

TROMBOFILIE CONGENITE E ACQUISITE

Pier Mannuccio Mannucci

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano e Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano

Corrispondenza a: P.M. Mannucci
Via Pace 9
20122 Milano
Tel. 02/55035421
Fax 02/5516093
e-mail: piermannuccio.mannucci@unimi.it

Lo scopo di questa rassegna è quello di definire le sindromi note come stati trombofilici, tracciare la sequenza delle conoscenze che hanno portato ad individuarne sempre meglio le basi biochimiche e genetiche e descrivere brevemente quanto di esse deve essere conosciuto dall'ematologo.

DEFINIZIONE DEGLI STATI TROMBOFILICI

Viene definita trombofilia la tendenza, determinata da cause congenite o acquisite, al tromboembolismo venoso e/o arterioso, che tipicamente è caratterizzata e dalla comparsa di manifestazioni cliniche anche in età giovanile (prima di 40-45 anni), senza cause apparenti e con la tendenza a recidivare. Va sottolineato che l'esistenza di uno stato trombofilico non esprime necessariamente la presenza continua di manifestazioni cliniche trombotiche. Anche se il concetto di trombofilia implica l'alterazione dell'equilibrio del sistema emostatico verso la trombogenesi, vi sono numerosi meccanismi compensatori che rendono episodica la trombosi. Affinché questi meccanismi si alterino e si sviluppino quindi la trombosi, è in genere necessario che più di un fattore trombofilico coesista. Come infatti vedremo alcuni fattori trombofilici, specie quelli congeniti, sono frequenti nella popolazione generale, e vi è quindi un'elevata possibilità che coesistano fra di loro o con i fattori trombofilici acquisiti, rompendo così l'equilibrio emostatico e portando alle manifestazioni cliniche.

Le **Tabella 1** e **2** elencano le principali cause di trombofilia. Esse sono state divise in congenite e acquisite, anche se come si è visto questa distinzione è semplicistica, nella misura in cui le manifestazioni trombotiche sono spesso il risultato dell'interazione di fattori trombofilici appartenenti ad ambedue le categorie. Questa rassegna si limiterà a trattare gli stati trombofilici legati a cause congenite e, fra quelli acquisiti, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Questa scelta è basata sul fatto che oltre a essere complessivamente più frequenti, queste due tipi di stati trombofilici sono quelli in cui si sono registrati maggiori progressi nelle nostre conoscenze negli ultimi dieci anni.

1. LE TROMBOFILIE CONGENITE

La prima causa di trombofilia congenita, la carenza congenita di antitrombina, è stata descritta nel 1965 in Norvegia in una famiglia caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose ed embolie polmonari che tendevano a recidivare in giovani di ambedue i sessi. Si è dovuto attendere 16 anni per individuare altre cause. Nel 1981 e poi nel 1984 negli Stati Uniti sono state individuate la carenza di proteina C e la carenza di proteina S, trasmesse con modalità autosomica dominante come la carenza di antitrombina. Più recentemente, gruppi Svedesi, Olandesi e Italiani hanno dimostrato che ben 30-50% dei casi di trombofilia congenita erano associati alla resistenza plasmatica all'azione anticoagulante della proteina C attivata, determinata dalla mutazione Arg506Gln nel gene del fattore V (generalmente conosciuta come fattore V Leiden dalla città dove è stata descritta). Un altro fattore di ipercoagulabilità, che si è successivamente aggiunto alle cause di trombofilia congenita è una mutazione puntiforme della protrombina che spiega 10-20% dei casi. Infine, una causa importante e frequente di trombofilia è l'iperomocisteinemia, che è una frequente causa congenita e acquisita di

tromboembolismo arterioso e venoso giovanile. Viene riportata alla fine del testo una bibliografia essenziale, fatta prevalentemente di rassegne, a cui il lettore si può riferire per maggiori dettagli e per ulteriori approfondimenti sulle trombofilie congenite ¹⁻⁷.

