

La trombofilia ereditaria

Massimo Franchini¹, Dino Veneri²

Riassunto. La trombofilia ereditaria può essere definita come una predisposizione determinata geneticamente a sviluppare complicanze tromboemboliche. I fattori genetici di rischio protrombotico includono il deficit di antitrombina, il deficit di proteina C ed S, la resistenza alla proteina C attivata dovuta al fattore V Leiden, l'iperomocisteinemia dovuta alla mutazione del gene metilen-tetraidrofolato reductasi (MTHFR), la mutazione del gene della protrombina G20210A, la disfibrinogenemia ed un aumento dei livelli del fattore VIII della coagulazione. In questa rassegna analizziamo brevemente, da un punto di vista epidemiologico, clinico e diagnostico, i principali fattori ereditari di rischio protrombotico. Infine, discutiamo il sinergismo tra fattori protrombotici acquisiti ed ereditari, utilizzando come esempio la gravidanza e le malattie cardiovascolari.

Parole chiave. Antitrombina, coagulazione, disfibrinogenemia, fattore V Leiden, fattore VIII, iperomocisteinemia, proteina C, proteina S, trombofilia ereditaria, trombosi arteriosa, trombosi venosa.

Summary. *Inherited thrombophilia.*

Inherited thrombophilia can be defined as a genetically determined predisposition to develop thromboembolic complications. Inherited prothrombotic risk factors include antithrombin deficiency, protein C and protein S deficiencies, activated protein C resistance due to Leiden factor V mutation, inherited hyperhomocysteinemia, prothrombin G20210A variant, dysfibrinogenemia and elevated factor VIII levels. In this review we briefly analyze, from an epidemiologic, clinic and diagnostic point of view, the main inherited prothrombotic risk factors. Finally, we discuss the synergism between genetic and acquired prothrombotic risk factors in some conditions such as pregnancy and cardiovascular diseases.

Key words. Antithrombin, arterial thrombosis, coagulation, dysfibrinogenemias, factor VIII, hyperhomocysteinemia, inherited thrombophilia, Leiden factor V, protein C, protein S, venous thrombosis.

Introduzione

Nel 1884, Virchow formulò la teoria della triade, cioè parete vascolare, stasi ed aumentata coagulabilità del sangue, per spiegare l'eziologia della trombosi¹. Questo concetto si è dimostrato quanto mai profetico, dal momento che oggi è stato dimostrato che tutte e tre le componenti della triade hanno un ruolo attivo nello sviluppo di fenomeni trombotici.

Tuttavia, è stato necessario aspettare quasi un secolo, e precisamente il 1965, perché venisse descritta la prima famiglia con deficit di antitrombina (AT)². Da allora, sono stati fatti numerosi progressi nell'identificazione e nella comprensione dei fattori di rischio ereditari in grado di indurre uno stato ipercoagulativo predisponendo l'individuo allo sviluppo di fenomeni tromboembolici, definiti complessivamente con il termine di trombofilia ereditaria^{3,4}. Gli stati trombofilici ereditari possono essere raggruppati in due categorie (tabella 1).

Tabella 1. - *Classificazione delle trombofilie ereditarie.*

1. Difetto qualitativo/quantitativo di proteine ad attività antitrombotica

Deficit di antitrombina

Deficit di proteina C

Deficit di proteina S

2. Aumentato livello/funzione di proteine ad attività protrombotica

Fattore V Leiden (resistenza alla proteina C attivata)

Mutazione del gene della protrombina G20210A

Iperomocisteinemia (mutazione del gene MTHFR)

Disfibrinogenemia

Elevati livelli del fattore VIII della coagulazione

¹Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera di Verona; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Ematologia, Università di Verona.

Pervenuto il 16 novembre 2004.

La prima comprende un difetto qualitativo o quantitativo di proteine ad attività antitrombotica, mentre la seconda include un aumento del livello/funzione di proteine ad attività protrombotica⁵.

