

Il rischio protrombotico: presupposti biochimici e fisiopatologici

A.Girolami, L.Scarano, F.Vianello, T.Tison

Clinica Medica II, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università degli Studi di Padova

Nella pratica clinica, il rischio trombotico è il risultato di condizioni congenite ed acquisite. Le condizioni congenite riguardano soprattutto lo stato ipercoagulabile dovuto a deficienza degli inibitori della coagulazione (1, 2, 6, 7, 9, 10, 13, 15, 27, 28). Quelle acquisite concernono eminentemente se non esclusivamente la situazione dei vasi e la presenza di diminuito flusso (stasi) (15, 19). Il rischio trombotico o stato trombotico può essere suddiviso in:

- a- Congenito
- b- Acquisito
- c- Misto

Infatti è bene ricordare che in alcuni pazienti possono essere contemporaneamente presenti sia condizioni congenite che acquisite. Esso può anche essere suddiviso in croniche (condizioni congenite), acute o subacute (OCT, interventi chirurgici, farmaci antifibrinolitici, ingessature, allattamento, etc.). Infine gli stati trombofilici possono anche essere dovuti ad un difetto singolo (es. deficit di Antitrombina) od a più di un difetto (es. associazione deficit di proteina C ed APC resistance). Gli stati trombofilici acquisiti sono solitamente soggetti a multiple variazioni. Gli stati trombofilici congeniti non subiscono solitamente variazioni durante il periodo di vita del paziente. Tuttavia l'età o condizioni acquisite (interventi chirurgici, OCT, gravidanza, etc.) possono aggravarne il quadro e scatenare la comparsa di trombosi. Al contrario, lo stato trombofilico acquisito può variare d'intensità e nel tempo, nello stesso paziente o da paziente a paziente.

Lo stato trombofilico acquisito non deve essere confuso con il fattore scatenante. Infatti dette condizioni possono rimanere asintomatiche se non sopraggiunge mai un altro fattore di rischio (5).

Rischi trombotici congeniti

Le principali condizioni congenite che rappresentano potenzialmente un rischio trombotico sono illustrate nella tabella I. Le condizioni più importanti sono rappresentate dal deficit di Antitrombina, di proteina C, di proteina S, e dalla resistenza alla proteina C attivata (APC resistance). Complessivamente essi costituiscono almeno l'80% di tutti i casi congeniti predisponenti a trombosi. Non è ancora sicuro se il polimorfismo della protrombina, G/A 20210, sia ancora da annoverare tra le condizioni protrombotiche (4, 18, 20).

La severità delle condizioni può variare da un difetto all'altro. Per esempio, il deficit di Antitrombina sembra rappresentare la condizione più severa (27) e ciò è dimostrato dal fatto che lo stato omozigote del difetto è incompatibile con la vita. Al contrario, l'APC resistance sembra essere il meno severo (25) come dimostrato anche dal fatto che talora i pazienti possono rimanere asintomatici anche in presenza di rischi associati (17, 21, 26, 28). E' interessante far notare a questo riguardo che i pazienti eterozigoti tra FV Leiden e deficienza vera del Fattore V (i cosiddetti pseudoeterozigoti) hanno diatesi trombofilica (29).

Le principali manifestazioni cliniche dello stato protrombotico/trombotico sono: trombosi venose superficiali o profonde spontanee, con o senza embolia polmonare, trombosi arteriose, aumentata incidenza di trombosi dopo interventi chirurgici, contraccettivi orali, traumi, puerperio (trombosi secondarie). Una attenta anamnesi è importante nell'indirizzare il medico verso una corretta diagnosi dello stato trombofilico (tabella II).

Tabella I. Principali condizioni congenite predisponenti alla trombosi

Deficit di Antitrombina
Deficit di Proteina C
Deficit di Proteina S
Resistenza alla Proteina C attivata
Anomalia della protrombina (polimorfismo 20210 G to A)
Difetti combinati (Proteina C/APC resistance; AT/Proteina S, etc.)
Disordini del sistema fibrinolitico (deficit di Plasminogeno; deficit di t-PA; Incremento del PAI-1)
Altri difetti familiari (Incremento della GRH, Omocisteinemia, elevati livelli di Lipoproteina (a), etc.)

Tabella II. Indizi utili per formulare l'esistenza di un rischio trombotico congenito od acquisito.