LE BASI BIOCHIMICHE E MOLECOLARI

Carenze di anticoagulanti naturali. La frequenza della carenza di antitrombina nella popolazione generale è stimata intorno a 1:2,000-1:5,000. La trasmissione del difetto è autosomica dominante. La maggiore parte dei soggetti sono eterozigoti, con livelli plasmatici di antitrombina fra 40% e 70% del normale (vedi in seguito). Quasi cento diverse mutazioni sono state identificate come basi genetiche della carenza. In genere, le mutazioni sono tali da impedire la sintesi della proteina da parte dell'allele mutato, come delezioni, inserzioni e mutazioni nonsense. Vi sono anche mutazioni missense che non arrestano la sintesi della proteina ma producono alterazioni nella sua conformazione e stabilità. La frequenza della carenza di proteina C nella popolazione generale è di 1:500-1:700. Circa 200 mutazioni sono state finora identificate. Sono frequenti le mutazioni che arrestano la sintesi della proteina (frameshift, nonsense, delezioni), ma vi sono anche singole sostituzioni aminoacidiche che evidentemente alterano il corretto dimensionamento della proteina e la rendono più instabile. Non vi sono dati sulla frequenza della carenza di proteina S nella popolazione generale. Finora, le mutazioni identificate non raggiungono il numero di cento (singole sostituzioni aminoacidiche, inserzioni, delezioni).

Fattore V e protrombina. La maggior parte dei casi di resistenza alla proteina C attivata è associata a una sostituzione nucleotidica del gene del fattore V sito nel cromosoma 1 (G1691A), che porta alla sostituzione di arginina in posizione 506 con glutamina. Questa mutazione diversamente dalle carenze degli anticoagulanti naturali determina un eccesso di funzione coagulante del fattore V. E' assai frequente nella popolazione generale Europea e Nord Americana di origine Caucasica, con un gradiente dal Nord al Sud fra 10-15% in alcune regioni della Svezia, 2-3% nell'Italia Settentrionale, fino a 1% nell'Italia Meridionale. La trasmissione della mutazione è autosomica dominante.

La sostituzione nucleotidica di guanina con adenosina nella posizione 20210 della regione 3' non codificante del gene della protrombina ha una frequenza nella popolazione generale assai alta e tipica di un polimorfismo (0.3-4%), con un gradiente di frequenza geografica che appare inverso a quello del fattore V Leiden (più frequente nel Sud Europa che nel Nord). Anch'essa determina un eccesso di funzione della protrombina, con aumento dei livelli plasmatici. I portatori della mutazione hanno un aumento del rischio di tromboembolismo venoso che varia da 2 a 7 volte quello dei controlli senza la mutazione, rischio simile o leggermente inferiore a quello riscontrato per il fattore V mutato.

Iperomocisteinemia. L'omocisteina è un aminoacido sulfurato presente nel plasma dell'individuo normale in concentrazioni variabili fra 5 e 15 $\mu\text{mol/L}$. Nel metabolismo dell'omocisteina sono coinvolti tre enzimi: la metilene tetraidrofolato reduttasi, enzima chiave nel ciclo dell'acido folico, la metionina sintetasi il cui coenzima è la vitamina B12 e la cistationina- β -sintetasi, che utilizza come cofattore enzimatico la vitamina B6. La carenza o anomalia funzionale di questi enzimi e/o la carenza acquisita di cofattori vitaminici determina un difettoso metabolismo dell'aminoacido e quindi il suo accumulo

nel plasma in elevate concentrazioni, che determinano uno stato trombofilico con meccanismi non completamente noti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il più importante determinante della gravità e variabilità dei sintomi è lo stato di omozigosi o di eterozigosi per l'allele mutato, che verranno quindi trattate separatamente.

Negli eterozigoti. Il sintomo più frequente è la trombosi venosa delle vene profonde degli arti inferiori, che rappresenta circa il 90% di tutti gli episodi. La trombosi delle vene degli arti superiori, invece, non è sintomo tipico delle trombofilie congenite e quando si manifesta bisogna ricercare altre cause, spesso di natura locale. Altre trombosi delle vene cerebrali o addominali sono più rare (5% di tutti gli episodi) ma di ben maggiore gravità clinica. La tromboflebite superficiale costituisce il rimanente 5% di tutti i sintomi.