Essi includono il deficit di antitrombina, il deficit di proteina C ed S, la resistenza alla proteina C attivata dovuta al fattore V Leiden, l'iperomocisteinemia dovuta alla mutazione del gene metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), la mutazione del gene della protrombina G20210A, la disfibri-nogenemia ed elevati livelli del fattore VIII della coagulazione^{6,7}. Grazie a queste scoperte, è oggi possibile identificare una predisposizione ereditaria in circa il 60-70% dei pazienti con trombosi⁷.

In questa rassegna esporremo brevemente i principali fattori ereditari di rischio protrombotico, analizzando inoltre le loro caratteristiche epidemiologiche, cliniche, diagnostiche e le loro principali implicazioni terapeutiche. Infine, analizzeremo le complesse interazioni tra fattori di rischio ereditari ed acquisiti, con particolare riferimento alle complicanze trombotiche in gravidanza ed alle malattie cardiovascolari.



Trombofilia: oggi

- Multifattorialità
- Componente genetica: circa 50%

Prospettive

- Approfondimento delle interazioni tra fattori genetici ed acquisiti

tori sopra citati è notevolmente aumentata. Come è facile prevedere, ciascuna mutazione che determina una riduzione dei livelli di antitrombina nel sangue o una ridotta capacità di interagire con i fattori attivati della coagulazione o con l'eparina, provoca un aumentato rischio trombotico. Il deficit di antitrombina è trasmesso con carattere autosomico dominante e pertanto colpisce in eguale misura maschi e femmine. I pazienti presentano episodi tromboembolici venosi usualmente durante il secondo - terzo decennio di vita. La penetranza della malattia negli individui eterozigoti è notevolmente alta, dal momento che la maggior parte dei componenti di una famiglia portatrice del deficit presenta un evento trombotico entro i 45 anni di età. Il deficit di antitrombina è verosimilmente la più grave tra le trombofilie ereditarie, causando un aumento di circa 20 volte del rischio di trombosi rispetto agli individui non portatori della mutazione⁹. Inoltre, una diagnosi di deficit di antitrombina fatta a seguito di un episodio tromboembolico richiede, in assenza di specifiche controindicazioni, una anticoagulazione a vita. Tuttavia, la prevalenza di questa mutazione nella popolazione generale è estremamente bassa, essendo stimata in circa lo 0,02%; invece, la prevalenza tra gli individui con tromboembolismo venoso è compresa tra l'1 ed il 3%. La tabella 2 mostra la prevalenza e l'impatto clinico delle sindromi trombofiliche ereditarie. A tutt'oggi sono stati descritti 3 tipi diversi di difetti quantitativi o funzionali dell'antitrombina, causati da oltre 250 differenti mutazioni^{7,10}. Il deficit di tipo 1 è caratterizzato da ridotti livelli sia antigenici che funzionali di antitrombina. Il deficit di tipo 2 è caratterizzato da normali livelli antigenici, ma ridotta attività funzionale della proteina.

Deficit di antitrombina

L'antitrombina è una glicoproteina a singola catena appartenente alla superfamiglia degli inibitori delle serin proteasi (serpine)⁸, la cui funzione è quella di legarsi ed inattivare la trombina ed i fattori attivati della coagulazione IXa, Xa, XIa e XIIa. Il risultato di questa attività è una riduzione sia della produzione che dell'emivita della trombina. In aggiunta al sito attivo responsabile dell'inattivazione dei fattori, la molecola dell'AT contiene un sito di legame con l'eparina. Quando l'eparina esogena o l'eparan-solfato endogeno si legano a quest'ultimo sito, la capacità dell'AT di inattivare i fat-

Tabella 2. - *Classificazione delle trombofilie ereditarie.*

Sindrome	Prevalenza (%)		Aumento di rischio di trombosi *
	Popolazione generale	Pazienti con trombosi	
Deficit di antitrombina	0,02	1-3	10-20
Deficit di proteina C	0,2-0,4	3-5	10
Deficit di proteina S	0,03-0,1	1-5	10
Fattore V Leiden	5	10-50	5
Mutazione del gene della protrombina	2-5	6-18	3
Disfibrinogenemia	< 1	< 1	variabile
Iperomocisteinemia	5	10	3
Aumento del fattore VIII (> 150 IU/dL)	11	25	5

*Numero di volte rispetto alla popolazione senza la mutazione.

