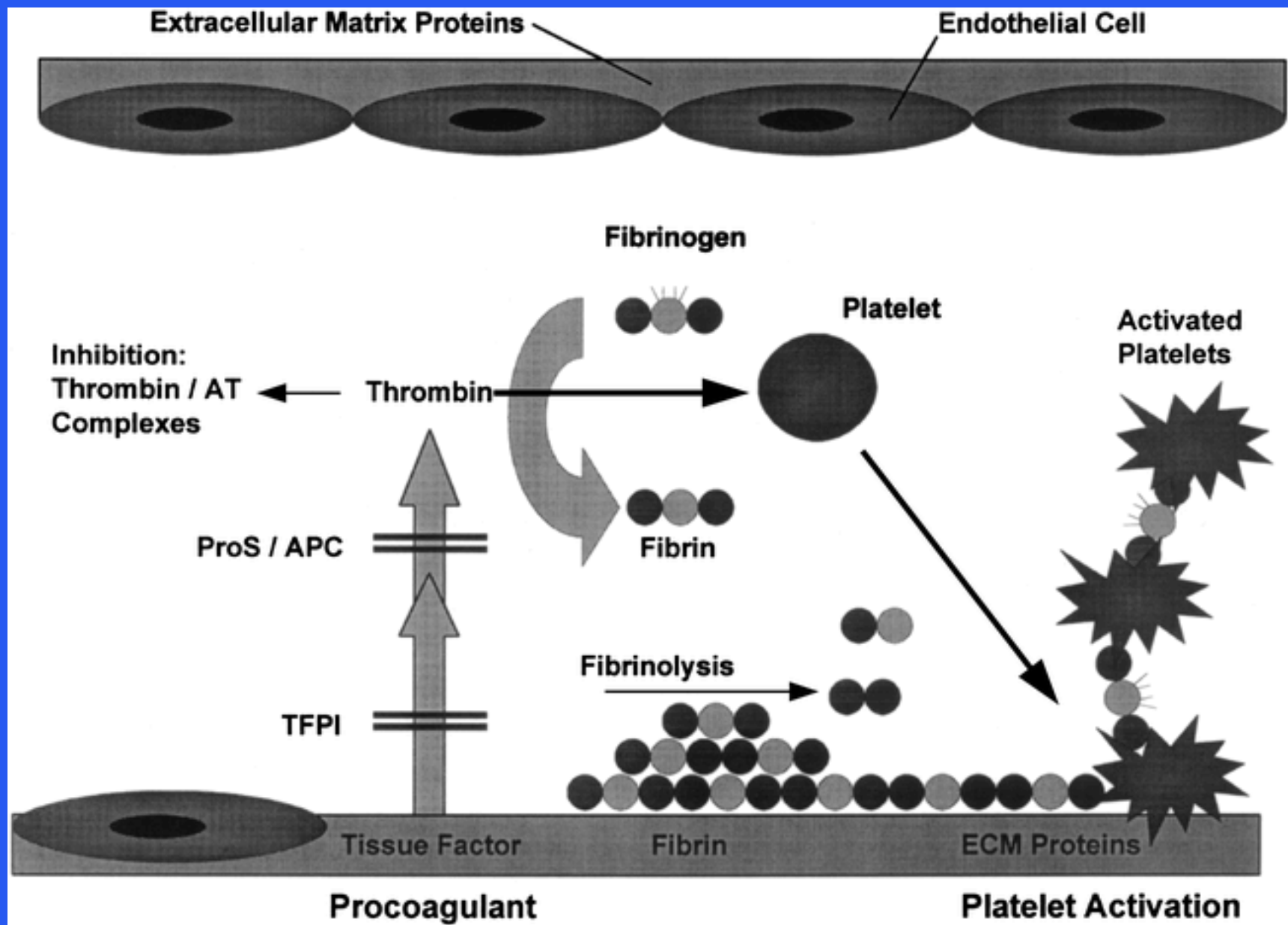
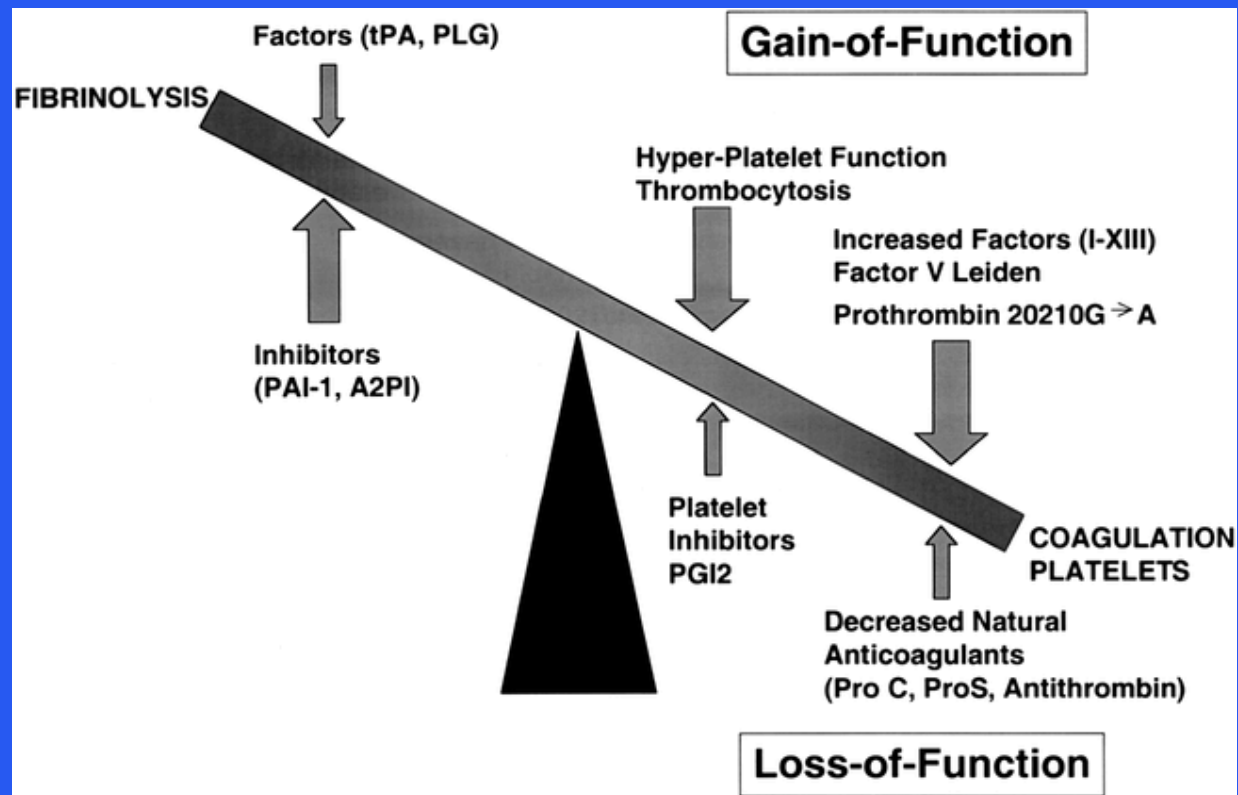