Anche se circa metà degli episodi trombotici si sviluppano apparentemente in maniera spontanea negli individui eterozigoti, nell'altra metà dei casi si devono ricercare e si possono riconoscere delle concause contingenti. Fra queste, le più importanti sono senz'altro la gravidanza/puerperio e l'assunzione di contraccettivi estroprogestinici. Lo sviluppo di manifestazioni trombotiche durante la gravidanza/puerperio sembra essere più frequente nelle donne carenti di antitrombina (31-44%), che in quelle con gli altri difetti, incluso la mutazione del fattore V (10-28%). Il maggior rischio trombotico determinato dall'assunzione di contraccettivi è stato ben documentato per tutti i difetti ereditari, ma è stato particolarmente ben studiato nelle donne portatrici di mutazioni del fattore V e della protrombina. Queste mutazioni aumentano di 6-10 volte il rischio di sviluppare trombosi delle vene profonde della gamba rispetto alle donne che assumono la pillola senza avere un difetto trombofilico, che a loro volta hanno un rischio trombotico da 4 a 6 volte superiore di donne che non usano la pillola e che non sono portatrici di alterazioni trombofiliche.

Un'altra concausa contingente per lo sviluppo di trombosi negli individui con trombofilia ereditaria è l'intervento chirurgico. Un'analisi retrospettiva condotta in Italia in una numerosa casistica di individui con carenze degli anticoagulanti naturali ha dimostrato un'alta frequenza di trombosi venosa dopo chirurgia addominale (21%) e dopo chirurgia ortopedica e oncologica ad alto rischio (37%). Queste frequenze rilevate sono ben più alte di quelle attese, indicando un'interazione fra i difetti trombofilici e la chirurgia nel determinare un elevato rischio di trombosi. Fra le concause dello sviluppo di manifestazioni trombotiche, ve ne sono anche di permanenti, come la presenza concomitante di più di un difetto genico. Questa interazione non è rara, se si considera la frequenza nella popolazione generale di difetti come le mutazioni dei fattori V e protrombina e dell'iperomocisteinemia moderata.

Negli omozigoti. Nei difetti genetici degli anticoagulanti naturali, la relativa rarità degli alleli mutati rendono assai poco frequenti i casi di omozigosi. L'omozigosi per la carenza di antitrombina sembra essere incompatibile con la vita, salvo che per la variante con difettoso legame all'eparina, che sopravvivono ma presentano una grave tendenza trombotica. Le omozigosi per la carenza di proteina C e proteina S sono state descritte con maggiore frequenza, caratterizzate da gravi manifestazioni neonatali di necrosi ischemica di molti organi viscerali, cute e sottocutaneo (purpura fulminans).

L'elevata frequenza nella popolazione generale delle mutazioni del fattore V e della protrombina fa sì che le condizioni di omozigosi siano assai più frequenti che per i difetti degli anticoagulanti naturali. Sulla base della frequenza degli alleli mutanti si può calcolare che nella popolazione generale Italiana 1:4,000-5,000 individui sia omozigote. Per

il fattore V, il rischio trombotico è stimato essere 11 volte superiore a quello degli eterozigoti e 90 volte quello della popolazione senza mutazione. Negli omozigoti il rischio di sviluppare trombosi prima di 33 anni è doppio che negli eterozigoti (40% contro 20%).

Alterazioni trombofiliche e trombosi arteriosa. Per quanto riguarda il tromboembolismo arterioso, l'unico difetto trombofilico congenito associato con certezza a un aumentato rischio è l'iperomocisteinemia moderata. In molti casi, l'iperomocisteinemia sembra essere acquisita e legata a carenze dietetiche, soprattutto negli anziani. E' assai meno chiaro se i rimanenti difetti congeniti siano fattori di rischio di trombosi arteriosa, perchè i dati sono contrastanti. Anche se alcuni studi sembrano dimostrare un ruolo patogenetico delle mutazioni del fattore V e della protrombina, soprattutto nelle giovani donne con fattori di rischio contingenti come il fumo, altri dati sono negativi o più spesso semplicemente inconclusivi per il numero relativamente basso di individui studiati.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Lo scopo dell'indagine di laboratorio è di identificare accuratamente la presenza di uno o più dei difetti noti per essere causa di trombofilia congenita. Verrà discusso soprattutto il problema di chi deve essere sottoposto all'indagine e quando; inoltre, quali prove di laboratorio sono necessarie per la diagnosi e dove dovrebbero essere eseguite.