Infine, il tipo 3 è caratterizzato da normali livelli sia antigenici che funzionali e da una ridotta capacità di interazione tra l'antitrombina e l'eparina. Dal momento che non sono mai stati descritti casi di omozigosi associata con il deficit di tipo 1 o 2, si suppone che tale condizione sia incompatibile con la vita. Invece, l'omozigosi per il deficit di tipo 3 determina un grave fenotipo trombotico.

Dal punto di vista diagnostico, il dosaggio immunologico dell'AT antigene è inadeguato per lo screening dei pazienti dal momento che non evidenzia i deficit funzionali di AT. I test funzionali per l'antitrombina possono essere di 2 tipi: il test di attività progressiva inibitoria e l'attività del cofattore eparinico. Entrambi i test possono utilizzare sia trombina che fattore Xa come enzimi target. Tuttavia, il secondo test è quello da preferire dal momento che è in grado di evidenziare tutti i casi di deficit di AT di rilevanza clinica^{11,12}. I livelli di antitrombina generalmente non sono influenzati dalla terapia con warfarin, tuttavia possono risultare falsamente ridotti durante la fase acuta di un episodio trombotico o durante la terapia con eparina: per tale motivo è consigliabile eseguire il dosaggio lontano da un evento trombotico acuto e a distanza di almeno 5 giorni dall'interruzione della terapia anticoagulante con eparina⁷.

Deficit di proteina C

La proteina C è una glicoproteina vitamina K dipendente sintetizzata nel fegato. In condizioni fisiologiche, una volta attivata dal complesso trombina-trombomodulina, essa agisce come anticoagulante attraverso la degradazione proteolitica dei fattori V e VIII attivati. Ogni mutazione determinante una riduzione dell'attività della proteina C (a tutt'oggi ne sono note oltre 150 in grado di alterare la sintesi o la funzione della proteina C) è in grado di aumentare il rischio trombotico. Il deficit ereditario di proteina C è ereditato con carattere autosomico dominante¹³. I pazienti presentano ricorrenti episodi di trombosi venosa, spesso con insorgenza prima dei 45 anni di età. Gli individui omozigoti o doppi eterozigoti presentano generalmente un quadro clinico più severo che, nella forma più grave, porta alla porpora neonatale fulminante, una condizione rapidamente fatale se non trattata tempestivamente, caratterizzata da multipli focolai trombotici nei piccoli vasi con necrosi cutanea. Un quadro clinico simile si può verificare anche negli individui con deficit allo stato eterozigote trattati con warfarin senza prima essere anticoagulati con eparina. Questo si verifica perché, durante la fase iniziale della terapia con warfarin, i livelli plasmatici della proteina C decadono più rapidamente in quanto la sua emivita è più breve di quella degli altri fattori vitamina K dipendenti, ad eccezione del fattore VII⁴. Per tale motivo, l'anticoagulazione orale in un paziente noto per deficit di proteina C dovrebbe essere iniziata gradualmente e sotto copertura eparinica. La penetranza della malattia è inferiore a quella osservata nel deficit di antitrombina: infatti gli individui eterozigoti pre-

sentano un rischio di sviluppare trombosi di circa 10 volte maggiore rispetto alla popolazione normale¹⁴. Si tratta, comunque, di un disordine piuttosto raro con una prevalenza di circa lo 0,2-0,4% nella popolazione generale e dello 3-5% nella popolazione selezionata per fenomeni di trombosi venosa. Eventi trombotici in pazienti con deficit ereditario di proteina C generalmente richiedono una lunga anticoagulazione (12-24 mesi), ma non necessariamente a vita⁷. Sono noti 2 diversi sottotipi di deficit di proteina C: il deficit di tipo 1 ed il deficit di tipo 2. Il deficit di tipo 1 è caratterizzato da ridotti livelli antigenici e funzionali della proteina C, mentre il deficit di tipo 2 è caratterizzato da ridotti livelli funzionali ma da normali livelli antigenici¹⁰.

