> I più comuni sono il fattore V di Leiden (una mutazione del gene F5 alla posizione 1691) e una mutazione nel gene della protrombina (alla posizione 20210 del gene nella 5' UTR).

### Fattore V Leiden cos'è:

Il fattore V di Leiden è una variante genetica autosomica dominante, condizione che si esprime con penetranza incompleta, e porta ad un fattore V che non può essere facilmente degradato dalla proteina C attivata. Il gene che codifica per la proteina è *F5*.

L'eccesso di coagulazione provocato da questa alterazione è quasi totalmente ristretto alle vene, dove si può manifestare con una trombosi venosa profonda. Il trombo venoso, se si frammenta, può embolizzare: i frammenti del coagulo possono, cioè, viaggiare nel sangue fino alla parte destra del cuore ed arrivare ai polmoni, dove possono incunearsi nei vasi polmonari e causare un'embolia polmonare. Le donne che hanno questa anomalia hanno anche un maggior rischio di aborto e di morte fetale. Al contrario, è molto raro che questa variante possa provocare trombi arteriosi e, di conseguenza, ictus o infarti cardiaci; è più comune, invece, l'attacco ischemico transitorio. I rischi esposti sono maggiori per chi ha entrambi gli alleli mutati (omozigote) rispetto a chi ne ha solo uno. In più, poiché questa alterazione si manifesta con una dominanza incompleta, soggetti con la stessa variazione possono manifestare gradi diversi di rischio.

Le rare forme di trombofilia congenita sono solitamente causate da una deficienza di anticoagulanti. Esse sono classificate come "tipo I" e sono più gravi in quanto sono causa più frequente di trombosi.<sup>[11]</sup> Le principali sono il deficit di antitrombina III, il deficit di proteina C e il deficit di proteina S.<sup>[12][13]</sup>

Il gruppo sanguigno determina un diverso rischio di trombosi. Gli individui con il sangue diverso dal gruppo 0 hanno un rischio relativo da due a quattro volte superiore. Gli individui con sangue del gruppo 0 hanno un livello più basso del fattore di von Willebrand e del fattore VIII che conferisce una protezione dalla trombosi.<sup>[6]</sup>

### Trombofilia acquisita

Vi sono numerose condizioni acquisite che possono aumentare il rischio di trombosi.

La trombocitopenia indotta da eparina (TIE) è causata da una reazione del sistema immunitario contro il farmaco anticoagulante eparina (o suoi derivati).<sup>[12]</sup> Poiché è associata a una conta delle piastrine bassa, la TIE è fortemente associata col rischio di trombosi venosa e arteriosa.<sup>[15]</sup> L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una rara condizione causata da un'alterazione acquisita del gene PIGA che gioca un ruolo nella protezione delle cellule sanguigne dal sistema complementare. L'EPN aumenta il rischio della trombosi venosa ma è associata anche con l'anemia emolitica (anemia risultante dalla distruzione dei globuli rossi).<sup>[16]</sup> Sia la TIE sia l'EPN richiedono un trattamento specifico.<sup>[15][16]</sup>

Il cancro, in particolare in caso di metastasi, costituisce un fattore di rischio per la trombosi.<sup>[13][18]</sup> Sono stati proposti numerosi meccanismi di azione come l'attivazione del sistema di coagulazione da parte delle cellule cancerose o la secrezione di sostanze coagulanti. Inoltre, alcuni trattamenti anticancro (come l'uso del catetere venoso centrale per la chemioterapia) possono aumentare ulteriormente il rischio di trombosi.<sup>[19]</sup>

La gravidanza è associata con un rischio aumentato di trombosi. Probabilmente deriva da un aumento fisiologico della coagulabilità in gravidanza che protegge dalle emorragie postparto.<sup>[22]</sup>

L'ormone femminile estrogeno, quando usato combinato nella pillola anticoncezionale e nella terapia ormonale sostitutiva nella menopausa, è stato associato con un aumento di rischio di trombosi venosa da due a sei volte. Il rischio dipende dal tipo di ormone utilizzato, dalla dose di estrogeno e dalla presenza di altri fattori trombofilici.<sup>[23]</sup> La causa è stata attribuita a vari meccanismi, come la deficienza di proteina S e del tissue factor pathway inhibitor.<sup>[24]</sup>