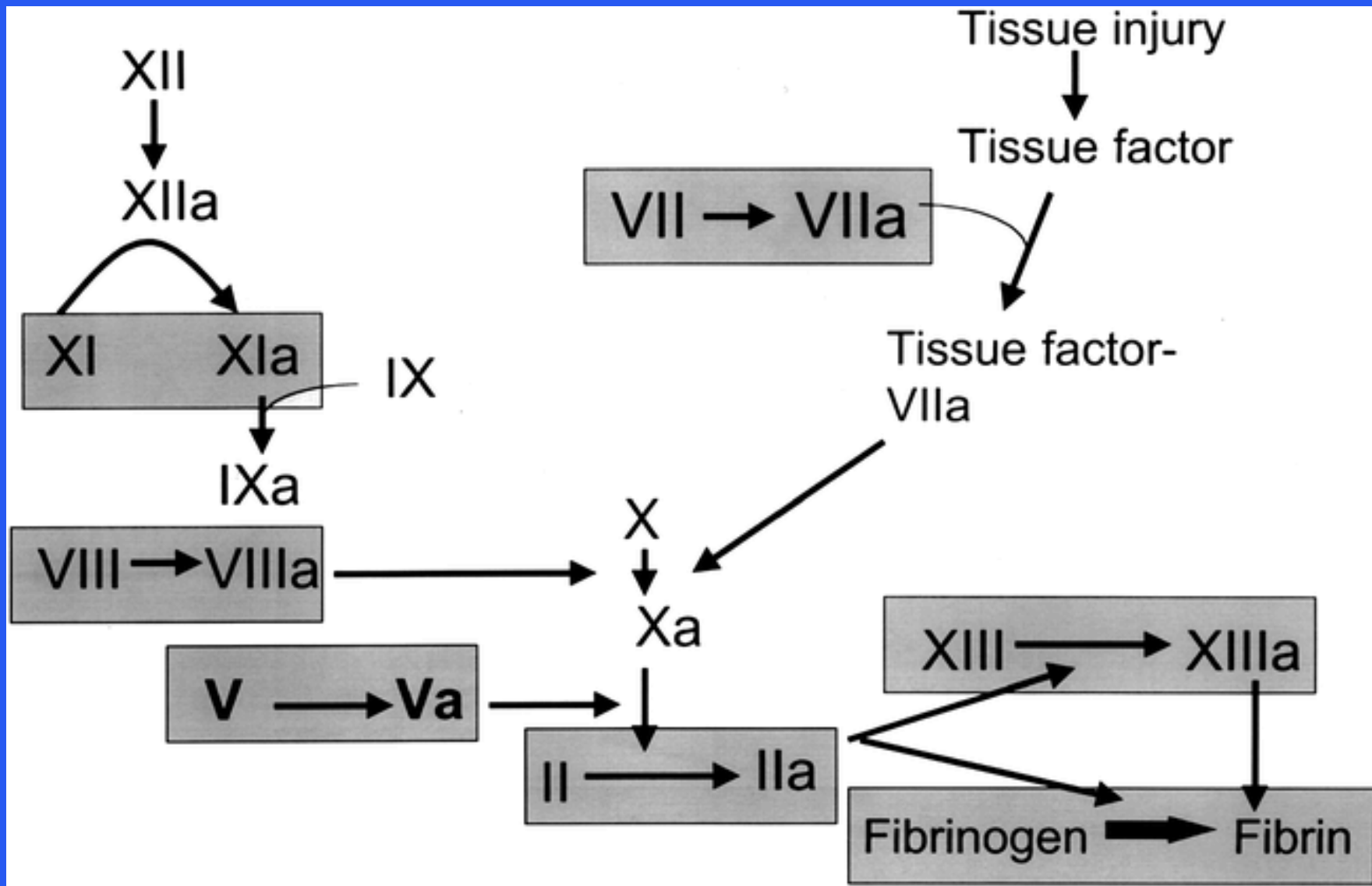
WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

