



a cura di Elena Campello e
Paolo Simioni

LA TROMBOFILIA EREDITARIA NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

La trombofilia ereditaria nella pratica clinica quotidiana

a cura di Elena Campello e Paolo Simioni
UOSD Malattie trombotiche ed emorragiche,
Università di Padova

La trombofilia ereditaria è uno degli argomenti più affascinanti nell'ambito delle patologie dell'emostasi poiché fa luce sulla fisiopatologia dell'ipercoagulabilità che può portare all'evento trombotico, ma anche uno dei più dibattuti e spinosi stante la mancanza di solide linee guida di comportamento derivante dalla carenza di studi prospettici sufficientemente ampi condotti sulla trombofilia severa. E' bene ricordare che il 40% circa degli eventi tromboembolici venosi è sotteso da una condizione di trombofilia ereditaria o acquisita (1). Spesso però il clinico non sa bene come comportarsi con la ricerca della trombofilia, con il rischio di richiedere test poco utili per la gestione effettiva del paziente, costosi e di difficile interpretazione. Inoltre, in questo momento storico in cui le possibilità terapeutiche e di profilassi secondaria si sono moltiplicate, il clinico si trova a poter proporre a ciascun paziente con trombofilia uno schema di terapia più personalizzato (2).

Ricordiamo brevemente che le cause più frequenti di trombofilia ereditaria sono il fattore V Leiden e la mutazione del gene della protrombina G20210A, che rappresentano circa il 50%-70% della trombofilia genetica diagnosticata. In particolare, il fattore V

Leiden eterozigote ha una prevalenza del 5% nella popolazione generale e del 18% tra i pazienti con TEV, mentre la protrombina PT20210A si trova nel 2% della popolazione generale e nel 6% dei pazienti con TEV. I difetti meno frequenti ma più gravi di antitrombina (AT), proteina C (PC) e proteina S (PS) rappresentano la maggior parte dei casi rimanenti di trombofilia genetica oggi diagnosticabili. Nell'ordine, il difetto di AT ha una prevalenza stimata di 5-17 su 10.000 abitanti nella popolazione generale e dell'1% nei pazienti con TEV; il difetto di PC si trova in 14-50 su 10.000 adulti e nel 3% dei pazienti con TEV; infine, il difetto di PS ha una prevalenza di 10 su 10.000 individui e del 2% tra i pazienti con TEV. E' importante ricordare che la mutazione per fattore V Leiden e variante protrombina G20210A possono essere ereditate singolarmente in omozigosi oppure contemporaneamente in doppia eterozigosi. Possono inoltre coesistere difetti combinati degli inibitori e/o polimorfismi trombofilici. L'ereditarietà in omozigosi o in doppia eterozigosi è rara ma rende queste trombofilie fenotipicamente più severe (3). Più recentemente, sono stati identificati nuovi difetti genetici responsabili di trombofilia severa, e cioè la pseudo-omozigosi per il fattore V Leiden, il fattore IX Padova iperfunzionante e la resistenza all'antitrombina (mutazioni nel gene della protrombina) (3-5). Infine, esiste un gran numero di famiglie (circa il 30-40%) con trombofilia sintomatica in cui non viene identificata nessuna delle condizioni ereditate conosciute. Questa trombofilia inspiegabile è molto probabilmente dovuta a mutazioni genetiche ancora sconosciute.

Vorrei ora condividere il caso clinico emblematico di una paziente vista recentemente nei nostri ambulatori in modo da poter fare alcune riflessioni pratiche sulle attuali evidenze circa la gestione del paziente con trombofilia ereditaria. Si tratta di una ragazza di 22 anni che ha avuto a gennaio u.s. una embolia polmonare in corso di pillola di III generazione. Anamnesi familiare negativa per TEV. Esegue uno studio coagulativo completo per diatesi trombotica ed

inizia un anticoagulante orale diretto anti-X con un piano terapeutico della durata di 3 mesi. Nel frattempo i risultati dello studio coagulativo mostrano una positività per fattore V Leiden in eterozigosi. Viene pertanto riferita alla nostra attenzione circa il proseguo della terapia anticoagulante.

Condividiamo con i lettori le domande che noi stessi ci siamo posti e la gestione clinica adottata sulla base delle evidenze cliniche attuali.

1) è stato corretto cercare la presenza di trombofilia ereditaria in questa paziente?