Come per l'antitrombina, anche per la proteina C il dosaggio antigenico non è utile per lo screening dei pazienti ma serve esclusivamente per la successiva caratterizzazione di quei difetti individuati dai test funzionali¹¹. Tra questi ultimi, i più utilizzati sono i test amidolitici con veleno di serpente come attivatore. Tuttavia, bisogna tenere presente che la diagnosi di laboratorio può essere complicata da parecchi fattori che interferiscono con la diagnosi: infatti, se la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali causano un incremento dei livelli di proteina C, un evento trombotico acuto, un'epatopatia e la coagulazione intravascolare disseminata (CID) causano un abbassamento dei valori. Per di più, dal momento che la proteina C è vitamina K dipendente e risulta ridotta in corso di terapia anticoagulante con warfarin, ne deriva che il suo dosaggio non è attendibile se viene eseguito entro 2 settimane dal termine della terapia anticoagulante orale¹⁵.

Deficit di proteina S

La proteina S, vitamina K dipendente, viene sintetizzata nell'endotelio vascolare, nei megacariociti, nel fegato ed in altri tessuti. La sua funzione è quella di cofattore della proteina C attivata per l'inattivazione dei fattori V e VIII attivati. Inoltre, essa è in grado di inattivare direttamente i fattori V e X attivati. La proteina S nel plasma si trova in equilibrio tra una forma inattiva, legata ad una proteina del complemento chiamata C4b-binding protein (C4BP), ed una forma libera, che rappresenta circa il 40% del totale, funzionalmente attiva¹⁰. Pertanto, tutte quelle condizioni (gravidanza, uso di contraccettivi orali, trombosi acuta, stati infiammatori) che provocano un aumento del C4BP determinano un aumento della proteina S legata ed una riduzione di quella libera. Il deficit di proteina S, trasmesso con carattere autosomico dominante, ha una presentazione clinica molto simile a quella del deficit di proteina C. Così, gli individui eterozigoti presentano precoci episodi trombotici venosi ricorrenti e talora necrosi cutanea indotta da terapia anticoagulante con warfarin, mentre i rarissimi individui omozigoti o doppi eterozigoti hanno un quadro clinico estremamente grave che si manifesta in età neonatale con una porpora fulminante.

La penetranza della malattia è pure simile a quella del deficit di proteina C, causando un aumento del rischio di trombosi venosa di circa 10 volte rispetto alla popolazione normale. La prevalenza del deficit di proteina S nella popolazione generale è stimato tra lo 0,03 e l'1%, mentre la prevalenza negli individui con trombosi venosa è compresa tra l'1 ed il 5%^{16,17}. Sono noti 3 tipi diversi di deficit di proteina S, causati da oltre 130 mutazioni diverse: il deficit di tipo 1 è caratterizzato da ridotti livelli antigenici e funzionali della proteina S; il tipo 2 è caratterizzato da ridotti livelli funzionali e normali livelli antigenici; il tipo 3, causato da mutazioni che determinano un'aumentata affinità per il C4BP, è caratterizzato da ridotti livelli solamente della proteina S libera. Dal punto di vista diagnostico, è consigliabile misurare la proteina C libera e totale sia con test funzionali che con test immunologici, tenendo conto che le medesime condizioni che determinano un calo della proteina C (episodio trombotico acuto, terapia anticoagulante orale con warfarin) provocano anche una riduzione dei livelli di proteina S⁷.

Resistenza alla proteina C attivata

La resistenza alla proteina C attivata è stata descritta per la prima volta nel 1994 da Dahlback e Hildebrand¹⁸, i quali avevano notato che il plasma di numerosi pazienti con trombosi venosa era resistente al normale effetto anticoagulante della proteina C attivata. In altre parole, il tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) di questi pazienti non era prolungato dall'aggiunta al plasma di proteina C attivata. Studi successivi¹⁹ hanno dimostrato che circa il 90% di questi pazienti aveva una mutazione puntiforme nel gene del fattore V, che consiste nella sostituzione di una arginina in posizione 506 con una glutamina. Questa mutazione rende il fattore V, chiamato fattore V Leiden dal nome della città olandese dove è stato identificato per la prima volta, più resistente all'azione della proteina C attivata. Successivamente, sono state identificate altre mutazioni e polimorfismi del fattore V (questi ultimi chiamati complessivamente con il nome di aplotipo HR2), più rari del fattore V Leiden e dal significato clinico non ancora chiaro²⁰.