Chi e quando. Sono chiaramente da indagare individui che hanno una storia familiare di trombosi venosa. Altri fattori che indicano l'indagine sono l'età giovanile della comparsa del primo sintomo trombotico (meno di 40-45 anni), la ricorrenza e anche il suo manifestarsi in sedi inusuali (come nelle vene cerebrali, mesenteriche, portali). Manifestazioni trombotiche nel periodo neonatale sono un'altra indicazione per l'indagine, soprattutto per identificare eventuali omozigosi per la carenza di proteina C.

Vi sono situazioni cliniche in cui non è opportuno eseguire l'indagine, come per esempio quando la trombosi venosa compare in età adulta o senile, soprattutto se si vi è una causa contingente di trombosi come la chirurgia, un tumore, l'immobilizzazione prolungata. In questi casi, la conoscenza dell'esistenza o meno di una causa congenita di trombofilia non cambia l'approccio terapeutico. Inoltre, le prove diagnostiche di trombofilia non vanno eseguite in individui sani senza storia personale o familiare di trombosi venosa quando essi siano esposti elettivamente a fattori di rischio trombotici contingenti, come per esempio la gravidanza, la chirurgia ortopedica ad alto rischio e la prolungata immobilizzazione. Lo stesso consiglio di non eseguire le indagini di laboratorio indiscriminatamente vale anche per le donne che assumono i contraccettivi orali, anche per mutazioni frequenti nella popolazione generale come quelle del fattore V e della protrombina. La loro ricerca indiscriminata non è infatti giustificata dal rapporto costo-beneficio. Lo studio di laboratorio è invece fortemente raccomandato nei famigliari anche asintomatici dei casi indice già diagnosticati, perchè possono beneficiare della instaurazione di profilassi antitrombotica in occasione di esposizione a rischi contingenti di trombosi (vedi in seguito).

Quali e dove. Le prove di laboratorio scelte per stabilire una diagnosi di trombofilia ereditaria dovrebbero essere specifiche, limitate nel numero e ben correlate al problema clinico. In realtà, non esistono una o più semplici prove di laboratorio globali che permettano di confermare o escludere tale diagnosi. Quelle attualmente disponibili sono molteplici, laboriose e piuttosto costose. Per questi motivi, vanno eseguite solo in individui a rischio.

LINEE DI GUIDA TERAPEUTICHE

La terapia delle trombofilie congenite comprende la prevenzione primaria delle manifestazioni cliniche in portatori di difetti ma ancora asintomatici, la prevenzione secondaria delle recidive in portatori dei difetti che hanno già avuto un episodio trombotico e naturalmente la terapia degli episodi trombotici acuti.

Profilassi primaria. Come abbiamo visto, circa il 30-40% degli individui con difetti degli anticoagulanti naturali non sviluppano mai manifestazioni cliniche nel corso della loro vita. La percentuale di pazienti che rimangono senza trombosi è sicuramente più alta per difetti come le mutazioni dei fattori V e II e l'iperomocisteinemia, come risulta chiaramente dall'osservazione di centenari portatori sani della mutazione del fattore V.