TROMBOFILIE EREDITARIE

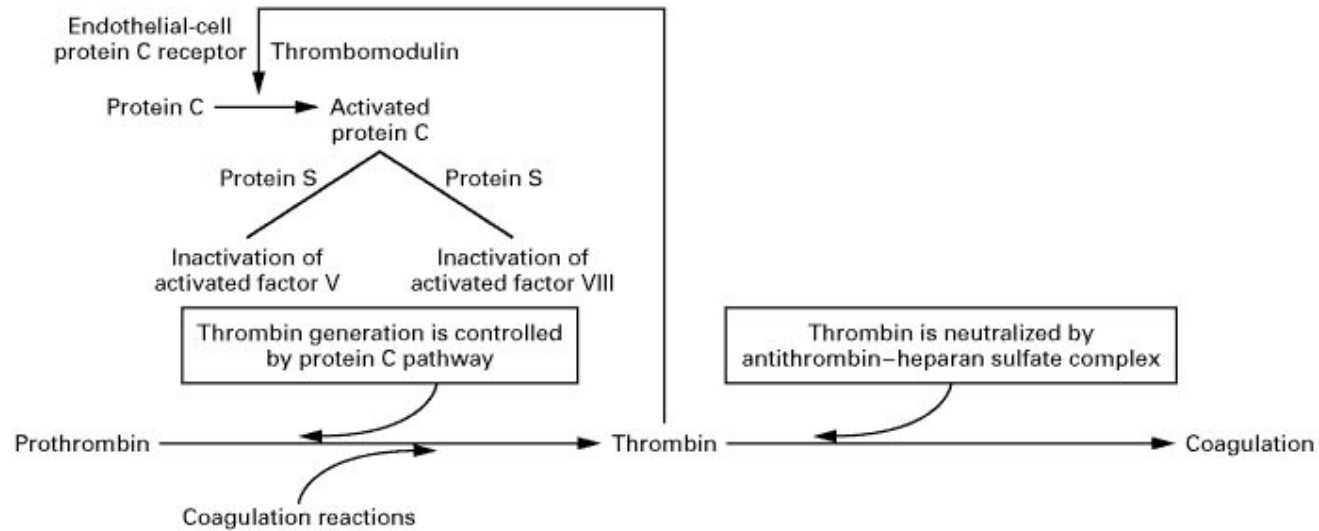
La trombofilia identifica una tendenza a sviluppare trombosi conseguenti ad alterazioni del sistema coagulativo o fibrinolitico su base ereditaria o acquisita



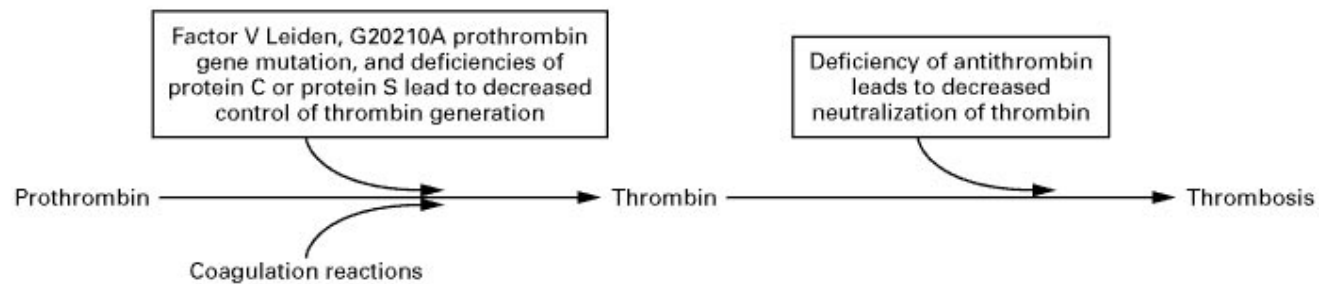




Normal Control of Coagulation



Mechanisms of Inherited Thrombophilias



TROMBOFILIE EREDITARIE

- Riconoscono una modalità di trasmissione genetica di tipo autosomico dominante
- Si caratterizzano per episodi di trombosi prevalentemente venosi
- Assenza di fattori di rischio
- Esordio della trombosi in età giovanile (al di sotto di 40-50aa)
- Gli episodi di trombosi tendono a recidivare
- E' spesso presente una storia familiare
- Aborti ripetuti e/o feti nati morti