L'obesità è stata considerata a lungo come un fattore di rischio per la trombosi venosa. Secondo numerosi studi, il rischio raddoppia, particolarmente in combinazione con l'uso di contraccettivi orali o

successivamente agli interventi chirurgici. Nei soggetti obesi, sono state descritte varie anomalie nella coagulazione. Il plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), un inibitore della fibrinolisi, è presente con alti livelli nelle persone obese. I soggetti obesi presentano un grande numero di microvescicole circolanti (frammenti di cellule danneggiate) che comporta problemi a livelli del tessuto. Può aumentare l'aggregazione delle piastrine e vi sono alti livelli di proteine della coagulazione come il fattore di von Willebrand, il fibrinogeno, il fattore VII e il fattore VIII. L'obesità può anche accrescere il rischio che si ripetano gli episodi di trombosi.

---

### Trombosi Venosa Profonda (TVP)

È l'ostruzione completa o parziale di una o più vene profonde degli arti e/o dell'addome o del bacino. Si può anche sviluppare nelle vene profonde degli arti superiori (4-13% dei casi di trombosi venosa profonda).

### Embolia Polmonare (EP)

È l'occlusione di arterie polmonari da parte di trombi che hanno origine altrove, generalmente nei grandi tronchi venosi delle gambe o della pelvi.<sup>1</sup>

Il tromboembolismo venoso (TEV) è un **disturbo cardiovascolare molto comune** e colpisce 131 persone ogni 100.000 ogni anno.<sup>2</sup> Se non trattata, la trombosi venosa tende a ripresentarsi (cioè a recidivare) nel 29% dei casi e porta a morte nel 26% dei casi.<sup>2</sup> Circa il 50% dei pazienti con trombosi venosa profonda ha un'embolia polmonare occulta e, almeno nel 30% dei pazienti con embolie, è dimostrabile una trombosi venosa profonda.<sup>1</sup>

Nel corso della loro vita, uomini e donne hanno un rischio complessivo simile di sviluppare un primo episodio di TEV. Tuttavia, il **tasso di incidenza di TEV è più elevato nelle donne in età fertile** (probabilmente a causa dell'uso di contraccettivi ormonali e della gravidanza), mentre gli **uomini hanno un tasso di incidenza più elevato al di sopra dei 45 anni**.<sup>3</sup>

L'incidenza della TVP in Italia si attesta a circa 1 caso ogni 1000 soggetti per anno nella popolazione generale, varia con l'età con valori minimi durante l'infanzia e adolescenza (0,005%) ed aumento esponenziale fino allo 5-25/1000 nei pazienti tra i 70-80 anni. Dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus cerebrale ischemico il TEV è la patologia cardiovascolare più frequente e causa importante di mortalità e morbilità: è al **terzo posto tra le cause di morte nella popolazione generale** ed al primo posto nei pazienti ospedalizzati. Il TEV è inoltre in costante aumento per diversi motivi, fra i quali l'allungamento della vita media, l'incremento della chirurgia geriatrica e delle patologie traumatiche.

### TEV IDIOPATICO – TROMBOEMBOLIA VENOSA QUANDO E' RICORRENTE NEL PAZIENTE

N.B. LO STUDIO MARVELOUS HA EVIDENZIATO CHE L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NON INFLUISCE SUL TEV IDIOPATICO, NEL SENSO CHE VA SOLO A TRANSFERIRE IN FUTURO IL PROBLEMA, NEL MOMENTO IN CUI VIENE INTERROTTA LA TERAPIA

Anche se i risultati di questa poderosa meta-analisi non cambiano sostanzialmente le conoscenze note, le rendono tuttavia più solide. Ora non ci sono più dubbi che il TEV idiopatico ha una storia naturale caratterizzata da una frequenza devastante di recidive tromboemboliche post-sospensione della terapia, sostanzialmente non dissimile da quella attesa in soggetti con TEV associato a fattori di rischio persistenti, e che la probabilità di morire per effetto della recidiva (4%) è tutt'altro che trascurabile.