<p>Anamnesi familiare positiva per trombosi Anamnesi personale remota positiva per trombosi Pazienti con scompenso cardiaco, cancro, etc. Presenza di condizioni note per essere associate ad aumentata incidenza di trombosi (OCT, chirurgia, immobilizzazione) Pazienti ortopedici (protesi d'anca, ingessature, fasciature) Gravidanza e puerperio Storia di aborti ripetuti</p>

Tabella III. Periodi di rischio, Profilassi anticoagulante, TEV correlate al Periodo di Rischio ed incidenza per Periodo di Rischio visti in un follow-up di 208 pazienti con difetto degli inibitori.

Tipo di periodo di Rischio	N° Totale	N° con profilassi	TEV relative al Periodo di Rischio	Incidenza %/Periodo
Gravidanza e postpartum	9	7	1*	11.1
Traumi	11	4	3	27.3
Interventi chirurgici	11	9	0	0.0
Immobilizzazione	4	1	0	0.0
Altri	5	1	0	0.0
Totale	40	22	4	10.0

*sotto profilassi

Tabella IV. TEV viste in uno studio prospettico di 208 pazienti con deficit di AT o Proteina C o Proteina S.

Trombosi	N° di casi	Incidenza annuale %	Commenti
Spontanee	5	0.8	AT=1.6%; PC 10%; PS 0.4% 40 risk periods in 34 soggetti
Rischio-correlate	4	0.7	

Tabella V. Tentativo di classificazione del rischio trombotico (in ordine decrescente) per le principali condizioni congenite ed acquisite

CONGENITE	ACQUISITE
<p>Deficit di AT Deficit di Proteina C Deficit di Proteina S FV Leiden Disfibrinogenemie Iperomocisteinemia Anomalie della protrombina?</p>	<p>Chirurgia ortopedica Lupus anticoagulant Neoplasie Puerperio Farmaci (anticoncezionali, antitumorali, cortisone, eparina, etc.) Gravidanza e puerperio Immobilizzazione Malattie mieloproliferative Elevati livelli di FVIII</p>

I pazienti che evidenziano due o più di queste condizioni dovrebbero essere investigati tramite uno studio emocoagulativo completo (15,19). Solo adeguati studi prospettici possono dare informazioni attendibili sul rischio trombotico dei vari difetti (Tabelle III

e IV). Questi hanno dimostrato recentemente che esiste una gravità decrescente del difetto di AT nella Resistenza alla Proteina C attivata. I difetti di Proteina C e Proteina S sembrano avere una gravità intermedia (Tabella V).

Tabella VI. Principali condizioni acquisite associate ad uno stato trombofilico. In alcune di queste condizioni sono anche presenti riduzione del flusso sanguigno e/o lesioni endoteliali.

- 1- Interventi chirurgici (specie di pertinenza ortopedica)
- 2- Obesità, diabete, ipercorticismo
- 3- Farmaci (contraccettivi orali, agenti antifibrinolitici, steroidi, antitumorali, eparina etc.)
- 4- Cancro (polmone, pancreas, etc.)
- 5- Gessi e/o immobilizzazione (stasi)
- 6- Scompenso cardiaco (stasi)
- 7- Traumi
- 8- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- 9- Vasculiti (Burger, panarterite nodosa, etc.)
- 10- Atero-arteriosclerosi
- 11- Sindromi da iperviscosità (Anemia a cellule falciformi, policitemia vera, macroglobulinemia, etc.)
- 12- Infezioni (sepsi)
- 13- Nutrizione parenterale totale
- 14- Sindrome nefrotica
- 15- Protesi valvolari cardiache
- 16- Trapianti d'organo

Rischi trombotici acquisiti

I rischi trombotici acquisiti sono rappresentati dagli stati trombofilici che, al contrario dei congeniti, sono più difficili da definire considerato che essi sono spesso associati a condizioni di stasi e/o a lesioni endoteliali (Tabella VI). Di conseguenza occorre, per le condizioni acquisite, tenere a mente una volta per tutte, la complessità delle condizioni cliniche. Nel caso degli stati acquisiti è importante parlare di stato trombofilico più che di stato ipercoagulabile. Un chiaro esempio di questo è rappresentato dalla gravidanza dove sia la stasi che la ipercoagulabilità sono evidenti. Recentemente si è puntata l'attenzione sullo stato trombofilico della sindrome di Cushing ed è stato dimostrato che esso è dovuto ad un incremento dei livelli di fattore VIIIc e di fattore von Willebrand oltre che ad una inibizione della fibrinolisi (3, 4,8, 22). Alterazioni della composizione dei multimeri del fattore von Willebrand sono stati

anche dimostrati nelle vasculiti (3). Il cancro in tutte le sue manifestazioni gioca un sicuro ruolo protrombotico. Talora la comparsa di una trombosi venosa profonda può essere la prima manifestazione di un cancro occulto (23).