**TABLE 1. INHERITED AND ACQUIRED CAUSES
OF VENOUS THROMBOSIS.**

Inherited

Common

G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden)

G20210A mutation in the prothrombin (factor II) gene

Homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene

Rare

Antithrombin deficiency

Protein C deficiency

Protein S deficiency

Very rare

Dysfibrinogenemia

Homozygous homocystinuria

Probably inherited

Increased levels of factor VIII, factor IX, factor XI, or fibrinogen*

Acquired

Surgery and trauma

Prolonged immobilization

Older age

Cancer

Myeloproliferative disorders

Previous thrombosis

Pregnancy and the puerperium

Use of contraceptives or hormone-replacement therapy

Resistance to activated protein C that is not due to alterations in the factor V gene

Antiphospholipid antibodies

Mild-to-moderate hyperhomocysteinemia

*Levels of factor VIII and fibrinogen may also increase as part of the acute-phase response.

TABLE 2. FREQUENCY OF INHERITED THROMBOPHILIAS AMONG HEALTHY SUBJECTS AND UNSELECTED AND SELECTED PATIENTS WITH VENOUS THROMBOSIS.

INHERITED THROMBOPHILIA	HEALTHY SUBJECTS		UNSELECTED PATIENTS		SELECTED PATIENTS*		REFERENCES
	NO. EXAMINED	% AFFECTED	NO. EXAMINED	% AFFECTED	NO. EXAMINED	% AFFECTED	
Protein C deficiency	15,070	0.2–0.4	2008	3.7	767	4.8	Miletich et al., ¹⁸ Tait et al., ¹⁹ Koster et al., ²⁰ Heijboer et al., ²¹ Pabinger et al., ²² Tabernero et al., ²³ Ben-Tal et al., ²⁴ Horellou et al., ²⁵ Gladson et al., ²⁶ Melissari et al., ²⁷ Salomon et al. ²⁸
Protein S deficiency	—	—	2008	2.3	649	4.3	Koster et al., ²⁰ Heijboer et al., ²¹ Pabinger et al., ²² Tabernero et al., ²³ Ben-Tal et al., ²⁴ Gladson et al., ²⁶ Melissari et al., ²⁷ Salomon et al. ²⁸
Type I antithrombin deficiency	9,669	0.02	2008	1.9	649	4.3	Heijboer et al., ²¹ Pabinger et al., ²² Tabernero et al., ²³ Ben-Tal et al., ²⁴ Melissari et al., ²⁷ Tait et al. ²⁹
Factor V Leiden	16,150† 2,192‡	4.8 0.05	1142	18.8	162	40	Salomon et al., ²⁸ De Stefano et al. ³⁰
G20210A prothrombin gene mutation	11,932† 1,811‡	2.7 0.06	2884	71	551	16	Poort et al., ⁹ Salomon et al., ²⁸ Ehrenforth et al., ³¹ Hillarp et al., ³² Eichinger et al., ³³ Ferraresi et al., ³⁴ Tosetto et al., ³⁵ Leroyer et al., ³⁶ Souto et al., ³⁷ Alhenc-Gelas et al., ³⁸ Corral et al., ³⁹ Brown et al., ⁴⁰ Hainaut et al., ⁴¹ Howard et al., ⁴² Ridker et al., ⁴³ Margaglione et al., ⁴⁴ Rosendaal et al., ⁴⁵ Rees et al., ⁴⁶ De Stefano et al. ⁴⁷

*Nonconsecutive patients who met the following criteria were selected: an age of less than 50 years, a family history of venous thrombosis, a history of recurrent events, and the absence of acquired risk factors except for pregnancy or the use of oral contraceptives.

†All subjects were white.

‡All subjects were African or Asian (African Americans were excluded).