Secondo una revisione pubblicata sul NEJM nel 2017 (6) le caratteristiche cliniche suggestive della presenza di una trombofilia nel paziente con TEV sono le seguenti:

- pazienti con TEV giovanile (<50 anni) soprattutto se provocato da fattori di rischio minore (chirurgia minore, terapia estroprogestinica, ipomobilità) oppure idiopatico
- storia familiare positiva per TEV (familiari di primo grado affetti da TEV giovanile [<50 anni])
- recidiva di TEV soprattutto se giovanile
- TEV in sede inusuale, come per esempio trombosi del distretto venoso splancnico o cerebrale

Nel nostro caso si è trattato di un evento trombotico occorso a 22 anni e secondario ad un fattore di rischio minore, pertanto la ricerca della trombofilia ereditaria andava fatta al fine di puntualizzare la fisiopatologia dell'evento trombotico.

2) quale anticoagulante usare per la terapia del TEV?

Secondo le attuali linee guida il trattamento del TEV acuto è lo stesso per i pazienti con e senza trombofilia ereditaria (7,8). Tuttavia, bisogna menzionare alcune, più rare, eccezioni: la carenza di AT potrebbe determinare una resistenza parziale all'azione anticoagulante delle eparine, che può essere superata aumentando il dosaggio dell'eparina stessa; inoltre, l'uso di concentrati di AT può essere considerato nei

pazienti con deficit di AT per il trattamento del TEV severo (embolia polmonare massiva, trombosi venosa cerebrale) fino all'embricazione/switch con un anticoagulante orale. Allo stesso modo, nella carenza di proteina C grave (omozigote-poco probabile in questo caso specifico), la terapia sostitutiva con concentrati di proteina C deve essere somministrata in pazienti con purpura fulminans e durante l'embricazione tra eparina e warfarin, fino a raggiungere un INR stabile, per ridurre al minimo il rischio di necrosi cutanea indotta da warfarin (9).

Per quanto riguarda l'uso degli anticoagulanti orali diretti (DOACs) nel paziente con trombofilia ereditaria, nonostante le linee guida ne raccomandino l'uso indipendentemente dalla presenza di trombofilia, è bene ricordare che solo il 2-18% dei pazienti con TEV arruolati nei trials clinici registrativi erano portatori di trombofilia ereditaria e che soprattutto non ci sono evidenze circa l'efficacia nei pazienti con trombofilia severa. Una recente metanalisi dei colleghi olandesi (10) ha incluso 8 studi controllati randomizzati di fase 2 o 3 che hanno confrontato i DOACs versus gli antagonisti della vitamina K (VKA) in pazienti con TEV e trombofilia. La metanalisi conclude che le recidive di TEV e gli eventi emorragici maggiori / clinicamente rilevanti sono simili tra i pazienti affetti da trombofilia trattati con DOACs rispetto agli VKAs. Uno studio condotto del nostro gruppo e recentemente presentato all'ISTH 2019 di Melbourne (11) che ha visto arruolati 197 pazienti con trombofilia ereditaria e TEV trattati con DOACs ed un pari gruppo di pazienti trattati con eparina/VKA appaiati per sesso, età, razza e tipo di trombofilia, ha concluso che i DOACs sono ugualmente efficaci e sicuri della terapia con VKAs per il trattamento del TEV in pazienti con trombofilia ereditaria, seppur con un significativo aumento di meno-metrorragia clinicamente rilevante nella donna. E' interessante notare che 1/3 dei pazienti di entrambi i gruppi era affetto da trombofilia severa e anche da nuove trombofilie (resistenza all'AT).

Nel nostro caso la paziente è stata trattata con single-drug approach con un DOAC anti-X senza complicanze e secondo le linee guida. Non ha lamentato complicanze emorragiche.

3) quanto dovrebbe essere la durata ottimale della terapia anticoagulante in questa paziente?