Inoltre, la durata della vita degli individui con carenza di proteina C e antitrombina non è diversa da quella della popolazione generale. Né si può identificare in alcun modo chi è destinato ad avere un episodio trombotico da chi rimarrà asintomatico. Per tutti questi motivi la profilassi a vita con farmaci anticoagulanti non è giustificata nei portatori asintomatici dei difetti trombofilici, poiché il rischio emorragico legato a questi farmaci è superiore al rischio trombotico, e per il costo del controllo di laboratorio della terapia. D'altra parte, la profilassi anticoagulante è chiaramente consigliabile quando un portatore asintomatico viene esposto a fattori di rischio contingenti (come chirurgia, prolungato allettamento e gravidanza/puerperio). Consigliata dunque la profilassi in questi casi, il problema seguente è se sono sufficienti i farmaci e i dosaggi consigliati in individui senza difetti trombofilici esposti agli stessi fattori di rischio contingenti, o se invece è necessaria una profilassi più intensa in questi individui ad alto rischio per la loro ipercoagulabilità di base. Le dosi profilattiche comunemente usate di eparina non frazionata o a basso peso molecolare sembrano essere efficaci anche in questi individui. Naturalmente, la terapia standard va potenziata quando questi individui sono sottoposti a interventi chirurgici considerati a rischio trombotico particolarmente elevato (chirurgia ortopedica, chirurgia dei tumori). Vanno considerate situazioni contingenti ad alto rischio trombotico anche la gravidanza e soprattutto il periodo puerperale per almeno quattro settimane dopo il parto, soprattutto nei pazienti con carenza di antitrombina. Per questi motivi, raccomandiamo durante tutta la gravidanza la profilassi con eparina sottocutanea con le stesse dosi raccomandate per la chirurgia maggiore a rischio basso o moderato. Nel puerperio, è opportuno potenziare tale terapia, impiegando gli stessi schemi che si consigliano per la chirurgia ortopedica ed oncologica ad alto rischio.

Profilassi secondaria. Come comportarsi in un paziente che ha già avuto una manifestazione trombotica e in cui è stato riscontrato il difetto trombofilico? Anche qui, non vi sono studi conclusivi atti a dare risposte specifiche per questi pazienti rispetto a quelli senza difetti. Con queste incertezze sul ruolo della trombofilia nel facilitare la recidiva di trombosi, le raccomandazioni di gruppi esperti sono di eseguire la terapia anticoagulante per 3-6 mesi dopo l'episodio acuto, come del resto si farebbe in pazienti non trombofilici. In gruppi specifici di pazienti considerati a rischio particolarmente elevato, viene raccomandata la terapia anticoagulante a vita. Appartengono senz'altro a questo gruppo coloro che hanno avuto più di un episodio trombotico.

Un discorso a parte, sia in termini di prevenzione primaria che secondaria, va fatto quando viene diagnosticata l'iperomocisteinemia. La somministrazione giornaliera di dosi relativamente basse di acido folico, associato o meno alle altre due vitamine coinvolte nel metabolismo della omocisteina (vitamina B6, vitamina B12), riduce i livelli plasmatici dell'aminoacido, con basso costo e nessun effetto collaterale per il paziente. Le dosi supplementari giornaliere di queste vitamine che sono raccomandate sono 0.5 mg di acido folico, 0.5 mg di vitamina B12 e 50 mg di piridossina.

Trattamento degli episodi trombotici acuti. Il trattamento raccomandato del tromboembolismo venoso in fase acuta è lo stesso che viene raccomandato in pazienti con tromboembolismo venoso senza difetti trombofilici. Rimandando per maggiore dettagli alle linee di guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (<http://www.airon.it/siset>). Ricordiamo che è utile iniziare con eparina non frazionata o a basso peso molecolare combinato subito con anticoagulanti orali, sospendendo il primo trattamento quando viene raggiunto il range terapeutico con il secondo. Non vi è motivo attualmente per raccomandare un intervallo terapeutico diverso da quello raccomandato

usualmente, cioè INR fra 2.0 e 3.0. Per la durata ottimale della terapia anticoagulante, vedere in precedenza.

2. LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata dalla presenza di manifestazioni trombotiche, sia di tipo venoso che arterioso e da marcatori ematici: gli anticorpi anticardiolipina e/o l'anticoagulante tipo lupus ⁸⁻⁶. I criteri diagnostici della sindrome da anticorpi antifosfolipidi e dell'anticoagulante tipo lupus sono standardizzati. Tuttavia la mancanza di test specifici rende ancor oggi difficile la diagnosi. L'atteggiamento terapeutico risente delle difficoltà diagnostiche, dell'assai variabile presentazione clinica e della relativa scarsità di studi controllati di adeguate dimensioni e potere statistico.

GLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Gli antifosfolipidi sono un gruppo eterogeneo di immunoglobuline principalmente di classe IgG, occasionalmente IgM o IgA, che interferiscono con i test di coagulazione fosfolipidi-dipendenti, tipicamente con il tempo di tromboplastina parziale attivato che è allungato (APTT) ⁸⁻¹⁰. La reattività antigenica di questi anticorpi può essere valutata con metodi immunoenzimatici che utilizzano come antigene la cardiolipina (anticorpi anticardiolipina), mentre la loro attività funzionale anticoagulante (anticoagulante tipo lupus) può essere valutata con test di coagulazione fosfolipido-dipendenti (l'APTT, il tempo di coagulazione con caolino o Kaolin clotting time, il silice clotting time, il test con veleno di vipera Russell diluito). Peraltro questi anticorpi non sono diretti contro i fosfolipidi, ma contro diverse proteine plasmatiche che partecipano ai meccanismi coagulativi (β 2-glicoproteina I, protrombina, proteina C, proteina S, trombomodulina e annessina V) e che hanno in comune un'elevata affinità per le membrane ricche di fosfolipidi anionici di cellule coinvolte nell'emostasi come le piastrine e le cellule endoteliali. In particolare, è possibile identificare due sottogruppi di anticorpi con attività anticoagulante lupica: quelli diretti contro la protrombina e quelli diretti contro la β 2-glicoproteina I ¹¹. Nella maggiore parte dei casi, l'attività anticoagulante è dovuta alla presenza contemporanea di entrambi gli anticorpi. In alcuni pazienti, è però possibile osservare una prevalente attività anti- β 2- glicoproteina I che si associa ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze trombotiche ¹¹.

RISCHIO DI TROMBOSI

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi può presentarsi sia in forma primitiva (o idiopatica) che secondaria a patologie autoimmunitarie (lupus eritematode sistemico, artrite reumatoide), malattie linfoproliferative, infiammatorie o in seguito all'assunzione di farmaci (clorpromazina e procainamide). Le manifestazioni cliniche più frequenti della forma primitiva sono costituite dalla trombosi, sia venosa che arteriosa, dagli aborti spontanei ripetuti e dalla trombocitopenia ⁸⁻¹⁰. I pazienti con sindrome da anticorpi

antifosfolipidi secondaria manifestano con elevata frequenza neutropenia ed anemia emolitica autoimmune, riscontro generalmente assente nelle forme primitive. La frequenza di trombosi è analoga sia nelle forme primitive che secondarie.

L'associazione tra trombosi ed anticoagulante lupico è stata per la prima volta segnalata nel 1963 in un gruppo di pazienti con lupus eritematoso sistemico ¹² ed confermata in seguito in pazienti con o senza lupus. Nel 1983 sono stati pubblicati due studi che hanno confermato l'associazione fra positività dei tests per l'anticoagulante lupico e/o gli anticorpi anticardiolipina e la trombosi ^{13,14}. La prevalenza di manifestazioni trombotiche è di circa il 30% negli individui con la sindrome, con un'incidenza di 7.5%/pazienti anno. Il rapporto fra la frequenza di tromboembolismo venoso (trombosi venose profonde ed embolie polmonari) e arterioso nei pazienti con sindrome da anticorpi anticardiolipina è di circa 2 a 1.

Mentre non vi sono dubbi sull'associazione tra anticorpi antifosfolipidi, poliabortività ed eventi trombotici venosi, per quanto riguarda le trombosi arteriose (coronariche e cerebrali) vi sono dati contrastanti. Per esempio, lo studio di Hamsten et al ¹⁵ mette in evidenza un'associazione tra anticorpi anticardiolipina e infarto miocardico. D'altra parte, nello studio di Sltenes et al ¹⁶, eseguito su pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico, gli anticorpi anticardiolipina non sono risultati un fattore di rischio significativo per la mortalità e il reinfarto. Per quanto riguarda la patologia ischemica cerebrale, il "Physicians Health Study", uno studio caso-controllo di grandi dimensioni eseguito in pazienti con eventi ischemici cerebrali ¹⁷, ha dimostrato che anticorpi anticardiolipina con valori superiori al 95 percentile (>33 U) non sono fattori di rischio per eventi ischemici cerebrali. D'altra parte, l'Antiphospholipid Antibody Stroke Study Group ha dimostrato una significativa prevalenza di anticorpi anticardiolipina in pazienti con manifestazioni ischemiche cerebrali ¹⁸. Nel complesso, l'espressione attraverso il calcolo del rischio relativo della dimensione dell'associazione tra anticorpi antifosfolipidi e trombosi arteriosa cerebrale (ictus, attacchi ischemici reversibili) dà valori di rischio relativo varianti tra 2.3-10.6; il rischio relativo corrispondente per trombosi venosa varia tra 2.7 e 11.9. Per quanto riguarda le complicanze ostetriche e presenza di anticoagulante lupico, i dati pubblicati indicano una prevalenza che varia dal 5.2% al 48%.