Polymorphism	Phenotype	Association With Venous Thrombosis	Association With Arterial Disease
Protein C Anticoagulant Pathway			
Factor V Leiden: 1691G→A (Arg506Gln)	APC resistance	Clear risk factor	Not likely
Factor V Cambridge: Arg306Thr	APC resistance	Tentative	Not studied
Factor V Hong Kong: Arg306Gly	APC resistance	Tentative	Not studied
Factor V HR2 haplotype	Mild APC resistance	Tentative	Not known
Thrombomodulin 1418C→T (Ala455Val)	Unknown	Unlikely	Tentative
Thrombomodulin -33G→A	Unknown	Possible	Not known
EPCR 23 bp insertion in exon 3	Unknown	Suggestive	Not known
Procoagulant Proteins			
Prothrombin 20210G→A	Increased FII	Likely risk factor	Perhaps in selected populations
Fibrinogen Bcl-1 allele β chain	Increased fibrinogen	Possible	Tentative
Fibrinogen - 148C→T in Bβ promoter	No increased fibrinogen	Not known	Tentative
Fibrinogen 448G→A in Bβ	Increased fibrinogen	Not known	Tentative
Fibrinogen Thr312Ala in α chain	? Abnormal FXIII cross-linking	Possible	Possible
Factor VII Arg353Gln	Low-normal FVII	Not known	Possibly protective
Factor VII H7H7	Low-normal FVII	Not known	Possibly protective
Factor VII G73A	Low-normal FVII	Not known	Possibly protective
Factor XIII A subunit Val34Leu	Increased activity	Possibly protective	Possibly protective
Homocysteine Metabolism			
Cystathionine β-synthase 833T→C	Homocysteinemia	Possible	Not known
5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C→T	Thermolabile enzyme, mildly increased Hcy	Tentative	Tentative
Platelet Surface Glycoproteins			
GP IIIa Leu33Pro (PL ^{A2} or HPA-1b)	Increased sensitivity to platelet activation; altered sensitivity to aspirin	Unlikely	Tentative, but inconsistent
GP Iba VNTR	Unknown	Not known	Tentative
GP Iba 3550C→T (Thr145Met)	Unknown	Not known	Inconsistent
GPIa/IIa, α2 1648A→G	Altered surface expression of receptor	Not known	Inconsistent
Thrombin receptor PAR-1-5061→D	Unknown	Possibly protective	Not known

* G indicates guanine; A, adenine; C, cytosine; T, thymidine; Arg, arginine; Gln, glutamine; Thr, threonine; gly, glycine; Ala, alanine; Val, valine; APC, activated protein C; EPCR, endothelial protein C receptor; FII, factor II (prothrombin); FXIII, factor XIII; ?, probably abnormal FXIII cross-linking but mechanism hasn't been verified; FVII, factor VII; Hcy, homocysteine; VNTR, variable nucleotide tandem repeat; PAR-1, protease-activated receptor 1.

Fattori di rischio acquisiti

Myeloproliferative disorders
Heparin-induced thrombocytopenia
Coumadin skin necrosis
Lupus anticoagulant
Antiphospholipid syndrome
Inflammatory bowel disease
Oral contraceptives
Nephrotic syndrome
Buerger disease
Hyperactive platelets
Age
Obesity
Malignancy
TTP, DIC, PNH
Pregnancy
Sepsis
Paralysis
Trauma
Behçet syndrome
Surgery

* TTP indicates thrombotic thrombocytopenic purpura; DIC, disseminated intravascular coagulation; and PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