E' importante dire che il rischio di recidiva di TEV nei portatori di fattore V Leiden, ed in generale di trombofilia, non è chiaro, poiché numerosi studi di coorte prospettici hanno affrontato questa domanda, con risultati contrastanti. In particolare, per le trombofilie più prevalenti nella popolazione (fattore V Leiden e variante protrombinica) è stata dimostrata una modesta associazione con il rischio di recidiva trombotica, che risulta essere aumentato di circa 1,5 volte (8). Pertanto, secondo le attuali linee guida la presenza di trombofilia ereditaria (perlomeno le forme non severe) non è un fattore che potrebbe guidare la durata della terapia anticoagulante poiché non si è dimostrato associato ad un rischio significativamente più alto di recidiva (7). E' importante però notare che il rischio di recidiva associato alla trombofilia severa è più alto: 1.9-2.6 per il deficit di AT, 1.4-1.8 per il deficit di PC e 2.6 per i polimorfismi in omozigosi o difetti combinati (12).

Nel nostro caso le variabili da considerare nella decisione sulla prevenzione secondaria riguardano il fatto che l'evento trombotico fosse secondario a fattore di rischio transitorio non chirurgico. Il rischio di recidiva per un episodio di TEV provocato da un fattore di rischio reversibile non chirurgico si attesta sul 5% dopo 1 anno e 15% dopo 5 anni (13). Un altro fattore da considerare è che l'evento è stato una embolia polmonare sintomatica e che i pazienti con un primo episodio di embolia polmonare sintomatica hanno un rischio 4 volte maggiore di recidiva di TEV rispetto a quelli con trombosi venosa profonda senza sintomi di embolia e sono anche ad alto rischio di recidivare con una nuova embolia polmonare sintomatica (13).

Sulla base di queste considerazioni e NON sulla presenza di fattore V Leiden abbiamo deciso di prolungare la terapia anticoagulante in atto a dosaggio pieno oltre i 3 mesi.

4) si può prescrivere la terapia estroprogestinica a questa paziente?

Considerando che la presenza di un precedente episodio di TEV secondario a fattore di rischio non chirurgico ha un rischio del 5% a un anno, che la presenza del fattore V Leiden aumenterebbe questo rischio di 1,5 volte e che l'uso di terapia estroprogestinica nelle pazienti con fattore V Leiden aumenta il rischio dello 0,5% per anno di uso, si arriverebbe ad un rischio annuo dell'8% inaccettabile. Pertanto le pazienti con un precedente episodio di TEV dovrebbero essere consigliate a non intraprendere o riprendere la terapia estroprogestinica. Una valutazione a parte può meritare la possibile somministrazione di preparazioni a base di solo progestinico in donne con trombofilie ereditarie (specialmente se minori) che abbiano avuto precedenti trombotici.

Merita considerazione inoltre la eventualità di continuare la terapia estroprogestinica nel TEV acuto durante il periodo di anticoagulazione. Infatti, il momento ottimale per sospendere la terapia estroprogestinica dopo un evento trombotico non è noto. Da un lato vi è il documentato rischio di ipercoagulabilità, dall'altro però sono necessarie adeguate misure contraccettive nelle donne in età fertile che ricevono anticoagulanti orali per il rischio teratogeno, come pure queste donne potrebbero andare incontro a meno-metrorragia dovuta all'anticoagulazione e giovare del trattamento estroprogestinico. L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) suggerisce l'interruzione di tutti i trattamenti ormonali contenenti estrogeni al momento della diagnosi di TEV, ma in netto contrasto, il Comitato scientifico e di standardizzazione (SSC) dell'ISTH raccomanda di continuare la terapia estroprogestinica per la durata della terapia

anticoagulante (14). Un unico studio tuttavia ha valutato questo problema e non ha dimostrato un'associazione tra terapia ormonale attiva durante il trattamento con rivaroxaban e rischio di recidiva di TEV (15). Una recente "experts opinion" ha concluso suggerendo che la terapia estroprogestinica può essere portata avanti per la durata della terapia anticoagulante, nonostante non vi sia forte evidenza (14). Gli esperti hanno altresì documentato come non vi sia uniformità di pensiero su questo punto e che nella pratica comune la maggior parte dei clinici tende a interrompere la contraccezione ormonale al momento della diagnosi di TEV o poco dopo.

Nel nostro caso la paziente ha sospeso la terapia estroprogestinica al momento della diagnosi di embolia polmonare.

5) bisognava eseguire lo studio coagulativo completo prima di iniziare la terapia estroprogestinica?