SI PUO' PREVEDERE IL RISCHIO TROMBOTICO?

Va innanzitutto ricordato che anche in una certa percentuale di soggetti sani è possibile misurare anticorpi anti-cardiolipina a basso titolo (<30-40 U), mentre l'attività dell'anticoagulante lupico è di regola assente in tali individui. L'attività anticardiolipina riscontrabile nei soggetti sani è per lo più legata all'isotipo IgM, mentre quella associata alla patologia, sia che si tratti di anticorpi anticardiolipina che di anticoagulante lupico, appartiene all'isotipo IgG. Nonostante i dati contrastanti che esistono nella patologia ischemica arteriosa, la certa associazione fra anticorpi antifosfolipidi, trombosi venosa e complicanze ostetriche pone al clinico il quesito se è possibile predire il rischio trombotico in individui che presentano positività per i test di laboratorio senza aver avuto manifestazioni cliniche. E' altresì importante valutare il rischio secondario, cioè la tendenza alla recidiva in soggetti che hanno già avuto manifestazioni cliniche. A tale proposito la storia di una trombosi pregressa e valori di anticorpi anticardiolipina superiori a 40 U sono risultati fattori predittivi di eventi vascolari. Sulla base di vari studi,

i seguenti fattori di rischio vanno considerati nella storia clinica di un paziente con anticorpi antifosfolipidi:

1. Eventi trombotici nel passato
2. Elevati titoli di anticorpi anticardiolipina (>40-60 U/ml)
3. Persistenza di tali anticorpi nel tempo
4. Isotipo IgG
5. Beta 2 glicoproteina I-dipendenza degli anticorpi

La presenza di uno o più di questi fattori permette di classificare orientativamente il paziente in classe con moderato o elevato rischio trombotico. E' chiaro che la decisione terapeutica varierà a seconda dell'entità del rischio trombotico.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Data l'eterogeneità degli anticorpi e la non esatta conoscenza del loro meccanismo d'azione, le decisioni terapeutiche non possono essere basate soltanto sui dati laboratoristici anche perché, come abbiamo visto, non esiste ancora nessun test capace di distinguere con certezza nel singolo paziente la natura "benigna" o "maligna" di questi anticorpi. Ogni caso va quindi considerato individualmente, tenendo conto dei fattori di rischio sopramenzionati e facendo anche un accurato bilancio fra il rischio emorragico legato al trattamento con farmaci anticoagulanti per un lungo periodo di tempo. In attesa di sperimentazioni cliniche controllate, come lo studio WAPS attualmente in corso, si può proporre la seguente strategia:

1. I soggetti asintomatici, anche se positivi sia per anticorpi anticardiolipina che per l'anticoagulante lupico, non vengono trattati e vanno messi solo sotto osservazione. E' opportuno peraltro instaurare in questi soggetti una profilassi antitrombotica con eparina non frazionata o a basso peso molecolare quando essi vengono esposti ad altri fattori di rischio trombotico (chirurgia, immobilizzazione, gravidanza) (vedi: <http://www.iron.it/SISET>). Sconsigliabile l'assunzione di contraccettivi orali.
2. Nei soggetti con un primo episodio trombotico, l'intensità e la durata della terapia anticoagulante sono incerti e dovrebbero essere decisi tenendo conto dei fattori di rischio trombotico sopra descritti e degli eventuali fattori di rischio emorragico di ciascun paziente (es. piastrinopenia, ipertensione arteriosa). I soggetti con più di un episodio pregresso di trombosi venosa vengono messi in terapia anticoagulante orale per un periodo di tempo indeterminato, mantenendo preferibilmente l'INR intorno a 3.00 (vedi: <http://www.iron.it/SISET>).