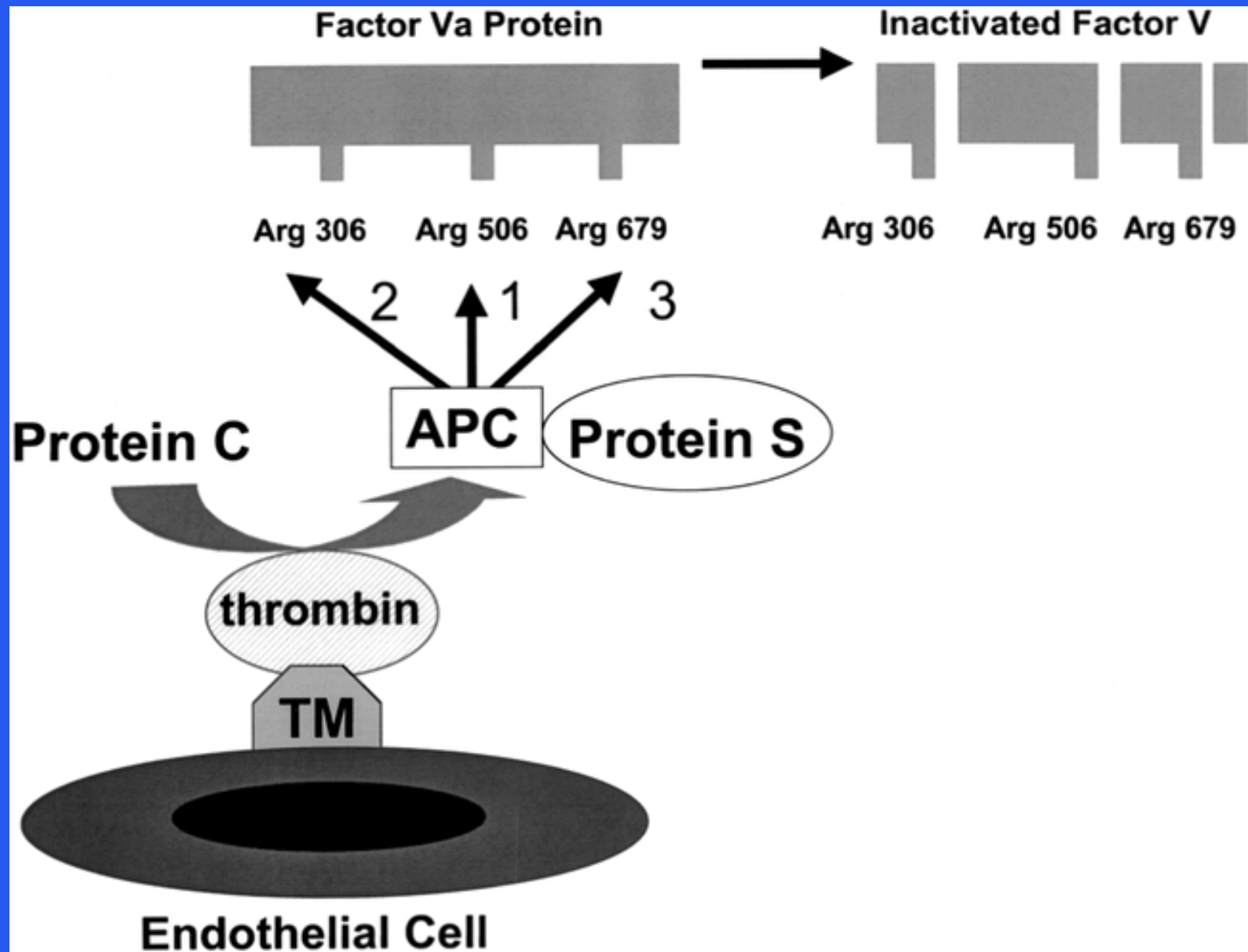
DEFICIT DEGLI INIBITORI NATURALI DELLA COAGULAZIONE

- AT, PC, PS <1% della popolazione e <10% di soggetti non selezionati con TVP
- Rischio di TVP è 5-8%
- Incidenza annua 1-2%
- Circa il 50% degli episodi di TVP concomita con eventi occasionali
- Frequente esordio <45aa

Fattore V di Leiden(G1691A)

(arginina 506 è sostituita con ac.glutammico-cromosoma 1)

- Presente solo negli individui caucasici
- Prevalenza del 2-15% (40% in pts con trombosi)
- Rischio di TVP 5-8% negli eterozigoti, 40-80 negli omozigoti
- Incidenza annua di TVP 0.19%-0.67%
- Gravidanza, contraccettivi orali, chirurgia minore, viaggi prolungati, malattie intercorrenti
- Frequente esordio dopo i 45 aa