Il fattore V Leiden è un mutazione molto comune: infatti è presente in circa il 5% della popolazione nord-europea ed in una percentuale variabile dal 10 al 50% nei pazienti con patologia tromboembolica⁷. Gli individui eterozigoti per il fattore V Leiden hanno un rischio trombotico relativamente basso, di circa 5 volte superiore alla popolazione normale. Infatti, un ampio studio italiano ha dimostrato che solamente il 6% degli individui portatori del fattore V Leiden aveva episodi tromboembolici venosi, per lo più in seguito ad interventi chirurgici²¹.

I test diagnostici di laboratorio per la resistenza alla proteina C attivata includono test funzionali basati sull'APTT con e senza proteina C attivata. Essi sono semplici da eseguire, economici e,

soprattutto, sono in grado di individuare tutti i casi di resistenza alla proteina C attivata, anche quelli non dovuti al fattore V Leiden. Tuttavia, essi risentono dell'interferenza di fattori esterni quali stati infiammatori, gravidanza, terapie ormonali, presenza di anticorpi antifosfolipidi e terapia anticoagulante orale. In quest'ultimo caso, è possibile utilizzare un test modificato in cui il plasma da testare viene prediluito con plasma carente di fattore V come fonte dei fattori K-dipendenti⁴. Infine, come test diagnostico di conferma, vi è la possibilità di eseguire l'analisi genetica della mutazione del fattore V Leiden.

Mutazione del gene della protrombina

Poco tempo dopo la scoperta del fattore V Leiden, è stata individuato un'altro importante fattore di rischio genetico di tromboembolismo venoso. Infatti, nel 1996 Poort et al trovarono che il 18% dei pazienti con trombosi venosa e l'1% dei controlli normali avevano una sostituzione di una base in posizione 20210 del gene della protrombina²². Studi successivi hanno poi chiarito che la prevalenza nella popolazione normale è compresa tra il 2 ed il 5%¹⁰. Tale mutazione causa un incremento dei livelli basali di protrombina funzionalmente attiva, che comporta, negli individui eterozigoti, un aumento del rischio trombotico di circa 3 volte rispetto alla popolazione normale. Pertanto, in questi pazienti il rischio trombotico è relativamente basso e la maggior parte di essi difficilmente presenta un episodio tromboembolico prima dei 50 anni di età. L'omozigosi per la mutazione del gene della protrombina è stata descritta solo raramente e comporta un maggiore rischio trombotico⁷.

Per quanto riguarda la diagnosi di laboratorio, il test migliore è rappresentato dall'analisi diretta genetica per identificare la mutazione.

Disfibrinogenemia

Questa condizione è caratterizzata da molecole varianti del fibrinogeno che causano alterazioni qualitative con conseguente aumento del rischio emorragico o trombotico⁴. Sono essenzialmente due i meccanismi con cui la disfibrinogenemia può causare un episodio trombotico. Il primo meccanismo è rappresentato da un'incapacità della molecola alterata di fibrinogeno di legarsi alla trombina, portando così ad un incremento della concentrazione e dell'attività di quest'ultima. Nel secondo meccanismo, caratterizzato da una fibrinolisi inefficace, la fibrina formata non è in grado di legarsi all'attivatore tissutale del plasminogeno o non può essere lisata dalla plasmina²³. Come fattore di rischio tromboembolico, la disfibrinogenemia è piuttosto rara, più del deficit di antitrombina: infatti, la sua prevalenza nei pazienti con malattia tromboembolica è inferiore all'1%⁷. Per quanto riguarda la diagnosi, il tempo di trombina ed il tempo di reptilasi (quest'ultimo non è influenzato dall'eparina) devono essere usati come test di screening⁴.