E' importante ricordare che il rischio annuale di andare incontro ad un evento trombotico per una donna sana in età fertile è basso (0.01%). Questo è aumentato di circa 2-5 volte con l'uso della terapia ormonale e, pur giustificando un'attenta valutazione del rischio di trombosi prima della prescrizione di contraccezione, rimane comunque basso. Se aggiungiamo poi la presenza di trombofilia, il rischio assoluto di TEV diventa alto nelle portatrici asintomatiche di trombofilia severa (4,3% per anno di uso di contraccettivo orale); rimane invece basso nelle portatrici asintomatiche di trombofilia lieve (0,5% per anno di uso di contraccettivo orale). Questo significa che 56 donne devono essere testate per trombofilia severa e circa 28 donne trombofiliche devono astenersi dall'uso di contraccettivi orali per prevenire un evento TEV. Invece, il minor rischio legato alla trombofilia lieve (fattore V Leiden o variante protrombinica eterozigote) porta a un gran numero di donne che devono evitare l'uso di contraccettivi per prevenire un evento TEV (333 donne) e quindi ad un numero elevato di donne da testare (circa 666). In aggiunta,

come detto sopra, anche in caso di uno studio coagulativo negativo per trombofilia, il rischio in donne che fanno uso di estroprogestinico è più alto di quello delle donne della popolazione generale, pertanto uno studio coagulativo per trombofilia negativo potrebbe portare a false rassicurazioni circa l'eventualità di una complicanza tromboembolica (16).

Pertanto uno studio coagulativo di popolazione prima dell'uso della terapia ormonale non è raccomandato. Dall'altro lato, le donne con trombofilia severa (deficit di AT, PC, PC, difetti combinati, mutazioni in omozigosi) hanno un alto rischio di TEV provocato dall'uso di contraccettivi orali e può valere la pena testare donne asintomatiche che fanno parte di queste famiglie per consigliare le portatrici a evitare l'uso della pillola contraccettiva combinata. E' bene ricordare che una consulenza dettagliata su tutte le opzioni contraccettive e i rischi di TEV associati va sempre fatta per consentire alle donne di fare una scelta informata (8).

Nel nostro caso clinico, la storia familiare della paziente era negativa per eventi trombotici e non suggeriva la presenza di una trombofilia severa in famiglia. E' stato quindi stato corretto non aver eseguito lo studio per trombofilia prima di prescrivere la terapia estroprogestinica. Sarebbe stata però necessaria una informazione più esaustiva circa il rischio di TEV legato alla terapia in atto.

6) come comportarsi con i familiari della paziente?

Il riscontro di uno stato trombofilico nel parente di primo grado asintomatico di un paziente con TEV può indurre ad instaurare una profilassi laddove normalmente non verrebbe applicata, cioè in situazioni normalmente a basso rischio trombotico (es. chirurgia minore) e a scoraggiare l'uso di terapia estroprogestinica a scopo contraccettivo (possibile eventuale utilizzo di preparazioni a base di solo progestinico, con i limiti di tale approccio). E' inoltre utile per le familiari in età fertile che andranno incontro a gravidanza, circa la decisione dell'eventuale

profilassi nel post-partum sulla base del profilo di rischio globale (3).

Nel nostro caso, avendo la paziente una sorella in età fertile, abbiamo consigliato l'esecuzione dello studio per trombofilia in questa familiare.

Bibliografia:

1) Dahlback, B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112:19–27

2) Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2018;2(7):788-96

3) Campello E et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol* 2019;12(3):147-158

4) Bulato C, Radu CM, Campello E, Gavasso S, Spiezia L, Tormene D, Simioni P. New Prothrombin Mutation (Arg596Trp, Prothrombin Padua 2) Associated With Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(5):1022-9

5) Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009;361(17):1671-5

6) Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(12):1177-1187

7) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.

8) Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol* 2016;9(12):1139-1149.

9) Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(3):140-56

10) Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17(4):645-656

11) OC 73.3-Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Different Types of Hereditary Thrombophilia: A Retrospective Cohort Study. *RPTH* 2019; Volume 3, Issue S1, pag.220.

12) Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):1-9

13) Eichinger S, Waltermann A, Minar E et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92-96

14) Klok FA, Schreiber K, Stach K, et al. Oral contraception and menstrual bleeding during treatment of venous thromboembolism: Expert opinion versus current practice: Combined results of a systematic review, expert panel opinion and an international survey. *Thromb Res* 2017;153:101-107

15) Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016; 127(11):1417-25.

16) Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:150-5.