PROTROMBINA G20120A

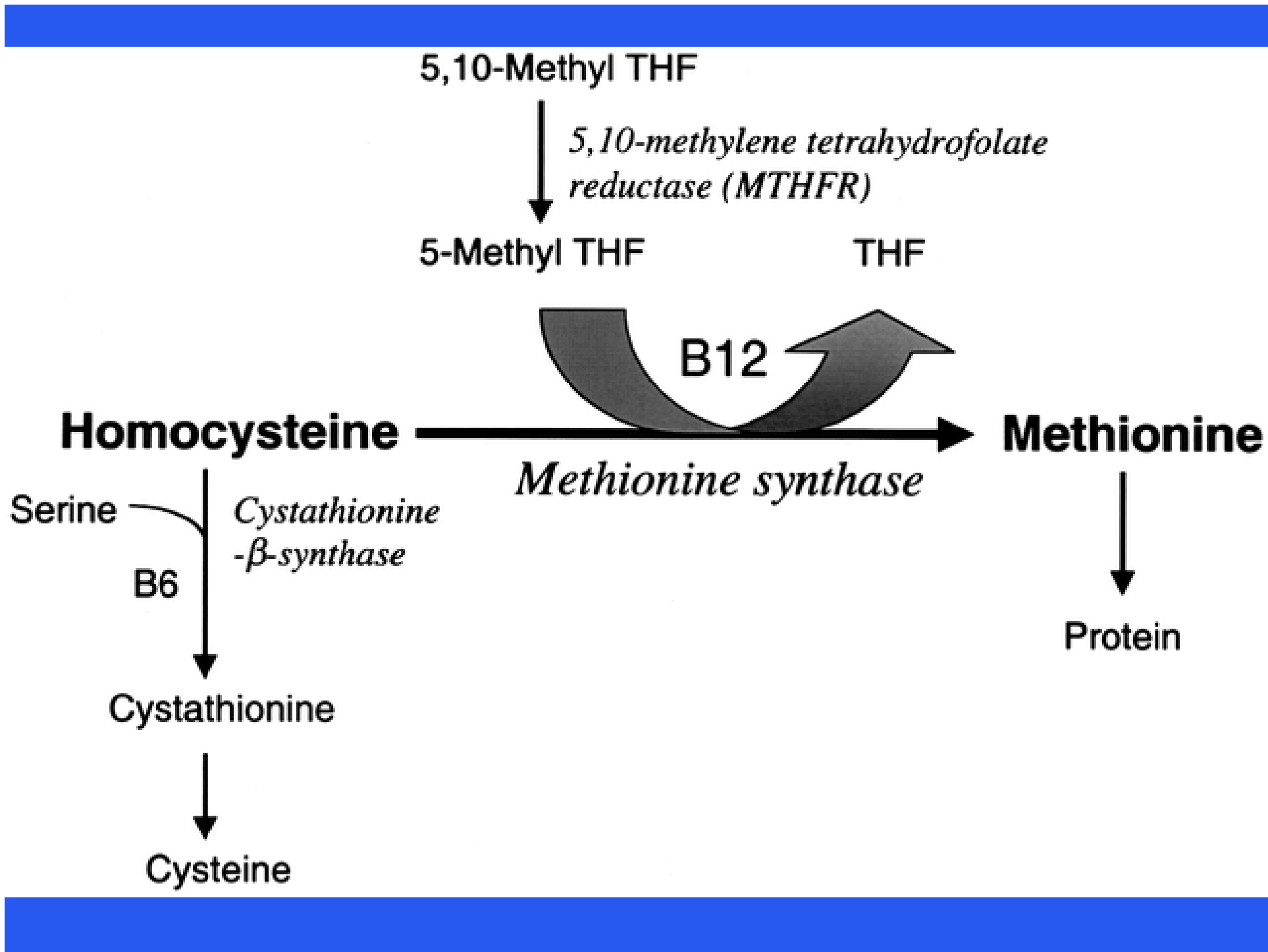
mutazione nella regione 3' non tradotta

- I portatori hanno una concentrazione plasmatica della protrombina superiore del 30% (trascrizione +efficiente e/o >stabilità del messaggio)
- Prevalenza del 2% negli individui sani e 20% dei pazienti con TVP
- Rischio del 2-5% negli eterozigoti
- Il rischio di TVP aumenta con l'età fino ad un massimo del 19% dopo 60 aa

IPEROMOCISTEINEMIA

(è un sulfidril aa derivato dalla conversione metabolica della metionina)

- È un fattore di rischio per trombosi sia arteriose che venose
- Si associa al polimorfismo C677T del gene della metilentetraidrofolato reduttasi (omozigote).
- Fattori acquisiti (ridotta assunzione di piridossina, cobalamina, folati) si sommano al difetto genetico
- La prevalenza del gene TT nella popolazione generale e nei pazienti con TVP è del 13%



ALTRI FATTORI DI RISCHIO

- I difetti combinati (fattore V+G20120A) duplicano il rischio di TVP (20 volte)
- L'iperomocisteinemia lieve+ fattore V o G20120A aumentano il rischio di 20/50 volte
- Aplotipo HR2 omozigote del fattore V costituisce una causa di resistenza della proteina C attivata (rischio del 5%)
- Aumentati livelli di fibrinogeno fattore VIII fattore IX e fattore XI, inibitore della fibrinolisi trombino attivabile (TAF1)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

TVP degli arti inferiori con o senza embolia polmonare (circa 40% dei casi)

Trombosi venose superficiali, del circolo splancnico e cerebrali sono più rare

Le trobofilie ereditare sono responsabili di circa il 40% delle TVP non provocate da fattori acquisiti

Le trombosi arteriose possono associarsi a protrombina G20120A nei soggetti giovani e all'iperomocisteinemia

RECIDIVA DI TVP

I rischio di recidiva è aumentato nei soggetti con trombofilia ereditaria anche a distanza di anni dal primo episodio

La recidiva ha prognosi infausta nel 5% dei pazienti

Il 30% dei pazienti con recidiva sviluppa una sindrome post-trombotica

Il rischio di recidiva è maggiore nei soggetti con difetto degli anticoagulanti naturali, nelle doppie eterozigosi e nella omozigosi per il fattore V di Leiden

TROMBOFILIE EREDITARIE E RISCHIO DI COMPLICANZE OSTETRICHE

Rischio di TVP variabile a seconda degli studi aumentato(8-20%) rispetto alla popolazione generale(0.8%). Maggiore nel puerperio (vene ilio-femorali e gamba sinistra)

Preeclampsia, perdita fetale, ritardo della crescita fetale abruptio placenta sono significativamente aumentate nelle donne con trombofilia ereditaria e sono legate ad un'inadeguata perfusione placentare

HELLP syndrome(4-26% fattore V di Leiden)

Il fattore V di Leiden è anche un fattore di rischio per aborti precoci o tardivi(rischio 2-7%)

TABLE 3. DIAGNOSTIC TESTS FOR THROMBOPHILIAS.