I casi positivi vanno confermati con il dosaggio immunologico e funzionale del fibrinogeno, anche se stati infiammatori possono provocare un aumento dei livelli rendendo difficile l'interpretazione dei test. Tipicamente, la disfibrinogenemia si presenta con livelli antigenici normali o addirittura aumentati e bassa attività funzionale del fibrinogeno.

Iperomocisteinemia

L'omocisteina è un aminoacido prodotto nell'organismo dal metabolismo della metionina. L'omocisteina a sua volta viene metabolizzata attraverso 2 vie principali: la prima coinvolge l'enzima cistationina β -sintetasi (CBS) e richiede la vitamina B₆, mentre la seconda coinvolge l'enzima metionina sintetasi e richiede sia la vitamina B₁₂ che l'^N5-metiltetraidrofolato, un metabolita dell'acido folico prodotto dall'enzima metilen tetraidrofolato reductasi (MTHFR).

Elevati livelli di omocisteinemia sono associati ad un aumentato rischio di trombosi sia venosa che arteriosa²⁴: circa il 5% della popolazione generale presenta livelli di omocisteina superiori alla norma, mentre la prevalenza dell'iperomocisteinemia tra i pazienti con tromboembolismo venoso è di circa il 10%¹⁴. L'iperomocisteinemia può essere acquisita o congenita. La forma acquisita si verifica in pazienti con deficit dietetico di folati, vitamina B₁₂ o vitamina B₆, mentre la forma ereditaria può essere dovuta a mutazioni nel gene CBS o nel gene MTHFR. Tuttavia, la mutazione C677T nel gene MTHFR, che allo stato omozigote determina una riduzione dell'attività di questo enzima di circa il 50% ed è associata a lieve/moderata iperomocisteinemia nei soggetti con concomitante deficit dietetico di folati, è quella più frequentemente descritta. La relazione tra questa mutazione, anche presente in omozigosi, e lo sviluppo di trombosi è ancora controversa. Se alcuni autori hanno riportato un aumento della prevalenza del genotipo C677T tra i pazienti con trombosi²⁵, la maggior parte degli studi è concorde nel sostenere che tale mutazione non rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di trombosi venosa²⁶. L'ipotesi più verosimile è che la presenza della mutazione C677T nel gene MTHFR possa predisporre a trombosi solo in presenza di altri fattori di rischio genetici⁷.

Dal punto di vista diagnostico, il dosaggio dell'omocisteinemia può essere eseguito con sistemi cromatografici (HPLC) o con i più recenti test immunoenzimatici, da preferire per la maggior semplicità di esecuzione¹².

Aumentati livelli di fattore VIII

Numerosi studi hanno evidenziato che il fattore VIII rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di trombosi venosa^{11,27}. Infatti, è stato osservato che individui con livelli di fattore VIII circolante superiori a 150 IU/dL hanno un rischio trombotico aumentato di circa 5 vol-

te rispetto ai soggetti con valori uguali o inferiori a 100 IU/dL²⁸. Aumentati livelli di fattore VIII sono relativamente comuni nella popolazione generale, dal momento che sono stati descritti nell'11% dei casi, mentre la prevalenza nei pazienti con trombosi venosa è di circa il 25%⁷. Studi hanno inoltre evidenziato la familiarità di questa anomalia, anche se la lesione molecolare non è stata ancora identificata²⁹. Inoltre, O'Donnell e colleghi hanno dimostrato³⁰ che questi livelli elevati di fattore VIII sono indipendenti dai valori sia del fattore di von Willebrand che degli indici infiammatori (fibrinogeno, proteina C reattiva), supportando così ulteriormente l'ipotesi genetica di questa anomalia³⁰. Pertanto, a nostro avviso, il dosaggio del fattore VIII, sia funzionale che antigenico, dovrebbe essere incluso nello screening della trombofilia.