La stasi sistemica o localizzata, con o senza concomitante presenza di una lesione endoteliale e/o di uno stato ipercoagulabile rappresenta, forse, il più frequente rischio trombotico in quanto presente in una serie numerosa di condizioni (scompenso cardiaco, immobilizzazione a letto per una qualsiasi causa, immobilizzazione di un arto per gesso, doccia, assunzione di posizioni non fisiologiche per lungo tempo quali ad esempio lunghi viaggi in macchina od aereo, etc).

Un altro importante rischio trombotico è rappresentato dalla lesione endoteliale. Cateteri a dimora e terapia e terapia antitumorale sono divenuti pratica comune e sono pertanto causa o concausa di molte manifestazioni trombotiche (15, 19).

Tabella VII. Incidenza di trombosi venosa profonda in diversi tipi di chirurgia.

Tipo di intervento	Incidenza (%)
Chirurgia del ginocchio	75
Chirurgia per frattura d'anca	60
Chirurgia elettiva dell'anca	50-55
Prostatectomia retropubica	40
Chirurgia addominale	30-35
Chirurgia ginecologica	25-30
Neurochirurgia	20-30
Resezione transureterale della prostata	10
Riduzione di ernia inguinale	10

Rischi trombotici misti (congeniti ed acquisiti)

La concomitante esistenza di una condizione di rischio congenita ed acquisita è un evento frequente nella pratica clinica. Frequente è, per esempio, la assunzione di contraccettivi orali in donne con difetto congenito. Questo vale soprattutto per le portatrici di FV Leiden data la diffusione di questo difetto nella popolazione generale (circa il 3-4%). Lo stesso dicasi per l'aumentato rischio trombotico che si osserva quando viene sottoposto ad intervento chirurgico un paziente che è portatore di un difetto congenito (5, 19, 24).

La valutazione del rischio si deve basare su valutazioni cliniche quanto su valutazioni laboratoristiche. In sede clinica, fondamentale è la storia familiare e personale del paziente. La presenza anamnestica di un fenomeno trombotico è un dato che deve essere adeguatamente valutato (presenza di un difetto congenito, circostanze acquisite al momento dell'evento trombotico, età e condizione generale del paziente, etc.).

L'esistenza di noti difetti trombofilici e protrombotici deve pure essere considerata attentamente. Tra i congeniti il paziente più pericoloso è sicuramente il portatore di un difetto di AT o di difetto omozigote di proteina C o proteina S. Più lieve appare il difetto di FV Leiden, anche a livello omozigote. Il polimorfismo della protrombina (G \square A A 20210) appare un difetto ancora più lieve. Nel campo della trombofilia congenita una utile indicazione circa la gravità del difetto è data dalla percentuale di pazienti sintomatici riscontrata tra gli omozigoti o nei doppi eterozigoti (associazione tra due anomalie oppure tra una anomalia e una deficienza vera). Questa è estremamente elevata nel caso dei difetti di proteina C o proteina S mentre è bassa nel caso di difetto da FV Leiden. Il difetto omozigote di deficienza vera dell'Antitrombina è addirittura incompatibile con la vita. Gli interventi chirurgici costituiscono un importante rischio trombotico specie quelli di pertinenza ortopedica (Tabella VII).

In questi ultimi anni, le trombosi da farmaci hanno pure ricevuto notevole attenzione. Antiblastici e cortisonici sono frequentemente coinvolti in manifestazioni trombotiche locali o sistemiche. L'eparina, se responsabile della piastrinopenia grave, deve essere considerata pure una sostanza protrombotica nonostante sia sempre stata usata come anticoagulante. Il rischio trombotico nella piastrinopenia è molto elevato, addirittura, secondo alcuni, il più elevato in senso assoluto.

Conclusioni

Una valutazione accurata del rischio trombotico permetterebbe una riduzione della morbilità e della mortalità. Purtroppo non siamo ancora in grado di

formulare delle previsioni sicure. Elementi indicativi importanti possono essere desunti da una accurata anamnesi familiare e personale e dalla dimostrazione di un difetto protrombotico. Attenta valutazione meritano anche le abitudini di vita, la presenza di una o più di una condizione protrombotica acquisita. Spesso si tende a sopravvalutare la patologia congenita rispetto a quella acquisita (16). Questo è un grave errore se uno tiene ben presente il fatto che la maggior parte dei fenomeni trombotici è causato da condizioni acquisite (immobilizzazione, trauma, chirurgia ortopedica o generale, puerperium, etc.). Inoltre questi eventi rappresentano spesso l'elemento scatenante di un processo trombotico in pazienti con trombofilia ereditaria che, in assenza di questi, avrebbero potuto rimanere asintomatici.