Non essendoci purtroppo studi solidi in donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi in gravidanza, vi sono diversi protocolli di trattamento. Corticosteroidi, aspirina e eparina da soli o associati tra di loro, sono stati valutati in diversi studi. Out et al ¹⁹, in uno studio non randomizzato, hanno evidenziato una frequenza del 21% di perdita fetale in donne con anticorpi antifosfolipidi positivi non trattati, contro il 22% in quelle trattate con basse dosi di aspirina o eparina, e il 36% in donne che prendevano solo corticosteroidi. Più recentemente, uno studio clinico controllato ha indicato un migliore risultato nelle donne trattate con eparina a basse dosi due volte al giorno più aspirina rispetto a quelle trattate con aspirina da sola ²⁰. Due studi clinici di limitato numero hanno valutato la terapia associata, corticosteroidi + aspirina o eparina + aspirina, ottenendo gli stessi risultati ^{21,22}. Quindi, considerando gli effetti collaterali del corticosteroidi durante la

gravidanza, riteniamo che la miglior scelta sia l'uso di basse dosi di aspirina e eparina senza corticosteroidi, in attesa che uno studio randomizzato con adeguato numero dei campioni dia una risposta definitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Allaart CF, Briët E. Familial venous thrombophilia. *In* Haemostasis and Thrombosis (Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds). Churchill Livingstone, 3rd edition, p. 1349, 1994.
2. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemostas* 81: 165-176, 1999.
3. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 87: 3531, 1996.
4. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlback B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 76: 824, 1996.
5. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlback B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 76: 651, 1996.
6. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 49: 31, 1998.
7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353: 1167-1174, 1999.
8. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 363: 1348-1353, 1999.
9. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 93: 2149-2157, 1999.
10. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome. *Clin Rheum Dis* 11: 591, 1985.
11. Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and diluted Russell viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and β -glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 86: 617-623, 1995.
12. Bowie EJW, Thompson JH, Pacuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 62: 416-430, 1963.
13. Harris EN, Charavi AR, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies. Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2, 1211-1214, 1983.

14. Boey MD, Colaco CB, Ghavari AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GRV. Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating "lupus anticoagulant". *Br Med J* 287: 1021-1023, 1983.
15. Hamsten A, Bjorkholm M, Norberg r, Defaire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1: 113-16, 1986.
16. Sitenes KE, Smith P, Abdelnorr M, Arnesen H, Wisloff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 339: 451-3, 1992.
17. Ginsberg KS, Liang MH, Newcomber L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 117: 997-1002, 1992.
18. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 21: 1268-1273, 1990.
19. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of the pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 167: 26-32, 1992.
20. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *Br Med J* 1997; 314: 253-257.
21. Cowchock FS, Recce EA, Balaban DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1318-23, 1992.
22. Silver RK, MacGregor SM, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1411-17, 1993.

Tabella 1: Principali stati trombofilici congeniti e acquisiti

Stati trombofilici congeniti

Carenza di antitrombina III

Carenza di proteina C

Carenza di proteina S

Resistenza alla proteina C attivata legata alla mutazione del gene del fattore V Arg506Gln (Fattore V Leiden)

Mutazione G20210A del gene della protrombina

Iperomocisteinemia

Stati trombofilici acquisiti

In associazione con stimoli fisiologici o farmacologici

. Gravidanza (in particolare il periodo post-parto)

. Stati post-operatori

. Immobilizzazione

. Traumi

. Età avanzata

. Uso di estrogeni ed estroprogestinici

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

In associazione con altre condizioni cliniche (vedi tab. 2)

Iperomocisteinemia

Tabella 2: Malattie acquisite associate a trombofilia

- Tumori e chemioterapia antitumorale
- Infusione di concentrati del complesso protrombinico
- Sindrome nefrosica
- Piastrinopenia indotta da eparina
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Malattie mieloproliferative
- Emoglobinuria parossistica notturna
- Iperlipidemia
- Diabete
- Iperviscosità
- Insufficienza cardiaca
- Talassemia