Altri fattori ereditari di rischio tromboembolico

Elevati livelli dei fattori plasmatici della coagulazione I, V, VII, IX, X e XI sono stati associati ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici⁷. Tuttavia, a tutt'oggi non sono noti né il meccanismo patogenetico né l'eventuale ereditarietà di queste anomalie. Altri potenziali fattori di rischio trombotico comprendono: un aumento dei livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI), un deficit di plasminogeno, trombomodulina, attivatore tessutale del plasminogeno e del cofattore eparinico II. Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi prima di poter quantificare il peso reale di queste alterazioni coagulative nel favorire fenomeni trombotici e prima di poterle consigliare come test per lo screening trombofilico⁷.

Trombofilia ereditaria e gravidanza

La gravidanza rappresenta probabilmente il miglior esempio di interazione tra fattori di rischio trombotico ereditari ed acquisiti³¹. Infatti, la gravidanza si accompagna ad uno stato ipercoagulativo dovuto da un lato all'incremento dei fattori procoagulanti I, II, VII, VIII e X e dall'altro ad una riduzione dei livelli di proteina S libera e ad una resistenza alla proteina C attivata acquisita³². Il tromboembolismo venoso rappresenta la causa più comune di morte materna in gravidanza: studi evidenziano come il rischio di tromboembolismo venoso sia circa 6 volte maggiore durante la gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre e nel puerperio³³. Il rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza è aumentato dalla concomitante presenza di fattori trombofilici ereditari quali il fattore V Leiden, la mutazione G20210A del gene della protrombina, i deficit di antitrombina, proteina C e proteina S³⁴. In uno studio su 60 donne con un deficit ereditario di fattori anticoagulanti (antitrombina, proteina C, proteina S), il rischio di trombosi venosa durante la gravidanza era aumentato di 8 volte rispetto a quello delle donne senza deficit³⁵.

Più del 50% degli eventi trombotici durante la gravidanza è associato al fattore V Leiden o alla mutazione del gene della protrombina. Tuttavia, data la loro scarsa penetranza (infatti, meno dell'1% delle donne portatrici asintomatiche di una di queste 2 mutazioni sviluppa complicanze trombotiche in gravidanza), uno screening pre-gravidanza di questi 2 fattori di rischio trombofilico non appare giustificato a meno che un familiare non sia un portatore noto⁷. Il rischio di tromboembolismo durante la gravidanza appare invece significativamente aumentato nelle donne con una storia personale o familiare positiva per eventi tromboembolici. Per tale motivo, una donna in gravidanza nota per la presenza di un fattore ereditario protrombotico e con un'anamnesi personale e/o familiare positiva per complicanze tromboemboliche dovrebbe essere considerata per una profilassi anticoagulante, dato l'elevato rischio di andare incontro a eventi trombotici³¹.

Infine, numerosi studi hanno evidenziato un'associazione tra gli aborti e la trombofilia ereditaria¹¹. Recentemente, Rey e collaboratori³⁶ hanno eseguito una metanalisi analizzando 31 studi pubblicati riguardanti l'associazione tra trombofilia e aborto. Da questo studio è emerso come solamente alcuni fattori trombofilici (fattore V Leiden, resistenza alla proteina C attivata, la mutazione G20210A del gene della protrombina, deficit di proteina S) risultano associati con un'aumentata incidenza di aborti ricorrenti precoci o tardivi.

Trombofilia ereditaria e malattie cardiovascolari

L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale³⁷. Tuttavia, accanto ai fattori di rischio tradizionali rappresentati dall'età, sesso, aumento della pressione arteriosa, fumo di sigaretta, elevati livelli di colesterolo LDL e bassi livelli di colesterolo HDL, sono stati segnalati recentemente anche fattori ereditari di rischio trombofilico.