Bibliografia

1. Aiach M, Borgel D, Gaussem P, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S. Protein C and Protein S deficiencies. *Semin Hematol* 1997;34:205-16.
2. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Diven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature (Lond)* 1994;369:64-7.
3. Casonato A, Pontara E, Bertomoro A, Ossi E, Vincenti M, Girolami A, et al. Abnormality large von Willebrand Multimers in Henoch-Schönlein Purpura. *Am J Haematol* 1996;51:7-11.
4. Casonato A, Pontara E, Boscaro M, Sonino N, Sartorello F, Ferasin S, et al. Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coag Fibrinol* 1999;10:145-51.
5. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factor for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-8.
6. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984;311:1525-8.
7. Dahback B, Carsson M, Svensson PJ. Familiar thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
8. Dal Bo Zanon R, Fornasiero L, Boscaro M, Cappellato G, Fabris F, Girolami A. Increased factor VIII associated activities in Cushing's syndrome: a probable hypercoagulable state. *Thromb Haemost* 1982;47:116-7.
9. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987;106:677-82.
10. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P. Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implication for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955-60.
11. Girolami A, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Millar DS, Bignell P, et al. A novel dysfunctional protein C (protein C Padua 2) associated with a thrombo-

- tic tendency: substitution of Cys for Arg-1 results in a strongly reduced affinity for binding of CA⁺⁺. *Br J Haematol* 1993;85:521-7.
12. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
 13. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
 14. Poort SR, Rosendal FR, Reitsma Ph, Bertina RM. Common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thromboembolism. *Blood* 1996;88:3698-703.
 15. Girolami A, Prandoni P, Simioni P, Girolami B, Scarano L, Zanon E. The pathogenesis of venous thromboembolism. *Haematologica* 1995; 80 (suppl. 2):25-35.
 16. Girolami A, Scarano L, Girolami B, Marchiori A. Emphasis on congenital conditions predisposing to thrombosis should not make us disregard the importance of acquired factors. *Blood Coag Fibrinol* 1998;9: 659-60.
 17. Girolami A, Simioni P, Girolami B, Radossi P. Homozygous patients with APC resistance may remain paucysymptomatic or asymptomatic during oral contraception. *Blood Coag Fibrinol* 1996;7:590-4.
 18. Girolami A, Simioni P, Manfrin D, Tormene D, Luni S. Asymptomatic homozygous at 20210 G to A prothrombin polymorphism in two donors belonging to two different kindreds. *Blood Coag Fibrinol* 1999;5:48-51.
 19. Girolami A, Simioni P, Scarano L, Girolami B. Venous and arterial thrombophilia. *Haematologica* 1997;82: 96-100.
 20. Girolami A, Zanon E, Tormene D, Girolami B. It is not sure whether the nt 20210 G to A prothrombin polymorphism represents a cause of familiar venous thrombophilia. *Blood Coag Fibrinol* 1999;10:399-401.
 21. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, Bauer KA. Variability of thrombosis among homozygous sibling with resistance to activated protein C due to an Arg/Glu mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994;331:1559-62.
 22. Patrassi GM, Dal Bo Zanon R, Boscaro M, Martinelli S, Girolami A. Further Studies on the hypercoagulable state of patients with Cushing's syndrome. *Thromb Haemost* 1985;54:518-20.
 23. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1158-1133.
 24. Rosendaal FR, Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
 25. Simioni P, Girolami A, Prandoni P. Low rate of venous thromboembolism in asymptomatic relatives of probands with factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999;130:538.
 26. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with Arg506Æ Gln mutation in the gene for factor V (Factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
 27. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
 28. Simioni P, Scudeller A, Girolami A. Factor V Leiden and thrombophilia. *N Engl J Med* 1995;332:1382.
 29. Simioni P, Scudeller A, Radossi P, Gavasso S, Girolami B, Tormene D, et al. "Pseudo homozygous" activated protein C resistance due to a double heterozygous factor V defects (factor V Leiden mutation and type I quantitative factor V defect) associated with thrombosis: report of two cases belonging to two unrelated kindred. *Thromb Haemost* 1996;75:42-6.