TEST*	GENETIC BASIS FOR TEST RESULT	ACQUIRED CONDITIONS OR STATES THAT CAN ACCOUNT FOR TEST RESULT
High priority		
Increased resistance to activated protein C	Factor V Leiden, HR ₂ haplotype	Pregnancy, use of oral contraceptives, presence of lupus anticoagulant, use of oral anticoagulant therapy, stroke, increased factor VIII levels, presence of autoantibodies against activated protein C
Heterozygosity or homozygosity for factor V Leiden	G1691A in exon 10	—
Heterozygosity or homozygosity for G20210A prothrombin gene mutation	G20210A in the untranslated region of the gene	—
Increased level of homocysteine	Mutations in the genes for cystathionine β -synthase or methylenetetrahydrofolate reductase	Deficiencies of folic acid, vitamin B ₁₂ , or vitamin B ₆ ; older age; renal failure; smoking
Increased level of factor VIII	Unknown	Stress, exertion, pregnancy, use of oral contraceptives, older age, acute-phase response
Presence of lupus anticoagulant	—	—
Intermediate priority		
Decreased protein C activity	161 Different mutations†	Liver disease, childhood, use of oral anticoagulants, vitamin K deficiency, disseminated intravascular coagulation, presence of autoantibodies against protein C
Decreased level of free protein S antigen	131 Different mutations†	Liver disease, childhood, use of oral anticoagulants, vitamin K deficiency, disseminated intravascular coagulation, pregnancy, use of oral contraceptives, nephrotic syndrome, presence of autoantibodies against protein S
Decreased antithrombin activity	127 Different mutations†	Liver disease, use of heparin therapy, disseminated intravascular coagulation, nephrotic syndrome
Increased titer of anticardiolipin antibodies	—	Infectious diseases
Low priority		
Dysfibrinogenemia (normal or low fibrinogen level and prolonged thrombin time)	20 Different mutations‡	Recent birth, liver disease, disseminated intravascular coagulation
Increased level of fibrinogen	Unknown	Acute-phase response, pregnancy, older age, atherosclerosis, smoking
Increased factor IX activity	Unknown	—
Increased factor XI activity	Unknown	—
Homozygosity for C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene	C677T in exon 4	—

*Priority for testing is defined in the chart outlined in Figure 2.

†A compendium of the point mutations that have been described is available at <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>.

‡A compendium of the point mutations that have been described is available at http://www.geht.org/pages/database_ang.html.

Le condizioni di trombofilia acquisite e congenite spesso interagiscono fra loro rendendo difficile decidere

- Quali pazienti sottoporre a test per trombofilia ereditaria
- quando studiarli
- con quale test
- se estendere lo studio ai familiari
- se la positività di un test può condizionare la durata della terapia anticoagulante

SCREENING FAMILIARE

pros

- Elevata probabilità di identificare portatori (50%)
- Profilassi dei portatori in condizioni di rischio
- Identificazione precoce di eventi spontanei

cons

- Etichetta di malattia genetica
- Possibili ripercussioni assicurative
- Discriminazioni lavorative
- Bassa incidenza di TVP

SCREENING di primo livello

- Antitrombin heparin cofactor activity (amidolytic method)
- Protein C (clotting or amidolytic method)
- Protein S (total and free antigen fractions)
- Factor V Leiden
- Prothrombin G20120A
- Homocysteine

Quando eseguire i tests di screening

- Il deficit di AT va studiato in fase acuta perchè una sua positività può modificare le scelte terapeutiche
- I test genetici possono essere eseguiti in qualsiasi momento
- I test funzionali vanno eseguiti ad almeno 3 mesi dall'episodio acuto e dopo almeno 20 gg dalla sospensione della terapia anticoagulante.
- Malattie croniche di fegato, sindrome nefrosica, gravidanza, trattamenti estroprogestinici sindrome da anticorpi antifosfolipidi, malattie intercorrenti

TERAPIA

Non differisce dai pazienti con TVP senza trombofilia ereditaria

Il deficit di AT richiede elevate dosi di eparina per raggiungere livelli terapeutici di aPTT (considerare l'utilizzo di concentrati di AP purificata)

Un severo difetto omozigote di PC necessita di un aggiunta di concentrati di PC nella fase di transizione fra la terapia con eparina e quella con anticoagulanti orali per mantenere livelli di PC sopra il 50% fino al raggiungimento di una anticoagulazione stabile (rischio necrosi cutanea)

Profilassi secondaria

- 2 o più episodi non provocati di TE
- Primo episodio in genotipo ad elevato rischio (deficit di AT, PS, PC omozigosi per fattore V, difetti combinati)
- Primo episodio severo (embolia polmonare massiva, trombosi cerebrale o splancnica) in particolare se non associato a situazioni di rischio
- Elevati livelli di fattore VIII e di omocisteina sembrano conferire un aumentato rischio di recidive

TROMBOFILIE EREDITARIE E TERAPIA ESTROPROGESTINICA

- Nei genotipi ad alto rischio il trattamento deve essere evitato
- Nei genotipi a basso rischio valutare caso per caso rischi/benefici
- Un pregresso episodio di TE, in particolare se non provocato è una controindicazione assoluta
- Valutare concomitanti fattori di rischio (età avanzata, obesità , vene varicose)

BIBLIOGRAFIA

- Genetic susceptibility to venous thrombosis
NEJM 2001, 344:1222-1231
- Linee Guida per la diagnosi e il trattamento della
trombosi venosa profonda
Minerva Cardiologica, numero monografico vol
48 n°7/8 Luglio/Agosto 2000
- Screening for inherited thrombophilia:indication
and therapeutic implication.
Haematologica 2002, 87:1095-1108
- Genetic polymorphisms associated with venous
and arterial thrombosis
Arch Pathol Lab Med 2002, 126:295-304