Ardissino et al³⁸ hanno analizzato vari fattori protrombotici genetici in 200 giovani con infarto miocardico e hanno riscontrato che solamente l'allele polimorfico PIA2 del gene della glicoproteina piastrinica IIIa era associato con un rischio aumentato di sviluppare infarto in giovane età. Per quanto riguarda l'iperomocisteinemia, nonostante numerosi studi abbiano valutato il ruolo del genotipo MTHFR C677T nella malattia aterosclerotica, l'associazione tra le 2 condizioni rimane controversa³⁹. In una recente metanalisi dei lavori pubblicati fino ad oggi⁴⁰, è stato trovato che il polimorfismo MTHFR C677T è associato solo ad un modesto aumento del rischio di coronaropatia. Tra i vari fattori del sistema coagulativo, gli elevati livelli di fibrinogeno sono stati quelli più frequentemente associati con lo sviluppo di malattie aterosclerotiche. In particolare, il polimorfismo 455G/A del gene della catena β del fibrinogeno è stato quello che in questi ultimi anni ha destato maggiore interesse, dal momento che alcuni studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra questo allele e lo sviluppo di coronaropatia³⁹.

Per quanto riguarda il sistema fibrinolitico, alcuni polimorfismi nei geni del PAI-1 e della lipoproteina(a) sono stati associati con un aumento del rischio cardiovascolare³⁹.



Conclusioni

Nonostante in questi ultimi anni siano stati fatti numerosi progressi nell'individuazione dei fattori genetici di rischio trombofilico, tuttavia – al giorno d'oggi – siamo in grado di identificare una componente genetica solamente in poco più del 50% dei fenomeni tromboembolici. È pertanto verosimile che nei prossimi anni assisteremo ad ulteriori scoperte in questo settore.

Inoltre, gli studi più recenti nel campo della trombofilia testimoniano la natura multifattoriale di questa condizione evidenziando come il rischio trombotico sia in realtà un processo dinamico derivato dal sinergismo tra fattori ereditari ed acquisiti.

La delucidazione delle complesse interazioni tra i fattori acquisiti ed ereditari nello sviluppo di trombosi potrà avere importanti ripercussioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche.cludendo, si può affermare che attualmente l'esame stabilometrico costituisce un ausilio diagnostico riferibile soltanto a disfunzioni del sistema vestibolo-spinale

Bibliografia

1. Lane D, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part I. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
3. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
4. Khan F, Pechet L, Snyder LM. The laboratory of hypercoagulability: a review of present-day techniques. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 269-76.
5. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 520-39.
6. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Brit J Haematol* 2001; 114: 512-28.
7. Buchanan GS, Rodgers GM, Branch DW. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obst Gynecol* 2003; 17: 397-411.
8. Spencer F, Becker RC. Diagnosis and management of inherited and acquired thrombophilias. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 91-104.
9. Samama M, Gerotziapas G, Conard J, et al. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29: 76-99.

10. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposal classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-34.
11. Cumming AM, Shiach CR. The investigation and management of inherited thrombophilia. *Clin Lab Haem* 1999; 21: 77-92.
12. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001; 47:1597-1606.
13. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.
14. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001; 109: 369-84.
15. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Int Med* 2001; 135: 367-73.
16. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-8.
17. Borgel D, Gandrille S, Aiach M. Protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1997; 78: 351-6.
18. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1396-400.
19. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
20. Castaman G, Faioni EM, Tosetto A, Bernardi F. The factor VHR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1182-89.
21. Rodeghiero F, Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1999; 130: 643-50.
22. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
23. Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenemias. *Brit J Haematol* 2001; 114: 249-57.
24. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 165-76.
25. Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparin LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677 in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 818-21.
26. Robetorye RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-68.
27. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII end the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-62.
28. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-5.
29. Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Houwelingen HC, Eikenboom JCJ, Bertina RM, Rosendaal FR. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost* 1998; 79: 323-7.
30. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000; 83: 10-3.
31. Bauer KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1429-34.
32. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1345-42.
33. Eldor A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 23-30.
34. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80.
35. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-60.
36. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
37. Fruchart J-C, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109(Suppl. III): 15-9.
38. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94: 46-51.
39. Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 129-43.
40. Klerk M, Verrhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-31.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Massimo Franchini

Ospedale Policlinico

Servizio di Immunematologia e Trasfusione

Piazzale L. Scuro, 10

37134 Verona

E-mail: mfranchini@mail.univr.it